

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

CAPÍTULO 14: Recomendaciones argentinas para el manejo de pacientes adultos con espondiloartritis axial

CHAPTER 14: Argentine recommendations for the management of adult patients with axial spondyloarthritis

María Victoria Martire¹, Mariana Benegas², Carla Airoidi³, Natalia Zamora⁴, Enrique Soriano⁵, Gustavo Citera⁶, Emilce Schneeberger⁶

En nombre del Grupo de Estudio de Espondiloartritis Axial y Artritis Reactiva de la Sociedad Argentina de Reumatología (GESAR EspAax-ARe)

¹ Hospital San Roque de Gonnet, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Sanatorio Méndez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Hospital Provincial de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina

⁴ HIGA San José de Pergamino, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁵ Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁶ Instituto de Rehabilitación Psicosfísica (IREP), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: espondiloartritis axial; recomendaciones.

Key words: axial spondyloarthritis; recommendations.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (121-146)

INTRODUCCIÓN

La espondiloartritis axial (EspAax) es una enfermedad crónica inflamatoria que incluye a la espondiloartritis radiográfica (EspAax-r) (anteriormente conocida como espondilitis anquilosante [EA]) y a la espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr). Los pacientes con EspAax-nr pueden tener compromiso inflamatorio espinal detectado por resonancia magnética (RM) pero, a diferencia de los pacientes con EA, no tienen evidencia de daño estructural radiográfico suficiente para cumplir los criterios de New York modificados¹⁻³. Ambos fenotipos generan un importante impacto en la calidad de vida, el estado global de salud y la

productividad laboral si no son tratados en forma oportuna y adecuada⁴⁻⁷.

Si bien existen guías de tratamiento para EspAax, como las de la American College of Rheumatology/Spondyloarthritis Research and Treatment Network (ACR/SPARTAN), de la Panamerican League of Associations of Rheumatology (PANLAR) y del Assessment in SpondyloArthritis International Society/European Alliance of Associations for Rheumatology (ASAS/EULAR), las diferencias clínicas y los diversos contextos socioeconómicos justifican el desarrollo de guías nacionales⁸⁻¹¹.

En los últimos años se logró un gran avance tanto en el conocimiento de la fisiopatología como en el desarrollo farmacológico para el

tratamiento de la EspAax, lo que nos permite tomar decisiones terapéuticas más dirigidas y personalizadas. Hasta el momento, no se han desarrollado guías de recomendaciones para el tratamiento de la EspAax en Argentina. Existe evidencia que muestra que uno de los factores más importantes para la adecuada implementación de las guías en países de bajos ingresos es el esfuerzo para adaptarlas desde la perspectiva de los proveedores de atención médica, por lo que consideramos de suma importancia el desarrollo de las mismas localmente¹².

El objetivo del Grupo de Estudio de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) de EspAax y Artritis Reactiva (GESAR EspAax-ARE) fue confeccionar recomendaciones para el manejo terapéutico de pacientes adultos con EspAax en nuestra población.

MÉTODOS

La metodología implementada para el desarrollo de estas guías consistió en usar de forma conjunta dos metodologías. Por un lado, el *Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) y el GRADE-ADOLPMENT¹³, cumpliendo con la lista de verificación de informes del *Appraisal of Guidelines, Research and Education* (AGREE) para garantizar la integridad y la transparencia de la presentación de los informes en las directrices prácticas, en un proceso dirigido por un experto en metodología GRADE (NZ).

En una primera etapa de estas recomendaciones se trabajó en forma conjunta con el grupo del *Pan American League of Rheumatology Associations* (PANLAR), el cual proporcionó la metodología de las preguntas que resultaron de interés para ambos grupos de expertos. En esta fase, se utilizó la metodología GRADE-ADOLPMENT, la cual es una iniciativa del grupo GRADE con el objetivo de adoptar o adaptar guías ya confeccionadas utilizando una guía fuente^{9,14}. Inicialmente, los miembros del panel de expertos del PANLAR definieron el alcance de las directrices, seleccionaron la fuente guía (ACR, *Spondylitis Association of America* [SAA] y *Spondyloarthritis Research and Treatment Network* [SPARTAN]) para el tratamiento de la EA y la EspAax-nr, y se conformaron las preguntas PICO (población, intervención, comparador, resultados/outcomes). Los metodólogos realizaron una revisión sistemática independiente de la literatura para actualizar la evidencia. La búsqueda se realizó

en las bases de datos Medline/PubMed, Cochrane Library, Embase y LILACS de ensayos controlados aleatorizados, ensayos no aleatorizados, estudios de cohortes, análisis *post hoc* y análisis agrupados publicados desde los inicios de cada base de datos hasta noviembre de 2021, y se revisaron resúmenes presentados en ACR, EULAR y PANLAR desde 2018 a 2021.

De las 35 preguntas PICO utilizadas para estas guías, 27 se desarrollaron por la metodología del PANLAR. Además, se incluyeron otras 8 preguntas PICO exclusivamente para las guías argentinas, que evaluó el grupo de metodología de la SAR conformado por tres participantes (DF, MVM, NZ) que realizaron la revisión sistemática de la literatura de estas nuevas preguntas PICO, la búsqueda bibliográfica, la selección de estudios, la extracción de datos y el análisis.

Para la evidencia relacionada con la eficacia y la seguridad, se emplearon tanto ensayos clínicos controlados aleatorizados como estudios observacionales (en los casos en que la evidencia proporcionada por los ensayos fuera insuficiente). La selección de títulos, resúmenes y de artículos completos la hicieron dos integrantes del equipo de manera independiente (DF, MVM), y un tercer revisor resolvió los conflictos de inclusión y exclusión (NZ).

La selección de los estudios se realizó con el *software* Rayyan¹⁵ y la extracción de datos para cada pregunta PICO con el *software* RevMan¹⁶. Los desenlaces continuos se analizaron con el método de inversa de varianza en el modelo de efectos aleatorizados reportados como media con un intervalo de confianza (IC) del 95% y desvío estándar (DE). Los dicotómicos se incluyeron y analizaron con el método Matel-Haenszel en el modelo de efectos aleatorizados reportados como riesgo de radios (RR) con un IC 95%.

Para la evaluación de la calidad y la formulación de reporte de evidencia se exportó cada carpeta creada en RevMan *software* en GRADE *software* para armar las tablas con el resumen de la evidencia. Los evaluadores independientes (NZ, DF, MVM) llevaron a cabo la valoración de calidad según los estándares de GRADE. En esta etapa, los conflictos se resolvieron por consenso. La evaluación para cada desenlace incluyó el análisis de: riesgo de sesgo, posibilidad de sesgo de publicación, inconsistencia, incongruencia en dirección de la evidencia e imprecisión¹⁷.

La metodología GRADE diferencia cuatro

niveles de calidad según el grado de confianza que se tiene acerca de la medida de efecto alcanzada luego de que el análisis de los estudios agrupados sea cercana o no al efecto real. Por este motivo, la calidad de la evidencia final de cada desenlace es alta, moderada, baja o muy baja. Se adjunta el diagrama de flujo considerando el PRISMA para el reporte de pasos de la revisión sistemática (Anexo 1)¹⁸.

Las recomendaciones se realizaron teniendo en cuenta el balance entre los beneficios de cada tratamiento, el daño que pueda ejercer y la calidad de la evidencia brindada. Una recomendación puede resultar a favor o en contra de la intervención y, a su vez, ser fuerte o débil. De acuerdo a GRADE, esta diferencia radica en que una recomendación es fuerte si la mayor parte de los votantes considera que los beneficios superan ampliamente a los daños o viceversa. En cambio, una recomendación débil puede presentar algo de incertidumbre entre beneficio y daño, o bien poseer calidad de evidencia baja o muy baja al momento de realizar la recomendación.

El panel de expertos, conformado por 23 reumatólogos (Anexo 2) con experiencia en esta enfermedad y participantes del grupo de estudio de EspAax de la SAR, recibió el reporte de la evidencia seleccionada de cada pregunta PICO. El proceso de votación fue anónimo y si durante la

misma no se alcanzaba un consenso de acuerdo $\geq 70\%$ en primera instancia, los miembros debatían antes de votar nuevamente hasta dos veces con el fin de alcanzar el acuerdo preestablecido. Si finalmente no se llegaba a un acuerdo, no se generaban recomendaciones sobre esa pregunta. Para la elaboración de estas recomendaciones se empleó la plataforma de Zoom software¹⁹.

Además de las recomendaciones, se generaron consideraciones generales para el manejo de la EspAax, que consistieron en nueve premisas elaboradas por el equipo de metodología, votadas de manera anónima por los expertos, y se calculó el porcentaje de votos a favor para cada una de ellas.

RESULTADOS

Las preguntas PICO, el resumen de la evidencia y las tablas con la extracción de los datos de los estudios incluidos se presentan en el Suplemento de estas guías.

A continuación, se enumeran las consideraciones generales para el manejo de pacientes con EspAax (Tabla 1) y las recomendaciones de tratamiento que se obtuvieron de la votación del grupo de expertos sobre la base de la evidencia científica y la experiencia (Tabla 2). En la Figura se muestra el algoritmo propuesto para el tratamiento de pacientes adultos con EspAax en base a las recomendaciones.

Tabla 1: Consideraciones generales para el manejo de pacientes con EspAax.

Consideraciones generales	Grado de acuerdo entre expertos (%)
1. El diagnóstico de EspAax debe realizarlo o confirmarlo un médico reumatólogo	100
2. Para las decisiones terapéuticas en la práctica diaria se recomienda considerar a la EspAax-nr y a la EspAax-r como una misma entidad ya que hasta el momento no requieren consideraciones diferentes	89,5
3. El manejo terapéutico de los pacientes con EspAax debe realizarlo un médico reumatólogo	100
4. Las decisiones terapéuticas de la EspAax deben ser compartidas entre el médico y el paciente	100
5. El manejo terapéutico de pacientes con EspAax debe basarse tanto en el tratamiento no farmacológico (ejercicios/rehabilitación/fisioterapia) como en el farmacológico	100
6. Las comorbilidades asociadas a la EspAax (dislipemia, obesidad, diabetes, hipertensión, fibromialgia, depresión, ansiedad, osteoporosis, entre otras) deben ser monitoreadas	100
7. En la elección del tratamiento farmacológico se debe considerar la presencia de manifestaciones extra musculoesqueléticas como UAA, EII y psoriasis, y deben manejarse de manera conjunta con las especialidades afines	100
8. Se deben recomendar cambios en el estilo de vida como alimentación saludable, actividad física y cese tabáquico a todos los pacientes con EspAax	100
9. Se recomienda tomar las medidas necesarias para evitar infecciones, como la solicitud de serologías (como hepatitis B, hepatitis C, VIH, pruebas serológicas para sífilis, serologías para Chagas), PPD, radiografía de tórax y vacunación según guías locales, teniendo en cuenta el mecanismo de acción y potenciales riesgos del fármaco indicado para el tratamiento de EspAax	100

*EspAax: espondiloartritis axial; nr: no radiográfica; EA: espondilitis anquilosante; UAA: uveítis anterior aguda; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; PPD: derivado proteico purificado.

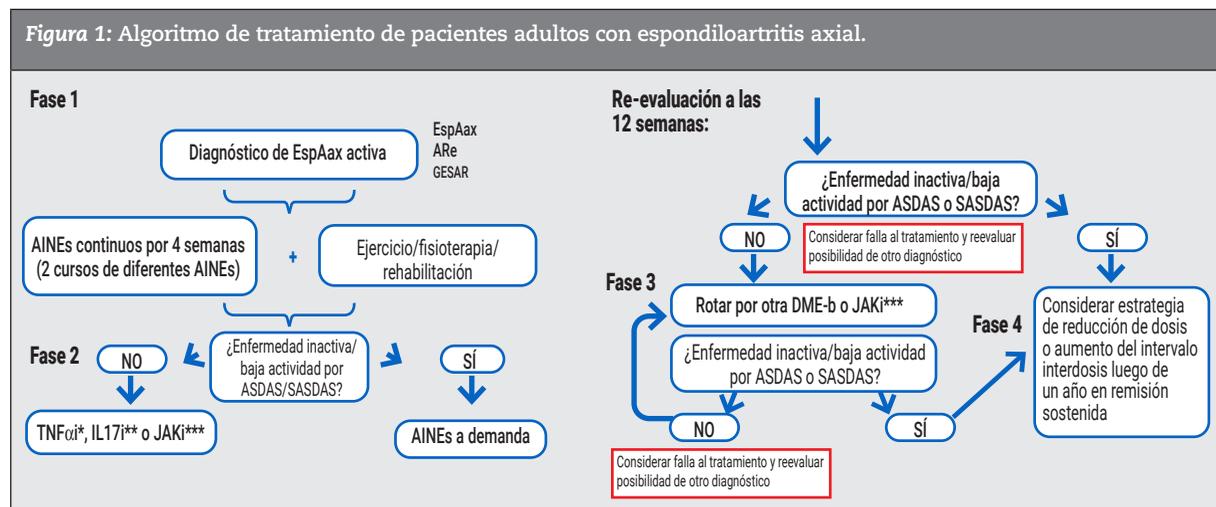
Tabla 2: Recomendaciones argentinas para el tratamiento de pacientes adultos con EspAax.

Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de recomendación	Grado de acuerdo (%)
I. Tratamiento farmacológico de primera línea			
1. En pacientes con EspAax activa se recomienda utilizar AINEs continuos como tratamiento farmacológico de primera línea	Baja/moderada	Fuerte a favor	93
2. En caso de enfermedad crónica no activa se recomienda evitar el uso continuo de AINEs para minimizar los eventos adversos	Baja/moderada	Fuerte a favor	100
3. No se recomienda el uso de un AINE por sobre otro en el tratamiento de la EspAax	Baja/moderada	Fuerte a favor	94
II. Tratamiento farmacológico de segunda línea			
4. En pacientes con EspAax activa, a pesar del uso de AINEs (al menos dos AINEs en dosis plenas toleradas, durante un período total de 4 semanas) y tratamiento no farmacológico, se recomienda usar TNFi*, IL-17i** o JAKi*** como tratamiento de segunda línea. <i>* Es de preferencia este mecanismo de acción en pacientes con UAA y/o EII que requieran tratamiento biológico (ver recomendaciones 15 y 16). **Es de preferencia este mecanismo de acción en pacientes con psoriasis cutánea significativa. ***No se consideran drogas de primera elección en pacientes ≥65 años, tabaquistas actuales o pasados, con historia de enfermedad aterosclerótica u otros factores de riesgo CV, factores de riesgo para eventos tromboembólicos y/o con factores de riesgo para malignidades</i>	Alta/moderada	Fuerte a favor	TNFi (100) IL-17i (100) JAKi (71)
5. No se recomienda un TNFi por sobre otro para el tratamiento de la EspAax	Baja/moderada	Fuerte a favor	100
6. Considerando el perfil de seguridad se prefiere el tratamiento con TNFi o IL-17i por sobre un JAKi	Muy baja	Débil a favor	94
7. Podría considerarse el uso de bifosfonatos en caso que el paciente con EspAax esté activo durante el período de espera de DME-b o DME-sd	Baja/moderada	Débil a favor	81
8. No se recomienda el uso de DME-c en combinación con tratamiento con DME-b o DME-sd para el manejo del compromiso axial en EspAax	Baja/moderada	Fuerte a favor	76
9. En pacientes con EspAax con falla a un primer TNFi se prefiere cambiar por otro agente con un mecanismo de acción diferente	Muy baja	Débil a favor	82
10. No se recomienda el uso de abatacept, ustekinumab, rituximab, IL-23i, IL-6i ni apremilast para el tratamiento de EspAax	Baja/alta	Fuerte a favor	≥93%
11. Se recomienda considerar como equivalentes el uso de biosimilares y originales en EspAax	Moderada	Fuerte a favor	76
12. En pacientes en remisión sostenida por al menos un año puede considerarse iniciar, en forma progresiva, descenso de la dosis o aumento del intervalo interdosis del DME-b	Baja	Fuerte a favor	100
13. No se recomiendan los glucocorticoides sistémicos para el manejo de la EspAax	Muy baja/moderada	Fuerte a favor	93
14. Podrían considerarse las infiltraciones con corticoides a nivel de las articulaciones periféricas, sacroilíacas y sitios de entesitis para controlar los síntomas de la enfermedad, siempre y cuando se disponga de un centro con experiencia, y preferentemente realizadas bajo el control de estudios por imágenes en caso de ciertas entesitis de Aquiles y de articulación sacroilíaca	Muy baja	Débil a favor	93
III. EspAax asociada a uveítis anterior aguda y enfermedad inflamatoria intestinal			
15. Se recomienda el uso de TNFi monoclonales en pacientes con UAA	Muy baja	Fuerte a favor	100
16. Se recomienda el uso de TNFi monoclonales* en pacientes con EII <i>*En pacientes con EspAax y EII con contraindicación a TNFi monoclonales puede considerarse el tratamiento con inhibidores de JAKi (tofacitinib para CU, upadacitinib para CU y EC)</i>	Muy baja	Fuerte a favor	100
IV. Tratamiento no farmacológico			
17. En adultos con EspAax se recomienda realizar ejercicio, actividad física y/o rehabilitación	Baja/moderada	Fuerte a favor	81

Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de recomendación	Grado de acuerdo (%)
18. Se recomiendan los ejercicios acuáticos por sobre los terrestres en pacientes con EspAax	Moderada/alta	Débil a favor	81
19. No se recomienda el uso de quiropraxia en pacientes con EspAax	Muy baja	Fuerte a favor	93
V. Estrategias para el monitoreo de la actividad de la enfermedad y progresión del daño radiográfico			
20. Se recomienda aplicar la estrategia de "tratamiento al objetivo" (treat-to-target/T2T)	Baja	Fuerte a favor	87
21. Se recomienda utilizar índices compuestos como ASDAS o SASDAS para monitorear la actividad de la enfermedad	Muy baja	Fuerte a favor	100
22. Se recomienda utilizar PCR y ERS para monitorear la actividad de la enfermedad	Muy baja	Fuerte a favor	100
23. No se recomienda realizar resonancia magnética* de columna vertebral y/o articulaciones sacroilíacas para monitorear la actividad de la enfermedad y/o evaluar la respuesta al tratamiento. *Considerar su uso en caso de sospecha de posible diagnóstico diferencial frente a la falta de respuesta terapéutica	Moderada/baja	Fuerte a favor	100
24. No se recomienda el monitoreo sistemático de la progresión radiográfica en la práctica clínica	Muy baja	Fuerte a favor	97

*EspAax: espondiloartritis axial; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; TNFi: inhibidores del tumor necrosis factor; IL-17i: inhibidores de interleuquina 17; JAKi: inhibidores de la janus quinasa; CV: cardiovascular; DME: drogas modificadoras de la enfermedad; -b: biológicas; -sd: sintéticas dirigidas; UAA: uveítis anterior aguda; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; T2T: treat-to-target; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; SASDAS: Simplified Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; PCR: proteína C reactiva; ERS: eritrosedimentación.

Figura 1: Algoritmo de tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial.



* En caso de uveítis anterior aguda o enfermedad inflamatoria intestinal se aconseja utilizar TNFi monoclonal.

** IL-17i: mecanismo de acción de preferencia en caso de psoriasis importante.

*** Evitar en pacientes ≥ 65 años, tabaquistas actuales o pasados, con historia de enfermedad aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, con factores de riesgo para malignidades y/o con factores de riesgo para enfermedad tromboembólica.

EspAax: espondiloartritis axial; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IL-17i: inhibidor de IL-17; JAK: Janus quinasa; JAKi: inhibidor de JAK; TNFi: inhibidor del tumor necrosis factor; DME-b: droga modificadora de la enfermedad biológica.

En la fase 1 los pacientes con EspAax deben iniciar tratamiento con AINEs continuo y, según la respuesta al tratamiento, continuar con AINEs a demanda o pasar a fase 2. En esta fase aquellos pacientes que no alcancen el objetivo terapéutico preestablecido, deberán utilizar TNFi, IL-17i o JAKi. En la fase 3, en caso de falla a la indica-

ción de la fase 2, se prefiere rotar a otro mecanismo de acción. En la fase 4 aquellos pacientes que no alcancen la respuesta esperada, deberán cambiar de tratamiento con las mismas opciones de fase 3. Por otro lado, en aquellos pacientes que alcancen la remisión de la enfermedad por el Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

(ASDAS) o el *Simplified Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (SASDAS) por un período no menor a 12 meses, puede considerarse la optimización del tratamiento con DME-b mediante la reducción de la dosis o aumento de intervalo interdosis. En caso de falla terapéutica se sugiere, en todas las instancias, reevaluar el diagnóstico.

I. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE PRIMERA LÍNEA

RECOMENDACIÓN 1

En pacientes con espondiloartritis axial (EspAax) activa se recomienda usar antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (incluidos los COx2) como tratamiento farmacológico de primera línea, considerando los riesgos y beneficios, y siempre asociado al tratamiento no farmacológico (fuerza de recomendación: fuerte)

En el análisis de evidencia se incluyeron 6 estudios randomizados controlados (ERC), en los cuales se informa que los AINEs mejoran los síntomas de la EspAax (dolor, rigidez y *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI])²⁰⁻²⁵. Se identificó adicionalmente un metaanálisis de comparaciones indirectas de los diferentes AINEs con placebo que concluyó que todos son significativamente eficaces para reducir la severidad del dolor²⁶. Debido a la sustancial evidencia y la experiencia sobre su uso que avalan la recomendación de esta droga como primera línea, los AINEs son considerados por este grupo de expertos como la primera línea de tratamiento farmacológico de la EspAax.

RECOMENDACIÓN 2

En caso de enfermedad crónica no activa se recomienda evitar el uso continuo de AINEs para minimizar los eventos adversos (fuerza de recomendación: fuerte)

Con respecto al uso de AINEs en forma continua vs. a demanda, se evaluó la evidencia de 2 ERC. El primero es un estudio abierto con se-

guimiento a 2 años en pacientes con EA. No se observaron diferencias significativas en los resultados reportados por los pacientes, mientras que sí se encontró una disminución de la progresión radiográfica medida por *modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score* (mSASSS) a favor del grupo de tratamiento continuo. Con respecto a los eventos adversos, si bien la hipertensión, la dispepsia y el dolor abdominal fueron más comunes en el grupo de tratamiento continuo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. El ensayo multicéntrico ENRADAS, que comparó el tratamiento continuo con diclofenac vs. a demanda, no mostró diferencias significativas en el mSASSS²⁷⁻²⁸.

Debido a las inconsistencias en los resultados en la progresión radiográfica reportados en la literatura y teniendo en cuenta el perfil de seguridad de los AINEs, se recomienda el uso continuo solo en pacientes activos, mientras que en pacientes estables se recomienda el uso a demanda²⁹⁻³⁴.

RECOMENDACIÓN 3

No se recomienda el uso de un AINE por sobre otro en el tratamiento de la EspAax (fuerza de recomendación: fuerte)

Debido a la baja calidad de los estudios evaluados y a la escasa evidencia sobre la superioridad de un AINE sobre otro, este panel sugiere que no debería considerarse la recomendación de un AINE por sobre otro, y que la elección no se fundamenta en términos de eficacia, sino en función de la seguridad, tolerancia y preferencia del paciente³⁵⁻⁴⁶.

II. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE SEGUNDA LÍNEA

RECOMENDACIÓN 4

En pacientes con EspAax activa, a pesar del uso de AINEs (al menos dos AINEs en dosis plenas toleradas durante un período total de 4 semanas) y tratamiento no farmacológico se recomienda usar inhibidor del tumor necrosis factor (TNFi), inhibidor de la interleuquina 17 (IL-17i)**

o un inhibidor janus kinasa (JAKi)* como tratamiento de segunda línea (fuerza de recomendación: fuerte)**

* Es de preferencia este mecanismo de acción en pacientes con uveítis anterior aguda y/o enfermedad inflamatoria intestinal que requieran tratamiento biológico (ver recomendaciones 15 y 16)

** En aquellos pacientes con psoriasis con compromiso cutáneo significativo, se prefiere la indicación de un IL-17i

*** Los JAKi no se consideran drogas de primera elección en pacientes ≥ 65 años, tabaquistas actuales o pasados, con historia de enfermedad aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, factores de riesgo para eventos tromboembólicos y/o con factores de riesgo para malignidades

Para formular esta recomendación se consideraron datos de los diferentes ECR de cada uno de los TNFi, estudios de cohorte relevantes y/o estudios a largo plazo. Existe vasta y contundente evidencia respecto de los TNFi ya que presentan eficacia en la mayoría de los desenlaces, con un adecuado perfil de seguridad⁴⁷⁻⁷⁶. Los TNFi aprobados en Argentina son: adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol e infliximab.

De forma similar, hay evidencia categórica respecto de la eficacia de los IL-17i en pacientes con EspAax. Se incluyeron 12 ERC donde todos los desenlaces críticos fueron alcanzados en pacientes con este grupo de drogas respecto del placebo, con un perfil de seguridad apropiado. Los datos de bimekizumab, ixekizumab y secukinumab se sintetizaron en forma conjunta⁷⁷⁻⁸⁸. Al momento de la elaboración de estas guías solo se cuenta con la aprobación nacional de secukinumab e ixekizumab.

En las recomendaciones se aclara que la inhibición de la IL-17 es el mecanismo de acción de elección en caso que el compromiso cutáneo de la psoriasis sea importante. Esto se sustenta en los ensayos clínicos cabeza a cabeza en los que este tipo de moléculas mostraron mejorías del Psoriasis Area and Severity Index (PASI) mayores en comparación con TNFi en pacientes con artritis psoriásica (APs)⁸⁹⁻⁹⁰. Para el análisis de evidencia de los JAKi se incluyeron datos de tofacitinib, upadacitinib y filgotinib. Al momento de la confección de estas guías solo se cuenta con la aprobación nacional para el uso de tofacitinib y upadacitinib.

Con respecto a tofacitinib, el primer ERC incluyó 207 pacientes con espondilitis anquilosante (EA) activa. Esta droga demostró eficacia clínicamente significativa frente a placebo en la reducción de los síntomas y los criterios de respuesta ASAS 20 (80,8% vs. 41,2% para placebo, $p < 0,001$). También se reportó mejoría en las puntuaciones de la resonancia magnética (RM) del Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) de las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral con un buen perfil de seguridad⁹¹. En el segundo ERC, la tasa de respuesta ASAS 20 fue significativamente mayor con tofacitinib (56,4%) vs. placebo (29,4%; $p < 0,0001$), al igual que la tasa de respuesta ASAS 40 (40,6% con tofacitinib vs. 12,5% con placebo; $p < 0,0001$)⁹².

El análisis *post hoc* mostró que una mayor proporción de pacientes alcanzó cambios mínimamente importantes (CMI) en las puntuaciones del SPARCC para la articulación sacroilíaca y la columna vertebral con tofacitinib vs. placebo. Asimismo, los pacientes que alcanzaron los CMI mostraron una mayor respuesta clínica⁹³.

En un ensayo de upadacitinib, una mayor proporción de pacientes alcanzó una respuesta ASAS 40 en el grupo de upadacitinib vs. placebo a la semana 14 (52% vs. 26%; $p = 0,0003$)⁹⁴.

Un ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de filgotinib, mostró que el cambio medio del Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) desde el inicio hasta la semana 12 fue de -1,47 (desvío estándar [DE] 1,04) en el grupo filgotinib y de -0,57 (DE 0,82) en el grupo placebo; $p < 0,0001$ ⁹⁵.

Teniendo en cuenta estos datos de eficacia, el panel de expertos considera a los TNFi, IL-17i y JAKi como tratamiento de segunda línea, y para la elección de un fármaco por sobre otro deberán considerarse los datos de seguridad y la presencia de manifestaciones extra musculoesqueléticas, tal como se detalla en las próximas recomendaciones.

RECOMENDACIÓN 5

No se recomienda un TNFi por sobre otro para el tratamiento de la EspAax (fuerza de recomendación: fuerte)

La evidencia basada en un ERC abierto no mostró diferencias estadísticamente significativas para las respuestas ASAS 20 y 40, BASDAI y

Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) entre infliximab y etanercept en pacientes con EspAax activa⁹⁶. En concordancia con estos resultados, en otro ERC abierto que comparó adalimumab vs. etanercept tampoco se observaron diferencias significativas en ASDAS, ASAS 20 ni ASAS 40 a la semana 8⁹⁷.

Un estudio observacional, que comparó tanto la supervivencia como la respuesta clínica de etanercept vs. adalimumab, mostró que el 32,9% de los pacientes con adalimumab y el 18,4% con etanercept interrumpieron el tratamiento (Hazard Ratio [HR] 2,1, IC 95% 1,3-4,5; p=0,005), y a su vez no se hallaron diferencias significativas entre los pacientes en la media de ASDAS proteína C reactiva (PCR) luego de 2 años de seguimiento⁹⁸.

Existen algunas comparaciones indirectas, ya que se han realizado múltiples metaanálisis para comparar la eficacia de los diferentes TNFi en EspAax. Una revisión sistemática de la literatura de metaanálisis en red identificó que 7 estudios informaron que infliximab es el medicamento que tiene la mayor probabilidad de lograr eficacia clínica por ASAS 20 a las 12 y 24 semanas. Considerando solo a los productos biológicos de aplicación subcutánea, golimumab logró mayor probabilidad para lograr la respuesta ASAS 20 a las 12 semanas⁹⁹⁻¹⁰⁶.

El panel de expertos considera que, debido a la insuficiente evidencia y la amplia experiencia en el uso de estas drogas, ningún TNFi es superior a otro, y su elección deberá basarse en el acuerdo entre el médico reumatólogo y el paciente, así como en la presencia de manifestaciones extra musculoesqueléticas como uveítis o enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

A pesar de no haberse realizado una pregunta PICO específica, esta recomendación podría extrapolarse a los IL-17i ya que no existen estudios que comparen este tipo de drogas.

RECOMENDACIÓN 6

Considerando el perfil de seguridad se prefiere el tratamiento con TNFi o IL-17i por sobre un JAKi (fuerza de recomendación: débil)

Tofacitinib se asoció con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (CV) y malignidad en comparación con TNFi en pacientes con artritis reumatoide (AR) mayores de 50 años y con al

menos un factor de riesgo CV en el ensayo ORAL Surveillance¹⁰⁷. Hasta el momento estos efectos no se han reportado en pacientes con EspAax. Se necesitan realizar estudios de la vida real que permitan generar evidencia sobre la seguridad de los JAKi a largo plazo en pacientes con EspAax, ya que distintos factores como la menor edad de los pacientes, el menor uso de glucocorticoides, la presencia de comorbilidades y las características de la enfermedad de base podrían arrojar resultados diferentes con respecto a los pacientes con AR.

Teniendo en cuenta que existen otras alternativas terapéuticas como TNFi e IL-17i con mayor cantidad de datos de la vida real y una mayor experiencia en su uso en esta patología, este panel de expertos considera que por el momento se debe optar por el uso de estas drogas por sobre los JAKi, principalmente en pacientes ≥ 65 años, tabaquistas actuales o pasados, con historia de enfermedad aterosclerótica u otros factores de riesgo CV, enfermedad tromboembólica y/o con factores de riesgo para malignidades.

RECOMENDACIÓN 7

Podría considerarse el uso de bifosfonatos en caso que el paciente con EspAax esté activo durante el período de espera de DME-b o DME-sd (fuerza de recomendación: débil)

En una síntesis cuantitativa se incluyeron tres estudios para evaluar la eficacia de bifosfonatos en pacientes con EspAx activa. Dos de ellos evaluaron alendronato 70 mg/semana vía oral, sin observarse respuesta de los parámetros clínicos ni de laboratorio^{108,109}.

Sin embargo, un ensayo clínico donde se utilizó pamidronato 60 mg vs. pamidronato 10 mg (a modo de placebo) por 6 meses administrado a 60 pacientes en total, demostró que tanto el BASDAI como otras medidas de evaluación clínica presentaron mejoría significativa en aquellos pacientes que recibieron la dosis de 60 mg respecto de la de 10 mg, concluyendo que presentó un efecto dosis dependiente¹¹⁰.

Considerando la escasa evidencia sobre la eficacia clínica y la progresión radiográfica para estas drogas, solo se recomienda débilmente su uso en aquellos pacientes que aguardan el inicio de tratamiento con DME-b o DME-sd, pero

no se consideran actualmente drogas de primera ni segunda línea en pacientes con EspAax, y su uso no debería demorar la indicación del tratamiento específico.

RECOMENDACIÓN 8

No se recomienda el uso de DME-c en combinación con tratamiento con DME-b o DME-sd para el manejo del compromiso axial en EspAax (fuerza de recomendación: fuerte)

En pacientes con enfermedad puramente axial no debe considerarse el uso de DME-c ni su combinación con DME-b ni DME-sd, puesto que no existen estudios de buena calidad que demuestren su eficacia ni mejoría en las tasas de respuestas¹¹¹⁻¹³². En caso de compromiso periférico activo con falla, intolerancia o contraindicación a AINEs puede considerarse el uso de sulfasalazina¹³³.

RECOMENDACIÓN 9

En pacientes con EspAax con falla a un primer TNFi se prefiere cambiar por otro agente con un mecanismo de acción diferente (fuerza de recomendación: débil)

En la evidencia revisada no se identificaron ERC que comparen TNFi con no TNFi en pacientes con EspAax con falla a un primer TNFi. Sin embargo, se identificó un estudio observacional que comparó la efectividad de secukinumab y otros TNFi en pacientes con EspAax con falla a un TNFi. Se incluyeron 106 pacientes que habían iniciado secukinumab tras la falla y 284 que habían iniciado otro TNFi. Se encontró un riesgo comparable de interrupción del fármaco para secukinumab vs. TNFi (HR 1.14, IC 95% 0,78-1,68). No se encontraron diferencias significativas en la respuesta BASDAI 50 al año entre los dos grupos ni en los desenlaces secundarios como el cambio en BASDAI >2, ASDAS <2,1 y cambio en ASDAS >1,1¹³⁴.

Los expertos consideran que, por experiencia, datos en AR y existiendo otras opciones terapéuticas, es preferible principalmente ante la falla primaria a un TNFi, rotar a otro mecanismo de acción¹³⁵.

RECOMENDACIÓN 10

No se recomienda el uso de abatacept, ustekinumab, rituximab, IL-23i, IL-6i ni apremilast para el tratamiento de pacientes con EspAax (fuerza de recomendación: fuerte)

La eficacia de abatacept se evaluó en 30 pacientes con EspAax activa en un estudio abierto y prospectivo. La mitad de los pacientes era *naïve* de DME-b y la otra mitad había fallado a un TNFi. En ninguno de los dos grupos se observó beneficio en los desenlaces evaluados. Otro estudio abierto evaluó la efectividad de abatacept en 6 pacientes con EspAax activa con falla al menos a 2 TNFi donde tampoco se observó mejoría en los parámetros evaluados^{136,137}.

La eficacia de ustekinumab se evaluó a través de 3 ERC. Los 3 estudios debieron ser interrumpidos debido a la falta de eficacia de ustekinumab en el tratamiento de la EspAax^{138,139}.

Con respecto a rituximab, no se incluyó ningún estudio en la síntesis cuantitativa. Solamente se consideró un estudio abierto de fase II, en el cual se administró rituximab 1000 mg a la semana 0 y 2 a 20 pacientes con EspAax activa. Diez de los pacientes habían fallado a TNFi y el resto era *naïve* de DME-b. El desenlace primario, la respuesta ASAS 20 a la semana 24 no fue alcanzado en pacientes que habían fallado a TNFi, pero los pacientes *naïve* tuvieron alguna mejoría a la semana 24 (el 50% había logrado una respuesta ASAS 20)¹⁴⁰.

Risankizumab se evaluó en un ensayo clínico fase II en pacientes con EA activa. Esta droga no cumplió con el criterio principal de valoración del estudio y no mostró mejoría clínicamente significativa en comparación con el placebo¹⁴¹.

En cuanto a IL-6i, los ensayos BUILDER-1 y BUILDER-2 evaluaron la respuesta de tocilizumab en pacientes con EspAax activa. BUILDER-1 incluyó pacientes sin tratamiento previo con TNFi y BUILDER-2 con respuesta inadecuada a TNFi. BUILDER 1 no logró demostrar eficacia y el BUILDER 2 fue finalizado precozmente¹⁴². El estudio ALIGN tampoco mostró eficacia de sarilumab en 300 pacientes con EA activa¹⁴³.

Por último, un ensayo clínico que evaluó la eficacia de apremilast en pacientes con EspAax no alcanzó el objetivo primario (respuesta ASAS 20 a la semana 16)¹⁴⁴.

Por toda esta evidencia expuesta, este panel de expertos recomienda fuertemente no utilizar ninguno de estos mecanismos de acción para el manejo de la EspAax.

RECOMENDACIÓN 11

Se recomienda considerar como “equivalentes” el uso de biosimilares y originales en EspAax (fuerza de recomendación: fuerte)

Un ERC que comparó el biosimilar CT-P13 vs. la molécula innovadora infliximab, no encontró diferencias significativas entre CT-P13 e infliximab para la mayoría de los principales resultados de eficacia. Además, no se identificaron diferencias entre los grupos de tratamiento en la incidencia de eventos adversos, eventos adversos graves, infecciones y reacciones relacionadas con la infusión^{145,146}. Otro ERC comparó adalimumab y el biosimilar IBI303 con un seguimiento a 24 semanas. La respuesta ASAS 20 y el cambio en las puntuaciones del BASDAI y BASFI mostraron equivalencia terapéutica entre IBI303 y adalimumab en el tratamiento de la EA. La seguridad e inmunogenicidad de ambos fármacos fueron muy similares¹⁴⁷. Tampoco se identificaron diferencias significativas en la respuesta ASAS 20, ASAS 40, BASDAI, y calidad de vida en un ERC que evaluó la equivalencia entre adalimumab y el biosimilar HS016¹⁴⁸.

Un estudio observacional comparó la retención del tratamiento en pacientes con EspAax que iniciaron tratamiento con productos innovadores o biosimilares de infliximab y etanercept. Se incluyeron 1319 pacientes de 5 registros nórdicos que iniciaron infliximab (24% innovador/ 76% biosimilar) y 1015 pacientes que iniciaron etanercept (49% innovador/ 51% biosimilar). Las curvas de supervivencia y las tasas de retención a 2 años de los innovadores y biosimilares fueron muy similares¹⁴⁹.

RECOMENDACIÓN 12

En pacientes en remisión sostenida por al menos un año puede considerarse iniciar, en forma progresiva, descenso de la dosis o aumento del intervalo interdosis del DME-b (fuerza de recomendación: fuerte)

Se evaluó la evidencia generada directamente por los ERC y varios estudios observacionales. En el primero se incluyeron pacientes que habían logrado la remisión con el uso de etanercept y se los aleatorizó para continuar el tratamiento con una dosis de 50 mg semanal (n=21) o 50 mg cada 2 semanas (n=22)¹⁵⁰. En el otro ERC incluido, pacientes que respondieron a 50 mg/semana de etanercept durante 6 meses fueron aleatorizados para continuar con esa dosis o disminuirla a la mitad. Estos 2 estudios demostraron que aproximadamente el 90% y el 50% respectivamente, redujeron el TNFi manteniendo una remisión sostenida¹⁵¹.

En otro estudio donde se incluyeron pacientes con EspAax que lograron remisión clínica durante al menos 6 meses después de recibir una dosis estándar con etanercept, compararon la interrupción, la disminución del 25% y del 50% de la dosis. Al final del seguimiento a 2 años, el porcentaje de pacientes que mantuvo la baja actividad de la enfermedad o la remisión fue del 28,6% (interrupción), 55,7% (discontinuación del 50%) y 84,1% (discontinuación del 25%). La remisión de ≥ 12 meses antes de la suspensión/reducción gradual contribuyó a reducir la tasa de recaídas¹⁵².

Una revisión sistemática y metaanálisis reciente investigó la eficacia y seguridad de la reducción de la dosis del tratamiento en EspAax en 747 pacientes (442 con EA y 305 con EspAax-nr) de 6 ensayos aleatorizados. En comparación con la dosis estándar, los pacientes con dosis reducida de TNFi alcanzaron en menor medida los criterios de respuesta ASAS 40 (riesgo relativo [RR] 0,62, IC 95% 0,49-0,78) y la remisión parcial ASAS (RR 0,17, IC 95% 0,06-0,46), sin mostrar diferencias en los niveles de PCR. Además, se observó un aumento en la puntuación BASDAI y mayor número de recaídas (RR 1,73, IC 95% 1,32-2,27) con la dosis reducida. No se encontraron diferencias en las tasas de infección o reacciones a la inyección/infusión¹⁵³.

En general, los resultados de los estudios observacionales sugieren que la reducción de la dosis o el espaciamiento del intervalo entre dosis en los DME-b en pacientes con enfermedad estable, no tienen un efecto significativo en la mayoría de los desenlaces principales.

A pesar de que la calidad de la evidencia es baja, el panel de expertos por experiencia personal recomienda considerar tanto la reducción

de dosis como el aumento del intervalo, luego de 12 meses de remisión sostenida, ya que este tipo de estrategias podría tener un impacto económico positivo y una posible reducción en la tasa de eventos adversos. Estas medidas solo pueden ser consideradas por el médico tratante, de manera personalizada y consensuada con el paciente.

RECOMENDACIÓN 13

No se recomiendan los glucocorticoides sistémicos para el manejo de la EspAax (fuerza de recomendación: fuerte)

Se identificó una revisión sistemática de la literatura que evaluó la eficacia y seguridad de los glucocorticoides sistémicos en pacientes con EspAax que incluyó 14 estudios (364 pacientes): 9 con pulsos de glucocorticoides y 5 con tratamiento continuo de glucocorticoides orales¹⁵⁴.

Respecto de los pulsos de glucocorticoides, se identificaron 2 ERC y 7 estudios observacionales. En general, se documentaron respuestas adecuadas con pulsos de metilprednisolona que duran de unas pocas semanas a varios meses¹⁵⁵⁻¹⁶³.

En relación con los estudios con tratamiento continuo con glucocorticoides orales, se identificaron 2 ERC y 2 estudios observacionales. Los 2 ERC con dosis altas de esteroides compararon la prednisolona oral con placebo con seguimiento de 2 a 24 semanas. Se realizó un resumen cuantitativo de la eficacia reportada, en la cual se evidenció una respuesta BASDAI 50 en 20-40% y una respuesta ASAS 20 en 40-60% de los pacientes. Al agrupar los datos de estos dos estudios en las respuestas BASDAI 50 y ASAS 20 fueron 4,2 y 2 veces mayores en pacientes tratados con prednisolona vs. placebo. Los estudios observacionales reportaron mejorías tanto en el dolor axial como en el periférico a las 12 semanas¹⁶⁴⁻¹⁶⁷.

Teniendo en cuenta que los estudios publicados son de baja calidad, con bajo número de pacientes y sin datos a largo plazo, el panel de expertos considera que la evidencia sobre el uso de glucocorticoides sistémicos en el tratamiento de pacientes con EspAax es sumamente escasa. Además, conociendo los riesgos a los que conlleva este tipo de tratamientos, no existe actualmente evidencia sustentable para recomendar el uso de estas drogas en este grupo de pacientes.

RECOMENDACIÓN 14

Podrían considerarse las infiltraciones con corticoides a nivel de las articulaciones periféricas, sacroilíacas y sitios de entesitis para controlar los síntomas de la enfermedad, siempre y cuando se disponga de un centro con experiencia, y preferentemente realizadas bajo el control de estudios por imágenes en caso de entesis de Aquiles y de articulación sacroilíaca (fuerza de recomendación: débil)

Se analizaron 2 ERC de calidad deficiente, no estandarizados y uno de ellos no cegado, y 2 estudios observacionales pre/post que mostraron mejoría en el dolor. Un estudio observacional de 96 pacientes con seguimiento a 3 meses mostró que tras la aplicación de glucocorticoides en la articulación sacroilíaca se observó disminución del dolor y mejoría en los índices ASDAS, BASDAI y BASFI¹⁶⁸⁻¹⁷².

Adicionalmente, se identificó una revisión sistemática de la literatura (7 estudios observacionales, 2 ERC de aplicación intraarticular y 5 de inyecciones locales para entesitis) que evaluó la eficacia y la seguridad de la infiltración con glucocorticoides en pacientes con EspAax y todos reportaron una buena respuesta con mejoría del dolor. Un estudio en particular observó que las inyecciones de glucocorticoides guiadas por imágenes son más eficaces y menos dolorosas en comparación a las que se realizan en forma ciega¹⁷³.

El panel de expertos recomienda que, en caso de utilizar esteroides sistémicos de manera local, se realice en centros especializados con experiencia y en ciertos sitios como entesis de Aquiles y articulaciones sacroilíacas, se realice de forma guiada, en lo posible, por estudios por imágenes (ultrasonografía o tomografía computada).

III. EspAax ASOCIADA A UVEÍTIS ANTERIOR AGUDA Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

RECOMENDACIÓN 15

En pacientes con uveítis anterior aguda (UAA) y EspAax que requieran tratamiento biológico se recomienda el uso de TNFi monoclonales (fuerza de recomendación: fuerte)

RECOMENDACIÓN 16

En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y EspAax que requieran tratamiento biológico se recomienda el uso de TNFi monoclonales* (fuerza de recomendación: fuerte)

**En pacientes con EspAax y EII con contraindicación a TNFi monoclonales puede considerarse el tratamiento con inhibidores de JAKi (tofacitinib para colitis ulcerosa, upadacitinib para colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn)*

La evidencia se obtuvo de 7 estudios observacionales y análisis agrupados de ERC. Diversos estudios compararon las tasas de uveítis anterior aguda (UAA) entre los pacientes tratados con etanercept, infliximab o adalimumab, los cuales informaron tasas más altas de UAA con etanercept que con infliximab o adalimumab¹⁷⁴⁻¹⁷⁷. En un estudio se incluyeron 54 pacientes con EspAax con al menos un episodio de UAA, y los TNFi monoclonales fueron más eficaces para disminuir la recurrencia de la uveítis que el etanercept¹⁷⁸. En otro estudio se comparó la aparición de uveítis no infecciosa (*de novo* y recurrente) en función del TNFi utilizado para tratar la EspAax (adalimumab, infliximab, etanercept y golimumab). Las tasas acumuladas de aparición de UAA a los 3 años fueron significativamente diferentes (23,1% en infliximab, 18,5% en etanercept y 11,9% en el grupo adalimumab+golimumab; $p=0,02$). Tras ajustar por factores confundidores, el uso de infliximab se asoció de forma independiente con la mayor frecuencia de aparición de UAA (HR 2.01, IC 95% 0,85-4,15; $p=0,011$)¹⁷⁹. Otro estudio analizó los riesgos ajustados de desarrollo del primer episodio de UAA tomando adalimumab como referencia y fueron: secukinumab 2,32 (IC 95% 1,16-4,63), infliximab 0,99 (IC 95% 0,49-1,96), etanercept 1,82 (IC 95% 1,13 -2,93), golimumab 1,59 (IC 95% 0,90-2,80) y certolizumab 1,12 (IC 95% 0,44 a 2,83)¹⁸⁰.

Si bien estas publicaciones son de baja calidad con un alto riesgo de sesgo debido a las diferencias en las características basales de los pacientes de cada grupo, las tasas mayores de UAA fueron reportadas para el tratamiento con secukinumab y etanercept, y menores para adalimumab y golimumab.

En un estudio posterior, abierto, multicéntrico, agregado de manera manual a esta guía, se evaluaron pacientes con EspAax con antecedente de UAA recurrente, HLA-B27 positivo y enfermedad activa. Los pacientes fueron tratados con certolizumab pegol y presentaron una reducción del 87% en la tasa de incidencia de UAA. El análisis de regresión de Poisson mostró que la tasa de incidencia de UAA por paciente se redujo de 1,5 a 0,2 ($p<0,001$), lo que indica que este TNFi representa una opción de tratamiento para pacientes con EspAax activa y antecedentes de UAA recurrente¹⁸¹.

Los resultados en UAA son controversiales para secukinumab. Esta droga se evaluó en un ensayo de fase 2, doble ciego, de 37 pacientes con uveítis no infecciosa, comparando diferentes dosis endovenosas (EV) y subcutáneas (SC). Secukinumab 30 mg/kg EV y 10 mg/kg EV, en comparación con la dosis SC de 300 mg, logró mayores tasas de respuesta (72,7% y 61,5% vs. 33,3%, respectivamente) y tasas de remisión (27,3% y 38,5% vs. 16,7%, respectivamente). Otras medidas, incluido el tiempo transcurrido hasta el inicio de la respuesta, el cambio en la agudeza visual y el cambio en la puntuación de turbidez vítrea, mostraron tendencias numéricas que también favorecieron a la dosificación EV¹⁸².

En otros 2 estudios de uveítis no infecciosa, no-Behçet (*INSURE Y ENDURE study*), no hubo diferencias estadísticamente significativas en el objetivo primario (recurrencia de la uveítis), pero sí se observaron mejorías en objetivos secundarios como el menor uso de inmunosupresores con secukinumab¹⁸³.

Con respecto a la evidencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y los tratamientos biológicos, se incluyeron datos de un estudio que agrupó los resultados de 9 ensayos de TNFi en pacientes con EA (7 controlados con placebo y 2 dos estudios abiertos). El debut y la exacerbación de EII fueron eventos poco frecuentes en pacientes con EA que recibieron terapia con TNFi. Los pacientes tratados con etanercept tuvieron más riesgo de brote y de aparición de

novo de EII¹⁸⁴. Se identificó un solo ERC que demostró la ineficacia de etanercept en pacientes con EII sin diagnóstico de EspAax¹⁸⁵.

Más recientemente, Üsküdar et al. buscaron determinar si existe alguna asociación entre la administración de TNFi y el desarrollo de novo de EII en pacientes con EspAax a partir de registros médicos. Se identificó EII de novo en 10 pacientes, 3 en pacientes no tratados con biológicos (1,1%) y 7 del grupo TNFi (4,5%) ($p=0,042$). La incidencia de EII para etanercept fue de 1,6 por 100 pacientes-año, para infliximab 1,59 por 100 pacientes-año y para adalimumab 0,8 por cada 100 pacientes-año, sin detectarse diferencias significativas entre los diferentes TNFi¹⁸⁶.

En un estudio observacional se evaluó la probabilidad de un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU) en pacientes tratados con TNFi con diagnóstico de AR, psoriasis, APs, EA, entre otras patologías. Los pacientes tratados con etanercept presentaron un mayor riesgo de ser diagnosticados con EC y CU con un HR ajustado de 2,0 (IC 95% 1,4-2,8) y 2,0 (IC 95% 1,5-2,8), respectivamente, comparado con infliximab 1,3 (IC 95% 0,8-2,2) y 1,0 (IC 95% 0,6-1,6) y adalimumab 1,2 (IC 95% 0,8-1,8) y 0,6 (IC 95% 0,3-1,0)¹⁸⁷.

Con respecto a los IL-17i, secukinumab no mostró eficacia en un estudio de prueba de concepto, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con EC de moderada a grave e incluso mayores tasas de eventos adversos que placebo.

En un estudio no comparativo se analizaron datos de 306 pacientes en tratamiento con secukinumab: 124 (40,5%) con EspAax y 182 (59,5%) con APs. El 7,8% de los pacientes experimentó eventos adversos gastrointestinales después de iniciar secukinumab. Entre estos, 4 (1,3%) tenían EII definida, 7 (2,3%) EII probable y 13 (4,2%) EII posible. Todos los casos definitivos eran pacientes con EA, 2 tenían EII preexistente y 2 (0,7%) eran casos de novo, que requirieron intervención quirúrgica. Las tasas absolutas de debut de EII en pacientes que comenzaron tratamiento con secukinumab fueron bajas, no obstante, en pacientes con EII preexistente y EspAax, el riesgo de recaída fue significativamente mucho mayor, por lo que otras opciones terapéuticas deben considerarse en esta subpoblación de pacientes¹⁸⁹.

Además de los TNFi, actualmente existen otras alternativas terapéuticas no incluidas en

las preguntas PICO de la confección de estas guías. Upadacitinib demostró eficacia tanto en EC y CU, mientras que tofacitinib en CU¹⁹⁰⁻¹⁹². Considerando que ambas drogas presentan datos de eficacia en EspAax, podrían formar parte de una alternativa terapéutica en pacientes con EII y compromiso axial. Sin embargo, hasta el momento de confeccionar estas guías, los datos reportados de eficacia y seguridad y la experiencia de los JAKi en esta indicación son limitados en comparación con los datos con TNFi monoclonales.

IV. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

RECOMENDACIÓN 17

En adultos con EspAax se recomienda realizar ejercicio, actividad física y/o rehabilitación (fuerza de recomendación: fuerte)

RECOMENDACIÓN 18

Se recomiendan los ejercicios acuáticos por sobre los terrestres en pacientes con EspAax (fuerza de recomendación: débil)

RECOMENDACIÓN 19

No se recomienda el uso de quiropraxia en pacientes con EspAax (fuerza de recomendación: fuerte)

Existe evidencia aportada por ensayos clínicos que muestran la eficacia de la realización de cualquier tipo de fisioterapia frente a ninguna en pacientes con EspAax activa, EspAax-nr y en pacientes con EspAax-r¹⁹³⁻²⁰⁵. Se analizaron los datos de 5 ERC en los cuales se evidenciaron diferencias significativas a favor del ejercicio acuático vs. el terrestre²⁰⁶⁻²¹¹.

El panel de expertos subraya la importancia de la supervisión del ejercicio en pacientes con EspAax, pudiéndose considerar la realización de ejercicios en el hogar sin supervisión para aquellos pacientes que hayan sido capacitados.

Existe evidencia indirecta que revela eventos adversos graves en pacientes con diversas enfermedades, incluyendo EspAax, que son sometidos a quiropraxia, por lo que este gru-

po de expertos contraindica dicha técnica en estos pacientes²¹²⁻²¹⁶.

IV. ESTRATEGIAS PARA EL MONITOREO DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y PROGRESIÓN DEL DAÑO RADIOGRÁFICO

RECOMENDACIÓN 20

Se recomienda aplicar la estrategia de “tratamiento al objetivo” (*treat-to-target*, T2T) (fuerza de recomendación: fuerte)

RECOMENDACIÓN 21

Se recomienda utilizar índices compuestos como ASDAS o SASDAS para monitorear la actividad de la enfermedad (fuerza de recomendación: fuerte)

RECOMENDACIÓN 22

Se recomienda utilizar PCR y ERS para monitorear la actividad de la enfermedad (fuerza de recomendación: fuerte)

RECOMENDACIÓN 23

No se recomienda realizar resonancia magnética (RM) de columna vertebral y/o articulaciones sacroilíacas para monitorear la actividad de la enfermedad y/o evaluar la respuesta al tratamiento. Considerar su realización en caso de sospecha de posible diagnóstico diferencial frente a la falta de respuesta terapéutica (fuerza de recomendación: fuerte)

RECOMENDACIÓN 24

No se recomienda el monitoreo sistemático de la progresión radiográfica en la práctica clínica (fuerza de recomendación: fuerte)

La estrategia de *treat to target*, o tratamiento al objetivo, fue ampliamente estudiada y es actualmente aceptada para el manejo de enfermedades reumatológicas como AR, APs, gota y lupus eritematoso sistémico²¹⁷⁻²²⁰. En EspAax,

la eficacia de esta estrategia se evaluó a través del estudio TICOSPA, prospectivo, aleatorizado, controlado y abierto de un año de seguimiento. Se aleatorizaron 160 pacientes con EspAax con ASDAS $\geq 2,1$ en dos ramas: una de cuidado usual con visitas cada 12 semanas y ajuste del tratamiento de acuerdo al criterio del reumatólogo, y otra rama de T2T con visitas cada 4 semanas y estrategia preespecificada de intensificación del tratamiento hasta alcanzar el objetivo de al menos baja actividad de la enfermedad (ASDAS $< 2,1$). La variable de desenlace principal fue el porcentaje de pacientes con una mejora $\geq 30\%$ en el ASAS *Health Index* (ASAS-HI) a las 48 semanas y sus respuestas fueron de 47,3% en el grupo T2T y de 36,1% en el de CU, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Aunque en algunas evaluaciones secundarias de eficacia, como el ASDAS baja actividad y el ASAS 40, fueron significativamente superiores en la rama T2T. Algunas razones por las que podría no haberse cumplido el objetivo primario son la selección de la medida de resultado principal y la inesperada buena respuesta en la rama de cuidado usual atribuida a la participación de centros expertos en esta patología²²¹.

A pesar de los resultados de este ensayo, el panel de expertos considera que existe vasta evidencia indirecta de que la inhibición del proceso inflamatorio en la EspAax y un mejor control de la actividad de la enfermedad se asocia a una inhibición del daño estructural y a un menor impacto en la calidad de vida²²²⁻²²⁴. Este panel de expertos recomienda la estrategia T2T, entendida como un enfoque del tratamiento con un objetivo bien definido, acorde al perfil de cada paciente, realizando los ajustes necesarios para alcanzarlo con controles regulares y de manera sostenida en el tiempo.

Con respecto a la elección de la herramienta para el monitoreo de la actividad de la enfermedad, a pesar de que el BASDAI es bastante conocido y utilizado, se prefiere el ASDAS para evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes con compromiso axial²²⁵⁻²²⁶. Tanto el BASDAI como el ASDAS evalúan dolor (cervical, espalda y cadera) informado por el paciente, dolor y/o inflamación de las articulaciones periféricas y duración de la rigidez matinal. Una de las diferencias principales es que el ASDAS agrega variables objetivas como la eritrosedimentación (ERS) o la PCR. Además, el BASDAI

no pondera cada ítem, mientras que el ASDAS-PCR sí lo hace y tiene menor redundancia entre los ítems²²⁷. Por otro lado, se ha demostrado una relación longitudinal entre el ASDAS-PCR y la progresión radiográfica, mientras que dicha relación con el BASDAI es menor. El ASDAS también mostró mejor capacidad para predecir respuesta al tratamiento²²⁸⁻²³¹. Una alternativa práctica que no requiere uso de calculadora es una versión simplificada del ASDAS, el Simplified ASDAS (SASDAS), la cual se desarrolló en nuestro país y validó en varios países como Argentina, Italia, Turquía e India²³²⁻²³⁸.

Con respecto al uso de reactantes de fase aguda, son múltiples las publicaciones que evaluaron la validez de la ERS y la PCR, por lo que son las herramientas recomendadas para el monitoreo de la actividad de la enfermedad por el panel de expertos²³⁹⁻²⁴⁰.

A pesar de que puede evidenciarse inflamación a través de la RM con buena correlación con ASDAS y PCR, el alto costo, la escasa evidencia sobre el tiempo adecuado para evaluar la respuesta, la falta de estandarización del concepto de remisión por este método y debido a que no siempre es exacta la correlación de los hallazgos en imágenes y los cambios clínicos, el panel de expertos recomienda no utilizarla de rutina para evaluar la respuesta al tratamiento²⁴¹⁻²⁴⁴. Podría considerarse realizar RM en el seguimiento de estos pacientes, únicamente en caso que se necesite caracterizar el dolor lumbar para descartar otros motivos, como procesos degenerativos o infecciones.

En cuanto a la evaluación de la progresión del daño estructural mediante la radiografía simple, no se recomienda de rutina en la práctica clínica ya que se considera un desenlace consecuente de la actividad inflamatoria. En caso de solicitarse, recomendamos intervalos no menores de 2 años por la característica progresión radiográfica lenta de esta enfermedad. Otro aspecto importante a tener en cuenta es el bajo grado de acuerdo de la lectura radiográfica entre los observadores²⁴⁵⁻²⁴⁹. Al igual que en el caso de la RM, puede considerarse su solicitud durante el seguimiento en la búsqueda de diagnósticos diferenciales de dolor de espalda como osteoartritis, osteítis condensante del ilíaco o hiperostosis esquelética idiopática difusa, o complicaciones como las fracturas osteoporóticas y espondilodiscitis.

DISCUSIÓN

Estas son las primeras guías argentinas para el manejo de pacientes adultos con EspAax que, hasta el momento, eran una necesidad insatisfecha para nuestra población. El propósito consiste en proporcionar una herramienta que limite las disparidades y unifique los criterios de manejo en la práctica clínica de esta enfermedad en nuestro país. Consiste en 9 consideraciones generales que enfatizan el rol del médico reumatólogo en el diagnóstico y manejo de la EspAax, lo cual es factible en nuestro país considerando el adecuado número de reumatólogos para llevar a cabo esta tarea, lo cual nos diferencia de muchos países de Latinoamérica y el mundo. Por otro lado, se aclara la nomenclatura (en el desarrollo de esta guía se considera a la EspAax como una única entidad que no requiere en la práctica clínica la diferenciación entre EspAax-nr y EspAax-r), la necesidad de la toma de decisiones terapéuticas de manera compartida entre el médico y el paciente, la importancia del tratamiento no farmacológico, el monitoreo de comorbilidades y manifestaciones extra musculoesqueléticas y la prevención de infecciones. Adicionalmente, se presentan 24 recomendaciones para el tratamiento farmacológico, no farmacológico y monitoreo de la enfermedad.

Con respecto al tratamiento farmacológico, estas guías recomiendan el uso de AINEs continuos como primera línea de tratamiento y enfatizan que la elección del AINE deberá tomarse según la preferencia y las comorbilidades, ya que no se dispone de evidencia para recomendar un AINE por sobre otro. En caso de que el paciente alcance el objetivo de tratamiento de actividad previamente establecido, se recomienda la utilización a demanda de estas drogas para minimizar sus eventos adversos.

Ante la falla a dos AINEs a las dosis máximas permitidas por al menos 4 semanas, se recomienda cambiar de mecanismo de acción e iniciar un TNFi, IL-17i o JAKi. En relación a este último grupo de drogas, y de manera similar a las recientes guías de EULAR, se sugiere que se indiquen a pacientes que no posean factores de riesgo cardiovascular, tabaquismo actual o pasado, o antecedente de neoplasia¹⁰. No se recomienda combinar las DME-b o DME-sd con DME-sc, ya que la combinación no mejora los resultados a nivel del compromiso axial. Los DME-sc solo deben considerarse en pacientes con compromiso

periférico, siendo la sulfasalazina la droga con más evidencia para este dominio.

Asimismo, se resalta la importancia de individualizar el tratamiento en función de la presencia de manifestaciones extra musculoesqueléticas. En caso de psoriasis importante se recomienda considerar a los IL-17i, siempre en consenso y colaboración interdisciplinaria con dermatología. En relación con el manejo de aquellos pacientes con EII, es necesario que se compartan las decisiones terapéuticas con equipos con experiencia en este tipo de patologías. A pesar de que existen nuevas opciones de tratamiento como los JAKi, hasta el momento existe una mayor experiencia con los TNFi monoclonales, por los se consideran de primera elección en aquellos pacientes con EspAax asociada a EII. Este mismo grupo de drogas se recomienda para aquellos pacientes con UAA que requieran manejo con tratamientos de segunda línea.

En cuanto a las drogas con otros mecanismos de acción, la revisión de la literatura arrojó una contundente evidencia en contra del uso de rituximab, abatacept, IL-23i, ustekinumab, tocilizumab y apremilast.

Si bien la evidencia sobre la eficacia de los bifosfonatos no es completamente concluyente, los expertos sostienen que podría considerarse como una droga puente hasta que el paciente reciba el tratamiento de segunda línea específico. Aunque su indicación no debería demorar el inicio de drogas específicas para el tratamiento de la EspAax, ya que carecemos de datos del efecto sobre la inhibición de la progresión radiográfica y de la eficacia a largo plazo.

Es de suma importancia destacar que el grupo de expertos considera que el tratamiento no farmacológico basado en la actividad física apropiada, y según las necesidades y capacidades de cada paciente, constituye una parte fundamental del plan terapéutico en todos los pacientes con EspAax.

Si bien gran parte de estas guías argentinas se realizaron sobre la base de las recomendaciones de la ACR/SPARTAN 2019, ambas guías presentan discrepancias importantes en las recomendaciones. Por un lado, ACR/SPARTAN 2019 recomienda los TNFi por sobre los IL-17i en pacientes con falla o intolerancia a AINEs y no evalúa estrategias de optimización de tratamientos. Es probable que estas diferencias se deban al mayor número de publicaciones en estos tópicos desde la rea-

lización de las guías americanas⁸. Por otro lado, las guías argentinas sostienen que existe tanto la evidencia como la experiencia para considerar a los productos biosimilares como bioequivalentes, mientras que las guías americanas optan por la utilización de agentes originales⁸.

Otra discrepancia a resaltar es que, en contraposición a las guías ACR/SPARTAN 2019 pero en consonancia con las guías EULAR 2023 y PANLAR 2023, las guías argentinas recomiendan aplicar la estrategia de T2T, fundamentada principalmente en la opinión de los expertos y en la evidencia indirecta, a pesar de los resultados negativos del estudio TICOSPA. Esta toma de decisiones terapéuticas debe basarse en la decisión del médico tratante y el paciente, pero medida con herramientas como ASDAS o SASDAS. Estas guías no recomiendan el uso de imágenes para monitorear la actividad de la enfermedad ni la evaluación sistemática de la progresión radiográfica, pero sí pueden utilizarse estudios complementarios de imágenes en casos de tener que caracterizar el origen del dolor del paciente⁸⁻¹⁰.

Es de esperar que estas guías hayan tenido recomendaciones similares a las recientes de PANLAR dado que se compartió el equipo de metodología y a la convergencia de expertos de ambos paneles⁹.

Consideramos de suma importancia disponer de guías locales de EspAax en Argentina, puesto que proporcionarán la posibilidad de un manejo más uniforme en todo el país brindando una fuente de información para médicos reumatólogos, pacientes y pagadores de tratamientos como obras sociales, prepagas y/o ministerios. Se espera que se realice una actualización a medida que se presente nueva evidencia científica que lo amerite.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI Group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1520-1527.
2. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-368.
3. van der Heijde D, Moltó A, Ramiro S, Braun J, Dougados M, van Gaalen FA, et al. Goodbye to the term 'ankylosing spondylitis', hello 'axial spondyloarthritis': time to embrace the ASAS-defined nomenclature. *Ann Rheum Dis*. 2024 Apr 11;83(5):547-549.

4. Airoldi C, Martire MV, Girard Bosch P, Benegas M, Duarte V, Cosentino V, et al. Participación laboral en espondiloartritis axial radiográfica y no radiográfica. *Rev Arg Reumatol.* 2021;32(4):12-20.
5. Martire MV, Girard Bosch P, Airoldi C, Benegas M, Cosentino V, Duarte V, et al. Rendimiento del ASAS Health Index en pacientes con espondiloartritis de la vida real. *Rev Arg Reumatol.* 2021;32(2):9-15.
6. Marengo MF, Citera G, Schneeberger EE, Maldonado Cocco JA. Work status among patients with ankylosing spondylitis in Argentina. *J Clin Rheumatol.* 2008;14(5):273-77.
7. Marengo MF, Schneeberger EE, Chichotky Y, Maldonado Cocco JA, Citera G. Impacto socioeconómico en pacientes con espondilitis anquilosante en Argentina/ Costs of taking care of ankylosing spondylitis patients in Argentina. *Rev Arg Reumatol.* 2010;21(2):30-38.
8. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(10):1285-1299.
9. Bautista-Molano W, Fernández-Ávila DG, Brance ML, Ávila-Pedretti MG, Burgos-Vargas R, Corbacho I, et al. Pan American League of Associations for Rheumatology recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(11):724-737.
10. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):19-34.
11. Benegas M, Muñoz-Gomariz E, Font P, Burgos-Vargas R, Chaves J, Palleiro D, et al. RESPONDIA group; ASPECT study group; REGISPONSER study group. Comparison of the clinical expression of patients with ankylosing spondylitis from Europe and Latin America. *J Rheumatol.* 2012;39(12):2315-2320.
12. Chakkalakal RJ, Cherlin E, Thompson J, Lindfield T, Lawson R, Bradley EH. Implementing clinical guidelines in low-income settings: a review of literature. *Glob Public Health.* 2013;8(7):784-95.
13. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017;81:101-110.
14. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K; AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016;352:i1152.
15. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
16. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. Disponible en: <https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5>.
17. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponible en: www.gradepro.org.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):264-269.
19. Zoom software. Disponible en: <https://zoom.us/>.
20. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Veys EM, Zeidler H, et al. Ankylosing spondylitis: What is the optimum duration of a clinical study? A one year versus 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(3):235-244.
21. Dougados M, Béhier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis. A six-week-controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):180-185.
22. Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(3):536-541.
23. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: Results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1205-1215.
24. Fattahi MJ, Jamshidi AR, Mahmoudi M, Vojdani M, Yekaninejad MS, Jafarnezhad-Ansariha F, et al. Evaluation of the efficacy and safety of beta-d-mannuronic acid in patients with ankylosing spondylitis: A 12-week randomized, placebo-controlled, phase I/II clinical trial. *Int Immunopharmacol.* 2018;54:112-117.
25. Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Coombs J, Zwillich S. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33(9):1805-1812.
26. Fan M, Liu J, Zhao B, Wu X, Li X, Gu J. Indirect comparison of NSAIDs for ankylosing spondylitis: Network meta-analysis of randomized, double-blinded, controlled trials. *Exp Ther Med.* 2020;19(4):3031-3041.
27. Wanders A, van der Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1756-1765.
28. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song IH, Hermann KG, Callhoff J, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomized multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1438-1443.
29. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Veys EM, Zeidler H, et al. Ankylosing spondylitis. What is the optimum duration of a clinical study? A one year versus 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(3):235-244.
30. Dougados M, Béhier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis. A six-week-controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):180-185.

31. Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):536-541.
32. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis. Results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1205-1215.
33. Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Coombs J, Zwillich S. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1805-1812.
34. Fan M, Liu J, Zhao B, Wu X, Li X, Gu J. Indirect comparison of NSAIDs for ankylosing spondylitis: Network meta-analysis of randomized, double-blinded, controlled trials. *Exp Ther Med*. 2020;19(4):3031-3041.
35. Sieper J, Klopsch T, Richter M, Kapelle A, Rudwaleit M, Schwank S, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):323-329.
36. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum*. 2001;44(1):180-185.
37. Mena HR, Good AE. Management of ankylosing spondylitis with flurbiprofen or indomethacin. *South Med J*. 1977;70(8):945-947.
38. Calin A, Britton M. Sulindac in ankylosing spondylitis. Double-blind evaluation of sulindac and indomethacin. *JAMA*. 1979;242(17):1885-1886.
39. Sydnes OA. Comparison of piroxicam with indomethacin in ankylosing spondylitis: a double-blind crossover trial. *Br J Clin Pract*. 1981;35(1):40-44.
40. Wasner C, Britton MC, Kraines RG, Kaye RL, Bobrove AM, Fries JF. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1981;246(19):2168-2172.
41. Palferman TG, Webley M. A comparative study of nabumetone and indomethacin in ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1991;11(2):23-29.
42. Calabro JJ. Efficacy of diclofenac in ankylosing spondylitis. *Am J Med*. 1986;80(4B):58-63.
43. Ebner W, Poal Ballarin JM, Boussina I. Meclofenamate sodium in the treatment of ankylosing spondylitis. Report of a European double-blind controlled multicenter study. *Arzneimittelforschung*. 1983;33(4A):660-663.
44. Tannenbaum H, DeCoteau WE, Esdaile JM. A double blind multicenter trial comparing piroxicam and indomethacin in ankylosing spondylitis with long-term follow-up. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1984;36:426-435.
45. Bacon PA. An overview of the efficacy of etodolac in arthritic disorders. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1990;10(1):22-34.
46. Burry HC, Siebers R. A comparison of flurbiprofen with naproxen in ankylosing spondylitis. *N Z Med J*. 1980;92(670):309-311.
47. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1594-1600.
48. Davis JC Jr., van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3230-3236.
49. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):799-804.
50. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):587-594.
51. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):39-47.
52. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):815-822.
53. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2136-2146.
54. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(8):2091-2102.
55. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):1981-1991.
56. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1654-1663.
57. Inman RD, Davis JC Jr., van der Heijde D, Diekmann L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3402-3412.
58. Deodhar A, Reveille JD, Harrison DD, Kim L, Lo KH, Leu JH, et al. Safety and Efficacy of golimumab administered intravenously in adults with ankylosing spondylitis. Results through week 28 of the GO-ALIVE study. *J Rheumatol*. 2018;45(3):341-348.

59. Reveille JD, Deodhar A, Caldron PH, Dudek A, Harrison DD, Kim L, et al. Safety and efficacy of intravenous golimumab in adults with ankylosing spondylitis. Results through 1 year of the GO-ALIVE Study. *J Rheumatol.* 2019;46(10):1277-1283.
60. Rusman T, van der Weijden MAC, Nurmohamed MT, Landewé RBM, de Winter JJH, Boden BJH, et al. Is treatment in patients with suspected nonradiographic axial spondyloarthritis effective? Six-month results of a placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(5):806-815.
61. Sieper J, van Der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Boice JA, Bergman G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;67(10):2702-2712.
62. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):582-591.
63. Moltó A, Paternotte S, Claudepierre P, Breban M, Dougados M. Effectiveness of tumor necrosis factor α blockers in early axial spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(7):1734-1744.
64. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):946-954.
65. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Lambert RG, Chen S, Hojnik M, et al. Clinical and MRI remission in patients with nonradiographic axial spondyloarthritis who received long-term open-label adalimumab treatment: 3-year results of the ABILITY-1 trial. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):61.
66. Krabbe S, Østergaard M, Sørensen JJ, Jensen B, Madsen OR, Eng GP, et al. AB0663 efficacy and safety of adalimumab in patients with axial spondyloarthritis. An investigator initiated randomized placebo-controlled Trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1131-1132.
67. van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R124.
68. Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(6):999-1004.
69. Davis JC, Jr., Revicki D, van der Heijde DM, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):1050-1057.
70. Sieper J, Drescher E, Rosa J, Pedersen R, Bonin R, Vlahos B, et al. SAT0350 Quality of life with etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 24 and 48-week data from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:719.
71. van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, Mack M, Hsu B, Gathany TA, et al. The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 2-year results of the GO-RAISE trial. *J Rheumatol.* 2014;41(6):1095-1103.
72. Reveille J, Deodhar A, Harrison D, Hsia E, Chan EKH, Kafka S, et al. Effects of intravenous golimumab, an anti-TNF α monoclonal antibody, on health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 1-year results of a phase III trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10).
73. van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):3063-3070.
74. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum.* 2008;58(5):1324-1331.
75. Husni ME, Deodhar A, Schwartzman S, Chakravarty SD, Hsia EC, Leu JH, et al. Pooled safety results across phase 3 randomized trials of intravenous golimumab in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):73.
76. van der Heijde D, Gensler LS, Maksymowych WP, Landewé R, Rudwaleit M, Bauer L, et al. Long-term safety and clinical outcomes of certolizumab pegol treatment in patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis: 3-year results from the phase 3 C-axSpAnd study. *RMD Open.* 2022;8(1):e002138.
77. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):285.
78. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10163):2441-2451.
79. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):571-592.
80. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, Kim TH, Maksymowych WP, Østergaard M, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10217):53-64.
81. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, Hall S, Kameda H, Kivitz AJ, et al. Improvement of signs and symptoms of nonradiographic axial spondyloarthritis in patients treated with secukinumab: primary results of a randomized, placebo-controlled phase III study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(1):110-120.
82. Deodhar A, Van Der Heijde D, Gensler LS, Xu H, Gaffney K, Dobashi H, et al. POS0939 Bimekizumab in patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis: 24-week efficacy & safety from be mobile 1, a phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:772-773.

83. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, Salvarani C, Lespessailles E, Rahman P, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: sixteen-week results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with prior inadequate response to or intolerance of tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(4):599-611.
84. Kiltz U, Wei JC, van der Heijde D, van den Bosch F, Walsh JA, Boonen A, et al. Ixekizumab improves functioning and health in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: week 52 results from 2 pivotal studies. *J Rheumatol.* 2021 Feb;48(2):188-197.
85. Walsh JA, Magrey MN, Baraliakos X, Inui K, Weng MY, Lubrano E, et al. Improvement of functioning and health with ixekizumab in the treatment of active nonradiographic axial spondyloarthritis in a 52-week, randomized, controlled trial. *Arthritis Care Res.* 2022;74(3):451-460.
86. Deodhar AA, Dougados M, Baeten DL, Cheng-Chung Wei J, Geusens P, Readie A, et al. Effect of secukinumab on patient-reported outcomes in patients with active ankylosing spondylitis: a phase III randomized trial (MEASURE 1). *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2901-2910.
87. Deodhar A, Mease P, Rahman P, Navarro-Compan V, Marzo-Ortega H, Hunter T, et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes in non-radiographic axial spondyloarthritis: results from the coast-X trial. *Rheumatol Ther.* 2021;8(1):135-150.
88. Walsh J, Magrey M, Kiltz U, Baraliakos X, Weng M, Hunter T, et al. Ixekizumab significantly improves self-reported overall health as measured by short-form-36 in patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis: 16- and 52-week results of a phase 3 randomized Trial (COAST-X) [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10).
89. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):123-131.
90. Gottlieb AB, Merola JF, Reich K, Behrens F, Nash P, Griffiths CEM, et al. Efficacy of secukinumab and adalimumab in patients with psoriatic arthritis and concomitant moderate-to-severe plaque psoriasis: results from EXCEED, a randomized, double-blind head-to-head monotherapy study. *Br J Dermatol.* 2021 Dec;185(6):1124-1134.
91. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendriks T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1340-1347.
92. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(8):1004-1013.
93. Maksymowych WP, van der Heijde D, Baraliakos X, Deodhar A, Sherlock SP, Li D, et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1390-1399.
94. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;394(10214):2108-2117.
95. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, Maksymowych WP, Tseluyko V, Nadashkevich O, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392(10162):2378-2387.
96. Giardina AR, Ferrante A, Ciccio F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2009;30(11):1437-1440.
97. Wei JC, Tsou HK, Leong PY, Chen CY, Huang JX. Head-to-head comparison of etanercept vs. adalimumab in the treatment of ankylosing spondylitis. An open-label randomized controlled crossover clinical trial. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:566160.
98. Ruwaard J, l'Ami MJ, Marsman AF, Kneepkens EL, van Denderen JC, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Comparison of drug survival and clinical outcome in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept or adalimumab. *Scand J Rheumatol.* 2018;47(2):122-126.
99. Migliore A, Gigliucci G, Integlia D, Isailovic N, Frediani B. Differences in biologics for treating ankylosing spondylitis: the contribution of network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(1):56-64.
100. Migliore A, Broccoli S, Bizzi E, Laganà B. Indirect comparison of the effects of anti-TNF biological agents in patients with ankylosing spondylitis by means of a mixed treatment comparison performed on efficacy data from published randomised, controlled trials. *J Med Econ.* 2012;15(3):473-480.
101. Shu T, Chen GH, Rong L, Feng F, Yang B, Chen R, et al. Indirect comparison of anti-TNF- α agents for active ankylosing spondylitis: mixed treatment comparison of randomized controlled trials. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(5):717-722.
102. Baji P, Péntek M, Szántó S, Géher P, Gulácsi L, Balogh O, et al. Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Health Econ.* 2014 May;15 Suppl 1(Suppl 1):S45-52.
103. Migliore A, Bizzi E, Bernardi M, Picchianti-Diamanti A, Laganà B, Petrella L. Indirect comparison between subcutaneous biologic agents in ankylosing spondylitis. *Clin Drug Investig.* 2015;35(1):23-29.
104. Betts KA, Griffith J, Song Y, Mittal M, Joshi A, Wu EQ, et al. Network meta-analysis and cost per responder of tumor necrosis Factor- α and Interleukin inhibitors in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Rheumatol Ther.* 2016;3(2):323-336.
105. Chen C, Zhang X, Xiao L, Zhang X, Ma X. Comparative effectiveness of biologic therapy regimens for ankylosing spondylitis: a systematic review and a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(11):e3060.
106. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of tumor necrosis factor- α inhibitors in ankylosing spondylitis: a systematic review and bayesian network metaanalysis. *J Rheumatol.* 2018;45(4):481-490.

107. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-326.
108. Coates L, Packham JC, Creamer P, Hailwood S, Bhalla AS, Chakravarty K, et al. Clinical efficacy of oral alendronate in ankylosing spondylitis: a randomised placebo-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(3):445-451.
109. Li G, Lv CA, Tian L, Jin LJ, Zhao W. A retrospective study of alendronate for the treatment of ankylosing spondylitis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10738.
110. Maksymowycz WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClercq S, Chiu P, Yan A, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):766-773.
111. Mulleman D, Lauferon F, Wendling D, Ternant D, Ducourau E, Paintaud G, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: alone or in combination with methotrexate? A pharmacokinetic comparative study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R82.
112. Li EK, Griffith JF, Lee VW, Wang YX, Li TK, Lee KK, et al. Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging correlation. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(9):1358-1363.
113. Nissen MJ, Ciurea A, Bernhard J, Tamborrini G, Mueller R, Weiss B, et al. The effect of comedication with a conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug on drug retention and clinical effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2141-2150.
114. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, Baron G, Henry YD, Hudry C, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):88-97.
115. Pérez-Guijo VC, Cravo AR, Castro Mdel C, Font P, Muñoz-Gomariz E, Collantes-Estevez E. Increased efficacy of infliximab associated with methotrexate in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74(3):254-258.
116. Nair AM, Sandhya P, Yadav B, Danda D. TNF α blockers followed by continuation of sulfasalazine and methotrexate combination: a retrospective study on cost saving options of treatment in Spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(10):2243-2251.
117. Glinthorg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):2002-2008.
118. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rodevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2008;59(2):234-240.
119. Kristensen LE, Karlsson JA, Englund M, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(10):1362-1369.
120. Favalli EG, Selmi C, Becciolini A, Biggioggero M, Ariani A, Santilli D, et al. Eight-Year Retention Rate of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Spondyloarthritis: A Multicenter Retrospective Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(6):867-874.
121. Rahman P, Choquette D, Bensen WG, Khraishi M, Chow A, Zummer M, et al. Biologic Treatment Registry Across Canada (BioTRAC): a multicentre, prospective, observational study of patients treated with infliximab for ankylosing spondylitis. *BMJ Open*. 2016;6(4):e009661.
122. Heinonen AV, Aaltonen KJ, Joensuu JT, Lähteenmäki JP, Pertovaara MI, Romu MK, et al. Effectiveness and drug survival of TNF inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis. A prospective cohort study. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2339-2346.
123. Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Elia H, Zverkova-Sandstrom T, Askling J, Jacobsson LT, et al. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):970-978.
124. Sepriano A, Ramiro S, van der Heijde D, Avila-Ribeiro P, Fonseca R, Borges J, et al. Effect of comedication with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs on retention of tumor necrosis factor inhibitors in patients with spondyloarthritis. A prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(11):2671-2679.
125. Scire CA, Caporali R, Sarzi-Puttini P, Frediani B, Di Franco M, Tincani A, et al. Drug survival of the first course of anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis: analysis from the MonitorNet database. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6):857-863.
126. de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Vrieze H, van Denderen JC, Dijkmans BA, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1252-1254.
127. de Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Aarden LA, Stapel SO, Peters MJ, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):531-535.
128. de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Groot ER, Dijkmans BA, Aarden LA, et al. Inefficacy of infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with antibody formation. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):133-134.
129. Kneepkens EL, Wei JC, Nurmohamed MT, Yeo KJ, Chen CY, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Immunogenicity, adalimumab levels and clinical response in ankylosing spondylitis patients during 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):396-401.
130. Heinonen AV, Aaltonen KJ, Joensuu JT, Lähteenmäki JP, Pertovaara MI, Romu MK, et al. Effectiveness and drug survival of TNF inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis. A prospective cohort study. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2339-2346.

131. Ducourau E, Rispens T, Samain M, Dernis E, Le Guilchard F, Andras L, et al. Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of adalimumab in axial spondyloarthritis: a multicentric randomised trial. *RMD Open*. 2020 Jan;6(1):e001047.
132. Gulfe A, Kapetanovic MC, Kristensen LE. Efficacy and drug survival of anti-tumour necrosis factor-alpha therapies in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: an observational cohort study from Southern Sweden. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(6):493-497.
133. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD004800.
134. Micheroli R, Tellenbach C, Scherer A, Bürki K, Niederman K, Nissen MJ, et al. Effectiveness of secukinumab versus an alternative TNF inhibitor in patients with axial spondyloarthritis previously exposed to TNF inhibitors in the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis* 2020;79(9):1203-1209.
135. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(11):1172-1180.
136. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Haibel H, Weiss A, Braun J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1108-1110.
137. Lekpa FK, Farrenq V, Canoui-Poitrine F, Paul M, Chevalier X, Bruckert R, et al. Lack of efficacy of abatacept in axial spondylarthropathies refractory to tumor-necrosis-factor inhibition. *Joint Bone Spine*. 2012;79(1):47-50.
138. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y, et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(2):258-270.
139. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):817-823.
140. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1290-1297.
141. Baeten D, Østergaard M, Wei JC, Sieper J, Järvinen P, Tam LS, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1295-1302.
142. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, Harari O, Dougados M. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):95-100.
143. Sieper J, Braun J, Kay J, Badalamenti S, Radin AR, Jiao L, et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1051-1057.
144. Taylor PC, van der Heijde D, Landewé R, McCue S, Cheng S, Boonen A. A phase III randomized study of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2021;48(8):1259-1267.
145. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1605-1612.
146. Park W, Yoo DH, Jaworski J, Brzezicki J, Gnylorybov A, Kadinov V, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:25.
147. Xu H, Li Z, Wu J, Xing Q, Shi G, Li J, et al. IBI303, a biosimilar to adalimumab, for the treatment of patients with ankylosing spondylitis in China: a randomised, double-blind, phase 3 equivalence trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(1):e35-e43.
148. Su J, Li M, He L, Zhao D, Wan W, Liu Y, et al. Comparison of the efficacy and safety of adalimumab (Humira) and the adalimumab biosimilar candidate (HS016) in Chinese patients with active ankylosing spondylitis. A multicenter, randomized, double-blind, parallel, phase III clinical trial. *BioDrugs*. 2020;34(3):381-393.
149. Lindström U, Glintborg B, Di Giuseppe D, Nordström D, Aarrestad Provan S, Gudbjornsson B, et al. Treatment retention of infliximab and etanercept originators versus their corresponding biosimilars. Nordic collaborative observational study of 2334 biologics naïve patients with spondyloarthritis. *RMD Open*. 2019;5(2):e001079.
150. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics*. 2013;7:1-6.
151. Yates M, Hamilton LE, Elender F, Dean L, Doll H, MacGregor AJ, et al. Is etanercept 25 mg once weekly as effective as 50 mg at maintaining response in patients with ankylosing spondylitis? A randomized control trial. *J Rheumatol*. 2015;42(7):1177-1185.
152. Lian F, Zhou J, Wang Y, Chen D, Xu D, Liang L. Efficiency of dose reduction strategy of etanercept in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(5):884-890.
153. Lawson DO, Eraso M, Mbuagbaw L, Joanes M, Aves T, Leenus A, et al. Tumor necrosis factor inhibitor dose reduction for axial spondyloarthritis. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(6):861-872.
154. Dhir V, Mishra D, Samanta J. Glucocorticoids in spondyloarthritis-systematic review and real-world analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(10):4463-4475.
155. Mintz G, Enríquez RD, Mercado U, Robles EJ, Jiménez FJ, Gutiérrez G. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1981;24(5):734-736.
156. Richter MB, Woo P, Panayi GS, Trull A, Unger A, Shepherd P. The effects of intravenous pulse methylprednisolone on immunological and inflammatory processes in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol*. 1983;53(1):51-59.
157. Ejstrup L, Peters ND. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Dan Med Bull*. 1985;32(4):231-233.

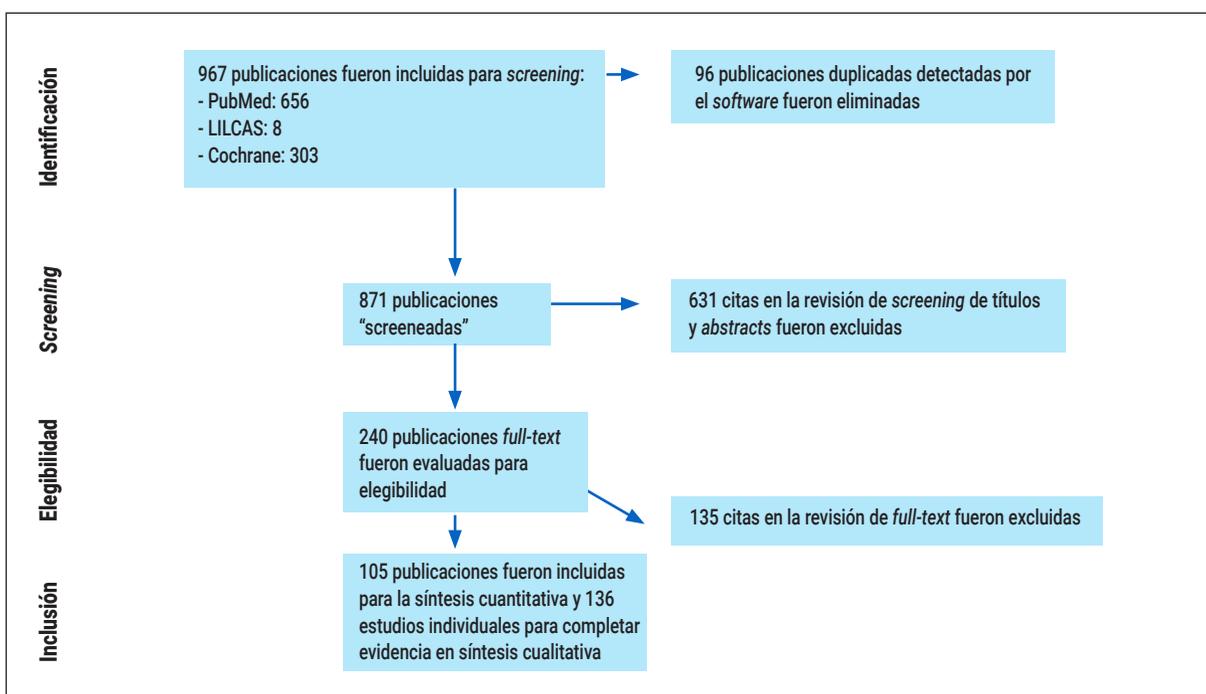
158. Evard F, Neumann V, Hopkins R, Wright V. Pulsed methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1991;50(1):66.
159. Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1992;21(3):134-138.
160. Malaviya AN, Kapoor S, Garg S, Ahmad I, Raja RR. A new strategy of drug treatment in NSAID-unresponsive ankylosing spondylitis: combination of pamidronate and methylprednisolone monthly intravenous infusions on the background of a combination of disease modifying drugs sulfasalazine and methotrexate. *J Assoc Physicians India.* 2007;55:193-197.
161. Richter MB, Woo P, Panayi GS, Trull A, Unger A, Shepherd P. The effects of intravenous pulse methylprednisolone on immunological and inflammatory processes in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol.* 1983;53(1):51-9.
162. Gaydukova IZ, Rebrov AP, Poddubnyy D. Efficacy and safety of intravenous methylprednisolone in the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: Results of a 12-week, prospective, open-label, pilot (METALL) study. *Ter Arkh.* 2015;87(5):47-52.
163. Rihl M, Baerlecken N, Wiese B, Schmidt RE, Zeidler H. Intravenous glucocorticoid pulse therapy in active, NSAID refractory axial ankylosing spondylitis. A retrospective analysis spanning 12 months. *J Arthritis.* 2018;7:266. doi:10.4172/2167-7921.1000266.
164. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):243-246.
165. Mishra D, Dhir V, Naidu GRSRNSK, Khullar A, Kumar V, Sharma S, et al. Efficacy of a step-down regimen of oral prednisolone in axial spondyloarthritis: result of a double-blind randomized controlled trial (COBRA-AS Study). *Rheumatology (Oxford).* 2021 Apr 6;60(4):1932-1941.
166. Bandinelli F, Scazzariello F, Pimenta da Fonseca E, Barreto Santiago M, Marcassa C, Nacci F, et al. Low-dose modified-release prednisone in axial spondyloarthritis: 3-month efficacy and tolerability. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:3717-3724.
167. Haroon M, Ahmad M, Baig MN, Mason O, Rice J, FitzGerald O. Inflammatory back pain in psoriatic arthritis is significantly more responsive to corticosteroids compared to back pain in ankylosing spondylitis: a prospective, open-labelled, controlled pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):73.
168. Maugars Y, Mathis C, Berthelot J-M, Charlier C, Prost A. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: A double-blind study. *Br J Rheumatol.* 1996;35(8):767-770.
169. Luukkainen R, Nissila M, Asikainen E, Sanila M, Lehtinen K, Alanaatu A, et al. Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(1):88-90.
170. Günaydin I, Pereira PL, Fritz J, König C, Kötter I. Magnetic resonance imaging guided corticosteroid injection of sacroiliac joints in patients with spondylarthropathy. Are multiple injections more beneficial? *Rheumatol Int.* 2006;26(5):396-400.
171. Migliore A, Bizzi E, Massafra U, Vacca F, Martin-Martin LS, Granata M, et al. A new technical contribution for ultrasound-guided injections of sacroiliac joints. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010;14(5):465-469.
172. Nam B, Kim TH, Lee SW, Kim H, Kim YJ, Jun JB, et al. Efficacy and safety of intra-articular sacroiliac glucocorticoid injections in ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol.* 2022;28(1):e26-e32.
173. Dhir V, Mishra D, Samanta J. Glucocorticoids in spondyloarthritis-systematic review and real-world analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(10):4463-4475.
174. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysse-Witrand A, Luc M, Duclos M, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(12):1631-1634.
175. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2447-2451.
176. Cobo-Ibáñez T, Del Carmen Ordóñez M, Muñoz-Fernández S, Madero-Prado R, Martín-Mola E. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatology (Oxford).* 2008 May;47(5):731-2.
177. Fouache D, Goeb V, Massy-Guillemant N, Avenel G, Bacquet-Deschryver H, Kozyreff-Meurice M, et al. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(7):761-764.
178. Lee S, Park YJ, Lee JY. The effect of tumor necrosis factor-alpha inhibitors on uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Korean Med Sci.* 2019;34(42):e278.
179. Choi EY, Lee M, Lee CS. Uveitis occurrence in patients with ankylosing spondylitis according to the type of tumour necrosis factor inhibitor a cohort study of 175 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(6):1132-1137.
180. Lindström U, Bengtsson K, Olofsson T, Di Giuseppe D, Glintrborg B, Forsblad-d'Elia H, et al. Anterior uveitis in patients with spondyloarthritis treated with secukinumab or tumour necrosis factor inhibitors in routine care: does the choice of biological therapy matter? *Ann Rheum Dis.* 2021;80(11):1445-1452.
181. van der Horst-Bruinsma I, van Bentum R, Verbraak FD, Rath T, Rosenbaum JT, Misturska-Skora M, et al. The impact of certolizumab pegol treatment on the incidence of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis: 48-week interim results from C-VIEW. *RMD Open.* 2020;6(1):e001161.
182. Letko E, Yeh S, Foster CS, Pleyer U, Brigell M, Grosskreutz CL; AIN457A2208 Study Group. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology.* 2015;122(5):939-48.
183. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, Androudi S. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2013;120(4):777-87.
184. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum.* 2007;57(4):639-647.
185. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2001;121(5):1088-1094.

186. Üsküdar Cansu D, Üsküdar Teke H, Temel T, Ertürk A, Kahraman O, Korkmaz C. Do anti-TNF agents increase the risk of inflammatory bowel disease evolution in patients with ankylosing spondylitis? Real life data. *J Natl Med Assoc.* 2019;111(3):262-269.
187. Korzenik J, Larsen MD, Nielsen J, Kjeldsen J, Nørgård BM. Increased risk of developing Crohn's disease or ulcerative colitis in 17 018 patients while under treatment with anti-TNF α agents, particularly etanercept, for autoimmune diseases other than inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(3):289-294.
188. Karczewski J, Pezous N, Bek S, Bruin G, Mellgard B, Berger C, et al. Secukinumab in Crohn's Disease Study Group. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut.* 2012;61(12):1693-700.
189. Onac IA, Clarke BD, Tacu C, Lloyd M, Hajela V, Batty T, et al. Secukinumab as a potential trigger of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(11):5233-5238.
190. Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(21):1966-1980.
191. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet.* 2022;399(10341):2113-2128.
192. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2017 4;376(18):1723-1736.
193. Kjekken I, Bø I, Rønningen A, Spada C, Mowinckel P, Hagen KB, et al. A three-week multidisciplinary in-patient rehabilitation programme had positive long-term effects in patients with ankylosing spondylitis: randomized controlled trial. *J Rehabil Med.* 2013;45(3):260-267.
194. Bulstrode SJ, Barefoot J, Harrison RA, Clarke AK. The role of passive stretching in the treatment of ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol.* 1987;26(1):40-42.
195. Cozzi F, Podswiadek M, Cardinale G, Oliviero F, Dani L, Sfriso P, et al. Mud-bath treatment in spondylitis associated with inflammatory bowel disease. A pilot randomised clinical trial. *Joint Bone Spine.* 2007;74(5):436-439.
196. Viitanen JV, Heikkilä S. Functional changes in patients with spondylarthropathy. A controlled trial of the effects of short-term rehabilitation and 3-year follow-up. *Rheumatol Int.* 2001;20(5):211-214.
197. Altan L, Korkmaz N, Dizdar M, Yurtkuran M. Effect of Pilates training on people with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2012;32(7):2093-2099.
198. Durmus D, Alayli G, Cil E, Canturk F. Effects of a home-based exercise program on quality of life, fatigue, and depression in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2009;29(6):673-677.
199. Durmus D, Alayli G, Uzun O, Tander B, Canturk F, Bek Y, et al. Effects of two exercise interventions on pulmonary functions in the patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2009;76(2):150-155.
200. Rodríguez-Lozano C, Juanola X, Cruz-Martínez J, Pena-Arrebola A, Mulero J, Gratacós J, et al. Outcome of an education and home-based exercise programme for patients with ankylosing spondylitis: a nationwide randomized study. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(5):739-748.
201. Kraag G, Stokes B, Groh J, Helewa A, Goldsmith C. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis—a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 1990;17(2):228-233.
202. Gemignani G, Olivieri I, Rujú G, Pasero G. Transcutaneous electrical nerve stimulation in ankylosing spondylitis: a double-blind study. *Arthritis Rheum* 1991;34(6):788-789.
203. Ince G, Sarpel T, Durgun B, Erdogan S. Effects of a multimodal exercise program for people with ankylosing spondylitis. *Phys Ther.* 2006;86(7):924-935.
204. Niedermann K, Sidelnikov E, Muggli C, Dagfinrud H, Hermann M, Tamborini G, et al. Effect of cardiovascular training on fitness and perceived disease activity in people with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(11):1844-1852.
205. Widberg K, Karimi H, Hafström I. Self- and manual mobilization improves spine mobility in men with ankylosing spondylitis. A randomized study. *Clin Rehabil.* 2009;23(7):599-608.
206. Karapolat H, Eyigor S, Zoghi M, Akkoc Y, Kirazli Y, Keser G. Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2009;45(4):449-457.
207. Gurcay E, Yuzer S, Eksioğlu E, Bal A, Cakci A. Stanger bath therapy for ankylosing spondylitis: illusion or reality? *Clin Rheumatol.* 2008;27(7):913-917.
208. Altan L, Bingol U, Aslan M, Yurtkuran M. The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(4):283-289.
209. van Tubergen A, Landewe R, van der Heijde D, Hidding A, Wolter N, Asscher M, et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001;45(5):430-438.
210. Dunder U, Solak O, Toktas H, Demirdal US, Subasi V, Kavuncu V, et al. Effect of aquatic exercise on ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int.* 2014;34(11):1505-1511.
211. Zão A, Cantista P. The role of land and aquatic exercise in ankylosing spondylitis: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2017;37(12):1979-1990.
212. Ernst E. Adverse effects of spinal manipulation: a systematic review. *J R Soc Med.* 2007;100(7):330-338.
213. Hebert JJ, Stomski NJ, French SD, Rubinstein SM. Serious adverse events and spinal manipulative therapy of the low back region: a systematic review of cases. *J Manipulative Physiol Ther.* 2015;38(9):677-691.
214. Carnes D, Mars TS, Mullinger B, Froud R, Underwood M. Adverse events and manual therapy: a systematic review. *Man Ther.* 2010;15(4):355-363.
215. Rinsky LA, Reynolds GG, Jameson RM, Hamilton RD. A cervical spinal cord injury following chiropractic manipulation. *Paraplegia.* 1976;13(4):223-227.
216. Liao CC, Chen LR. Anterior and posterior fixation of a cervical fracture induced by chiropractic spinal manipulation in ankylosing spondylitis: a case report. *J Trauma.* 2007;63(4):E90-E94.

217. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9430):263-269.
218. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10012):2489-2498.
219. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res*. 2020;72(6):744-760.
220. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958-967.
221. Molto A, López-Medina C, Van den Bosch FE, Boonen A, Webers C, Dernis E, et al. Efficacy of a tight-control and treat-to-target strategy in axial spondyloarthritis: results of the open-label, pragmatic, cluster-randomised TICOSPA trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(11):1436-1444.
222. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3-17.
223. Aouad K, Ziade N, Baraliakos X. Structural progression in axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2020;87(2):131-136.
224. Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, de Hooge M, Micheroli R, Exer P, et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):63-69.
225. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-2291.
226. Citera G, Maldonado Cocco J, Moroldo M, Burgos-Vargas R, Anaya J, López I, et al. Validación de la versión en español de los cuestionarios de capacidad funcional (BASFI) y actividad de la enfermedad (BASDAI) en pacientes con Espondilitis Anquilosante en cuatro países latinoamericanos. *Rev Argent Reumatol*. 1999; 10 (Supl 1):25 [abstract].
227. Machado P, Landewé R. Spondyloarthritis: is it time to replace BASDAI with ASDAS? *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(7):388-390.
228. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1455-1461.
229. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Kaufmann C, Rødevand E, et al. Selecting patients with ankylosing spondylitis for TNF inhibitor therapy: comparison of ASDAS and BASDAI eligibility criteria. *Rheumatology* 2012;51(8):1479-1483.
230. Vastesaeger N, Cruyssen BV, Mulero J, Gratacós Masmitjà J, Zarco P, Almodovar R, et al. ASDAS high disease activity versus BASDAI elevation in patients with ankylosing spondylitis as selection criterion for anti-TNF therapy. *Reumatol Clin*. 2014;10(4):204-209.
231. Marona J, Sepriano A, Rodrigues-Manica S, Pimentel-Santos F, Mourão AF, Gouveia N, et al. Eligibility criteria for biologic disease-modifying antirheumatic drugs in axial spondyloarthritis: going beyond BASDAI. *RMD Open*. 2020;6(1):e001145.
232. Sommerfleck FA, Schneeberger EE, Buschiazzo EE, Maldonado-Cocco JA, Citera G. A simplified version of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(11):1599-1603.
233. Schneeberger EE, Zamora N, Citera G. SASDAS (simplified version of ankylosing spondylitis disease activity score)-ESR performance and development of SASDAS-CRP and their agreement with ASDAS-ESR and ASDAS-CRP in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(11):2865-2866.
234. Capelunsik D, Schneeberger EE, Citera G. SASDAS: a practical tool to measure disease activity in axSpa patients. Comments on "a prospective study of novel disease activity indices for ankylosing spondylitis". *Rheumatol Int*. 2021;41(4):839-840.
235. Solmaz D, Yildirim T, Avci O, Tomas N, Akar S. Performance characteristics of the simplified version of ankylosing spondylitis disease activity score (SASDAS). *Clin Rheumatol*. 2016;35(7):1753-1758.
236. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M, Gasparini S, Citera G, Gutiérrez M. Construct validity and responsiveness of the simplified version of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (SASDAS) for the evaluation of disease activity in axial spondyloarthritis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:129.
237. Bansal N, Duggal L, Jain N. Validity of Simplified Ankylosing Spondylitis Disease Activity Scores (SASDAS) in Indian Ankylosing Spondylitis Patients. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(9):OC06-OC09.
238. Schneeberger EE, Citera G, de Leon DP, Szumski AE, Kwok K, Cutri M, et al. Simplified Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (SASDAS) versus ASDAS. A post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2022;49(10):1100-1108.
239. Chen CH, Chen HA, Liao HT, Liu CH, Tsai CY, Chou CT. The clinical usefulness of ESR, CRP, and disease duration in ankylosing spondylitis: the product of these acute-phase reactants and disease duration is associated with patient's poor physical mobility. *Rheumatol Int*. 2015;35(7):1263-1267.
240. Maksymowich WP. Biomarkers in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(4):343-348.
241. Machado P, Landewé RB, Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Hsu B, et al. MRI inflammation and its relation with measures of clinical disease activity and different treatment responses in patients with ankylosing spondylitis treated with a tumour necrosis factor inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):2002-2005.
242. Navarro-Compán V, Ramiro S, Landewé R, Dougados M, Miceli-Richard C, Richette P, et al. Disease activity is longitudinally related to sacroiliac inflammation on MRI in male patients with axial spondyloarthritis: 2-years of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2016;75(5):874-878.
243. Navarro-Compán V, Ramiro S, Landewé R, Dougados M, Miceli-Richard C, Richette P, et al. In patients with axial spondyloarthritis, inflammation on MRI of the spine is longitudinally related to disease activity only in men: 2 years of the axial spondyloarthritis DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2018;77(3):470-472.

244. De Craemer AS, Łukasik Z, Carron P. Use of imaging in axial spondyloarthritis for diagnosis and assessment of disease remission in the 2022. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;24(12):383-397.
245. Spoorenberg A, de Vlam K, van der Linden S, Dougados M, Mielants H, van de Tempel H, et al. Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis Reliability and change over 1 and 2 years. *J Rheumatol.* 2004;31(1):125-132.
246. Dougados M, Sepriano A, Molto A, van Lunteren M, Ramiro S, de Hooge M, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1823-1828.
247. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of nonradiographic axial spondyloarthritis to ankylosing spondylitis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken NJ).* 2016;68(6):1415-1421.
248. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1369-1374.
249. van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G, Landewé R, Wijers R, van der Heijde D, et al. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis.* 2003;62(6):519-525.

Anexo 1: Diagrama de flujo para el reporte de pasos de la revisión sistemática.



Anexo 2: Panel de expertos.

Carla Airoidi, Mariana Benegas, Emilio Buschiazzi, Dafne Capelusnik, Tomás Cazenave, Gustavo Citera, Vanesa Cosentino, Leandro Ferreyra Garrot, Rodrigo García Salinas, Carolina Isnardi, Maximiliano Machado Escobar, José Maldonado Cocco, Hernán Maldonado Fico, Josefina Marín, María Victoria Martire, Romina Nieto, Rodolfo Pérez Alamino, Javier E Rosa, Emilce E. Schneeberger, Enrique Soriano, Fernando Sommerfleck, Diego Vila, Natalia Zamora.

Grupo metodología SAR: Diana Fernández (DF), María Victoria Martire (MVM) y Natalia Zamora (NZ).