



Original

Comparación de 2 estrategias de derivación en el diagnóstico de la espondiloartritis axial en España. Estudio RADAR

Xavier Juanola^a, José Luis Fernández-Sueiro^b, Juan Carlos Torre-Alonso^c, Roberto Miguélez^d, Santiago Muñoz-Fernández^e, Javier Ballina^f, Carlos González^g, Berta Juliá^h, Luis Cea-Calvo^{h,*} y Eduardo Collantesⁱ

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, Barcelona, España

^b Servicio de Reumatología, INIBIC, Complejo Hospitalario Universitario La Coruña, La Coruña, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital Monte Naranco, Oviedo, España

^d Servicio de Reumatología, Hospital General de Móstoles, Madrid, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, España

^f Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^g Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^h Medical Affairs, Merck Sharp & Dohme de España, Madrid, España

ⁱ Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Reina Sofía/Intituto Maimónides de Investigación Biomedica de Córdoba/Universidad de Córdoba, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de noviembre de 2012

Aceptado el 11 de febrero de 2013

On-line el 2 de junio de 2013

Palabras clave:

Dolor lumbar
Espondiloartropatías
Espondilitis anquilosante
Derivación

R E S U M E N

Objetivos: Mejorar la derivación de pacientes con dolor lumbar a reumatología podría acelerar el diagnóstico de la espondiloartritis axial. El estudio RADAR comparó 2 estrategias de derivación de pacientes con dolor lumbar crónico (> 3 meses) de inicio antes de los 45 años desde atención primaria a reumatología con respecto al diagnóstico de espondiloartritis axial.

Pacientes y métodos: Se asignó una estrategia a cada centro de salud para derivar a sus pacientes: (a) estrategia 1, si cumplían uno de los siguientes 3 criterios: dolor lumbar inflamatorio, HLA-B27 positivo o sacroilitis en prueba de imagen; (b) estrategia 2, si cumplían 2 de 6: dolor lumbar inflamatorio, HLA-B27 positivo, sacroilitis en prueba de imagen, historia familiar de espondiloartritis axial, manifestaciones extraarticulares y buena respuesta a antiinflamatorios no esteroideos. El reumatólogo estableció el diagnóstico final.

Resultados: Ochenta y ocho pacientes (edad 36,8 años [DE 8,7]; 55,7% mujeres y 44,3% hombres) en España fueron derivados, 60 usando la estrategia 1 y 28 la estrategia 2. El diagnóstico de espondiloartritis axial definitiva se realizó en el 25,4% de los pacientes en la estrategia 1 y en el 28,6% en la estrategia 2 (p = NS). El dolor lumbar inflamatorio fue el criterio de derivación más utilizado y la concordancia entre médico de atención primaria y reumatólogo fue del 75%.

Conclusiones: Una estrategia de derivación sencilla, basada en uno de 3 criterios, fue igual de eficaz que una estrategia basada en 2 de 6 criterios para el diagnóstico de espondiloartritis axial. El dolor lumbar inflamatorio fue el criterio más utilizado para la derivación

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Comparison of 2 referral strategies for the diagnosis of axial spondyloarthritis in Spain. The RADAR study

A B S T R A C T

Keywords:

Inflammatory back pain
Spondyloarthritis
Ankylosing spondylitis
Referral

Objectives: Improving referral of patients with back pain to rheumatologists could accelerate the diagnosis of axial spondyloarthritis. The RADAR study compared two strategies in the referral of patients with chronic back pain (> 3 months) with an onset before the age of 45 years from primary care centers to rheumatology departments, in relation to the diagnosis of axial spondyloarthritis.

Patients and methods: Each primary care center was assigned a referral strategy for its patients: (a) strategy 1, patients who had one of the 3 following criteria: inflammatory back pain, HLA-B27 positivity or sacroiliitis in imaging; or (b) strategy 2, patients who had 2 of the following 6: inflammatory back

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luis.cea@merck.com (L. Cea-Calvo).

pain, HLA-B27 positivity, sacroiliitis in imaging, family history of axial spondyloarthritis, extra-articular manifestations or good response to nonsteroidal antiinflammatory drugs. The rheumatologist established the final diagnosis.

Results: Eighty-eight Spanish patients (mean age 36.8 years [SD 8.7], 55.7% females and 44.3% males) were referred for evaluation, 60 patients under strategy 1 and 28 under strategy 2. A definitive diagnosis of axial spondyloarthritis was established in 25.4% with strategy 1 and in 28.6% with strategy 2 ($p = \text{NS}$). Inflammatory back pain was the criterion most commonly used for referral, and the agreement rate between the primary care physician and rheumatologist was 75%.

Conclusions: A simple referral strategy based on one of three criteria proved as effective as a strategy based on two of 6 criteria in diagnosing axial spondyloarthritis. Inflammatory back pain was the criterion most commonly used for patient referral

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La espondiloartritis axial es una enfermedad inflamatoria que afecta principalmente a la columna vertebral, y tiene una prevalencia a nivel mundial del 0,5–1% incluidos los estadios más precoces^{1,2}. La expresión más paradigmática de la enfermedad es la espondilitis anquilosante (EA). Si bien en sus fases iniciales puede afectar predominantemente a las articulaciones sacroiliacas, el avance de la enfermedad produce afectación vertebral a todos los niveles^{1,3,4}.

Es un hecho conocido que la espondiloartritis axial comienza en general insidiosamente a edad temprana (antes de los 40 años) con dolor lumbar crónico y que suele pasar entre 7 y 9 años desde el inicio de los síntomas hasta que se establece un diagnóstico etiológico correcto^{5,6}. En nuestro país, el estudio REGISPONER mostró que el diagnóstico de EA se hacía con un retraso medio de 8 años desde el comienzo de los síntomas⁷. Este retraso en el diagnóstico conlleva también retraso en instaurar el tratamiento más adecuado para cada paciente, y las consecuencias adversas de la enfermedad no tratada pueden disminuir la calidad de vida del paciente, provocar bajas laborales prolongadas y aumentar la carga económica de la enfermedad⁸.

La espondiloartritis axial y la EA pueden diagnosticarse aplicando una serie de criterios clínicos, analíticos y radiológicos accesibles en las consultas de reumatología^{1,9} y, por tanto, la derivación precoz de los pacientes con sintomatología axial a consultas de reumatología puede disminuir el tiempo de retraso en el diagnóstico y permitir un correcto tratamiento del paciente en fase más temprana¹⁰.

El objetivo del estudio *Recognizing And Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably* (RADAR) fue determinar si una estrategia de derivación más sencilla de pacientes con dolor lumbar crónico a consultas de reumatología era similar a una estrategia más estricta para identificar a pacientes con diagnóstico final de espondiloartritis axial¹¹. En este trabajo comunicamos los resultados de la muestra de pacientes incluida en España

Métodos

El estudio RADAR es un estudio multicéntrico y multinacional en el que pacientes jóvenes con lumbalgia crónica fueron distribuidos en forma aleatorizada a una de 2 estrategias de estudio. El objetivo primario del estudio fue comparar 2 estrategias de derivación de pacientes con dolor lumbar crónico desde consultas de atención primaria a consultas de reumatología con respecto al diagnóstico final de espondiloartritis axial¹¹. Otros objetivos fueron valorar la rentabilidad de cada criterio, explorar qué criterios de derivación mostraron la mayor rentabilidad para el diagnóstico de espondiloartritis axial, valorar en función de qué criterios los pacientes fueron derivados, y la concordancia entre médico de atención primaria y reumatólogo en la presencia de cada criterio.

Para ello, centros de excelencia en reumatología de 16 países (8 centros en España) establecieron redes de trabajo con centros

de atención primaria para la derivación y el diagnóstico de pacientes con dolor lumbar potencialmente afectados de espondiloartritis axial. Los centros incluyeron a pacientes con las siguientes características: 1) dolor lumbar crónico (de más de 3 meses de duración) de origen desconocido, 2) edad al comienzo del dolor < 45 años, y 3) sin diagnóstico previo de espondiloartritis axial o EA¹⁰. A cada centro se le asignó, mediante una aleatorización por centros con ratio 1:1, una estrategia de derivación de estos pacientes a consultas de reumatología, de manera que cada centro de salud derivó a todos sus pacientes según una única estrategia. Los centros asignados a la estrategia 1 derivaron a los pacientes si cumplían uno de los siguientes 3 criterios: dolor lumbar inflamatorio, HLA-B27 positivo o sacroilitis en prueba de imagen. Los centros asignados a la estrategia 2 derivaron a los pacientes si cumplían 2 de los siguientes 6 criterios: dolor lumbar inflamatorio, HLA-B27 positivo, sacroilitis en prueba de imagen, historia familiar de espondiloartritis axial, manifestaciones extraarticulares y buena respuesta del dolor lumbar a antiinflamatorios no esteroideos.

El reumatólogo estableció el diagnóstico final de los pacientes derivados tras realizar las pruebas complementarias que consideró pertinentes, y este fue el diagnóstico del paciente considerado como final. Con el diagnóstico final, los pacientes fueron clasificados como espondiloartritis axial definitiva (radiográfica o no radiográfica), espondiloartritis axial posible (casos con sospecha pero sin diagnóstico definitivo) o espondiloartritis axial descartada.

En el estudio se incluyeron un total de 1.072 pacientes, de los cuales 1.049 completaron el estudio¹¹. En España se incluyeron 88 pacientes, de los cuales 87 completaron el estudio y son los que se incluyen en este artículo

El análisis primario del estudio comparó la proporción de pacientes con diagnóstico final de espondiloartritis axial definitiva en ambas estrategias de derivación. Para el análisis primario se utilizó un test binomial sobre la diferencia en el porcentaje de pacientes con diagnóstico final de espondiloartritis axial. La concordancia entre el médico de atención primaria y el reumatólogo sobre la presencia de cada criterio de forma individual se evaluó mediante el porcentaje de pacientes derivados con un determinado criterio positivo según el médico de atención primaria en los que el reumatólogo coincidió en la positividad del criterio.

Resultados

Características de los pacientes incluidos

En España se incluyeron 88 pacientes (60 pacientes se derivaron con la estrategia 1 y 28 con la estrategia 2), de los cuales 87 completaron el estudio (un paciente de la estrategia 1 se perdió en el seguimiento). La edad media de los pacientes fue 36,8 años (DE 8,7), el 55,7% fueron mujeres y el 44,3% hombres. No se observaron diferencias demográficas en los pacientes asignados a las 2 estrategias de derivación (tabla 1).

Tabla 1
Características basales de los pacientes

	Estrategia 1 (n = 60)	Estrategia 2 (n = 28)
Edad media, años (DE)	37,5 (8,5)	35,3 (9,1)
Porcentaje de varones y mujeres (%)	43/57	46/54
Raza caucásica (%)	98,3	92,9
PCR, media (DE) (mg/dl)	5,7 (10,1)	5,2 (12,4)
VSG, media (DE) (mm/h)	11,4 (10,9)	12,1 (15,1)
BASMI, media (DE)	1,5 (0,7)	1,6 (1,0)
BASFI, media (DE)	2,3 (2,2)	1,9 (1,5)
BASDAI, media (DE)	3,1 (2,4)	3,6 (2,8)

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; DE: desviación estándar; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Tabla 2
Diagnóstico final de los pacientes en cada estrategia de derivación (p = NS para todas las comparaciones)

	Estrategia 1 (n = 60)	Estrategia 2 (n = 28)
<i>Espondiloartritis axial definitiva</i>	15 (25,4%)	8 (28,6%)
Radiográfica (espondilitis anquilosante)	6 (10,2%)	6 (21,4%)
No radiográfica	9 (15,3%)	2 (7,1%)
<i>Espondiloartritis axial posible</i>	3 (5,1%)	2 (7,1%)
<i>Descartada espondiloartritis axial</i>	41 (69,5%)	18 (64,3%)

Un paciente en la estrategia 1 no evaluable.

Objetivo primario. Diagnóstico de espondiloartritis axial

No se observaron diferencias en los diagnósticos finales emitidos por los reumatólogos entre ambas estrategias. El diagnóstico de espondiloartritis axial definitiva se realizó en el 25,4% (n = 15) de los pacientes de la estrategia 1 y en el 28,6% (n = 8) de la estrategia 2 (p = NS). Tampoco hubo diferencias en el porcentaje de pacientes en el que la espondiloartritis axial se consideró como descartada. El diagnóstico final de los pacientes se muestra en la [tabla 2](#).

Criterios utilizados para la derivación de los pacientes y rentabilidad de los mismos

El dolor lumbar inflamatorio fue el criterio más utilizado para derivar al paciente (100% de los pacientes en ambas estrategias). En la estrategia 2 también se utilizaron la respuesta a antiinflamatorios no esteroideos en 18 pacientes (64,3%), mientras que el resto

Tabla 3
Criterios utilizados por el médico de atención primaria para la derivación, y concordancia^a con el reumatólogo en la presencia de cada criterio

	Criterios utilizados por el médico de atención primaria			Concordancia con el reumatólogo en la presencia de cada criterio		
	Estrategia 1 (n = 60), n (%)	Estrategia 2 (n = 28), n (%)	Total (n = 88), n (%)	Estrategia 1, n (%)	Estrategia 2, n (%)	Total, n (%)
Dolor lumbar inflamatorio	60 (100)	28 (100)	88 (100)	41 (75,9)	19 (73,1)	60 (75,0)
Sacroilitis en prueba de imagen	5 (8,3)	5 (17,9)	10 (11,4)	1 (20)	1 (20)	2 (20)
HLA-B27+	7 (11,7)	3 (10,7)	10 (11,4)	6 (85,7)	3 (100)	9 (90)
Manifestaciones extraarticulares	-	5 (17,9)	-	-	3 (60)	3 (60)
Historia familiar	-	2 (7,1)	-	-	2 (100)	2 (100)
Buena respuesta a AINE	-	18 (64,3)	-	-	9 (60)	9 (60)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; HLA: antígeno leucocitario humano.

^a La concordancia con el reumatólogo es el porcentaje de aquellos sujetos derivados con un determinado criterio como positivo para el médico de atención primaria y que fueron también positivos de acuerdo a la valoración del reumatólogo. Solamente están incluidos los pacientes en los que se hicieron evaluaciones por parte de ambos y no tienen datos perdidos.

Tabla 4
Valores predictivos, sensibilidad y especificidad de cada criterio individual de derivación

	VPP ^a , %	VPN ^b , %	Sensibilidad ^c , %	Especificidad ^d , %
Dolor lumbar inflamatorio	32,1	72,2	78,3	25,5
Sacroilitis en prueba de imagen	-	87,7	65,2	-
HLA-B27+	54,5	80,8	54,5	80,8
Manifestaciones extraarticulares	83,3	82,4	45,5	96,6
Historia familiar	70,0	78,6	31,8	94,8
Buena respuesta a AINE	43,6	84,8	77,3	56,0

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; HLA: antígeno leucocitario humano; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

^a Porcentaje de pacientes evaluados como positivos para el criterio que fueron diagnosticados con espondiloartritis axial definitiva.

^b Porcentaje de pacientes evaluados como negativos para el criterio que no fueron diagnosticados con espondiloartritis axial definitiva.

^c Porcentaje de pacientes diagnosticados de espondiloartritis axial definitiva en los que el criterio había sido evaluado como positivo.

^d Porcentaje de pacientes no diagnosticados de espondiloartritis axial definitiva en los que el criterio había sido evaluado como negativo.

de criterios se utilizaron muy poco ([tabla 3](#)). En el dolor lumbar inflamatorio (n = 88), la concordancia del reumatólogo en la presencia de dolor lumbar inflamatorio fue del 75%. La concordancia fue también elevada para la presencia de HLA-B27 positivo (90%), pero fue baja para la presencia de sacroilitis en las técnicas de imagen (20%) aunque fueron criterios poco utilizados por el médico de atención primaria ([tabla 3](#)). Los criterios de derivación con mayor sensibilidad fueron el dolor lumbar inflamatorio (78,3%) y la buena respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (77,3%), mientras que todos tuvieron un valor predictivo negativo elevado, en especial la sacroilitis y la buena respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos ([tabla 4](#)).

Discusión

El análisis de los pacientes incluidos en España en el estudio RADAR muestra que ambas estrategias de derivación condujeron a un porcentaje similar de diagnósticos de espondiloartritis axial definitiva (25,4 y 28,6% respectivamente). La estrategia de derivación más sencilla (uno de 3 criterios) tuvo pues una eficacia similar a la estrategia más compleja (2 de 6 criterios) para el diagnóstico de esta patología.

Los datos de la muestra incluida en España fueron acordes con los datos del estudio global, en el que se incluyeron 1.072 pacientes, y que mostró un porcentaje de diagnóstico de espondiloartritis axial definitiva de 37,8 y 35,6% respectivamente¹¹. El porcentaje de pacientes con diagnóstico de espondiloartritis axial definitiva en España respecto a la muestra global fue discretamente más bajo. Esto se debe a la inclusión, en algunos de los países participantes, de pacientes con mayor sintomatología y actividad (manifestado por parámetros como BASDAI, BASFI, BASMI, PCR y VSG más elevados) en los que el porcentaje con diagnóstico final de espondiloartritis axial definitiva fue más elevado. Los resultados también están en línea con un estudio reciente llevado a cabo en Alemania con 2 estrategias de derivación muy similares¹².

La aleatorización del estudio se realizó por centros (cada centro derivó a los pacientes según una única estrategia) y este es el motivo de la diferencia en el tamaño de la muestra de las 2 estrategias (60 y 28 pacientes respectivamente), ya que los centros asignados a la estrategia 2 reclutaron menos pacientes. En la muestra española, el dolor lumbar inflamatorio se utilizó como criterio de derivación en todos los pacientes, y la concordancia entre médico de atención primaria y reumatólogo fue relativamente elevada (75%). Este fue también el principal criterio de derivación en la muestra global. En los pacientes de España, la sacroilitis y otros criterios de derivación se utilizaron en pocas ocasiones. Además, la concordancia observada para el diagnóstico de sacroilitis en las pruebas de imagen fue particularmente baja en la muestra española (20%), con respecto a la muestra global (64,2%). Esto, junto con la baja disponibilidad de HLA-B27 en consultas de atención primaria, sugiere que el dolor lumbar de características inflamatorias debe ser el criterio principal de derivación de pacientes a reumatología para un diagnóstico precoz. La elevada sensibilidad y valor predictivo negativo del dolor lumbar inflamatorio en el estudio, requisitos importantes para que una prueba sea útil para el cribado de pacientes, junto al hecho de que es una evaluación meramente clínica, apoyan su utilidad como criterio de sospecha y derivación.

En la actualidad suelen pasar entre 7 y 9 años desde el inicio de los síntomas hasta que se establece un diagnóstico de EA⁵⁻⁷, pero en las fases precoces, incluso sin lesión en la radiografía convencional, la carga que supone la enfermedad para el paciente es similar en cuanto a sintomatología y limitaciones¹³. Varios estudios realizados en España han mostrado que la puesta en marcha de protocolos de atención ante la sospecha de espondiloartritis mejora el diagnóstico precoz de esta patología^{14,15}. Es de especial interés resaltar que en los estudios en los que se busca activamente la enfermedad siempre se encuentra un porcentaje importante de pacientes con dolor lumbar que tienen espondiloartritis axial y no se les había identificado previamente, de ahí la importancia de una correcta interpretación del dolor lumbar inflamatorio. Al respecto, el grupo *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) y el *European Spondyloarthropathy Study Group* (ESSG) emitieron definiciones sencillas de lumbalgia inflamatoria basadas en el comienzo antes de los 40 años (45 según el ESSG), la mejoría con el ejercicio y la ausencia de mejoría con el reposo, el comienzo insidioso y la presencia de dolor por la noche^{16,17}. En el estudio RADAR se utilizó como punto de corte el inicio antes de los 45 años, que probablemente puede ayudar a la detección de la enfermedad en pacientes con formas de comienzo más tardías.

La principal limitación del estudio es que, al tratarse del análisis de un grupo reducido de pacientes (los reclutados en España), la potencia estadística es insuficiente para sacar conclusiones firmes. Por este motivo, se presentan los datos con fin meramente descriptivo. El interés principal es mostrar la situación en nuestro medio. El hecho de que de 88 pacientes incluidos en el estudio en España algo más de la cuarta parte (23 pacientes) fuesen diagnosticados de espondiloartritis axial definitiva por el reumatólogo sugiere que debe hacerse una labor formativa más intensa para la sospecha de

esta entidad a nivel de atención primaria, y que se debe mejorar la derivación de estos pacientes a reumatología para un diagnóstico y tratamiento tempranos.

En resumen, el análisis de los pacientes de España del estudio RADAR está en línea con los resultados en la población global del estudio y muestra que, en pacientes con dolor lumbar crónico, una estrategia sencilla de derivación a reumatología basada principalmente en la presencia de lumbalgia inflamatoria resulta igual de eficaz que una estrategia más conservadora (2 de 6 criterios) para el diagnóstico de espondiloartritis axial. Además, la concordancia en el diagnóstico de lumbalgia inflamatoria entre el médico de atención primaria y el reumatólogo fue razonablemente buena. Aplicar un protocolo de derivación sencillo, basado en la identificación de la lumbalgia inflamatoria, puede acelerar el diagnóstico de estos pacientes y la instauración del tratamiento más adecuado, disminuyendo así la carga que la espondiloartritis axial supone en la actualidad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Berta Juliá y Luis Cea-Calvo son empleados a tiempo completo en Merck Sharp & Dohme de España. El resto de los autores recibieron una compensación económica por la participación en el estudio. El Dr. Eduardo Collantes es miembro del *Advisory Board* de Pfizer, y ha recibido una beca de Merck Sharp & Dohme.

Agradecimientos

El estudio *Recognizing And Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably* (RADAR) fue financiado por Schering-Plough (en la actualidad Merck & Co, Whitehouse Station, New Jersey, EE. UU.). En el estudio participaron investigadores de 16 países. Agradecemos a los coordinadores su consentimiento para la publicación de los datos locales.

El Dr. Jose Luis Fernández-Sueiro falleció en el periodo en el que este manuscrito se encontraba en revisión. Queremos reconocer su labor en este estudio y manuscrito de forma especial, así como mostrar el más profundo agradecimiento por todas sus enseñanzas.

Bibliografía

- Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41:58–67.
- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58:15–25.
- Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a family and population study. *Br J Rheumatol.* 1983;22 Suppl 2:18–9.

4. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. *Ann Rheum Dis.* 1985;44:359–67.
5. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23:61–6.
6. Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Dursun H. Diagnosis delay in patients with ankylosing spondylitis: possible reasons and proposals for new diagnostic criteria. *Clin Rheumatol.* 2008;27:457–62.
7. Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernández-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1309–15.
8. Van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:663–76.
9. Baraliakos X, Braun J. Spondyloarthritides. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25:825–42.
10. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:659–63.
11. Sieper J, Srinivasan S, Zamani O, Mielants H, Choquette D, Pavelka K, et al. Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognizing and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study. *Ann Rheum Dis.* 2012, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201777>.
12. Poddubnyy D, Vahldiek J, Spiller I, Buss B, Listing J, Rudwaleit M, et al. Evaluation of 2 screening strategies for early identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care. *J Rheumatol.* 2011;38:2452–60.
13. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:1–44.
14. Muñoz-Fernández S, de Miguel E, Cobo-Ibáñez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MA, et al. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:498–503.
15. Muñoz-Fernández S, Carmona L, Collantes E, Mulero J, García-Yébenes MJ, de Miguel E, et al. A model for the development and implementation of a national plan for the optimal management of early spondyloarthritis: the Esperanza Program. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:827–30.
16. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:784–8.
17. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218–27.