

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 35 • Volumen 35 • Suplemento N° 1 Guías argentinas de práctica clínica,
diagnóstico, evaluación y tratamiento en pacientes adultos con EspAax • Julio de 2024
ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)



**GUÍAS ARGENTINAS
DE PRÁCTICA CLÍNICA,
DIAGNÓSTICO, EVALUACIÓN
Y TRATAMIENTO EN
PACIENTES ADULTOS CON
ESPONDILOARTRITIS AXIAL**

Sumario

Recomendaciones argentinas para el manejo de pacientes adultos con espondiloartritis axial ... 1

- **Grupo de estudio de espondiloartritis axial y artritis reactiva de la Sociedad Argentina de Reumatología (GESAR EspAax-ARe)**

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

- **Grupo de confección de preguntas PICO**

María Victoria Martire, Mariana Benegas, Carla Airoidi, Emilio Buschiazzo, Gustavo Citera, Vanesa Cosentino, Hernán Maldonado Fico, Rodolfo Pérez Alamino, Fernando Sommerfleck, Natalia Zamora, Emilce E Schneeberger

- **Grupo de metodología**

Diana Fernández, María Victoria Martire, Natalia Zamora (SAR) y Metodología PANLAR

Panel de expertos: *Carla Airoidi, Mariana Benegas, Emilio Buschiazzo, 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 Marin, María Victoria Martire, Romina Nieto, Rodolfo Pérez Alamino, Javier Eduardo Rosa, Emilce E Schneeberger, Enrique Soriano, Fernando Sommerfleck, Diego Vila, Natalia Zamora*

- **Redacción de las recomendaciones**

María Victoria Martire, Mariana Benegas, Carla Airoidi, Natalia Zamora, Enrique Soriano, Gustavo Citera, Emilce E. Schneeberger

Summary

Argentine recommendations for the management of adult patients with axial spondyloarthritis1

- **Axial spondyloarthritis and reactive arthritis study group of the Argentine Society of Rheumatology (GESAR EspAax-ARe)**

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

- **PICO question making group**

María Victoria Martire, Mariana Benegas, Carla Airoidi, Emilio Buschiazzo, Gustavo Citera, Vanesa Cosentino, Hernán Maldonado Fico, Rodolfo Pérez Alamino, Fernando Sommerfleck, Natalia Zamora, Emilce E Schneeberger

- **Methodology group**

Diana Fernández, María Victoria Martire, Natalia Zamora (SAR) y Metodología PANLAR

Panel de expertos: *Carla Airoidi, Mariana Benegas, Emilio Buschiazzo, 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 Marin, María Victoria Martire, Romina Nieto, Rodolfo Pérez Alamino, Javier Eduardo Rosa, Emilce E Schneeberger, Enrique Soriano, Fernando Sommerfleck, Diego Vila, Natalia Zamora*

- **Drafting of recommendations**

María Victoria Martire, Mariana Benegas, Carla Airoidi, Natalia Zamora, Enrique Soriano, Gustavo Citera, Emilce E. Schneeberger

CAPÍTULO 1: Situación y epidemiología de la espondiloartritis axial en Argentina 3

Emilce E. Schneeberger, Gustavo Citera, Enrique Soriano

CAPÍTULO 2: Nomenclatura, diagnóstico y clasificación de la espondiloartritis axial ... 13

Rodrigo García Salinas, Hernán Maldonado Ficco, José A Maldonado Cocco

CAPÍTULO 3: Manifestaciones clínicas axiales y periféricas de las espondiloartritis axiales 23

Romina Nieto, Hernán Maldonado-Ficco, Pamela Giorgis

CAPÍTULO 4: Manifestaciones extra musculoesqueléticas en espondiloartritis axial 1: uveítis y psoriasis 31

Vanesa Cosentino

CAPÍTULO 5: Manifestaciones extra musculoesqueléticas en espondiloartritis axial 2: enfermedad inflamatoria intestinal y otras 39

Rodolfo Pérez Alamino

CAPÍTULO 6: Clinimetría en pacientes con espondiloartritis axial 43

Carla Airoidi, Mariana Benegas, María Victoria Martire

CAPÍTULO 7: Comorbilidades y riesgo de cáncer en pacientes con espondiloartritis axial 55

Natalia Zamora, Dafne Capelusnik

CAPÍTULO 8: Estrategias para el diagnóstico de pacientes con espondiloartritis axial 68

Emilio Buschiazzo, Leandro Ferreyra Garrot

CAPÍTULO 9: Utilidad de la radiología y la tomografía en pacientes con espondiloartritis axial 76

Carolina A. Isnardi

CAPÍTULO 10: Resonancia magnética en espondiloartritis axial 1: técnica, lesiones elementales y diagnósticos diferenciales ... 89

Josefina Marín, Gabriel Aguilar

CAPÍTULO 11: Resonancia magnética en espondiloartritis axial 2: evidencia para la aplicación 104

Mariana Benegas, Fernando Sommerfleck

CAPÍTULO 12: Rol de la ultrasonografía para el estudio de las espondiloartritis 1: compromiso periférico 108

Tomás Cazenave

CHAPTER 1: Situation and epidemiology of axial spondyloarthritis in Argentina 3

Emilce E. Schneeberger, Gustavo Citera, Enrique Soriano

CHAPTER 2: Nomenclature, diagnosis and classification of axial spondyloarthritis 13

Rodrigo García Salinas, Hernán Maldonado Ficco, José A Maldonado Cocco

CHAPTER 3: Axial and peripheral clinical manifestations of axial spondyloarthritis ... 23

Romina Nieto, Hernán Maldonado Ficco, Pamela Giorgis

CHAPTER 4: Extra-musculoskeletal manifestations in axial spondyloarthritis 1: uveitis and psoriasis 31

Vanesa Cosentino

CHAPTER 5: Extra-musculoskeletal manifestations in axial spondyloarthritis 2: inflammatory bowel disease and others 39

Rodolfo Pérez Alamino

CHAPTER 6: Clinimetry in patients with axial spondyloarthritis 43

Carla Airoidi, Mariana Benegas, María Victoria Martire

CHAPTER 7: Comorbidities and cancer risk in patients with axial spondyloarthritis 55

Natalia Zamora, Dafne Capelusnik

CHAPTER 8: Strategies for the diagnosis of patients with axial spondyloarthritis 68

Emilio Buschiazzo, Leandro Ferreyra Garrot

CHAPTER 9: Usefulness of radiology and tomography in patients with axial spondyloarthritis 76

Carolina A. Isnardi

CHAPTER 10: Magnetic resonance imaging in axial spondyloarthritis 1: technique, basic lesions and differential diagnoses 89

Josefina Marín, Gabriel Aguilar

CHAPTER 11: Magnetic resonance imaging in axial spondyloarthritis 2: evidence for application 104

Mariana Benegas, Fernando Sommerfleck

CHAPTER 12: Role of ultrasonography for the study of spondyloarthritis 1: peripheral involvement 108

Tomás Cazenave

**CAPÍTULO 13: Rol de la ultrasonografía
para el estudio de las espondiloartritis 2:
articulaciones sacroilíacas 115**

Santiago Ruta, Javier Eduardo Rosa

**CAPÍTULO 14: Recomendaciones argentinas
para el manejo de pacientes adultos con
espondiloartritis axial 121**

*María Victoria Martire, Mariana Benegas, Carla Airoidi,
Natalia Zamora, Enrique Soriano, Gustavo Citera,
Emilce E. Schneeberger*

Suplemento preguntas PICO y evidencia .. 147

Sociedad Argentina de Reumatología

**CHAPTER 13: Role of
ultrasonography for the study of
spondyloarthritis 2: sacroiliac joints 115**

Santiago Ruta, Javier Eduardo Rosa

**CHAPTER 14: Argentine recommendations for
the management of adult patients with axial
spondyloarthritis 121**

*María Victoria Martire, Mariana Benegas, Carla Airoidi,
Natalia Zamora, Enrique Soriano, Gustavo Citera,
Emilce E. Schneeberger*

Supplement PICO questions and evidence ..147

Argentine Society of Rheumatology

Comité Editorial de la Revista Argentina de Reumatología

Equipo editorial SAR

Editor Jefe:

Darío Scublinsky:
MD, PhD, MSc, Prof.,
Universidad de Buenos
Aires. Hospital Fernández,
Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina

Editores de Sección:

María Laura de la Torre
Centro de Educación
Médica e Investigaciones
Clínicas “Norberto Quirno”
(CEMIC), Hospital y
Universidad, Ciudad
Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

Ignacio Gandino: MD,
Hospital General de Agudos
Juan A. Fernández y
Hospital Italiano de Buenos
Aires, Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina

Asistentes de Indexación:

Gabriela Tielas:
Bibliotecaria, Universidad
de Buenos Aires, Argentina

Micaela Vicente, Médica

Editores jefe anteriores:

Enrique Soriano Guppy:
expresidente de la Sociedad
Argentina de Reumatología
y de la Liga Panamericana
de Asociaciones de
Reumatología (PANLAR),
Hospital Italiano de Buenos
Aires, Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina

Julio Hofman: expresidente
de la Sociedad Argentina
de Reumatología, Hospital
Interzonal General de
Agudos Eva Perón, Ciudad
Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

José Maldonado Cocco:
MD, PhD, Profesor
de Reumatología,
Universidad de Buenos
Aires, Miembro destacado
del Colegio Americano
de Reumatología. Exjefe
de Servicio del IREP de
Buenos Aires, Argentina

Comité Editorial

Alarcón, Graciela (Perú,
EE.UU.)

Alba, Paula (Argentina)

Aletaha, Daniel (Alemania)

Amigo, Mary Carmen
(México)

Arturi, Alfredo (Argentina)

Babini, Alejandra (Argentina)

Balsa Criado, Alejandro
(España)

Baraliakos, Xenofon
(Alemania)

Canoso, Juan (México)

Casado, Gustavo (Argentina)

Catoggio, Luis J. (Argentina)

Cervera, Ricardo (España)

Citera, Gustavo (Argentina)

De la Vega, María Celina
(Argentina)

Espada, Graciela (Argentina)

García, Mercedes (Argentina)

Hofman, Julio (Argentina)

Martín, Mola Emilio (España)

Mysler, Eduardo (Argentina)

Paira, Sergio (Argentina)

Perandones, Carlos
(Argentina)

Pons-Estel, Bernardo
(Argentina)

Rosa, Javier (Argentina)

Rosemffet, Marcos (Argentina)

Rillo, Oscar (Argentina)

Schneeberger, Emilce
(Argentina)

Secco, Anastasia (Argentina)

Shoenfeld, Yehuda (Israel)

Soriano Guppy, Enrique
(Argentina)

Suárez Almazor, María E.
(EE.UU)

Unizony, Sebastián (EE.UU)

Venarotti, Horacio (Argentina)

Revisores de los últimos números (orden alfabético):

María Laura Acosta Felquer

Alberto Allievi

Rodolfo Nicolás Alvarado

Marcela Álvarez

Cecilia Asnal

Nora Aste

Diego Baenas

Rocío Barrios

Cecilia Battaglia

Alejandro Benitez

Ana María Beron

Andrea Braillard-Poccard

Eleonora Bresan

Alejandro Brigante

Emilio Buschiazzo

Sergio Carbia

Horacio Matías Castro

Javier Cavallasca

Santiago Catalán Pellet

Tomás Cazenave

Vanesa Cervetto

María de los Ángeles Correa

Vanesa Cosentino

Juan Enghelmayer

Graciela Espada

Mariana Fabi

Maximiliano Fenucci

Lucila García

María Marcela García

Marina García Carrasco

Carla Gobbi

Graciela Gómez

Gimena Gómez

Ramiro Gómez

Julio Got

Oscar Gut

Pía Izaguirre

Hugo Laborde

María José López Meiller

Sebastián Magri

Verónica Malah

María del Rosario Maliandi

Nicolás Marín

José Martínez

María Victoria Martire

Silvia Meiorín

Sebastián Moyano

Sebastián Muñoz

Silvia Papisidero

Carla Pappalardo

Francisco Paulin

Nicolás Pérez

Rodolfo Pérez Alamino

Natalia Perrotta

María Milena Pertuz

Rebolledo

Luisa Plantalech

Sabrina Porta

Alejandra Pringe

Ariana Ringer

Carla Saucedo

Valeria Scaglioni

Moisés Schapira

Marina Scolnik

Evelyn Soto

Edson Velozo

Belén Virasoro

Marcela Young

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 35 • Volumen 35 • Suplemento N° 1 • Julio de 2024

ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)



Registros Legales e Indexación

Propietaria:

Sociedad Argentina de Reumatología.

Domicilio legal de la Revista:

Av. Callao 384, piso 2, depto. 6 (C1022AAQ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Dirección Nacional del Derecho de Autor, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la República Argentina: Registro de Publicaciones Periódicas en Legajo N°: RL-2023-67258517.

La Revista Argentina de Reumatología es la publicación oficial de la Sociedad Argentina de Reumatología, que se edita ininterrumpidamente desde 1989. Se encuentra indizada en el Núcleo Básico de Revistas Científicas (NBR); en el Scientific Electronic Library Online (SciELO); en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud); en el Catálogo y Directorio de Latindex Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal; en DOAJ (Directory of Open Access Journals); en la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC); en Google Académico; en la Matriz de Información para el Análisis de Revistas (MIAR) de la Universidad de Barcelona; en DIALNET (Universidad de La Rioja, España); y en la base de datos Scopus (Elsevier). La Revista Argentina de Reumatología y todas sus ediciones están registradas en Crossref y poseen DOIs asignados.

Está en proceso de indexación en Medline.

Cuenta con un Comité Científico Nacional e Internacional.



Periodicidad:

Se editan cuatro números al año, más una publicación especial dedicada al Congreso anual de la Sociedad Argentina de Reumatología y suplementos adicionales.

Periodicidad: trimestral. ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea).

Esta obra está licenciada bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0) Para ver una copia de esta licencia, visite: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Edita:

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.

Socio Gerente: Facundo Lugones.

Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti.

Diseño gráfico: Marisa Kantor.

Curapaligüe 202, 9° piso, ofc. B (1406), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (011) 4632-0701/4634-1481. E-mail: administracion@lugones.com.ar

www.lugoneseditorial.com.ar



Año 35 • Volumen 35 • Suplemento N° 1 • Julio de 2024 • ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)

Imprenta: Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.:

Curapaligüe 202 9° B, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La presente Edición está impresa en papel libre de cloro

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Reumatología

Presidente:

Dr. Guillermo Berbotto

Vicepresidente:

Dr. Gustavo Casado

Presidente Anterior:

Dra. María Celina De La Vega

Secretario:

Dr. Gustavo Rodríguez Gil

Prosecretaria:

Dra. Verónica Saurit

Tesorero:

Dr. Javier Rosa

Protesorero:

Dra. Cecilia Asnal

Vocales Titulares:

Dr. Maximiliano
Machado Escobar

Dra. Vanesa Cosentino

Dra. Anastasia Secco

Dr. EdsonVELOZO

Vocales suplentes:

Dr. Emilio Buschiazzo

Dra. Fabiana Montoya

Comisión Revisora de Cuentas Titulares:

Dr. Juan Quintero

Dra. María Soledad

Gálvez Elquin

Suplentes:

Dr. David Navarta

Representantes de Filiales:

*Asociación de Reumatología
de la Ciudad de Buenos Aires:*

Dra. Fabiana Montoya

*Sociedad de Reumatología de
Catamarca, Santiago del Estero
y La Rioja:*

Dra. María Soledad
Gálvez Elquin

*Sociedad de Reumatología
de Cuyo:*

Dr. David Navarta

*Sociedad de Reumatología
de Tucumán:*

Dr. Maximiliano
Machado Escobar

*Sociedad de Reumatología
del Sur:*

Dr. Juan Quintero

*Asociación de Reumatología
de Santa Fe:*

Dr. Juan Carlos Raggio

*Asociación de Reumatología
de Córdoba:*

Dra. Paula Alba

*Asociación de Reumatología
del Noreste:*

Dr. EdsonVELOZO

*Sociedad Salto Jujueña
de Reumatología:*

Dr. Emilio Buschiazzo

*Asociación de Reumatología de la
Provincia de Buenos Aires:*

Dr. José Luis Velazco Zamora

Directores de Unidades

*Director de Unidad
de Investigación:*

Dr. Guillermo Pons-Estel

*Directora de la Unidad de
Educación:*

Dra. Carla Gobbi

Director de Unidad Editorial:

Dr. Darío Scublinsky

Sociedad Argentina de Reumatología

Av. Callao 384, piso 2, dpto. 6 (C1022AAQ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel.: 4371-1759/1643; e-mail: sociedad@reumatologia.org.ar; sitio web: www.reumatologia.org.ar

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología



Guías argentinas de práctica clínica, diagnóstico, evaluación y tratamiento en pacientes adultos con espondiloartritis axial

Argentine guidelines for clinical practice, diagnosis, evaluation and treatment in adult patients with axial spondyloarthritis

Grupo de estudio de espondiloartritis axial y artritis reactiva de la Sociedad Argentina de Reumatología (GESAR EspAax-ARe)

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

Grupo de confección de preguntas PICO

María Victoria Martire, Mariana Benegas, Carla Airoidi, Emilio Buschiazzo, Gustavo Citera, Vanesa Cosentino, Hernán Maldonado Fico, Rodolfo Pérez Alamino, Fernando Sommerfleck, Natalia Zamora, Emilce E. Schneeberger

Grupo de metodología

Diana Fernández, María Victoria Martire, Natalia Zamora (SAR) y Metodología PANLAR

Panel de expertos: Carla Airoidi, Mariana Benegas, Emilio Buschiazzo, 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 Eduardo Rosa, Emilce E. Schneeberger, Enrique R Soriano, Fernando Sommerfleck, Diego Vila, Natalia Zamora

Redacción de las recomendaciones

María Victoria Martire, Mariana Benegas, Carla Airoidi, Natalia Zamora, Enrique Soriano, Gustavo Citera, Emilce E. Schneeberger

RESUMEN

Palabras clave: espondiloartritis axial; espondiloartritis radiográfica; espondiloartritis axial no radiográfica; guías; recomendaciones; Sociedad Argentina de Reumatología

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 modificados. 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 adecuada.

Key words: axial spondyloarthritis; radiographic spondyloarthritis; non-radiographic axial spondyloarthritis; guides; recommendations; Argentine Society of Rheumatology

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 nacionales.

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 localmente.

Por lo tanto, 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.

ABSTRACT

Axial spondyloarthritis (axSpA) is a chronic inflammatory disease that includes radiographic spondyloarthritis (r-axSpA) (previously known as ankylosing spondylitis [AS]) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA). Patients with nr-axSpA may have spinal inflammatory involvement detected by magnetic resonance imaging (MRI) but, unlike patients with AS, do not have evidence of sufficient radiographic structural damage to meet the modified New York criteria. Both phenotypes generate a significant impact on quality of life, overall health status, and work productivity if they are not treated in a timely and adequate manner.

Although there are treatment guidelines for AxSpA, such as those of the American College of Rheumatology/Spondyloarthritis Research and Treatment Network (ACR/SPARTAN), the Panamerican League of Associations of Rheumatology (PANLAR) and the Assessment in SpondyloArthritis International Society/European Alliance of Associations for Rheumatology (ASAS/EULAR), clinical differences and diverse socioeconomic contexts justify the development of national guidelines.

In recent years, great progress has been achieved both in the knowledge of the pathophysiology and in the pharmacological development for the treatment of AxSpA, which allows us to make more targeted and personalized therapeutic decisions. To date, no recommendation guidelines have been developed for the treatment of AxSpA in Argentina. There is evidence that shows that one of the most important factors for the adequate implementation of the guidelines in low-income countries is the effort to adapt them from the perspective of health care providers, which is why we consider their development locally to be of utmost importance.

Therefore, the objective of the Study Group of the Argentine Society of Rheumatology (SAR) on AxSpA and Reactive Arthritis (GESARAxSpA-ARE) was to make recommendations for the therapeutic management of adult patients with AxSpA in our population.

CAPÍTULO 1: Situación y epidemiología de la espondiloartritis axial en Argentina

CHAPTER 1: Situation and epidemiology of axial spondyloarthritis in Argentina

Emilce E Schneeberger¹, Gustavo Citera¹, Enrique R Soriano²

¹ Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: espondiloartritis; espondilitis anquilosante; EspAax radiográfica; Argentina.

Key words: spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; radiographic axSpA; Argentina.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 Sup. 1 (3-12)

INTRODUCCIÓN

La espondiloartritis (EspA) incluye un grupo de enfermedades que comparten ciertas características clínicas, serológicas y genéticas pero que son fenotípicamente diferentes. La EspA puede tener afectación predominante periférica (p) o predominante axial (ax). La espondilitis anquilosante (EA) hoy se aconseja denominarla EspAax radiográfica (EspAax-r), es el prototipo de EspAax. La EspAax afecta preferentemente a adultos jóvenes entre los 20 y 45 años, comprometiendo generalmente las articulaciones sacroilíacas, extendiéndose al raquis y tejidos blandos paravertebrales¹.

El síntoma cardinal de la EspAax es el dolor lumbar inflamatorio (DLI). Una variedad de criterios ha sido desarrollada para clasificar el DLI con una sensibilidad y especificidad semejantes²⁻⁵. Las principales características del DLI son: edad de inicio antes de los 40-45 años, comienzo insidioso, mejoría con el ejercicio, su asociación con rigidez matinal y una duración ≥ 3 meses. En el contexto de una campaña de concientización para la detección de EspAax en Argentina, en el cual se evaluaron 80 pacientes < 50 años con dolor lumbar crónico (≥ 3 meses), de ellos 40 cumplían criterios de

DLI y 9 pacientes (22,5%) cumplieron criterios de EspAax (7 EA y 2 EspAax-nr)⁶.

Sin embargo, cuando se considera solamente “dolor lumbar crónico”, no necesariamente inflamatorio, la prevalencia de EspAax suele ser menor. Tal es el caso de un estudio de un hospital universitario de nuestro país, en el cual la prevalencia de EspAax en pacientes menores de 45 años que padecían dolor lumbar crónico fue de 5,78% (IC 95% 4,2-7,4), correspondiendo 2,76% (IC 95% 1,6-3,9) a EA y 3,02% (IC 95% 1,8-4,2) a EspAax no radiográfica (EspAax-nr). Interesantemente, el 41,6% de los pacientes con EspAax-nr (10/24) no había sido diagnosticado⁷.

Recientemente, Schneeberger et al. realizaron un estudio para estimar la prevalencia de EspAax diagnosticada en Argentina y analizaron las características sociodemográficas y clínicas de esta enfermedad, estratificando estos resultados según las 23 provincias. Se convocaron a todos los reumatólogos del país que asisten pacientes adultos. Se calculó el número de pacientes con EspAax identificados divididos por la población adulta según los datos provisorios del último Censo Nacional

(18/5/22) Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Un total de 694/781 (88,9%) reumatólogos aceptaron participar del estudio. La población adulta total de Argentina fue de 31.621.696 habitantes y 4093 pacientes con EspAax fueron registrados, correspondiendo a una prevalencia del 0,013%.

La distribución geográfica de la prevalencia de EspAax fue desde 0,036% en Tierra del Fuego a 0,002% en Jujuy. La edad promedio de los pacientes fue de 49,6 años ($\pm 13,9$) y el 58,3% pertenecía al sexo masculino. El tiempo mediano de evolución de la EspAax fue de 11 años (RIC 5-18) y la demora mediana al diagnóstico de 2 años (RIC 1-6), y el 62% de los pacientes fue clasificado como EspAax-r⁸.

El espectro de la EspAax incluye dos entidades: la EspAax no radiográfica (-nr) que se define por la ausencia de sacroileítis (SI) y la EspAax radiográfica, usualmente llamada espondilitis anquilosante (EA).

La EA se clasifica a través de los criterios de New York modificados (NYM), que además de los criterios clínicos (DLI, etc.) requiere de la presencia *sine qua non* de un grado de sacroileítis avanzado grado 2 bilateral (esclerosis y/o erosiones), 3 (ensanchamiento, pinzamiento, puentes óseos) o 4 unilateral (fusión)⁹. Utilizando estos criterios en la Sección de Reumatología del Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP) en 2008, la demora mediana al diagnóstico en 86 pacientes con EA fue de 6,2 años (RIC 2-13.5) (información no publicada).

Más recientemente, en el Hospital Italiano de Buenos Aires, se comprobó luego de evaluar 796 pacientes consecutivos que concurren a la guardia o por demanda espontánea por dolor lumbar de características inflamatorias, una demora mediana en el diagnóstico de EA de 4,9 años (RIC 2,8-7,6)⁷. Probablemente parte de esta demora se deba a la lenta progresión radiográfica de esta enfermedad. Datos de la cohorte alemana *German Spondyloarthritis Inception Cohort* (GESPIC) informan una progresión de EspAax-nr a EA de casi 12% en 2 años¹⁰. También, la progresión radiográfica ha sido estudiada en la cohorte francesa *DEvenir des Spondyloarthrites Indifférenciées Récentes* (DESIR) mostrando una progresión a EA menor de tan solo 5,1% a 5 años¹¹. Una revisión sistemática de la literatura (RSL) y metaanálisis que incluyó 16 estudios

identificó una progresión a EA de 40% a 10 años¹².

En 2009 surgieron los criterios ASAS para EspAax que se aplican en pacientes con dolor lumbar crónico (≥ 3 meses) y edad de inicio de ese dolor en menores de 45 años de edad, e incorporan la posibilidad de la detección precoz de la SI a través de la resonancia magnética (RM) mediante la visualización de edema de la médula ósea como una señal hiperintensa en secuencia de supresión de grasa (STIR) e hipointensa en secuencia T1 (1 lesión en dos cortes consecutivos o 2 lesiones en cortes diferentes), o de SI radiográfica por criterios NYM más 1 rasgo de EspA o la presencia del HLA-B27 más dos rasgos de EspA, permite la clasificación de pacientes con una sensibilidad y especificidad superior al 80%¹³. Previamente al desarrollo de estos criterios, los pacientes que no podían clasificarse como EA, se denominaban como EspAax indiferenciada, pero actualmente quienes cumplen criterios ASAS y no criterios NYM se clasifican como EspAax-nr. Los criterios ASAS 2009 permitieron en parte reducir el retraso en el diagnóstico en pacientes con EspAax; en 190 pacientes de la cohorte Estudio de eSpondiloartritis AXial Irep Argentina (ESPAXIA), la demora diagnóstica mediana en 2014 se redujo sustancialmente a 3,5 años (RIC 1-11) (información no publicada).

Varios grupos han estudiado las similitudes y diferencias entre la EA y la EspAax-nr. Las principales diferencias radican en que en la EA predominan los varones en una relación 2-3:1, sin embargo, en la EspAax-nr la frecuencia entre los sexos sería similar o con ligero predominio femenino. La frecuencia de la positividad del HLA-B27 es mayor en la EA (90% vs. 70%). Los pacientes con EA tendrían niveles mayores de proteína C reactiva (PCR) y mayor número de lesiones activas en la RM. En la EA el curso de la enfermedad es persistente, mientras que en la EspAax-nr hasta un tercio de los pacientes resuelve sus síntomas espontáneamente¹⁴⁻¹⁸. Sin embargo, la mayoría de ellos coincide que la carga de la enfermedad en ambas entidades es similar¹⁹. En la cohorte ESPAXIA las características entre 172 pacientes con EA y 18 pacientes con EspAax-nr fueron similares a excepción que los EA tenían menor frecuencia de entesitis (27% vs. 55%; $p=0,03$) y mayor limitación de la movilidad axial (*Bath Ankylosing*

Spondylitis Metrology Index [BASMI] $X_{3,9\pm 2,5}$ vs. $X_{0,9\pm 0,9}$; $p=0,01$) y peor calidad de vida (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* [ASQoL] m 7 RIC: 2-11 vs. m 4,3 RIC: 0,75-7,25; $p=0,03$)²⁰.

Evolución y pronóstico de la enfermedad

La EspAax afecta a personas en la etapa más productiva de su vida y por lo tanto tiene un importante impacto laboral, social y económico para los pacientes. La frecuencia de discapacidad laboral en 61 pacientes con EA de la cohorte ESPAXIA fue del 26,2%, significativamente superior a los controles ($n=89$) de la población general apareados por sexo y edad ($p=0,0001$). Además, la sobrevivencia laboral fue significativamente menor en los pacientes versus los controles (X) 58 años DS: 54-61 vs. X_{66} años DS: 63-68; $p=0,001$). Las principales variables asociadas en forma independiente al desempleo fueron: la depresión (OR: 20; IC 95% 1,69-258; $p=0,001$), la actividad de la enfermedad (OR: 1,05, IC 95% 1-1,1; $p=0,01$) y la edad (OR: 1,1, IC 95% 1,02-1,21; $p=0,01$)²¹. Esta situación conduce a un aumento sustancial de los costos indirectos relacionados con la falta de productividad, como se demostró en un estudio de la cohorte ESPAXIA en 2010²².

Un estudio multicéntrico del grupo de estudio de la Sociedad Argentina de Reumatología (GESAR) de EspAax, en 129 pacientes también comprobó que la pérdida de la productividad laboral medida a través del cuestionario *Work Productivity and Activity Impairment Spondyloarthritis* (WPAI-SpA) fue del 30% y se asoció con la actividad de la enfermedad, el estado de salud, la calidad de vida y la capacidad funcional. Una mejor función física se relacionó en forma independiente con una mayor probabilidad de mantener a los pacientes con EspAax empleados²³.

Es fundamental controlar la actividad de la enfermedad en estos pacientes ya que la misma demostró ser el principal determinante de la discapacidad funcional en estos pacientes (β 0,628; $p=0,0001$)²⁴. En un reciente análisis longitudinal de la cohorte ESPAXIA, en 185 pacientes con EspAax que contaban con un número ≥ 2 visitas, mediante un modelo autoregresivo de ecuaciones de estimación generalizadas, ajustando por edad, sexo, movilidad espinal y uso de AINEs, un aumento de 1 unidad del índice compuesto

Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) condujo a un aumento de 0,48 unidades del *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) (β 0,48 IC 95% 0,39-0,57) y la presencia de artritis periférica a un aumento de 0,44 unidades del BASFI (β 0,44 IC 95% 0,08-0,8)²⁵. Además, se ha demostrado que la actividad de la enfermedad tiene una relación longitudinal positiva con la progresión radiográfica^{26,27}. En 184 pacientes con EA de la cohorte *Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study* (OASIS) con un seguimiento a 12 años se observó por un aumento de 1 unidad de ASDAS, un aumento de 0,72 unidades del *modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score* (mSASSS)²⁶.

La mortalidad en EA es mayor a la población general. En el registro nacional de pacientes de Suecia se observaron 496 muertes en 8600 pacientes con EA, comparado con 1533 muertes en 40460 controles machedados del registro censal (HR: 1,60 IC 95% 1,44 - 1,77). Y los principales predictores de mortalidad fueron: menor nivel educativo, comorbilidades (diabetes, infecciones, enfermedades cardiovasculares, pulmonares y malignas) y reemplazo de cadera previo²⁸. En Argentina, la mortalidad fue del 7,1% en 127 pacientes con EA en un período de seguimiento de 10 años (2000-2010). La sobrevivencia mediana estimada desde el diagnóstico de EA fue de 39 años (RIC 34-50) y la sobrevivencia mediana acumulada de 76 años (RIC 74-85). La enfermedad cardiovascular fue la causa más frecuente de muerte (5/9 pacientes). Los pacientes que fallecieron tuvieron mayor edad y mayor tiempo de evolución de la EA que los pacientes que no fallecieron (X 68,1 \pm 12,4 años vs. X 46,4 \pm 15,1 años; $p=0,0001$ y X 33 \pm 13,7 años vs. X 12 \pm 10,7 años; $p=0,001$, respectivamente), mayor frecuencia de cirugías (3/5 [60%] vs. 5/105 [4,76%]; $p=0,002$) y síndrome de cauda equina (3/6 [50%] vs. 2/116 [1,72%]; $p=0,001$)²⁹.

Factores de riesgo

La susceptibilidad genética para el desarrollo de la EspAax corresponde al 80-90%. Sin lugar a dudas, el más importante factor de riesgo genético en EspAax es el HLA-B27, que contribuye en aproximadamente un 30% a la heredabilidad de esta enfermedad. Otros loci genéticos no

HLA también han sido asociados con EspAax, principalmente los polimorfismos de la aminopeptidasa del retículo endoplásmico (ERAP) y del receptor de la interleuquina (IL)-23³⁰.

Tres hipótesis intentan explicar la intervención del gen del B27 en la fisiopatogenia de la enfermedad. Una de ellas es la hipótesis del “péptido artritogénico” que propone que el HLA-B27 podría estar involucrado en la presentación de péptidos de antígenos microbianos o autoantígenos a las células T CD8. Otra hipótesis es la de “homodímeros de cadenas pesadas libres” que propone que en pacientes con EspAax, el HLA-B27 sería prono a formar homodímeros de cadena pesada sobre la superficie celular sin la presencia de la β 2 microglobulina; consecuentemente, las células T CD8 no se activarían y, en cambio, habría una activación directa peptídica-independiente de las células natural killer (NK) y de las células T CD4 a través de receptores tipo inmunoglobulina de células killer (KIRs). Por último, la hipótesis del “mal plegamiento” del HLA-B27 conduciría a una “respuesta de proteína mal plegada” o estrés endoplásmico, induciendo así la producción de altos niveles de IL-23 por parte de las células mieloides mediante la activación de los “patrones de reconocimiento del receptor”³¹⁻³⁴ (Figura).

La frecuencia del HLA-B27 en la población general es variable a través del mundo y determina, en gran parte, la prevalencia de la EspAax. Las más altas frecuencias corresponden a los nativos originarios como los Pawaia en Papua Nueva Guinea (53%), los Haida de British Columbia, Canadá y Alaska (50%) y los Chukotka Eskimos en Rusia Oriental (40%). Y las más bajas a Arabia (3%) y Japón (1%) y la región subsahariana en África³⁵⁻³⁷.

En América Latina, la prevalencia del HLA-B27 en EA ronda del 20 al 90%, lo que refleja la amplia heterogeneidad étnica subyacente en la composición de la población³⁸. En Argentina, algunos estudios demostraron que la prevalencia de este alelo se distribuye de manera desigual a lo largo de su extenso territorio. Citera G, et al. informaron una prevalencia de HLA-B27 del 90,4% en un solo centro de Buenos Aires en pacientes con EA vs. 5,2% en controles de la población general (OR: 171.5 IC 95% 53-549; $p=1 \times 10^{-30}$)³⁹. Por otro lado, un estudio multicéntrico

del Consorcio de Espondiloartritis Temprana (CONEART) encontró una prevalencia de B27 notablemente menor en pacientes con EspAax (55%)⁴⁰. Y en un estudio más reciente la frecuencia HLA-B27 en 68 pacientes con EspAax fue del 43% vs. 9% en controles (OR: 7.7 IC 95% 2,8-24; $p<0,001$)⁴¹.

Además, también se han identificado otros alelos HLA clase I (B7 CREG, B40, B60, B39, B15, B38, B52 y E), clase II (DR1, DR4, DR8, DR12 y DR13) y clase III (TNF 238/308) asociados con la EA. Y especialmente en Argentina, el HLA-DR1 mostró una frecuencia mayor en pacientes con EA (59,6% vs. 20%, OR: 6.1 IC 95% 3-12; $p=1 \times 10^{-5}$) y el TNF-308 (94% vs. 81%, OR: 3.96, IC 95% 1,14-13,79; $p=0,02$)³⁹.

Entre los factores de riesgo medioambientales, el tabaquismo se ha asociado con aumento de riesgo de EspAax. Un estudio de Noruega de casos y controles reportó dos veces más riesgo en los tabaquistas comparados con aquellos que nunca fumaron⁴². El humo del cigarrillo tiene muchos componentes químicos, los cuales pueden influir sobre el sistema inmune directa o indirectamente, y también pueden modificar el microbioma oral. El tabaco también se ha relacionado a peores desenlaces de la enfermedad (mayor BASDAI, BASFI, fatiga, ansiedad, depresión y progresión radiográfica) y mayor probabilidad a desarrollar psoriasis OR 1,6 (IC 95% 1,1-2,3)⁴³⁻⁵⁰.

Mc Gonagle et al. propusieron que el estrés biomecánico y la respuesta inmune innata pueden conducir al desarrollo de entesitis en pacientes en EA⁵¹. Esta hipótesis fue confirmada a través de un modelo murino mediante la observación en ratones transgénicos para TNF(Δ ARE), en los cuales la ausencia de carga en las patas traseras previno la aparición de entesitis del tendón de Aquiles⁵².

El rol de la dieta y el microbioma en la patogénesis de la enfermedad no es claro. En contraste a la artritis reactiva (ARe), la cual es desencadenada por patógenos específicos como Salmonella, Shigella o Yersinia; en el contexto de la EspAax, un agente infeccioso disparador no ha sido identificado. Aunque pequeñas variaciones en la diversidad del microbioma intestinal (tales como la presencia de *Lachnospiraceae* y *Bacteroidaceae* y decremento en el número de *Ruminococcaceae* y *Rikenellaceae*) podrían

jugar un rol clave en la patogénesis. En adición, el daño en la piel inducido por la psoriasis y de la mucosa intestinal por la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) facilita la exposición a patógenos⁵³.

Por último, si bien la evidencia es controvertida, Zhao et al. mostraron que el alcohol se asoció a menor actividad de la enfermedad y mejor capacidad funcional. El alcohol suprime la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF y la IL6. El vino es rico en polifenoles anti-inflamatorios como el resveratrol⁵⁴.

Prevalencia e incidencia de la espondiloartritis axial

La prevalencia de EspAax varía del 0,1% al 1,4% en todo el mundo. Este amplio rango puede explicarse principalmente por la prevalencia del alelo HLA-B27, que difiere entre las diferentes áreas geográficas⁵⁵.

Una RSL, de 36 estudios elegibles, mostró que la prevalencia media de EA varía según las diferentes regiones geográficas⁵⁶. Stolwijk et al. mostraron resultados similares en su metaanálisis, en el cual la prevalencia de EA fue mayor en estudios de Europa (0,25%; IC 95%: 0,18-0,33) y América del Norte (0,20%; IC 95%: 0,10-0,34) en comparación con América del Sur/ América Latina, que fue del 0,14% (IC 95%: 0,02-0,34) y en África subsahariana que fue 0,02% (IC 95%: 0,001-0,21)⁵⁷.

Una publicación sobre la epidemiología de la EspA en América Latina recopiló un total de once estudios (7 de México, 2 de Colombia, 1 de Cuba y 1 de Venezuela) que determinan la prevalencia de EspAax. La mayoría de ellos utilizaron los criterios de Nueva York modificados (NYm) para su inclusión, excepto uno que considera los criterios de EspAax ASAS 2009⁵⁸.

Desafortunadamente, en Argentina tenemos poca información sobre la prevalencia de EspAax en la población general. Menos de una decena de estudios evaluaron la incidencia de la EA y la misma osciló desde 10.64 casos /100000 personas año en Noruega a 0.48 casos /100000 personas año en Japón⁵⁵.

Influencia del género en pacientes con espondiloartritis axial

Un metaanálisis que incluyó 42 estudios mostró un mayor retraso en el diagnóstico de la EspAax en las mujeres comparado a los

varones (8,8 vs. 6,5 años, respectivamente; $p < 0,01$)⁵⁹. Si bien en este estudio no hubo diferencias significativas en los síntomas entre ambos sexos, una razón posible de esta diferencia en la demora en el diagnóstico es que los hombres presentan compromiso radiográfico más severo y mayor progresión del daño estructural (medido por los índices *Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index* [BASRI] y mSASSS), incluyendo el desarrollo de sindesmofitos; mientras que las mujeres tienen una menor y más lenta progresión radiográfica y esto en algunos casos podría dificultar el diagnóstico. Sin embargo, las mujeres suelen tener mayor actividad de la enfermedad⁶⁰. Otra explicación posible es que los varones son más frecuentemente HLA-B27 positivos⁶¹.

Un estudio de la cohorte ESPAXIA, en 249 pacientes con EspAax coincide con estos resultados, ya que el género femenino se asoció de manera independiente con el mayor nivel de actividad de la enfermedad (ASDAS-ERS β 0,59 IC 95% 0,17-1,01; $p < 0,01$ y BASDAI β 0,84 IC9 5% 0,08-1,60; $p < 0,03$) y peor calidad de vida (ASQoL β 1,78 IC 95% 0,34-3,25; $p < 0,02$) y el género masculino con mayor limitación de la movilidad axial (BASMI β 0,75 IC 95% 0,18 a 1,33; $p = 0,01$)⁶².

Interesantemente, algunos estudios detectaron diferencias en los niveles de citoquinas inflamatorias: las mujeres presentaron mayores niveles de IL-6 y los varones de tumor necrosis factor alpha (TNF α), IL-17 e IL-18^{63,64}. No hay resultados concluyentes en cuanto a la influencia de las hormonas sexuales, estrógenos y testosterona.

Aunque los resultados son conflictivos, las pacientes mujeres suelen tener más frecuentemente entesitis, EII y psoriasis, mientras que los pacientes varones tienen más frecuentemente uveítis anterior aguda (UAA)⁶⁵⁻⁶⁹.

Finalmente, varios estudios informaron que las mujeres tienen significativamente menor respuesta al tratamiento con inhibidores (i) del TNF (TNFi); este hallazgo podría estar relacionado con la menor respuesta que exhiben estos agentes en pacientes con alto índice de masa corporal (IMC). El sexo femenino en general, tiene mayor proporción de tejido graso que el sexo masculino⁷⁰.

Impacto de las manifestaciones extra musculoesqueléticas y las comorbilidades

Una RSL, en 156 artículos seleccionados reportó la prevalencia de las manifestaciones extra musculoesqueléticas (MEME) en EA. La mayor frecuencia correspondió a la UAA con 25,8% (IC 95% 24,1%-27,6%), seguida por la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) 9,3% (IC 95% 8,1%-10,6%) y por la psoriasis 6,8% (IC 95% 6,1%-7,7%)⁶⁵.

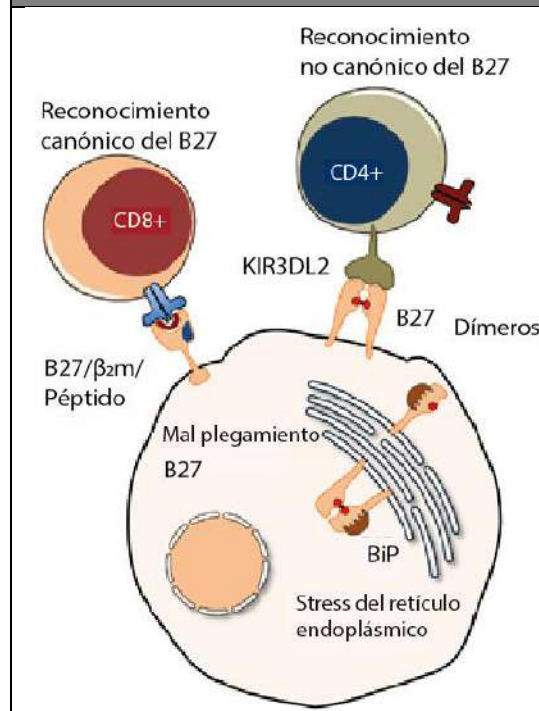
Datos de nuestro país informan una frecuencia de UAA del 26% (60/231 pacientes con EspAax). La presencia de UAA se asoció independientemente con la positividad del B27 (OR: 2.7, IC 95% 1,4-5,2; p=0,003) y con el tiempo de evolución de la enfermedad (OR: 1.027, IC 95% 1,002-1,053; p=0,03)⁷¹.

Con respecto a la EII, se estima que el 5-10% de pacientes durante el curso de la EspAax desarrollan EII y hasta un 70% puede tener inflamación intestinal subclínica⁷². Por otro lado, en 95 pacientes con EII, 72 con colitis ulcerosa, 21 con enfermedad de Crohn y 2 con enfermedad indiferenciada, se observó una alta frecuencia de DLI (44,2%), artritis (27,4%), dactilitis (13,7%) y entesitis (11,9%)⁷³.

Otro punto a considerar son las comorbilidades asociadas a EspAax. Un metaanálisis determinó que la falla cardíaca y la depresión son significativamente más frecuentes que en la población control (OR: 1,84 y OR: 1,8, respectivamente), y la presencia de comorbilidades se asoció a peores desenlaces, menor productividad laboral y respuesta al tratamiento y mayor mortalidad⁷⁴. Las comorbilidades más frecuentemente reportadas en EspAax son: hipertensión arterial (HTA), depresión, enfermedad pulmonar crónica, diabetes, arritmias cardíacas, hipotiroidismo, obesidad, osteoporosis y enfermedad hepática^{75,76}. En la cohorte argentina ESPAXIA, el 61,2% de los pacientes con EspAax presentaba al menos una comorbilidad. La HTA fue la comorbilidad más frecuente, coincidiendo con la mayoría de los estudios. La frecuencia de litiasis renal (LR) fue alta de 11,6%, francamente superior a la prevalencia de LR de la población general estimada en 3,96%. Y la presencia de 3 o más comorbilidades se asoció con mayor edad, mayor tiempo de evolución, mayor actividad de la enfermedad, peor estatus funcional y calidad de vida⁷⁷.

En un estudio del IREP, la enfermedad cardiovascular establecida en 44 pacientes con EA fue superior (13,6%) comparado con 44 controles de la población general apareados por sexo y edad. También el riesgo cardiovascular a 10 años >20% según el *score de Framingham/Adult Treatment Panel (ATP) III* fue superior en los pacientes con EA vs. controles (13,6% vs. 4,5%, respectivamente). Aquellos pacientes que tenían alta actividad de la enfermedad (BASDAI \geq 4) tuvieron un riesgo mayor que los pacientes con un BASDAI <4 (19% vs. 8,7%). Cabe aclarar que estas diferencias no alcanzaron significancia estadística y probablemente esto se deba al bajo número de pacientes estudiados (error tipo 2)⁷⁸. También se detectó en 71 pacientes con EspAax que tienen significativamente mayor frecuencia de depresión (PHQ 9 \geq 5 45% vs. 18,3%, p=0,001) y trastornos de sueño (escala de Pittsburg \geq 5 64,6% vs. 40,8; p=0,0001) que 71 controles apareados por sexo y edad⁷⁹. Por último, la hipoacusia sensorial en la franja etaria de 45-55 años fue significativamente mayor en pacientes con EA (n=20) de 87% vs. controles (n=28) de 20% (p=0,03)⁸⁰.

Figura: Hipótesis sobre la intervención del gen del B27 en la fisiopatogenia de la espondililitis axial



β 2m: beta 2 microglobulina; KIR: receptores tipo inmunoglobulina de células killer; BiP: immunoglobulin binding protein

CONCLUSIONES

Si bien la EspAax no es una enfermedad altamente prevalente, afecta a personas jóvenes en la etapa más productiva de su vida y esto determina un importante impacto para el individuo y para la sociedad. La mayor actividad de la enfermedad es el principal condicionante del deterioro de la capacidad funcional, la calidad de vida y la progresión del daño radiográfico. Dado que existe una injustificada demora en el diagnóstico de esta entidad, se deben extremar los recaudos para el reconocimiento temprano de la misma e iniciar un tratamiento adecuado que impida o limite las consecuencias antes mencionadas.

Dada la variabilidad en la susceptibilidad genética en las diferentes poblaciones, es muy importante contar con datos locales sobre la prevalencia y las características de esta enfermedad, para trazar políticas sanitarias correctas para su detección y manejo temprano.

En nuestro país contamos con instrumentos validados para un adecuado control de la

actividad, capacidad funcional y calidad de vida de los pacientes con EspAax, que le permiten al reumatólogo un control objetivo y adecuado de la enfermedad.

De igual manera, los reumatólogos están cada vez más entrenados en el reconocimiento temprano de las alteraciones en la RM y en la interpretación de los hallazgos genéticos y clínicos de los pacientes con EspAax-nr, por lo cual debemos incentivar y educar a otros colegas derivadores como ortopedistas, o médicos generales para la derivación temprana de pacientes con dolor lumbar y alta sospecha de esta enfermedad.

El estudio en general de la EspAax en nuestro país nos permitió una mejor caracterización de la misma y un manejo más apropiado. Resulta de suma importancia continuar con la investigación en profundidad de esta patología para conocer con mejor detalle su prevalencia e incidencia, así como su evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maldonado Cocco JA, et al. Reumatología. 1ª ed. Ediciones Azzurras, 2010. Capítulo 31 y 32. Pág 435-40.
2. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1218-27.
3. Sieper J, D van der Heijde, R Landewé, J Brandt, R Burgos-Vagas, E Collantes-Estevez, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):784-8.
4. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ, et al. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA.* 1977;237(24):2613-4.
5. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):569-78.
6. Schneeberger EE, Citera G, Buschiazzo E, Cayetti A, Zamora N, Sommeffleck FD, et al. Impact of an awareness campaign for the detection of axial spondyloarthritis in patients with inflammatory back pain. *J Rheumatol Arthritis Dis* 2017;2(4). doi: 10.15226/2475-4676/2/1/00112.
7. Tobar Jaramillo MA, Marin Zucaro N, Rosa J, Marin J, Acosta Felquer ML, Ferreyra L, et al. Prevalence of axial spondyloarthritis among young people consulting because of chronic low back pain in a university hospital Argentina. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):759-60.# POS0984.
8. Schneeberger E, Citera G, Soriano E, Gentiletti J, Somma L, Carlevaris L, et al. Prevalencia de espondiloartritis axial diagnosticada en Argentina (Estudio PRESPAX). Congreso Argentino de Reumatología (2023). Posters. *Rev Arg Reumatol* 2023; 34(Sup1):22-90. <https://doi.org/10.47196/rar.v34iSup1.760>.
9. 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):361-8.
10. 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):1369-74.
11. 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):1823-8.

12. Xia Q, Fan D, Yang X, Li X, Zhang X, Wang M, et al. Progression rate of ankylosing spondylitis in patients with undifferentiated spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5960.
13. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
14. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):717-27.
15. Dougados M, d'Agostino M-A, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine*. 2011;78(6):598-603.
16. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res*. 2012;64(9):1415-22.
17. Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, et al. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3096-106.
18. van der Berg R, de Hooge M, van Gaalen F, Reijnierse M, Huizinga T, van der Heijde D, et al. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8): 1492-9.
19. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Bukowski JF, Valluri S, et al. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):556-62.
20. Zamora N, Betancur G, Lizarraga A, Orozco MC, Sommerfleck F, Schneeberger EE, et al. Diferencias sociodemográficas y clínicas entre pacientes con espondiloartritis axial y espondilitis anquilosante. *Rev Arg Reumatol* 2014;25:70(Congreso)#132.
21. Marengo F, Schneeberger EE, Citera G, Maldonado Cocco JA. Work Status Among Patients With Ankylosing Spondylitis in Argentina. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(5):273-7.
22. Marengo F, Schneeberger EE, Chichotky Y, Maldonado Cocco JA, Citera G. Impacto socioeconómico en pacientes con espondilitis anquilosante en Argentina. *Rev Arg Reumatol*. 2010; 21(2): 30-8.
23. Airoidi C, Martire MV, Girard Bosch P, Benegas M, Duarte V, Cosentino C. Participación laboral en espondiloartritis axial radiográfica y no radiográfica. *Rev Arg Reumatol* 2021;32(4):12-20.
24. Marengo F, Schneeberger EE, Gagliardi S, Maldonado Cocco JA, Citera G. Determinantes de discapacidad funcional en pacientes con espondilitis anquilosante en Argentina. *Rev Arg Reumatol*. 2009;20(3):20-5.
25. Capelusnik D, Ramiro S, Schneeberger EE, Citera G. Peripheral arthritis and higher disease activity lead to more functional impairment in axial spondyloarthritis: Longitudinal analysis from ESPAXIA. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(3):553-8.
26. 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):1455-61.
27. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2114-8.
28. Exarchou S, Lie E, Lindström U, Askling J, Forsblad-d'Elia H, Turesson C, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1466-72.
29. Buschiazzo EA, Schneeberger EE, Sommerfleck FA, Ledesma C, Citera G. Mortality in patients with ankylosing spondylitis in Argentina. *Clin Rheumatol*. 2016;35(9):2229-33.
30. Smith JA, Colbert RA. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheum*. 2014;66(2):231-41.
31. Hermann E, Yu DT, Meyer zum Büschenfelde KH, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet*. 1993;342(8872):646-50.
32. Kollnberger S, Bird L, Sun M-Y, Retiere C, Braud VM, McMichael A, et al. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2972-82.
33. Austin RC. The unfolded protein response in health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(9):2279-87.

34. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2009;60(9):2633-43.
35. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2012;38(3):441-76.
36. Gofton JP, Chalmers A, Price GE, Reeve CE. HL-A 27 and ankylosing spondylitis in B.C. Indians. *J Rheumatol.* 1984;11(5):572-3.
37. Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol.* 2001;28(3):554-9.
38. Citera G, Bautista-Molano W, Peláez-Ballestas I, Azevedo VF, Perich RA, Méndez-Rodríguez JA, et al. Prevalence, demographics, and clinical characteristics of Latin American patients with spondyloarthritis. *Adv Rheumatol.* 2021;61(1):2.
39. Citera G, Schneeberger EE, Maldonado Cocco JA, Anaya J-M. Caracterización inmunogenética de pacientes con espondilitis anquilosante en Argentina. *Rev Arg Reumatol.* 2009;20(3):26-33.
40. Colombres F, Berman A, Bellomio V, Berman H, Spindler A, Spindler W, et al. Antígeno leucocitario humano (HLA) B27 y otras variantes alélicas del locus B en pacientes con Espondiloartritis temprana en Argentina. *Rev Argent Reumatol.* 2014;25(5):22.
41. García-Salinas R, Ruta S, Torres Chichande J, Magri S. The Role of HLA-B27 in Argentinian Axial Spondyloarthritis Patients. *J Clin Rheumatol.* 2022;28(2):e619-22.
42. Videm V, Cortes A, Thomas R, Brown MA. Current smoking is associated with incident ankylosing spondylitis – the HUNT population-based Norwegian health study. *J Rheumatol* 2014;41(10):2041-8.
43. Zhao S, Jones GT, Macfarlane GJ, Hughes DM, Dean LE, Moots RJ, et al. Associations between smoking and extra-axial manifestations and disease severity in axial spondyloarthritis: results from the BSR Biologics Register for Ankylosing Spondylitis (BSRBR-AS). *Rheumatology.* 2019;58(5):811-9.
44. Kaut IK, Abourazzak FE, Jamila E, Sènamì FA, Diketa D, Taoufik H. Axial Spondyloarthritis and Cigarette Smoking. *Open Rheumatol J.* 2017;11:53-61.
45. Wendling D, Guillot X, Gossec L, Prati C, Saraux A, Dougados M. Remission is related to CRP and smoking in early axial spondyloarthritis. The DESIR cohort. *Joint Bone Spine* 2017;84(4):473-6.
46. Ciurea A, Scherer A, Weber U, Exer P, Bernhard J, Tamborrini G, et al. Impaired response to treatment with tumour necrosis factor α inhibitors in smokers with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(3):532-9.
47. Grintborg B, Højgaard P, Hetland ML, Krogh NS, Kollerup G, Jensen J, et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(4):659-68.
48. Dougados M, Demattei C, van den Berg R, Vo Hoang V, Thevenin F, Reijniers M, et al. Rate and Predisposing Factors for Sacroiliac Joint Radiographic Progression After a Two-Year Follow-up Period in Recent-Onset Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(8):1904-13.
49. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64(5):1388-98.
50. Ramiro S, Landewé R, van Tubergen A, Boonen A, Stolwijk C, Dougados M, et al. Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis. *RMD Open* 2015;1(1):e000153.
51. McGonagle D, Stockwin I, Isaacs J, Emery P. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J Rheumatol* 2001;28(10):2155-9.
52. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis* 2014;73(2):437-45.
53. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis--insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12(2):81-91.
54. Zhao S, Thong d, Duffield SJ, Hughes D, Goodson NJ. Alcohol and disease activity in axial spondyloarthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2018;38(3):375-81.
55. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2012;38(3):441-76.
56. Dean LE, Jones GT, Mac Donald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):650-7.

57. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global prevalence of spondyloarthritis. A systematic review and meta-regression analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9):1320-31.
58. Citera G, Bautista-Molano W, Peláez-Ballestas I, Azevedo VF, Perich RA, Méndez-Rodríguez JA, et al. Prevalence, demographics, and clinical characteristics of Latin American patients with spondyloarthritis. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):2.
59. Jovaní V, Blasco-Blasco M, Ruiz-Cantero MT, Pascual E. Understanding How the Diagnostic Delay of Spondyloarthritis Differs Between Women and Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Rheumatol* 2017;44(2):174-83.
60. de Jong HMY, Paramarta JE, de Winter J, Baeten D, van de Sande M. Differences between females and males in axial spondyloarthritis: data from a real-life cross-sectional cohort. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(1):28-32.
61. Ortolan A, van Lunteren M, Ramiro S, Ramonda R, Landewé RBM, Dagfinrud H, et al. Are gender-specific approaches needed in diagnosing early axial spondyloarthritis? Data from the SPondyloArthritis Caught Early cohort. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):218.
62. Reyes C, Capelusnik D, Giorgis P, Perandones M, Ezquer A, Rosemffet M, et al. ¿Tiene el género influencia en los resultados de las medidas de evaluación en espondiloartritis axial? *Rev Arg Reumatol*. 2021;32(congreso):10-11.#96.
63. Huang WN, Tso TK, Kuo Y-Ch, Tsay GJ. Distinct impacts of syndesmophyte formation on male and female patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(2):163-8.
64. Gracey E, Yao Y, Green B, Qaiyum Z, Baglaenko Y, Lin A, et al. Sexual dimorphism in the Th17 signature of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):679-89.
65. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):65-73.
66. Zarco P, González CM, Rodríguez de la Serna A, Peiró E, Mateo I, Linares L, et al. Extra-articular disease in patients with spondyloarthritis. Baseline characteristics of the spondyloarthritis cohort of the AQUILES study. *Reumatol Clin*. 2015;11(2):83-9.
67. Mitulescu TC, Popescu C, Naie A, Predețeanu D, Popescu V, Alexandrescu C, et al. Acute anterior uveitis and other extra-articular manifestations of spondyloarthritis. *J Med Life*. 2015;8(3):319-25.
68. Webers C, Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, Landewé R, van der Heijde D, et al. Gender-attributable differences in outcome of ankylosing spondylitis: long-term results from the Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(3):419-28.
69. Braakenburg AM, de Valk HW, de Boer J, Rothova A, et al. Human leukocyte antigen-B27-associated uveitis: long-term follow-up and gender differences. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(3):472-9.
70. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Current Rheumatology Reports* 2018;20(6):35.
71. Capelusnik D, Schneeberger EE, Cavalieri M, Campusano RR, Orozco MC, Sommerfleck FA. Uveitis, the Most Faithful Partner of Axial Spondyloarthritis. *Ann Arth Clin Rheum* 2020;3:1-5.
72. van Praet L, van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):414-7.
73. Sommerfleck FA, Schneeberger EE, Suárez Lissi MA, Chiardola F, Sambuelli A, Marconi O, et al. Manifestaciones reumatológicas y sistémicas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Argent Reumatol* 2002;13(Supl 1):26.
74. Zhao SS, Robertson S, Reich T, Harrison NL, Moots RJ, Goodson NJ. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl4):iv47-iv57.
75. Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, Marschall U, Haibel H, Sieper J, et al. The prevalence and impact of comorbidities on patients with axial spondyloarthritis: results from a nationwide population-based study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):210.
76. Zhao SS, Radner H, Siebert S, Duffield SJ, Thong D, Hughes DM. Comorbidity burden in axial spondyloarthritis: a cluster analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1746-54.
77. Sommerfleck FA, Schneeberger EE, Citera G. Comorbidities in Argentine patients with axial spondyloarthritis: Is nephrolithiasis associated with this disease? *Eur J Rheumatol*. 2018;5(3):169-72.
78. Kirmayr K, Schneeberger EE, Arturi P, Quevedo S, Maldonado Cocco JA, Citera G. Riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con espondilitis anquilosante. *Rev Arg Reumatol*. 2012;23(4):18-24.
79. Lizarraga A, Schneeberger EE, Cavallieri M, Campusano Rolon R, Betancur G, Orozco MC, et al. Trastornos de sueño en pacientes con espondiloartritis axial. *Rev Arg Reumatol*. 2016;27(Congreso):30.#9
80. Casellini C, Citera G, Rosemffet M, Ruggeri S, Saviotti A, Maldonado Cocco JA. Audiovestibular disorders in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(2):81-5.

CAPÍTULO 2: Nomenclatura, diagnóstico y clasificación de la espondiloartritis axial

CHAPTER 2: Nomenclature, diagnosis and classification of axial spondyloarthritis

Rodrigo García Salinas¹, Hernán Maldonado-Ficco², José A Maldonado-Cocco³

¹ Hospital Italiano de La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Hospital San Antonio de Padua, Río Cuarto, Córdoba, Argentina

³ Universidad de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: espondiloartritis; espondilitis anquilosante; espondiloartritis axial; nomenclatura; diagnóstico; clasificación.

Key words: spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; axial spondyloarthritis; nomenclature; diagnosis; classification

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (13-22)

INTRODUCCIÓN

Las espondiloartritis (EspA), espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica, artritis reactiva y artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, son un grupo de enfermedades que comparten características clínicas, genéticas e imagenológicas. A su vez las espondiloartritis pueden clasificarse según el compromiso esquelético sea axial o periférico en EspAax o EspAp respectivamente¹.

Historia de los criterios de la espondiloartritis axial

Los primeros criterios de clasificación de la EA fueron los llamados “Criterios de Roma” (1961), que no tuvieron mayor difusión y se modificaron a lo largo de los años por tener muy baja especificidad y sensibilidad, siguiéndoles los Criterios de Clasificación de New York de 1966 en los que se incorporó por primera vez el concepto de dolor lumbar (o de espalda) inflamatorio crónico en 1977 para

diferenciarlo de otras causas de dolor de espalda crónico².

En 1983 se volvieron a proponer modificaciones a estos criterios y se definió mejor el concepto de dolor inflamatorio de espalda³. Publicados en 1984, se impusieron como los criterios más universalmente utilizados para clasificar la espondilitis anquilosante e inapropiadamente utilizados también en la práctica clínica para establecer el diagnóstico de EA. De acuerdo a estos criterios, un paciente puede ser clasificado como teniendo EA “definida” si al menos un solo criterio clínico (dolor lumbar inflamatorio, limitación de la movilidad de columna lumbar o limitación de la excursión torácica) y el criterio radiológico de sacroilitis están presentes (Tablas 1 y 2)³.

La principal limitación de estos criterios es la exigencia de alteraciones radiológicas definidas en sacroilíacas. Durante muchos años estos criterios fueron con frecuencia usados como criterios diagnósticos, pero la

exigencia de alteraciones radiográficas en sacroilíacas fue una causa muy importante de retardo diagnóstico. Es bien conocido que pueden pasar varios años hasta que aparezcan cambios radiográficos evidentes desde el momento en que comienza la inflamación de sacroilíacas.

En años posteriores surgieron otros criterios de clasificación para incorporar no solo la EA, sino también todas las espondiloartritis. Dos sets de criterios fueron validados para la clasificación de las espondiloartropatías: los criterios de Amor⁴ y los criterios del *European Spondyloarthropathy Study Group* (ESSG)⁴.

Los criterios de Amor et al. estuvieron dirigidos a clasificar pacientes en todo el grupo de espondiloartritis y no solamente específicos para compromiso axial (Tabla 3). Estos criterios usan una sumatoria de puntajes que parecían ser útiles, pero a la vez complicaban su empleo en la práctica clínica, ya que repasaban todos los síntomas y signos de la EspA, y un componente radiográfico similar al de New York, e incorporaban por primera vez el HLA-B27.

En 1991 el Grupo de Estudio Europeo de Espondiloartropatías (ESSG) desarrolló otro criterio⁵. Entre diversos países europeos realizaron un estudio multicéntrico europeo identificando la sensibilidad y especificidad de una más amplia combinación de signos y síntomas, partiendo de 183 variables, las cuales fueron reducidas a 25 y finalmente a solo 7, determinando los criterios primarios que establecían que un paciente tenía que tener dolor lumbar inflamatorio o sinovitis (asimétrica o predominantemente de miembros inferiores) y al menos uno de los siguientes antecedentes: historia familiar positiva, enfermedad inflamatoria intestinal, uretritis, cervicitis o diarrea al menos un mes antes del comienzo de los síntomas, dolor glúteo alternante, entesopatía, o sacroilitis radiográfica. Estos criterios pueden ser usados tanto para EspAax y periférica, es decir no solo para compromiso axial. El diagnóstico de sacroilitis se basaba solamente en alteraciones radiográficas y no incluían a la resonancia magnética (RM), lo cual fue un factor limitante. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad fue comparable con los de los criterios de Amor (86,7% y 84,8% en

sensibilidad, y 87% y 89,9% en especificidad, respectivamente (Tabla 4).

En 2009 el *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS) introdujo el término EspAax y se desarrollaron los más modernos criterios de clasificación para esta afección. Este es el primer criterio establecido después de la introducción de la RM para el estudio del compromiso axial inflamatorio en etapas preradiográficas de la enfermedad. Se presumía así que la probabilidad de falsos negativos basados en hallazgos radiológicos normales de sacroilíacas ya no retardaría el diagnóstico temprano de la EspAax. Esta clasificación aumentó el valor predictivo positivo de EspAax a 93,3%, aunque hubo algunas diferencias entre la rama clínica y la imagenológica⁶.

Algunos han cuestionado la validez de los criterios de clasificación de ASAS que estuvieron basados en la opinión de expertos, razón por la cual actualmente se encuentra en desarrollo una cohorte de inyección prospectiva (estudio CLASSIC) con la finalidad de identificar/revalidar la sensibilidad y especificidad de los actuales criterios a nivel mundial. Este estudio incorporará 1000 pacientes consecutivos (500 de América del norte y otros 500 del resto del mundo con pacientes recién referidos a reumatología por dolor lumbar \geq a 3 meses de duración y \leq 45 años de edad). El estudio incorpora también el compromiso inflamatorio a nivel de toda la columna vertebral por RM. El objetivo primario del ensayo es validar el comportamiento de los actuales criterios de clasificación ASAS. Si se encuentra una especificidad \geq a 90% y una sensibilidad \geq a 75% de los criterios ASAS originales dichos criterios serán considerados validados y no se realizará un análisis mayor. Un objetivo secundario es determinar el valor de confianza en determinar sacroilitis activa por RM, y un tercer objetivo determinar el valor predictivo de los criterios durante un seguimiento de 5 años⁷.

De todos modos, el diagnóstico de EspAax sigue siendo clínico, debiendo incorporar toda la información semiológica del paciente, incluyendo antecedentes familiares, hallazgos de laboratorio, inmunológicos e imagenológicos para arribar a un diagnóstico preciso.

Tabla 1: Valoración radiológica de la sacroilitis (1966).	
Grado 0	Normal
Grado 1	Cambios sospechosos
Grado 2	Mínimos cambios: áreas pequeñas localizadas con erosión o esclerosis, sin alteraciones de la amplitud articular.
Grado 3	Alteraciones inequívocas. Sacroileitis moderada o avanzada con uno o más de los siguientes: erosiones, esclerosis, ensanchamiento, estrechamiento o anquilosis parcial.
Grado 4	Alteraciones graves: anquilosis total.

Tabla 2: Criterios de Nueva York para la espondilitis anquilosante.	
Criterios clínicos	
Dolor lumbar y rigidez que mejora con el ejercicio, pero no alivia con el reposo durante más de 3 meses.	
Criterio radiológico	
Dolor lumbar y rigidez que mejora con el ejercicio, pero no alivia con el reposo durante más de 3 meses.	

Tabla 3: Criterios de Clasificación de Amor para las espondiloartritis.	
Signos clínicos /historia clínica	Puntos
Dolor nocturno (columna vertebral) o rigidez matutina	1
Oligoartritis asimétrica	2
Dolor impreciso en glúteos (nalgas) o dolor alternante en nalgas	1
Dedo del pie o de la manos en salchicha (dactilitis)	2
Entesitis (talón)	2
Uveítis	2
Uretritis o cervicitis en el mes anterior a la artritis	1
Diarrea sobrevenida en el mes anterior a la artritis	1
Psoriasis, balanitis o enfermedad inflamatoria intestinal	2
Signos radiológicos	
Sacroileitis (grado 2 bilateral o grado 3 unilateral)	3
Terreno genético	
HLA-B27 positivo o antecedentes familiares de EA, artritis reactiva, uveítis, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal	2
Buena respuesta a los AINEs	
Mejoría del dolor en 48 hs con AINEs o empeoramiento del dolor en 48 hs tras suspenderlos	2
Se necesitan al menos 6 puntos	

Tabla 4: Criterios de clasificación ESSG.	
Dolor lumbar inflamatorio o sinovitis (asimétrica o predominante en miembros inferiores)	
Y al menos uno de los siguientes:	
. Entesitis (talón)	
. Historia familiar positiva	
. Psoriasis	
. Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa	
. Uretritis / cervicitis o diarrea aguda en el mes previo al inicio de la artritis	
. Dolor alternantes en nalgas (derecha e izquierda)	
. Sacroilitis	

Espondiloartritis axial radiográfica y no radiográfica

Recientemente se introdujo un nuevo concepto dentro del grupo de las espondiloartritis axiales: el de espondilo-

artritis axial radiográfica (EspAax-r o EA) y no radiográfica (EspAax-nr) a partir de los nuevos criterios de clasificación del grupo ASAS 2009⁸. El prototipo de la EspAax es la espondilitis anquilosante o EspAax-r

históricamente descripta acorde a los criterios de New York modificados³. La característica distintiva de la EspAax-r se conoce comúnmente como “sacroilitis radiográfica”. El término, sin embargo, está fuera de lugar porque la sacroilitis implica inflamación y en las radiografías solo se puede observar daño estructural. Los esfuerzos para reducir el retraso en el diagnóstico de la EspAax condujeron al reconocimiento de pacientes que presentaban un fenotipo clínico similar a EspAax-r excepto por la ausencia de daño visible en la radiografía de pelvis. A diferencia de las radiografías, la resonancia magnética permite la visualización directa de la inflamación⁹. A mediados de la década de 1990, la RM demostró que estos pacientes tienen inflamación en las articulaciones sacroilíacas que a menudo es anterior al daño radiológico durante años¹⁰.

La EspAax-nr puede verse como un estadio más temprano o más leve de la EspAax y los pacientes pueden o no desarrollar daño óseo estructural en el esqueleto axial. Algunos estudios han demostrado que solo 10% a 20% de los pacientes con EspAax-nr desarrollan daño estructural a los 2 años y un 30% de ellos nunca progresan a EspAax-r^{11,12}.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, el síntoma más común de la EspAax, y que a menudo se presenta casi a diario, es el dolor de espalda crónico (más de 3 meses de evolución), que con frecuencia se acompaña de rigidez matinal. El dolor y la rigidez suelen afectar a la parte baja de la columna y a los glúteos, pero cualquier nivel de la columna puede verse comprometido. El dolor de espalda crónico en EspAax típicamente tiene un inicio insidioso y tiene características inflamatorias: es más intenso en la segunda parte de la noche y en la mañana, mejora con la actividad y empeora con el descanso y suele mejorar con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Se han propuesto diferentes criterios para definir el dolor de espalda inflamatorio^{13,14}. Aunque es típico, no todos los pacientes presentan dolor inflamatorio y hasta un tercio puede presentar dolor de espalda mecánico¹⁵.

Además, los pacientes con EspAax pueden presentar artritis periférica y entesitis siendo estas las manifestaciones musculoesqueléticas más frecuentes con una prevalencia de alrededor del 30% para cada una de ellas¹⁶. La artritis periférica se caracteriza por dolor y

tumefacción articular con afectación más frecuente de articulaciones de miembros inferiores. La entesitis periférica se caracteriza por dolor e inflamación, siendo las más frecuentes la entesitis del tendón de Aquiles y de la fascia plantar. La entesitis costovertebral, costoesternal, del manubrio esternal y del ligamento longitudinal anterior pueden presentarse como dolor torácico y espalda respectivamente. La dactilitis puede estar presente en un 10% de los pacientes¹⁰. En cuanto a las manifestaciones extraarticulares o no musculoesqueléticas, la uveítis suele estar presente en un 25% de los pacientes¹⁶. Un 10% de los pacientes puede presentar psoriasis y del 5 al 10% enfermedad inflamatoria intestinal, como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn¹⁶⁻¹⁸.

Con respecto a las características de los análisis de sangre de los pacientes con EspAax podemos encontrar una prevalencia de HLA-B27 del 70 al 90% y una elevación de reactantes de fase aguda como la eritrosedimentación y la proteína C reactiva, aunque hasta un 60% de los pacientes puede presentar resultados con reactantes de fase aguda normales a pesar de tener síntomas presentes de la enfermedad¹⁹.

En relación con la carga de la enfermedad, suele iniciarse en la tercera década de la vida, período muy activo en el ámbito laboral, social y económico²⁰. Dos tercios de la población activa empleada con EspAax tienen problemas relacionados con el trabajo, lo que genera costos directos e indirectos sustanciales para la sociedad²¹. En consecuencia, la EspAax se asocia con una alta carga de la enfermedad, que es comparable en pacientes con EspAax radiográfica y no radiográfica²². Mayor edad, menor nivel educativo, mayor duración de la enfermedad, mayor actividad de la enfermedad (signos objetivos de inflamación) y menor capacidad funcional son los principales determinantes de la carga de enfermedad en EspAax²³⁻²⁶.

En una reciente revisión y metaanálisis se compararon pacientes con compromiso radiográfico vs. aquellos pacientes sin el mismo, y se encontró que los pacientes con EspAax radiográfica tuvieron mayor tiempo de evolución de la enfermedad (8,6 vs. 5 años, IC 95%: 0,45-0,66), mayor tiempo al diagnóstico (6,1 vs. 4,2 años, IC 95%: 0,11-0,51), como así también mayor daño radiológico medido por mSASSS (8,1 vs. 2,7,

IC 95%: 0,41-0,63) comparado con los pacientes con EspAax-nr²¹. Además, demostraron que los pacientes con EspAax-r tenían una prevalencia significativamente mayor de sexo masculino (69,6% vs. 53,6%, IC 95%: 1,18-1,43) y uveítis (18% vs. 14,3%, IC 95%: 1,05-1,62). En cambio, los pacientes con EspAax-nr tuvieron significativamente mayor prevalencia de artritis periférica (35,2% vs. 32,8%, IC 95%: 0,81-0,93), dactilitis (7,6% vs. 5,6%, IC 95%: 0,50-0,82) y entesitis (30,1% vs. 23%, IC 95%: 0,74-0,96) comparado con los pacientes con compromiso radiográfico²². En resumen, la EspAax-nr representa una forma temprana de la EspAax en que a lo largo de la enfermedad algunos pacientes, pero no todos, pueden progresar a formas radiográficas. En la práctica clínica, la distinción entre EspAax-r y EspAax-nr es poco relevante y se debe dar preferencia al término EspAax para referirse a todos los pacientes²⁷.

Criterios de clasificación ASAS en espondiloartritis axial. Clasificación versus diagnóstico

En múltiples patologías reumáticas es común cometer el error de utilizar los criterios de clasificación para el diagnóstico. Sin embargo, son términos muy distintos y hay que tener muy claras sus diferencias²⁸.

En la EspAax, esta diferencia se pone de manifiesto debido a su multiplicidad de signos y síntomas, y su complejidad desde el punto de vista de los estudios de laboratorio e imágenes, los cuales están influenciados por características demográficas y a la interpretación de otros profesionales como radiólogos, dermatólogos, gastroenterólogos, etc.¹⁰. En cohortes como la DESIRE y en una experiencia argentina se demostró que aproximadamente el 70% de los pacientes diagnosticados como EspAax cumple además los criterios clasificatorios^{29,30}.

Si nos centramos en los criterios clasificatorios de EspAax ASAS 2009, es importante destacar que la construcción de los mismos se realizó tomando los datos clínicos, de laboratorio e imágenes utilizados en la práctica diaria. A continuación, describiremos brevemente los mismos (Tabla 5)⁸.

La lumbalgia o dolor bajo de espalda crónico (mayor a 3 meses) de inicio antes de los 45 años es la característica clínica de entrada a los criterios clasificatorios; esto se

debe a que en los pacientes diagnosticados con EspAax el inicio de este síntoma se da entre los 30 y 40 años, sin embargo la frecuencia del diagnóstico en los pacientes con dolor lumbar crónico es del 5%¹³. En nuestra experiencia, un grupo de pacientes que consultó por lumbalgia en el Servicio de Ortopedia (569), el 23% cumplía con la característica de lumbalgia crónica de inicio antes de los 45 años³¹. Por otro lado, cuando el dolor lumbar tiene características inflamatorias la probabilidad de estar frente a un diagnóstico de EspAax se acerca al 30%. Una revisión sistemática demostró que la sensibilidad del dolor de espalda inflamatorio es cercana al 80%, pero su especificidad es del 40%. Es por eso que la presencia de dolor lumbar crónico, con características inflamatorias asociadas, no son suficientes para el diagnóstico, pero sí para una preselección de pacientes con alta probabilidad de EspAax. Vinculado con el dolor lumbar inflamatorio, encontramos una buena respuesta a AINEs, la cual se define en los criterios como una respuesta luego de 24-48 horas de iniciar los mismos en sus dosis máximas³².

Las manifestaciones periféricas (artritis, dactilitis y entesitis) se presentan en forma variable, por ejemplo, la artritis (oligo o monoarticular) se presenta entre el 26 y 62% de los pacientes diagnosticados. Hay diferencias geográficas, por ejemplo, en Sudamérica su frecuencia es mayor³³. El diagnóstico de la entesitis periférica es un desafío, en estos casos el uso de las imágenes es de gran ayuda. Tanto la entesitis como la dactilitis tienen una sensibilidad de alrededor del 90%³⁴.

Dentro de las manifestaciones no musculoesqueléticas, la uveítis es la más frecuente (20%), seguido por la psoriasis (10%) y la enfermedad inflamatoria intestinal (5%)³⁵.

La presencia de EspAax y trastornos relacionados (uveítis, psoriasis, etc.) en familiares de primer y segundo grado representa un factor importante para la sospecha; no deben ser considerados como un criterio diagnóstico aislado ya que se relacionan con el HLA-B27, pero también diferencias regionales pueden confundir esta asociación³⁶.

La determinación de HLA-B27 es uno de los marcadores diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad (80 a 90%

respectivamente), sin embargo estos valores se aplican a la población de Europa central³⁷. Pero existen diferencias importantes en la prevalencia de HLA-B27 y su fuerza de asociación con la EspAax que afectan el valor diagnóstico de esta prueba. Por ejemplo, en trabajos argentinos de pacientes con EA su prevalencia es cercana al 90%, pero en estudios derivados de la cohorte RESPONDIA se demostró que su prevalencia era menor respecto a la población Europea. A su vez, un estudio realizado en el Hospital Italiano de La Plata sobre una muestra de EspAax-r EspAax-nr, la prevalencia fue cercana al 40%, resultados coincidentes con estudios en el sur de Italia³⁸⁻⁴¹. Otra determinación de laboratorio es la PCR que difiere su sensibilidad en las formas radiográficas vs. las no radiográficas (50 y 30% respectivamente)⁴².

El rol que toman las imágenes en el diagnóstico es esencial. La radiografía de pelvis para la evaluación de la articulación sacroilíaca (SI) sigue siendo el primer examen recomendado. La presencia de sacroilitis radiográfica definida por los criterios de NY conserva una especificidad del 90%, pero una muy baja sensibilidad, especialmente en paciente con síntomas tempranos. Aquí la RM de SI cobra un valor central; la principal ventaja es la detección de cambios inflamatorios activos (osteítis o edema de la médula ósea), que ocurren meses o años antes de que el daño estructural sea visible en las radiografías. Por otro lado, los cambios estructurales en las SI también se captan bien con la RM⁴³.

El grupo ASAS recientemente desarrolló y actualizó la definición de sacroilitis activa relacionada con EspA en la RM⁴⁴. Es importante destacar que esta definición está destinada a usarse como parte de la clasificación, y no en el enfoque de diagnóstico. De acuerdo con esta definición, la RM de las articulaciones sacroilíacas es positiva si hay edema de médula ósea claramente presente en un área anatómica típica, y es altamente sugestiva de EspA. Actualmente no existe una definición ampliamente aceptada de cambios estructurales en la RM de SI compatibles con EspA. Sin embargo, la presencia de cambios estructurales como erosiones, lesiones grasas y/o anquilosis apoya el diagnóstico de EspAax, incluso si los cambios inflamatorios activos no están presentes en el momento del examen⁴⁵.

Aunque la sensibilidad de la RM para la detección de cambios compatible con EspA se considera alta, existen preocupaciones relacionadas con la especificidad de este método de imagen, debido a que el edema de la médula ósea subcondral también podría ser consecuencia del estrés mecánico en las SI y, por lo tanto, no relacionado con un trastorno inflamatorio. De hecho, varias publicaciones recientes han informado que el edema de la médula ósea subcondral también puede ocurrir en voluntarios sanos y deportistas⁴⁶. No es el propósito de este capítulo ahondar en la descripción de las lesiones en RM. Las imágenes de la columna juegan un papel secundario en el diagnóstico temprano de una EspA, porque los cambios activos y crónicos en la columna generalmente ocurren más tarde que en las articulaciones sacroilíacas, no obstante, puede ser necesario en el contexto del diagnóstico diferencial²⁴. Es importante destacar que cuando se pone en juego la rama por la cual los pacientes clasifican como EspAax, cohortes de Europa y aún de Argentina demostraron que los pacientes clasifican en mayor proporción por la rama imagenológica. Por esta razón, y sumado a la frecuencia baja de HLA-B27 en nuestro medio, la educación en el reconocimiento de las imágenes en EspAax es fundamental⁴⁷.

Luego de esta revisión de las características clínicas, de laboratorio e imágenes, es importante enfatizar que los criterios de clasificación no están pensados para su uso en la práctica clínica con el propósito principal de diagnóstico (el diagnóstico ya debe estar establecido) y no deben considerarse sinónimos de criterios de diagnóstico.

El punto de partida de los criterios de clasificación de la EspAax de ASAS es la presencia de dolor lumbar crónico de inicio antes de los 45 años. Los pacientes pueden cumplir con los criterios a través del brazo de imágenes o del brazo clínico. El brazo de imágenes requiere la presencia de sacroilitis (radiografía, según los criterios de NY o la RM, según la definición de ASAS) junto con al menos una característica típica de EspA. El brazo clínico se diseñó originalmente para situaciones en las que no se dispone de imágenes. Los criterios se cumplen si el HLA-B27 es positivo y al menos otras dos características EspA están presentes. La sensibilidad general de los criterios es del 82,9%, la especificidad del 84,4%. El brazo de

imágenes funciona algo mejor, como ya comentamos (sensibilidad: 66,2%, especificidad: 97,3%) que el brazo clínico (sensibilidad: 56,6%, especificidad: 83,3%)⁴⁸.

La Tabla 6 muestra las diferencias fundamentales de los enfoques diagnóstico y clasificatorio de la EspAax. Se puede observar la diferencia en el punto de partida; cuando se va a establecer un diagnóstico, se identifica la enfermedad contando con una cantidad de signos y síntomas (lumbalgia, por ejemplo). El enfoque de clasificación tiene como objetivo establecer una población de pacientes homogénea para investigación clínica. Para el diagnóstico, los signos y síntomas tienen *a priori* una probabilidad de ser debidos o no a la enfermedad, esto se denomina probabilidad pretest, por ejemplo el dolor lumbar en general tiene una probabilidad de asociarse a EspAax del 5%, sin embargo si se desarrolla una estrategia de derivación dirigida, como clínicas de lumbalgia inflamatoria, esta probabilidad aumenta al 30%. Otro punto importante es que el enfoque diagnóstico siempre tiene en cuenta el ejercicio clínico de los diagnósticos diferenciales²⁸.

Para la probabilidad diagnóstica se utilizan las razones de verosimilitud positivas o negativas (por sus siglas en inglés LR+ LR-), cuanto mayor sea el valor de LR+, mayor será la probabilidad de diagnóstico si el parámetro es positivo; cuanto menor sea el valor de LR-, menor será la probabilidad de diagnóstico si el parámetro es negativo. El problema de la utilización de los LR es que los valores de referencias fueron tomados de poblaciones caucásicas europeas, por lo tanto puede diferir

en nuestra región, adicionalmente cada valor de LR se considera en forma aislada¹⁰.

Otra limitación del enfoque clasificatorio es que las características tienen un mismo valor, por ejemplo, el antecedente de uveítis cuenta igual que la lumbalgia inflamatoria, y en un enfoque diagnóstico vamos a darle un peso diferente a cada una de estas manifestaciones⁴².

Finalmente, luego de la evaluación completa, en el enfoque diagnóstico, un profesional debe establecer el mismo con un nivel de probabilidad que se expresará en % y podrá clasificar el mismo con diferentes cualidades como: probable, posible, etc. Esto dependerá de la experiencia del reumatólogo que realice el diagnóstico y la posibilidad de contar con más o menos herramientas para realizarlo. El enfoque clasificatorio es booleano, cumple o no cumple, y a esto se le asigna cierto nivel de sensibilidad y especificidad respecto a un patrón oro que en este caso es el diagnóstico en sí²⁸.

Es interesante también resaltar que el enfoque clasificatorio es eminentemente transversal, en el cual los acontecimientos están pasando o han pasado previamente, y muchas veces en el enfoque diagnóstico el tiempo cumple un rol fundamental ya que es un factor que nos puede sacar muchas dudas respecto a síntomas y a la aparición de nuevas características de EspA. Si bien la progresión de la enfermedad se considera lenta, el tiempo también puede perjudicar el inicio de una terapéutica, es por eso que muchas veces se realizan pruebas que ayudan en periodos tempranos, como la RM¹².

Tabla 5: Criterios ASAS de clasificación para la espondiloartritis axial.

En pacientes con dolor lumbar mayor a 3 meses y edad menor a 45 años

Sacroilitis en imágenes y 1 o más características de EspA o HLA-B27 y 2 o más características de EspA

Características de EspA:

- . Dolor lumbar inflamatorio
- . Artritis
- . Entesitis (talón)
- . Uveítis
- . Dactilitis
- . Psoriasis
- . Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa
- . Buena respuesta a AINEs
- . Historia familiar para EspA
- . HLA-B27
- . PCR elevada

Tabla 6. Diferencias entre el enfoque diagnóstico y el clasificatorio

	Enfoque diagnóstico	Enfoque de clasificación
Objetivo	Establecer el diagnóstico de una enfermedad en la práctica clínica	Definir un grupo homogéneo de pacientes con fines de investigación
Punto de inicio	Sospecha de enfermedad con cierto nivel de probabilidad pre-test	Establecer el diagnóstico de la enfermedad
Diagnósticos diferenciales u otras condiciones que puedan explicar los síntomas	Siempre se consideran	Nunca se consideran
Valoración de las pruebas diagnósticas positivas	Diferentes, depende de la prueba en sí, y de las pruebas de detección o diagnóstico anteriormente realizadas, la región geográfica y la población de origen	Valores bajos pueden ser iguales a los valores positivos parámetros
Valoración de las pruebas diagnósticas negativas	Se consideran los resultados negativos de la prueba; sus valores de diagnóstico dependen de los mismos factores que para los resultados positivos de la prueba	No se consideran excepto la situación que no hay suficientes resultados positivos en las pruebas para cumplir con los criterios
Resultado	Probabilidad de la presencia de enfermedad	Respuesta sí o no (cumple o no cumple criterios) con un cierto nivel de sensibilidad y especificidad
Referencia externa (gold standard)	No	Opinión de expertos derivada del desarrollo de los criterios de clasificación

CONCLUSIONES

Es importante no confundir criterios clasificatorios y diagnósticos ya que son funcionalmente muy distintos uno de otros. En la práctica clínica el diagnóstico depende de la experiencia del reumatólogo, pero también de las características regionales. El enfoque clasificatorio solo es útil con fines de investigación. Por último, la complejidad del set de signos, síntomas y estudios complementarios que demanda la evaluación de la EspAax hace del diagnóstico un desafío que aún presenta necesidades insatisfechas.

BIBLIOGRAFÍA

- Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2127-2137.
- Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1977;237(24):2613-2614.
- 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.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires*. 1990;57(2):85-89.
- Dougados M, Linden S van der, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism*. 1991;34(10):1218-1227.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-783.
- Hayward RJ, Machado PM. Classification criteria in axial spondyloarthritis: what have we learned. Where are we going? *Rheum Dis Clin North Am*. 2020;46(2):259-274.
- Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):770-776.
- Maksymowych WP. The role of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(11):657-672.
- Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1000-1008.

11. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: New definition of an old disease? *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):543-551.
13. Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J. The term 'non-radiographic axial spondyloarthritis' is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):791-794.
14. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):569-578.
15. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):784-788.
16. van den Berg R, de Hooge M, Rudwaleit M, Sieper J, van Gaalen F, Reijnen M, et al. ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: Results from the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)-cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1646-1653.
17. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):196.
18. Rademacher J, Poddubnyy D, Pleyer U. Uveitis in spondyloarthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.* *J Mol Med (Berl).* 2020;98(1):71-95.
19. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):65-73.
20. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26(4):980-984.
21. Garrido-Cumbrera M, Poddubnyy D, Gossec L, Gálvez-Ruiz D, Bundy C, Mahapatra R, et al. The European Map of Axial Spondyloarthritis: Capturing the Patient Perspective- an Analysis of 2846 Patients Across 13 Countries. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(5):19.
22. Garrido-Cumbrera M, Bundy C, Navarro-Compán V, Makri S, Sanz-Gómez S, Christen L, et al. Patient-reported impact of axial spondyloarthritis on working life: results from the European map of axial spondyloarthritis survey. *Arthritis Care Res.* 2021;73(12):1826-1833.
23. López-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, Sieper J, Dougados M, Molto A. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open.* 2019;5(2):e001108.
24. Ramiro S, Landewé R, van Tubergen A, Boonen A, Stolwijk C, Dougados M, et al. Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000153.
25. 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):1455-61.
26. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Marker-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.
27. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloArthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(12):2114-2118.
28. Deodhar A, Reveille JD, van den Bosch F, Braun J, Burgos-Vargas R, Caplan L, et al. The Concept of Axial Spondyloarthritis: Joint Statement of the Spondyloarthritis Research and Treatment Network and the Assessment of SpondyloArthritis international Society in Response to the US Food and Drug Administration's Comments and Concerns. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(10):2649-2656.
29. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology.* 2020;59(Suppl4):iv6-iv17.
30. Moltó A, Paternotte S, van der Heijde D, Claudepierre P, Rudwaleit M, Dougados M. Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):746-751.
31. García Salinas R, Ruta S, Chichande JT, Prado ES, Ruta A, Salvatori F, et al. "Reuma-Check": Performance of a Comprehensive Fast-Track Program for the Diagnosis of Axial Spondyloarthritis in South America. *J Clin Rheumatol.* 2021;27(5):175-181.
32. Salinas RG, Paula M, Bosch G, Martire V, Arturi P, Magri S. La resonancia magnética en el estudio de lumbalgia. Un análisis de la oportunidad perdida para el diagnóstico de espondiloartritis axial. *Rev argent reumatol.* 2017; 28(3): 15-19.

33. Poddubnyy D, Callhoff J, Spiller I, Listing J, Braun J, Sieper J, et al. Diagnostic accuracy of inflammatory back pain for axial spondyloarthritis in rheumatological care. *RMD Open*. 2018;4(2):e000825.
34. López-Medina C, Molto A, Sieper J, Duruöz T, Kiltz U, Elzorkany B, et al. Prevalence and distribution of peripheral musculoskeletal manifestations in spondyloarthritis including psoriatic arthritis: results of the worldwide, cross-sectional ASAS-PerSpA study. *RMD Open*. 2021;7(1):e001450.
35. Schett G, Lories RJ, D'Agostino M-A, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(12):731-741.
36. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):717-727.
37. van Lunteren M, van der Heijde D, Sepriano A, Berg IJ, Dougados M, Gossec L, et al. Is a positive family history of spondyloarthritis relevant for diagnosing axial spondyloarthritis once HLA-B27 status is known? *Rheumatology*. 2019;58(9):1649-1654.
38. Khan MA. HLA-B27 and its subtypes in world populations. *Curr Opin Rheumatol*. 1995;7(4):263-269.
39. Colombres F, Berman A, Berman H, Spindler A S, G. WC. Antígeno leucocitario humano (HLA) B27 y otras variantes alélicas del locus B en pacientes con espondiloartritis temprana en Argentina. *Rev Arg Reumatol*. 2014;25.
40. Benegas M, Muñoz-Gomariz E, Font P, Burgos-Vargas R, Chaves J, Palleiro D, et al. Comparison of the clinical expression of patients with ankylosing spondylitis from Europe and Latin America. *J Rheumatol*. 2012;39(12):2315-20.
41. García-Salinas R, Ruta S, Chichande JT, Magri S. The Role of HLA-B27 in Argentinian Axial Spondyloarthritis Patients. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(2):e619-e622.
42. Zabotti A, Luchetti MM, Selmi CF, Ramonda R, Grembale RD, Dagna L, et al. An Italian Disease-Based Registry of Axial and Peripheral Spondyloarthritis: The SIRENA Study. *Front Med*. 2021;8:711875.
43. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(5):535-43.
44. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1327-1339.
45. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KGA, 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.
46. Maksymowych WP, Lambert RG, Østergaard M, Pedersen SJ, Machado PM, Weber U, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1550-1558.
47. de Winter J, de Hooge M, van de Sande M, de Jong H, van Hooen L, de Koning A, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of SpondyloArthritis international Society Definition in Healthy Individuals, Runners, and Women With Postpartum Back Pain. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(7):1042-1048.
48. Garcia Salinas R, Marin J, Aguilar G, Ruta S, Aguerre D, Baraliakos X. Recognition of spondyloarthritis lesions on magnetic resonance imaging: Results of an educational intervention. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(12):1651-1655.
49. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.

CAPÍTULO 3: Manifestaciones clínicas axiales y periféricas de las espondiloartritis axiales

CHAPTER 3: Axial and peripheral clinical manifestations of axial spondyloarthritis

Romina Nieto^{1,2}, Hernán Maldonado-Ficco³, Pamela Giorgis⁴

¹ Hospital Escuela Eva Perón, Rosario, Santa Fe, Argentina

² Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (GO-CREAR), Grupo Oroño, Rosario, Santa Fe, Argentina

³ Hospital San Antonio de Padua, Río Cuarto, Córdoba, Argentina

⁴ Centro de Investigaciones Médicas Tucumán, Tucumán, Argentina

Palabras clave: espondiloartritis axial; manifestaciones; artritis periférica; entesitis.

Key words: axial spondyloarthritis; demonstrations; peripheral arthritis; enthesitis

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (23-30)

INTRODUCCIÓN

La espondiloartritis (EspA) puede presentarse con afectación predominantemente axial o periférica denominándose EspA axial (EspAax) o EspA periférica (EspAp), respectivamente. La EspAax afecta principalmente a las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral¹⁻², siendo la espondilitis anquilosante (EA) o EspAax radiográfica (EspAax-r) el prototipo de estas enfermedades.

Resulta dificultoso establecer la prevalencia debido a la heterogeneidad étnica de la población, la falta de viabilidad de aplicar los criterios actuales (pruebas de HLA-B27 y los estudios de imágenes, como la radiografía pélvica y la resonancia magnética) y la naturaleza transitoria de algunos síntomas de EspA (artritis periférica y entesitis)³.

Según la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (2009-2010) se estimó que la prevalencia de EspAax varía del 0,9% al 1,4% en la población adulta en los Estados Unidos⁴. En América Latina, a través de una revisión de la literatura, se determinó la prevalencia de EspA y sus subtipos, la cual que varió de 0,28 a 0,9% (EspA), 0,02 a 0,8% (EA), 0,2 a 0,9%

(EspAax) y 0,004 a 0,08% (artritis psoriásica-APs)⁵.

Hasta hace muy poco tiempo, carecíamos de datos sobre la prevalencia de la EspAax en nuestro país. Schneeberger et al. realizaron un estudio para estimar la prevalencia, las características sociodemográficas y clínicas en Argentina. Se convocaron a todos los reumatólogos del país que asisten pacientes adultos. Un total de 694/781 (88,9%) reumatólogos aceptaron participar del estudio y 4093 pacientes con EspAax fueron registrados, correspondiendo a una prevalencia del 0,013%, siendo de las más bajas reportadas en el mundo⁶.

Los pacientes comúnmente presentan dolor lumbar y/o cervical de tipo inflamatorio que inicia antes de los 45 años. Los rasgos característicos del dolor inflamatorio incluyen: cronicidad (>3 meses), comienzo insidioso, mejoría con el ejercicio, aparición nocturna con mejoría al despertar y empeoramiento con el reposo^{4,7}. Existen distintos criterios para el dolor lumbar inflamatorio (Cuadros 1, 2 y 3), los cuales tienen un rendimiento similar y todos pueden ser usados en la práctica clínica

diaria⁸. La sensibilidad relativamente alta de estos criterios (aproximadamente 70%-95%) entre pacientes en riesgo (dolor lumbar y/o cervical >3 meses con edad de inicio <45 años) los hace útiles en la detección de EspA^{4,9-11}.

Ciertos genes se asocian con la susceptibilidad a padecer la enfermedad como el HLA-B27. En un estudio argentino, Citera et al. confirmaron dicha asociación con la enfermedad (90,4% vs. 5,2%, con OR: 171,5; p=1x10⁻³⁰). El subtipo más frecuente tanto en

pacientes como en controles fue el B27*05 (85%). La comparación entre los alelos clase II evidenció una mayor frecuencia del HLA-DR1 (59,6% vs. 20%, OR: 6,1, p=1x10⁻⁵). El genotipo TNF -308 GA fue un factor de riesgo (94% vs. 81%, OR: 3,96, p=0,02), mientras que el genotipo -238 GA fue protector (53% vs. 76%, OR: 0,19, p>0,0001). El alelo IL1β-511C se asoció con la EA (66% vs. 53%, OR: 1,74, p=0,03)¹².

Cuadro 1: Dolor lumbar inflamatorio (DLI) según expertos ASAS⁶ para aplicar en pacientes con dolor de espalda crónico (3 meses).

- Edad de inicio < 40 años
- Comienzo insidioso
- Mejora con el ejercicio
- Sin mejoría con el reposo
- Dolor nocturno (con mejoría al levantarse)

Los criterios se cumplen si al menos cuatro de cinco parámetros están presentes.

Cuadro 2: Criterios de Calin¹³ para dolor lumbar inflamatorio.

- Edad de inicio < 40 años
- Dolor de espalda > 3 meses
- Comienzo insidioso
- Asociado con rigidez matinal
- Mejora con el ejercicio

Los criterios de Calin se cumplen si al menos cuatro de cinco parámetros están presentes.

Cuadro 3: Criterios de Berlín¹⁴ para dolor lumbar inflamatorio para aplicar en pacientes con dolor lumbar crónico (3 meses).

- Rigidez matinal > 30 min
- Mejoría con ejercicio, pero no con reposo
- Despertar en la segunda mitad de la noche por dolor de espalda
- Dolor de glúteos alternante

Los criterios se cumplen si al menos dos de los cuatro parámetros están presentes.

Artritis periférica

Sabemos que la EspA afecta principalmente el esqueleto axial y las articulaciones sacroilíacas. Sin embargo, dentro del cuadro clínico, los pacientes con EspA también pueden presentar síntomas periféricos como artritis, entesitis y dactilitis, así como manifestaciones extraarticulares (psoriasis, uveítis y enfermedad inflamatoria intestinal)¹⁵. El compromiso articular periférico en la EspA se presenta habitualmente como una afectación de grandes articulaciones, a predominio de extremidades inferiores. Esta manifestación clínica suele ser asimétrica y de inicio

subagudo con excepción de la APs, en la que se puede presentar cualquier patrón articular. Con respecto a las dactilitis, aunque no exclusiva, es característica de la EspA. Se ocasionan por tumefacción de la vaina flexora de los dedos de las manos o de los pies y puede acompañarse o no de sinovitis, entesitis y tumefacción de partes blandas.

En un metaanálisis se observó que este compromiso periférico (artritis, entesitis, dactilitis) y extraarticular (uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal) era igualmente frecuente en la espondilitis anquilosante (EA) y en la EspA axial no radiográfica (EspA-nr), a excepción de la

uveítis que predomina en pacientes con EA. En este estudio se observó una prevalencia de la artritis periférica del 22,9% en las EA y de 25,2% en las EspA-nr. En cambio, la prevalencia de la dactilitis se evidenció en el 5,6% de las EA y en el 5,2% de las EspA-nr¹⁶.

En el Registro Corrona se observó una frecuencia ligeramente mayor de compromiso periférico entre los pacientes con EspA-nr en comparación con los pacientes con EA. Además, se evidenció que los pacientes con EA tenían un recuento medio de articulaciones dolorosas significativamente mayor ($p=0,001$), aunque el recuento medio de articulaciones inflamadas era similar entre ambos grupos ($p=0,31$)¹⁷.

Los pacientes con manifestaciones periféricas pueden presentarse en todo el espectro de las EspA, y cumplir fácilmente los criterios de más de una enfermedad al mismo tiempo o alternativamente. Del mismo modo, aquellos con un diagnóstico asociado a la EspA, caracterizado por la afectación periférica, pueden presentar también síntomas axiales. En distintos estudios se ha demostrado que la distribución de las manifestaciones periféricas de la EspA puede diferir entre zonas geográficas. Se observó, por ejemplo, que la prevalencia de artritis periférica en pacientes latinoamericanos es mayor que en Europa y que la afectación periférica en Asia es más baja que en otras regiones¹⁸⁻²⁰.

En el estudio ASAS-COMOSPA, de un total de 2.562 pacientes evaluados, un 64,3% presentó al menos una manifestación periférica durante el curso de su enfermedad. La manifestación periférica más frecuentemente reportada fue la artritis periférica (51,5%), seguida por las entesitis que se registraron en el 37,8% de los pacientes, y de la dactilitis en el 15,6%. Entre los pacientes que referían artritis periférica en el ingreso al estudio, la presentación fue más frecuentemente la oligoarticular (40,2%) que poliarticular (16%). La presencia de artritis periférica se asoció con una edad ≥ 43 años (OR 1,44; IC 95%: 1,24-1,67), residencia en países sudamericanos (OR 1,97, IC 95% 1,51-2,58), HLA-B27 negativo (OR 1,29; IC 95%: 1,11-1,50), ausencia de EII (OR 1,89; IC 95%: 1,55-2,33), entesitis (OR 2,48; IC 95%: 2,13-2,88), dactilitis (OR 6,56, IC 95% 4,90-8,84), psoriasis (OR 4,20, IC 95% 3,22-5,50), antecedentes familiares de psoriasis (OR 1,44,

IC 95% 1,13-1,82), no fumadores (OR 1,41, IC 95%: 1,21-1,64) y no consumo de alcohol (OR 1,36; IC 95%: 1,17-1,58). En cuanto a los “*patient-reported outcomes*” (PRO), se observó que la presencia de cualquier manifestación periférica se asoció con niveles más elevados en todos los cuestionarios, en comparación con los pacientes sin estas manifestaciones²¹.

Un estudio multinacional recientemente publicado (ASAS-PerSpA study)²² examinó las manifestaciones musculoesqueléticas periféricas en pacientes con diagnóstico del espectro global de las EspA (EspAax, APs, EspAp, enfermedad inflamatoria intestinal asociada a EspA (EII-EspA), artritis reactiva (ARe) o EspA juvenil (Juv-EspA). Allí se observó una alta prevalencia de manifestaciones periféricas (66%) en estos pacientes. La manifestación periférica más frecuente fue la enfermedad articular periférica (57%) y la prevalencia fue similar tanto en la APs como en la EspAp (91% y 95%, respectivamente). Al igual que estudios previos, se reportó una mayor prevalencia de artritis periférica y entesitis en pacientes de América Latina en comparación con los de Europa y Oriente Medio. Según el tipo de presentación, se informó un 12% como una afectación monoarticular, 44% oligoarticular y 44% poliarticular. Esta distribución varió entre los distintos diagnósticos; la afectación poliarticular predominó en pacientes con APs, mientras que la afectación oligoarticular y monoarticular fue más frecuente en los pacientes con EspAax. En este estudio, solo el 39% de los pacientes presentó afectación de las grandes articulaciones de las extremidades inferiores, principalmente en aquellos con APs, ARe y EII-EspA. Sin embargo, los pacientes con APs tenían afectación predominante de las pequeñas articulaciones de las extremidades superiores.

La afectación de las caderas es una característica clásica en los pacientes con enfermedad axial más grave, lo que llevó a Amor et al. a considerar la afectación de la cadera como un criterio de gravedad de la EspA²³. Estos hallazgos dieron lugar a la hipótesis de que las caderas junto con los hombros deberían considerarse “articulaciones primordiales” que se comportan de forma más similar a la columna vertebral que otras articulaciones periféricas²⁴. En el estudio ASAS-PerSpA se observó

alrededor de un 34% de afectación de las articulaciones primordiales en el pasado, especialmente en los participantes asiáticos, con una mayor prevalencia se encontró en pacientes con Juv-EspA. La artritis del mediopié (tarsitis) es una afectación grave de los pies en los jóvenes con EspA, especialmente en la población mexicana²¹.

En el estudio de Citera et al.⁵ se evaluaron las características demográficas y clínicas de los pacientes latinoamericanos con EspA. Allí se observó que los rangos de prevalencia de las manifestaciones mostraban una considerable variabilidad. Las manifestaciones más frecuentemente reportadas fueron: las entesitis (24 publicaciones), la dactilitis (17 publicaciones), el dolor lumbar inflamatorio (15 publicaciones) y la artritis periférica (14 publicaciones). Sin embargo, la aparición de las manifestaciones articulares difirió sustancialmente de un estudio a otro, oscilando entre el 42% y el 79% para la artritis de las extremidades inferiores, y entre el 9% y el 100% para la artritis axial, encontrando un rango más amplio de afectación articular (9-100%) y dactilitis (8-52%) que en otros reportes.

Con respecto a la relación entre la positividad del HLA-B27 y el desarrollo de manifestaciones clínicas, Jung et al., en un pequeño trabajo, observaron que la artritis periférica fue más frecuente entre los pacientes HLA-B27 negativos²⁵. En el mismo sentido, en la cohorte de DESIR se encontró una diferencia en frecuencia estadísticamente significativa en relación a la presencia de artritis periférica entre los pacientes HLA-B27 positivos vs. negativos (53,9 vs. 67,3%; $p=0,001$), en cambio, no se encontró relación entre la presencia del HLA-B27 y la dactilitis (13,4% vs. 15,4%; $p=0,48$)²⁶. Por otro lado, es importante remarcar que aproximadamente entre un 30-50% de los pacientes con EspA tienen una afectación tanto axial como periférica. Esta combinación contribuye significativamente a la actividad general de la enfermedad y se ha asociado con una mayor actividad de la enfermedad en comparación con la EspAax pura y con la EspAp, medido por EVA del paciente y del médico, BASDAI y ASDAS-PCR²⁷.

La exploración física de estos pacientes debe incluir, al menos, 44 articulaciones. En el caso de la APs se recomienda la exploración

de 68 articulaciones incluyendo las interfalángicas distales. Como mencionamos, la afectación de las caderas afecta el pronóstico de la EspA, por lo cual es necesaria esta evaluación. La distancia intermaleolar refleja, junto con las rotaciones, el grado de afectación de las caderas. Para evaluar la dactilitis, el seguimiento consiste en la presencia/ausencia de tumefacción y, en ocasiones, la severidad del dolor y la tumefacción y su carácter agudo/crónico.

Entesitis

La entesitis se define como la inflamación del tendón, ligamento y cápsula articular en la inserción del hueso y se considera una característica patológica y clínica distintiva de la EspA.

La entesitis es una manifestación común de la EspA y se observa con una frecuencia similar en EspAax y APs en una variedad de sitios periféricos y axiales^{17,28}. Aunque la prevalencia informada de entesitis en EspAax varía mucho entre los estudios según los factores como el tipo de estudio, la población investigada y el método de evaluación utilizado, los datos de registros y cohortes de observación sugieren que aproximadamente del 30% al 50% de los pacientes con EspAax presentan entesitis clínica^{16-17,29-30}. Se asocian con mayor actividad de la enfermedad, dolor y peor calidad de vida, como así también a menor movilidad espinal y mayor deterioro laboral y de la actividad en pacientes con EspAax^{31,32}. En pacientes con EspAax, múltiples entesitis pueden inflamarse incluyendo aquellas en articulaciones sacroilíacas, tórax y columna, que, en comparación con otras articulaciones, tienen muchos más sitios de inserción³³. Una proporción significativa de pacientes con EspAax también presentan entesitis periférica¹⁷.

Existe cierta evidencia de que la entesitis clínica podría ser más común en EspAax temprana¹⁷, a pesar de un metaanálisis de 2016 que sugiere que no hay una diferencia significativa en la prevalencia de la entesitis clínica en la EspAax no radiográfica y la EA¹⁶. Los datos del registro US Corrona muestran una prevalencia significativamente mayor de entesitis clínica en EspAax-nr vs. EA (47,4% vs. 29%; $p<0,001$)¹⁷. En el mismo registro, la entesitis clínica se observó con mayor frecuencia en pacientes con APs con

afectación axial que en los que no la tenían (30,7 % vs. 19,2 %; $p < 0,001$)³⁴, aunque un estudio observacional demostró resultados contradictorios²⁷.

Los sitios entésicos más frecuentemente afectados clínicamente incluyen la fascia plantar, el tendón de Aquiles y la inserción del tendón del supraespinoso, aunque este último puede ser difícil de evaluar debido a su estrecha yuxtaposición a la cavidad del hombro^{30,35}.

La entesitis tiene un papel central en la fisiopatología de la EspAax. En individuos sanos, el dolor en el sitio de inserción de los tendones en el hueso relacionado con el uso excesivo se considera una respuesta fisiológica normal a la sobrecarga mecánica. También se observan a menudo cambios inflamatorios aumentados dentro del tejido blando entésico, así como daño estructural en las estructuras óseas adyacentes en respuesta a la edad, índice de masa corporal aumentado y actividad física³⁶. Si bien estos cambios suelen ser asintomáticos y no sugestivos de una enfermedad, son exagerados en pacientes con EspA y existe una asociación epidemiológica reconocida entre antecedentes de trauma o estrés mecánico repetido y desarrollo de entesitis asociada con la APs³⁷. La entesitis puede resultar de factores estresantes inflamatorios mecánicos o de otro tipo (p. ej., infección) que inflama crónicamente las entesis en individuos genéticamente susceptibles³⁸. La entesitis periférica en pacientes con APs se ha asociado con la presencia del antígeno leucocitario humano (HLA)-B*27³⁹, lo que sugiere una predisposición genética para esta manifestación de la enfermedad. Se ha planteado la hipótesis de que los pacientes con EspA tienen un umbral más bajo para desencadenar entesitis, lo que les permite desarrollarse con poca o ninguna fuerza mecánica³⁸. La inflamación en otras entesis funcionales, incluidas las del ojo, el pulmón y la raíz aórtica, también son comunes en la EspAax y explican algunas de las manifestaciones extraarticulares de la enfermedad, como la uveítis, la fibrosis pulmonar y la enfermedad de la raíz aórtica⁴⁰.

La fisiopatología de la entesitis en las EspA se conceptualiza en relación con una respuesta anormal al estrés biomecánico que conduce a una respuesta inflamatoria innata. Los modelos animales y las observaciones clínicas

empíricas sugieren que la prostaglandina E2 y las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina (IL) 17A, que son producidas por células inmunitarias residentes, incluidas las células T gamma delta y células linfoides innatas tipo 3, pueden ser importantes^{38,41}. Esta respuesta puede verse amplificada por el reclutamiento de células inmunitarias adicionales, como las células T natural killer, las células T asociadas a la mucosa, las células T CD8+ productoras de IL-17 y las células Th17, que impulsan la liberación adicional de citoquinas inflamatorias como IL-17A, TNF- α , e IL-22 e IL-23^{38,41}. La desregulación de la cascada de citocinas puede impulsar a la posterior formación de hueso nuevo que es característica de la EspAax a través de la activación y proliferación de células madre mesenquimales, pero esta teoría sigue siendo bastante rudimentaria y se necesitan datos que la confirmen^{38,41,42}.

Con respecto al daño radiográfico, la presencia de entesitis periférica puede ser predictiva de daño estructural espinal en EspAax. Aunque los datos de la cohorte francesa DESIR no mostraron asociación entre la entesitis periférica por ultrasonido y la actividad de la enfermedad, la PCR, la presencia de lesiones inflamatorias en la resonancia magnética de articulaciones sacroilíacas y de columna en pacientes con EspAax temprana, sí se observó que la presencia de entesofitos periféricos en el ultrasonido se asoció fuertemente con la presencia de sindesmofitos axiales, lo que sugiere que los entesofitos pueden ser un marcador de la gravedad de la enfermedad en pacientes con EspAax⁴³.

Un estudio multicéntrico de casos y controles encontró que los pacientes con EA tenían puntajes de entesofito de Aquiles por ultrasonido más altos que los controles sanos (significativo en hombres, pero no en mujeres), y que los puntajes de entesofito se correlacionaron con la presencia y el número de sindesmofitos⁴⁴. Otro estudio transversal encontró una asociación entre la entesitis evaluada mediante el índice de entesitis por ultrasonografía de Madrid y el daño articular periférico y axial en pacientes con APs⁴⁵. En un estudio más reciente con ultrasonido, las puntuaciones de entesitis periférica y el daño entésico se correlacionaron con el daño radiológico espinal; esta asociación fue más

fuerte en pacientes con APs vs EA⁴⁶. El análisis multivariado encontró que la entesitis periférica predijo daño espinal en estos pacientes con EspA independientemente de su subtipo⁴⁶.

Se han descripto diferentes índices clínicos para la evaluación de las entesitis, entre ellos: el *Mander/Newcastle Entesitis Index* (MEI),

Maastricht Ankylosing Spondylitis Entesitis Score (MASES), *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* (SPARCC) *Index*, *Berlin* (Major) *Entesitis Index*, *Leeds Entesitis index* (LEI), University of California, San Francisco (UCSF) *Entesitis Index*, los cuales se desarrollarán en el capítulo 6.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ceribelli A, Motta F, Vecellio M, Isailovic N, Ciccia F, Selmi C. Clinical Trials Supporting the Role of the IL-17/IL-23 Axis in Axial Spondyloarthritis. *Front Immunol.* 2021;12:622770.
2. Danve A, Deodhar A. Axial spondyloarthritis in the USA: diagnostic challenges and missed opportunities. *Clin Rheumatol.* 2019;38(3):625-634
3. Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis in North America. *Am J Med Sci.* 2011;341(4):284-6.
4. Walsh JA, Magrey M. Clinical manifestations and diagnosis of axial spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol.* 2021;27(8):e547-e560.
5. Citera G, Bautista-Molano W, Peláez-Ballestas I, Azevedo VF, Perich RA, Méndez-Rodríguez JA, Cutri MS, Borlenghi CE. Prevalence, demographics, and clinical characteristics of Latin American patients with spondyloarthritis. *Adv Rheumatol.* 2021;61(1):2.
6. Schneeberger E, Citera G, Soriano E, Gentiletti J, Somma L, Carlevaris L, et al. Prevalencia de espondiloartritis axial diagnosticada en Argentina (Estudio PRESPAX). Congreso Argentino de Reumatología (2023). Posters. *Rev Arg Reumatol.* 2023, 34(Sup1), 22 - 90.
7. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):784-8.
8. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 ;68 Suppl 2:ii1-44.
9. Sieper J, Srinivasan S, Zamani O, Mielants H, Choquette D, Pavelka K, et al. Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1621-7.
10. Solmaz D, Akar S, Soysal O, Akkoc Y, Can G, Gerdan V, et al. Performance of different criteria sets for inflammatory back pain in patients with axial spondyloarthritis with and without radiographic sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2014;33(10):1475-9.
11. Poddubnyy D, Callhoff J, Spiller I, Listing J, Braun J, Sieper J, Rudwaleit M. Diagnostic accuracy of inflammatory back pain for axial spondyloarthritis in rheumatological care. *RMD Open.* 2018;4(2):e000825.
12. Citera G, Maldonado Cocco J, Anaya JM. Caracterización inmunogenética de pacientes con espondilitis anquilosante en Argentina. *Rev argent reumatol.* 2009. 20(3):26-33.
13. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA.* 1977;237(24):2613-4.
14. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):569-78.
15. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25-31.
16. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):196.
17. Mease PJ, Heijde DV, Karki C, Palmer JB, Liu M, Pandurengan R, et al. Characterization of Patients With Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in the US-Based Corrona Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(11):1661-1670.
18. 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):2315-20.
19. Bautista-Molano W, Landewé R, Burgos-Vargas R, Maldonado-Cocco J, Moltó A, van den Bosch F, et al. Prevalence of Comorbidities and Risk Factors for Comorbidities in Patients with Spondyloarthritis in Latin America: A Comparative Study with the General Population and Data from the ASAS-COMOSPA Study. *J Rheumatol.* 2018;45(2):206-212.

20. Kishimoto M, Yoshida K, Ichikawa N, Inoue H, Kaneko Y, Kawasaki T, et al. Clinical characteristics of patients with spondyloarthritis in Japan in comparison with other regions of the world. *J Rheumatol*. 2019;46(8):896-903.
21. López-Medina C, Moltó A, Dougados M. Peripheral manifestations in spondyloarthritis and their effect. An ancillary analysis of the ASAS-COMOSPA study. *J Rheumatol*. 2020;47(2):211-217.
22. López-Medina C, Molto A, Sieper J, Duruöz T, Kiltz U, Elzorkany B, et al. Prevalence and distribution of peripheral musculoskeletal manifestations in spondyloarthritis including psoriatic arthritis: results of the worldwide, cross-sectional ASAS-PerSpA study. *RMD Open*. 2021;7(1):e001450.
23. Amor B, et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1994. 21(10): p. 1883-7.
24. Vander Cruyssen B, Vastesaeger N, Collantes-Estévez E. Hip disease in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(4):448-54.
25. Jung JH, Bang CH, Seok H, Choi SJ, Song GG. Clinical findings of ankylosing spondylitis with and without human leukocyte antigen (HLA)-B27 and HLA-B51. *Ann Acad Med Singap*. 2019;48(10):321-329.
26. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1930-6.
27. de Winter JJ, Paramarta JE, de Jong HM, van de Sande MG, Baeten DL. Peripheral disease contributes significantly to the level of disease activity in axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2019;5(1):e000802.
28. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. Clinical characteristics, disease activity, and patient-reported outcomes in psoriatic arthritis patients with dactylitis or entesitis. Results from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1692-1699.
29. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical entesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort. Incidence, prevalence, characteristics, and outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(4):574.
30. Rezvani A, Bodur H, Ataman S, Kaya T, Buğdaycı DS, Demir SE, et al. Correlations among entesitis, clinical, radiographic and quality of life parameters in patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2014;24(4):651-6.
31. Mease PJ, Liu M, Rebello S, Hua W, McLean RR, Yi E, et al. Characterization of patients with axial spondyloarthritis by entesitis presence. Data from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(7):449-456.
32. Strand V, Deodhar A, Conaghan PG, et al. Assessing the humanistic and economic burden of entesitis among patients with peripheral and axial spondyloarthritis: results from a multinational real world survey database. *Arthritis Rheumatol* 2019;71 Abstract 630.
33. Braun J, Khan MA, Sieper J. Entesitis and ankylosis in spondyloarthropathy: what is the target of the immune response? *Ann Rheum Dis*. 2000;59(12):985-94.
34. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, Kavanaugh A, Pandurengan R, Ritchlin CT, et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis. Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1389-1396.
35. Nadon V, Moltó A, Etcheto A, Bessette L, Michou L, D'Agostino MA, et al. Clinical peripheral entesitis in the DESIR prospective longitudinal axial spondyloarthritis cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(4):561-565.
36. Bakirci S, Solmaz D, Stephenson W, Eder L, Roth J, Aydin SZ. Enteseal changes in response to age, body mass index, and physical activity. An ultrasound study in healthy people. *J Rheumatol*. 2020;47(7):968-972.
37. Eder L, Law T, Chandran V, Shanmugarajah S, Shen H, Rosen CF, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(8):1091-7.
38. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Entesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(12):731-741.
39. Polachek A, Cook R, Chandran V, Abji F, Gladman D, Eder L. The association between HLA genetic susceptibility markers and sonographic entesitis in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):625.
40. Watad A, Bridgwood C, Russell T, Marzo-Ortega H, Cuthbert R, McGonagle D. The early phases of ankylosing spondylitis: emerging insights from clinical and basic science. *Front Immunol*. 2018;9:2668.
41. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):e12.
42. Gravallese EM, Schett G. Effects of the IL-23-IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(11):631-640.
43. Ruysen-Witrand A, Jamard B, Cantagrel A, Nigon D, Loeuille D, Degboe Y, et al. Relationships between ultrasound entesitis, disease activity and axial radiographic structural changes in patients with early spondyloarthritis: data from DESIR cohort. *RMD Open*. 2017;3(2):e000482.

44. Aydin SZ, Can M, Alibaz-Oner F, Keser G, Kurum E, Inal V, et al. A relationship between spinal new bone formation in ankylosing spondylitis and the sonographically determined Achilles tendon enthesophytes. *Rheumatol Int.* 2016;36(3):397-404.
45. Polachek A, Cook R, Chandran V, Gladman DD, Eder L. The association between sonographic enthesitis and radiographic damage in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):20.
46. Solmaz D, Bakirci S, Jibri Z, Sampaio M, Karsh J, Aydin SZ. Psoriasis is an independent risk factor for enthesal damage in axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(1):42-47.

CAPÍTULO 4: Manifestaciones extra musculoesqueléticas en espondiloartritis axial 1: uveítis y psoriasis

CHAPTER 4: Extra-musculoskeletal manifestations in axial spondyloarthritis 1: uveitis and psoriasis

Vanesa Cosentino¹

¹Hospital Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: espondiloartritis axial; uveítis; psoriasis.

Key words: axial spondyloarthritis; uveitis; psoriasis.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (31-38)

INTRODUCCIÓN

Aunque la inflamación axial y el daño estructural son las características principales de la espondiloartritis axial (EspAax), muchos pacientes pueden presentar manifestaciones periféricas (entesitis, dactilitis y artritis) y dado que son enfermedades sistémicas, también pueden presentarse manifestaciones extra musculoesqueléticas (MEM) (uveítis, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, compromiso pulmonar, cardiovascular, renal, neurológico, etc.) concomitantes¹⁻². La presencia de una o más MEM puede afectar el pronóstico de la EspA, la calidad de vida y la productividad laboral de los pacientes, así como también tener influencia en la decisión del tratamiento³. A continuación se describen las características de la uveítis y la psoriasis en pacientes con EspAax.

Uveítis

La uveítis se define como la inflamación de una o más partes del tracto uveal, ubicado en la parte media del ojo. Está compuesto por el iris, cuerpos ciliares, la pars plana y la coroides⁴. Su afectación se puede clasificar de acuerdo con: su localización, lateralidad, curso clínico o causal⁵.

Basado en su localización anatómica, se divide en:

- Anterior: cuando compromete el iris y los cuerpos ciliares. También denominada iritis o iridociclitis.

- Posterior: cuando afecta la coroides o por extensión, la retina; también se la llama coroiditis o retinocoroiditis.

- Intermedia: inflamación limitada al vítreo, retina periférica y pars plana de los cuerpos ciliares. A veces también llamada pars planitis
- Panuveítis: cuando toda la úvea está involucrada en el proceso inflamatorio.

Basado en su lateralidad:

- Unilateral, afectando un ojo a la vez, aunque en una recurrencia puede verse afectado el contralateral y bilateral.

Basado en el curso clínico o forma de inicio:

- Aguda o insidiosa: en su forma de inicio.
- Crónica: es aquel episodio inflamatorio que dura más de 3 meses. Pudiendo comportarse como autolimitada, con inflamación que resuelve antes de los 3 meses o recurrente, cuando los brotes agudos ocurren luego de un episodio previo totalmente resuelto^{4,5,6}.

Basado en su causalidad

- Infecciosas: sífilis, tuberculosis (TBC), Borreliosis, herpes virus, enfermedad de Whipple, Lyme, etc.⁷.

- No infecciosas: las no infecciosas representan la mayoría de los casos de uveítis (67-90%) en países desarrollados⁸. Pueden ocurrir en el contexto de una enfermedad sistémica o como un proceso autoinmune localizado en el ojo. Las etiologías de las no infecciosas incluyen: uveítis anterior aguda (UAA) asociada a HLA B27, síndrome de Fuchs, sarcoidosis, Vogt Koyanagi-Harada, coroiditis multifocal, enfermedad de Behçet, oftalmia simpática, vasculitis ANCA, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, artritis reactivas, artritis psoriásica (APs), lupus eritematoso sistémico, policondritis recurrente y EspAax no radiográfica (EspAax-nr), EspAax radiográfica (EspAax-r), entre otras^{9,7}.

La UAA es la manifestación extra musculoesquelética más frecuente de las EspAax, por tal motivo, forma parte de los criterios de clasificación ASAS 2009, tanto de EspAax como EspA periférica (EspAp)^{1,10}. Ocurre entre un 23-33% de las EspAax-r y en un 16% de las EspAax-nr. Se ha observado que la prevalencia de uveítis aumenta con el tiempo evolutivo de la enfermedad y difiere de acuerdo con el tipo de EspAax, siendo de 2,3% APs; 4,4% en EspAax asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (EII); 3,8 % en artritis reactivas y 2,9% en EspAax indiferenciadas^{2,11}.

La incidencia acumulada de por vida de la UAA para la población general se estima en un 0,2%, mientras que para aquellos individuos HLA B27 + la misma asciende a 1%¹². Hay múltiples genes que predisponen tanto a EspAax como a UAA, pero el HLA B27 es el de mayor impacto en ambas enfermedades. Cerca del 50% de las UAA y más del 90% de los pacientes con EspAax-r son HLA B27 positivos⁹.

El curso clínico clásico en las UAA asociadas a EspAax se caracteriza por tener un inicio brusco, tras una fase prodrómica de uno o dos días. Predominantemente es unilateral en la mayoría de los pacientes. La cohorte de Rosenbaum reporta hasta un 52% de compromiso unilateral¹³⁻¹⁵. La afectación bilateral en simultáneo es excepcional. Presenta un curso variable, pudiendo resolver espontáneamente en semanas, generalmente con buen pronóstico. Las recurrencias son frecuentes, cursando con periodos libres de

inflamación, que pueden variar desde semanas a años¹³.

La forma de presentación es variable; en muchos casos se describe una fase prodrómica que puede durar de horas a algunos días donde los pacientes manifiestan sensación de órgano (“sentir el globo ocular”)⁷. Posteriormente suele evidenciarse enrojecimiento agudo del ojo, dolor y/o hipersensibilidad. El dolor es causado por el espasmo de los músculos ciliares, secundario a la inflamación de la cámara anterior del ojo, pudiendo incluso irradiarse a toda la zona periorbitaria. Suele acompañarse de intensa fotofobia, blefaroespasmo y miosis. A pesar de que en la mayoría de los casos su curso clínico es benigno, pueden presentarse complicaciones existiendo un alto riesgo de disminución de la agudeza visual, principalmente cuando ocurren opacidades medias o edema macular cistoideo¹¹. Existen estudios que reportaron un aumento de la frecuencia de complicaciones en pacientes con UAA y EspAax-r HLA B27+ como ser: mayor exudado fibrinoide, sinequias, cataratas y glaucoma secundario¹⁶. Por lo tanto, su reconocimiento precoz es crucial para evitar complicaciones severas o secuelas irreversibles como la ceguera¹⁷.

El seguimiento reumatológico debe constar de un interrogatorio sistemático sobre síntomas visuales y ante la presencia de alguno, aún inespecífico, se sugiere realizar una derivación temprana al especialista. Hasta el momento, no están bien establecidos los parámetros predictivos o hallazgos de laboratorio de compromiso ocular en pacientes con EspAax. Pero la presencia de positividad del HLA B27, edad de inicio y duración de enfermedad, mayor tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico sumado al sexo masculino, estarían asociados a mayor riesgo de desarrollo de UAA durante el curso evolutivo de las EspAax^{7,18}.

Existen estudios que reportan el compromiso de caderas y el mayor número de articulaciones periféricas, como variables clínicas asociadas a un aumento de riesgo para desarrollo de uveítis¹⁹.

En cualquier caso, ante la sospecha de uveítis, la derivación al oftalmólogo debe ser temprana ya que el examen oftalmológico es mandatorio. El mismo generalmente consta de interrogatorio, evaluación de agudeza visual, presión intraocular y biomicroscopia. La

misma se realiza con una lámpara de hendidura, lo que permite discriminar el tipo de uveítis para su correcta clasificación y también graduar la intensidad inflamatoria. La gravedad de la inflamación se puede cuantificar mediante el número de células intraoculares y la presencia de proteínas en la parte anterior del ojo y el humor acuoso^{5,7}. Además, la rotura completa de la barrera hemato-iris puede conducir a la sedimentación directa de leucocitos en la cámara anterior del ojo conduciendo al denominado, hipopión⁶. Otro hallazgo frecuente en los márgenes de las pupilas es la exudación de fibrina, que puede conducir a la formación de sinequias posteriores, resultando en adherencias entre el iris y la lente, dejando los márgenes pupilares irregulares. Una de las características distintivas de la UAA asociada a EspAax, es la reducción de la presión intraocular (PIO) respecto del ojo contralateral. Esto puede ayudar al diagnóstico diferencial, por ejemplo, frente a infecciones intraoculares relacionadas a virus, en la cual se produce un aumento significativo de la PIO. Se supone que la liberación intraocular de prostaglandinas es responsable de esta caída de la PIO⁶⁻⁷.

En algunos casos puede ser útil la tomografía de coherencia óptica (OCT)⁷.

Se debe tener en cuenta que la UAA puede ser una primera manifestación de EspAax. En tal caso, el oftalmólogo tendrá el rol principal de realizar un *screening* en todas las UAA para una oportuna derivación al reumatólogo, aprovechando la oportunidad de un diagnóstico temprano de EspAax. A pesar de que existen reportes de la presencia de un 20% de subdiagnóstico de EspAax en UAA de reciente comienzo, el 80% de los pacientes con episodios recurrentes, unilaterales y/o alternantes, anteriores y agudas, desarrollará eventualmente EspAax a lo largo del curso evolutivo de su enfermedad²⁰. En el estudio recientemente publicado (The SpEYE study), se evaluó la prevalencia de EspAax subdiagnosticada en pacientes con UAA con dolor lumbar crónico, que eran derivados por oftalmología a reumatología. De 81 pacientes incluidos, se obtuvo que un 23% tenía diagnóstico de EspAax con requerimiento de tratamiento²¹.

Por otro lado, esto tiene especial importancia, ya que existen reportes de mayor retraso diagnóstico de EspAax en pacientes

con UAA recurrente (10,9 vs. 5,9 años)¹⁵. Muchos grupos de trabajo publicaron diferentes propuestas o algoritmos para ver qué pacientes con UAA derivar para una detección precoz de EspAax. Algunos proponen derivar a todos los pacientes HLA B27 positivos al reumatólogo, aunque también fueron descriptos otros factores predictivos como, sexo masculino, edad joven y PCR elevada. El grupo irlandés publicó un algoritmo estructurado para la detección de EspAax subyacente en pacientes con UAA, llamado *Dublin Uveítis Evaluation Tool* (DUET). En principio, el mismo indica referir a los pacientes con UAA al reumatólogo si presentan, dolor lumbar crónico de inicio previo a los 45 años o dolor articular con psoriasis y/o HLA B27 positivo. En esta cohorte el 42% de los pacientes con UAA presentaban EspAax subdiagnosticada. La sensibilidad de este algoritmo fue del 96% con una especificidad del 97%²².

En resumen, es fundamental trabajar en conjunto con un oftalmólogo especializado en el tema, en donde se establezca una estrategia en común para la derivación de pacientes rápida y bidireccional, así como un tratamiento oportuno y consensuado.

Tratamiento de la uveítis

El tratamiento de la UAA asociada a EspAax incluye tanto el tratamiento tópico como los inmunosupresores, de acuerdo con la gravedad y persistencia del cuadro.

En los pacientes con brote de UAA, se recomienda iniciar como tratamiento de primera línea, glucocorticoides y/o ciclopléjicos/midriáticos²³. Estos últimos pueden prevenir o servir como tratamiento de las sinequias²⁴. Los esteroides mostraron mejoría respecto del placebo en parámetros como, número de células en cámara anterior, brotes de UAA, precipitados queráticos, fotofobia o dolor. En la mayoría de los casos, se logra el control del brote con este tratamiento. Si esto no ocurriera o en función a la gravedad inicial, se pueden indicar inyecciones de glucocorticoides perioculares²³. Los corticoides sistémicos podrían reservarse para casos de uveítis bilaterales, refractarias o con compromiso del segmento posterior, en dosis altas y con un descenso preferentemente de 6 a 12 semanas. Si no se logra el control de la inflamación

ocular y el tratamiento sistémico se prolonga en el tiempo o se requieren repetidas series de tratamientos tópicos, se deberán considerar los efectos adversos de los corticoides, como hipertensión ocular, cataratas y glaucoma²⁵. Por lo tanto, en estos casos se optará por tratamientos ahorradores de corticoides. Las drogas modificadoras de la enfermedad convencionales (DME-c) pueden ser utilizadas a tal fin.

El metotrexato (MTX) se recomienda a pesar de basarse en evidencia de pequeños estudios observacionales y opinión de expertos. Se debe escalar la dosis hasta 25 mg por semana, de acuerdo con la respuesta obtenida²⁶. En un estudio realizado en pacientes con UAA, se evidenció una reducción de los brotes, comparando los presentados previo y durante el tratamiento con MTX (2,12 vs. 0,11/pacientes-año; $p < 0,0001$), tanto en pacientes HLA B27 positivos como negativos²⁷.

La sulfasalazina (SSZ) también podría ser considerada en estos casos. Inclusive los expertos recomiendan considerar su uso en aquellos pacientes que han fallado a MTX o viceversa, previo a pasar a la segunda línea de tratamiento²³.

Si no hay respuesta con MTX o SSZ, los anticuerpos monoclonales, TNFi (adalimumab, infliximab, certolizumab pegol o golimumab) mostraron eficacia en UAA y EspAax, tanto para tratar episodios agudos de UAA como para prevenir brotes^{23,28}. El fundamento de su acción sería que el TNF α se encuentra aumentado en altas concentraciones tanto en el humor acuoso como a nivel sérico en estos pacientes y sus niveles se correlacionan con el estado de actividad de la uveítis²⁹.

Adalimumab se encuentra aprobado para la UAA dada la evidencia obtenida de los ensayos clínicos, fase III, VISUAL I y VISUAL II en pacientes con uveítis no infecciosa intermedia, posterior o panuveítis³⁰. Se obtuvo una respuesta estadísticamente significativa vs. placebo en ambos estudios³⁰. También se ha demostrado eficacia en los brotes de UAA asociada a EspAax-r en el estudio prospectivo *Review of safety and effectiveness with Adalimumab in patients with active Ankylosing SpOnDylitis (RHAPSODY)*. De 1250 pacientes incluidos con espondilitis anquilosante (EA) activa, 274

presentaban historia de brotes de UAA. Este evidenció una reducción del total de brotes de UAA en el 51% de los pacientes, 58% de los pacientes con historia de haber tenido UAA, en el 68% de los que tenían historia reciente de UAA, 50% de los sintomáticos al inicio del estudio y 45% con historia de uveítis crónica³¹.

Infliximab también evidenció una reducción en la incidencia de brotes de UAA vs. placebo (3,4 por 100 personas/año vs. 15,6 brotes por 100 personas/año, respectivamente) e incluso vs. Etanercept, aunque sin una diferencia estadísticamente significativa, pero con una clara tendencia (3,4 por 100 pacientes/año vs. 7,9 por 100 pacientes/año, respectivamente)³².

Respecto del etanercept, no está recomendado por expertos ya que no ha mostrado una clara eficacia en UAA e inclusive se han reportado casos paradójales de UAA, durante el uso de este agente biológico en comparación a adalimumab e infliximab²³⁻³³.

Golimumab comprobó una reducción significativa en la frecuencia de brotes de UAA con preservación de la función ocular a largo plazo. En un estudio prospectivo, abierto y multicéntrico se evaluó la frecuencia de brotes de UAA en 93 pacientes con EspAax-r, un año previo y posterior al inicio de golimumab. Se reportó una reducción de brotes de 11,1 a 2,2 por 100 pacientes/años³⁴.

Certolizumab pegol tiene evidencia proveniente de cuatro ensayos clínicos fase 3 y 4, en pacientes con EspAax (C-VIEW, C-axSpAnd, C-OPTIMISE, y el RAPID-axSpA). Se demostró una reducción de brotes y de la incidencia de UAA en 1467 pacientes, comparado al placebo o al periodo de tiempo previo al tratamiento con certolizumab pegol³⁵⁻³⁶.

Se mencionan los resultados de tres ensayos clínicos de secukinumab en pacientes con UAA no infecciosa, en pacientes con y sin enfermedad de Behcet (SHIELD, INSURE y ENDURE), en ninguno se alcanzó el objetivo primario³⁷. Además, en un análisis agrupado de tres ensayos clínicos de Secukinumab en EspAax, el total de brotes de uveítis fue 10 de 721 pacientes bajo tratamiento (1,4%) vs. 2 de 269 pacientes del grupo placebo (0,7%; $p=0,53$), sin diferencias significativas frente a placebo, aunque con algunas mejoras en objetivos secundarios⁷.

Psoriasis

Se reporta hasta un 10% de prevalencia de psoriasis en EA, comparativamente mayor que en la población general, en la cual se estima un 2,5%^{38,39}. Por otro lado, existen diferentes reportes de prevalencia de compromiso axial en APs, la cual varía entre un 25 al 70%, según los años de evolución de enfermedad, siendo la forma axial pura muy infrecuente en menos del 5% de los casos^{40,41}. Utilizando los criterios de clasificación CASPAR para APs y ASAS para EspAax, existe una superposición de hasta un 24% de pacientes, aunque se describen características demográficas, genéticas, clínicas y radiográficas distintivas entre aquellos pacientes que presentan EA con psoriasis y APs con compromiso axial, demostrando que son diferentes entidades^{38,42}.

En un estudio retrospectivo en la cohorte de Toronto se realizó una comparación entre pacientes con EA con psoriasis y APs con compromiso axial. Luego de un análisis multivariado, ajustado por tiempo de seguimiento, sexo, edad, HLA B27 y tratamiento, encontraron que los pacientes con EA con psoriasis se asociaron con mayor frecuencia de positividad del HLA B27, peor promedio de valor de BASMI, mayor compromiso de sacroileítis y mayor uso de biológicos. Mientras que los pacientes con APs y compromiso axial presentaron artritis periférica más severa³⁸.

Varios estudios informan que la presencia de psoriasis en pacientes con EspAax puede ser predictor de progresión espinal. Un estudio de la cohorte SPACE, prospectivo a 4 años en pacientes con EspAax temprana (menor a 2 años) evaluó la influencia de la psoriasis sobre la progresión espinal/sacroilíaca y los hallazgos por resonancia. Encontraron que la presencia de psoriasis en estos pacientes podría estar asociada a un fenotipo peculiar caracterizado por rápida progresión espinal con mayores lesiones inflamatorias en las esquinas vertebrales, a nivel cervical y región dorsal evidenciadas por resonancia (edema médula ósea y metaplasia grasa) y una menor progresión radiográfica a nivel de sacroilíacas,

con un patrón asimétrico y unilateral⁴³. Un estudio del registro español REGISPONSER evaluó si la presencia de psoriasis tiene influencia en la expresión fenotípica de la EspAax. Luego de un análisis multivariado ajustado por tipo de tratamiento, encontraron que la presencia de psoriasis se asoció en forma independiente a menor prevalencia de positividad del HLA B27 (odds ratio (OR) 0,27, IC 95%: 0,19; 0,39) y menor uveítis (actual o pasada) (OR 0,46, IC 95%: 0,27; 0,80), mayor prevalencia de sinovitis (actual o pasada) (OR 2,59, IC 95%: 1,75; 3,82), dactilitis (OR 2,78, IC 95%: 1,70; 4,56) y mayor uso de DME-c (OR 1,47, IC 95%: 1,08; 2,27) en comparación a pacientes sin psoriasis⁴⁴.

Luego de evaluar a los pacientes con técnicas más sensibles como la ultrasonografía, Solmaz et al. han demostrado en 120 pacientes con EspAax que la psoriasis se asocia en forma independiente, como fuerte predictor de daño por entesitis. Este efecto de la psoriasis sobre las entesis podría ser justificado por una respuesta exacerbada a ese nivel⁴⁵.

En conclusión, estos resultados muestran una clara influencia de la psoriasis en el fenotipo de EspAax, asociado a mayor carga de enfermedad y mayor uso de drogas en estos pacientes^{46,47}.

Es importante mencionar que actualmente existe gran heterogeneidad en los estudios publicados, ya que no hay una definición universal de compromiso axial en pacientes con APs que permita diferenciarla correctamente de los pacientes que presentan EspAax con psoriasis. A fin de resolver esta necesidad, los grupos GRAPPA y ASAS se reunieron en 2018 con el fin de consensuar una definición de compromiso axial en pacientes con APs y a partir de esto, desarrollar criterios de clasificación exclusivamente diseñados para esta enfermedad. En el futuro esto permitirá reclutar poblaciones homogéneas de pacientes en los estudios de investigación. El proyecto denominado AXIS se encuentra todavía en desarrollo⁴⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rudwaleit M, Landewé R, Van Der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):770-776.
2. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: A meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):1-11.
3. Stolwijk C, Van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis. A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):65-73.
4. Banares A, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 1998;24(4):771-784.
5. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Atmaca LS, Becker MD, Brezin AP, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509-516.
6. D'Ambrosio E, La Cava M, Tortorella P, Gharbyia M, Campanella M, Iannetti L. Clinical features and complications of the HLA-B27-associated acute anterior uveitis: a meta-analysis. *Semin Ophthalmol.* 2017;32(6):689-701.
7. Rademacher J, Poddubnyy D, and Pleyer U. Uveitis in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12.
8. Gritz DC and Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California: The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology.* 2004;111(3):491-500.
9. Joltikov KA, Lobo-Chan AM. Epidemiology and risk factors in non-infectious uveitis: a systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2021;8.
10. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):955-959.
11. Gómez-García I, Ladehesa-Pineda ML, Puche-Larrubia MÁ, Ortega-Castro R, Font-Ugalde P, Pérez-Guijo V, Escudero-Contreras A, Diaz-Villalón G, López-Medina C, Collantes-Estévez E. Uveitis as the first symptom in spondyloarthritis and its association with the evolution of the disease. Results from the REGISPONSER registry. *Joint Bone Spine.* 2021;88(3):105136.
12. Linssen A, Rothova A, Valkenburg HA, Dekker-Saeys AJ, Luyendijk L, Kijlstra A, et al. The lifetime cumulative incidence of acute anterior uveitis in a normal population and its relation to ankylosing spondylitis and histocompatibility antigen HLA-B27. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(9):2568-2578.
13. Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol.* 2015;34(6):999-1002.
14. J. T Rosembaum. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. *J Rheumatology.* 1989;16(6):792-796.
15. Gevorgyan O, Riad M, Sarran RD, Merrill PT, Block JA, Castrejon I. Anterior uveitis in patients with spondyloarthropathies in a single US academic center: a retrospective study. *Rheumatol Int.* 2019;39(9):1607-1614.
16. Yang P, Wan W, Du L, Zhou Q, Qi J, Liang L, et al. Clinical features of HLA-B27-positive acute anterior uveitis with or without ankylosing spondylitis in a Chinese cohort. *Br J Ophthalmol* 2018;102:215-219.
17. Akshat P, Ravindran V. Ocular manifestations of spondyloarthritis. *Mediterr J Rheumatol.* 2023 31;34(1):24-29.
18. Smith W. Gender and spondyloarthropathy-associated uveitis. *J Ophthalmol.* 2013; 2013:928264
19. Singh G, Lawrence A, Agarwal V, Misra R, Aggarwal A. Higher prevalence of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis with peripheral arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2008;14(5):264-6.
20. Sykes M, Hamilton L, Jones C, Gaffney K. Prevalence of axial spondyloarthritis in patients with acute anterior uveitis: a cross-sectional study utilising MRI. *RMD Open.* 2018 24;4(1): e000553.

21. van Bentum R, Verbraak F, Wolf S, Ongkosuwito J, Boers M, Tan S, et al. High prevalence of previously undiagnosed axial spondyloarthritis in patients referred with anterior uveitis and chronic back pain: The SpEYE Study. *J Rheumatol.* 2022; 49(7):680-687
22. Haroon M, O'Rourke M, Ramasamy P, Murphy CC, and FitzGerald O. A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: The DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):1990-1995.
23. Espinosa G, Muñoz-Fernández S, García Ruiz de Morales J, Herreras J, Cordero-Coma M. Documento de recomendaciones de tratamiento de la uveítis anterior no infecciosa. *Med Clin (Barc).* 2017 20;149(12): 552.e1-552.e12
24. Harthhan J, Opitz D, Fromstein S, Morettin C. Diagnosis, and treatment of anterior uveitis: optometric management. *Clin Optom (Auckl).* 2016 31; 8:23-35.
25. Kiddee W, Trope G, Sheng L, Beltran-Agullo L, Smith M, Strungaru H. et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(4):291-310
26. Gómez-Gómez A, Loza E, Rosario M, Espinosa G, García Ruiz de Morales JM, Herreras JM, et al. Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with anterior uveitis A systematic literature review. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(42): e8045
27. Bacht A, Kisiel B, Tlustochowicz M, Raczkiewicz A, Rekas M, Tlustochowicz W. High efficacy of methotrexate in patients with recurrent idiopathic acute anterior uveitis: a prospective study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2017; 65(1):93-97
28. Wu D, Guo Y, Xu N, Zhao S, Hou L, Jiao T, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 10;16(1):19.
29. Levy-Clarke G, Jabs D, Read R, Rosenbaum J, Vitale A, Van Gelder R. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology.* 2014;121(3):785-96. e3
30. Goto H, Zako M, Namba K, Hashida N, Kaburaki T, Miyazaki M, et al. Adalimumab in active and inactive, non-infectious uveitis: global results from the VISUAL I and VISUAL II Trials. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(1):40-50.
31. Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):696-701.
32. 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):2447-51.
33. Brito-Zeron P, Pérez-Álvarez R, Ramos-Casals M, BIOGEAS study group. Etanercept and uveitis: Friends or foes? *Curr Med Res Opin.* 2015. PMID: 25438042
34. van Bentum R, Heslinga S, Nurmohamed M, Gerards, Griep N, Koehorst C, et al. Reduced occurrence rate of acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis treated with Golimumab-The GO- EASY Study. *J Rheumatol.* 2019; 46(2):153-159.
35. van der Horst-Bruinsma I, Robinson P, Favalli E, Verbraak F, Kim M, Kumke T, et al. Certolizumab pegol treatment in patients with axial-spondylarthritis-associated acute anterior uveitis: a narrative review. *Rheumatol Ther.* 2022;9(6):1481-1497
36. van der Horst-Bruinsma I, van Bentum R, Verbraak F, Rath T, Rosenbaum J, Misterska-Skora M, Hoepken B, 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
37. Dick A, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Liew M, Bezlyak V, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis. Results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2013;120(4):777-87.
38. Feld J, Yang Ye J, Chandran V, Inman R, Haroon N, Cook R, et al. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology (Oxford).* 2020 1;59(6):1340-1346.
39. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz J, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):65-73.
40. Poddubnyya D, Jadonb D, van den Boschc F, Meased P, Gladman D. Axial involvement in psoriatic arthritis: An update for rheumatologists. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(4):880-887.

41. Fragoulis G, Pappa M, Evangelatos G, Iliopoulos A, Sfikakis P, Tektonidou M.G. Axial psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: same or different? A real-world study with emphasis on comorbidities. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(7):1267-1272.
42. Pérez Alamino R, Maldonado Cocco J, Arturi P, Citera G, Berman A, Graf C, et al. En representación del Grupo RESPONDIA. Características diferenciales entre espondilitis anquilosante pura y espondilitis psoriásica en pacientes argentinos. *Rev Argen Reumatol* 2021;4.
43. Lorenzin M, Ortolan A, Vio S, Cozzi G, Scapin V, De Conti G, et al. Psoriasis and imaging progression in early axial spondyloarthritis: results from a 48-month follow-up (Italian arm of SPACE study). *Rheumatology (Oxford)*. 2022 30;61(6):2375-2387.
44. López-Medina C, Ortega-Castro R, Castro-Villegas M.C, Font-Ugalde P, Puche-Larrubia M.A, Gómez-García I, et al. Axial and peripheral spondyloarthritis: does psoriasis influence the clinical expression and disease burden? Data from REGISPONSER registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 2;60(3):1125-1136.
45. Solmaza D, Bakircia S, Jibril Z, Sampaio M, Karsha J, Aydin S. Psoriasis is an independent risk factor for enthesal damage in axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(1):42-47.
46. Ciurea A, Götschi A, Kissling S, Bernatschek A, Bürki K, Exer P, et al. Characterisation of patients with axial psoriatic arthritis and patients with axial spondyloarthritis and concomitant psoriasis in the SCQM registry. *RMD Open*. 2023;9(2): e002956.
47. Lucasson F, Richette P, Aouad K, Ryussen-Witrand A, Wendling D, Fautre B, et al. Prevalence and consequences of psoriasis in recent axial spondyloarthritis: an analysis of the DESIR cohort over 6 years. *RMD Open*. 2022;8(1): e001986.
48. Poddubnyy D, Baraliakos X, Van den Bosch F, Braun J, Coates L, Chandran V, et al. Axial Involvement in Psoriatic Arthritis cohort (AXIS): the protocol of a joint project of the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) and the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;18:13:1759720X211057975.

CAPÍTULO 5: Manifestaciones extra musculoesqueléticas en espondiloartritis axial 2: enfermedad inflamatoria intestinal y otras

CHAPTER 5: Extra-musculoskeletal manifestations in axial spondyloarthritis 2: inflammatory bowel disease and others

Rodolfo Pérez Alamino¹

¹Hospital Dr. Nicolás Avellaneda, Tucumán, Argentina

Palabras clave: espondiloartritis axial; enfermedad inflamatoria intestinal.

Key words: axial spondyloarthritis; inflammatory bowel disease.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (39-42)

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), incluyendo la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), se presentan asociadas a la espondiloartritis axial radiográfica (EspAax-r) con una frecuencia reportada entre el 6-14%, significativamente mayor que en la población general¹⁻³. En la EspAax no radiográfica (EspAax-nr), la prevalencia parece ser similar. En un metaanálisis que evaluó la prevalencia de manifestaciones extra musculoesqueléticas en estas dos formas clínicas, se observó una diferencia de aproximadamente 1,4% a favor de la EspAax-r⁴.

Además de la mayor frecuencia de EII clínica en la EspAax, diferentes estudios han mostrado la ocurrencia de inflamación intestinal subclínica micro y macroscópica en aproximadamente el 60% de los pacientes con EspAax^{5,6}. La inflamación intestinal subclínica en EspAax se ha asociado con edad de inicio más temprano, sexo masculino, sacroileítis radiológica, mayor actividad de enfermedad (BASDAI) y mayor restricción de movilidad espinal (BASMI)⁷.

Por otro lado, cabe destacar que los síntomas musculoesqueléticos son las manifestaciones extraintestinales más frecuentes reportadas en las EII, con un

porcentaje entre 10-40% de los casos⁸. Por dicho motivo, es necesario el manejo interdisciplinario entre reumatólogos y gastroenterólogos para la detección temprana y el tratamiento adecuado de estas patologías.

Patogenia

La fisiopatogenia de las EspAax asociada con EII involucra la hipótesis del llamado “eje intestino-sinovial”, el cual incluye tanto factores del huésped como factores ambientales. Muchos de ellos actuarían como “factores gatillos” iniciando el mecanismo de inflamación, en huéspedes genéticamente predispuestos⁹⁻¹¹. Diferentes modelos animales apoyan el vínculo entre el microbioma intestinal y la patogénesis de las EspA, asociando el rol de la disbiosis intestinal a la influencia de la susceptibilidad a diferentes enfermedades. Estudios previos han relacionado diferentes especies bacterianas, aunque actualmente no es posible definir una “signatura” del microbioma intestinal en EspA¹².

Diferentes estudios confirmaron el *link* entre la inflamación intestinal y articular, existiendo mecanismos fisiopatológicos compartidos entre pacientes con EII y EspAax, que incluyen entre otros, la susceptibilidad

genética a la presentación antigénica anormal, la mayor permeabilidad intestinal y la respuesta inmune celular y humoral.

La disregulación de citoquinas proinflamatorias es un factor importante en la patogenia de las EspA y EII. El rol del TNF- α en la patogenia de ambas enfermedades se confirmó por la eficacia del tratamiento con agentes biológicos TNFi, especialmente los anticuerpos monoclonales infliximab y adalimumab¹³. Por otro lado, el eje IL-23/IL-17 juega un rol importante en la patogenia tanto de la EspAax como de la EII (principalmente en la EC)¹⁴⁻¹⁶. Este eje es principalmente regulado por la IL-23, resultante en la producción de IL-17, IL-22 y TNF- α , principalmente por las células Th-17, aunque otras células, como las células de linfoides innatas también pueden liberarlas¹⁷. El aumento en la expresión de la IL-23 se encontró en el intestino de los pacientes con EC y EspA. Igualmente, se demostraron niveles elevados de células T $\gamma\delta$ que expresan IL-23R y producen IL-17 en suero de pacientes con EspAax. Interesantemente, se ha reportado que algunas células son capaces de producir IL-17, independiente de la presencia de IL-23, lo cual puede tener implicancias en el tratamiento de estos pacientes¹⁸.

Tratamiento

Dado que estas enfermedades comparten ciertos mecanismos patogénicos, el abordaje terapéutico es parecido en este grupo de enfermedades, habiendo progresado significativamente en los últimos años. Sin embargo, existen algunas diferencias en cuanto a la eficacia y seguridad de las distintas opciones terapéuticas. En la práctica clínica, los pacientes pueden presentarse con una EspAax activa y EII quiescente o bien con ambas enfermedades activas, siendo esencial la valoración de la actividad intestinal para la elección del tratamiento en estos pacientes.

Los TNFi siguen siendo considerados el *gold standard* en el tratamiento de pacientes con EspAax y EII concomitante, que no hayan respondido al tratamiento de primera línea¹⁹. Aunque todos los TNFi han sido aprobados para el tratamiento de las EspAax, es importante destacar que en la EII los anticuerpos monoclonales infliximab y adalimumab mostraron mejores resultados, mientras que etanercept no demostró eficacia

clínica²⁰. En caso de falla al tratamiento con TNFi, existen limitadas opciones para el tratamiento de pacientes con EspAax y EII combinadas, constituyendo un desafío para la elección del tratamiento.

El tratamiento con inhibidores de IL-17 (IL-17i) demostró ser efectivo para el manejo del compromiso axial, sin embargo, en estudios clínicos demostró empeoramiento de las manifestaciones intestinales²¹.

A su vez, los inhibidores de IL-23 (IL-23i) resultaron eficaces en los ensayos clínicos de EII, mientras que no han demostrado ser eficaces en la EspAax²²⁻²⁴.

Los inhibidores de *Janus tyrosine kinasa* (JAKi) están entre las drogas más promisorias para el tratamiento de EspAax y periférica, así como para las manifestaciones intestinales. Otras terapias como los inhibidores de fosfodiesterasa, bloqueantes de $\alpha 4\beta 7$ integrinas y trasplante de microbiota intestinal han demostrado eficacia en algunos dominios de la enfermedad, pero no son útiles para el manejo del tratamiento de ambas enfermedades combinadas²⁵. Por dicho motivo, se requiere mayor investigación en este campo para responder a las necesidades insatisfechas en el manejo de la EspAax asociada a EII.

Otras manifestaciones extra musculoesqueléticas menos frecuentes son:

- **Cardíacas:** la manifestación más relevante descripta es la anomalía en la raíz aórtica generando insuficiencia aórtica, siendo de aparición muy infrecuente y reportada principalmente en formas evolucionadas de la enfermedad. Una revisión sistemática publicada recientemente, aunque con baja calidad de la evidencia, demostró una incidencia de insuficiencia aórtica de 2,5-3,9%, estando asociada a mayor edad (OR 1,07) y duración de la enfermedad (OR 1,05). Anormalidades de la válvula aórtica incluyen prolapso de válvula, calcificación y engrosamiento valvular²⁶.

- **Pulmonares:** el compromiso pulmonar puede estar afectado en formas avanzadas de la enfermedad, principalmente por afección de articulaciones condrocostales y costovertebrales, generando compromiso de la capacidad pulmonar por restricción en la movilidad torácica. La fibrosis apical, si bien de aparición muy infrecuente, ha sido reportada principalmente en enfermedad de larga duración²⁷.

• Neurológicas: el síndrome de cauda equina es una rara complicación neurológica, observada en formas avanzadas de enfermedad. No se conocen las causas de la enfermedad, aunque se suele asociar a la aparición de divertículos subaracnoideos.

Algunos autores postulan que la entesitis crónica de la columna vertebral iniciaría el proceso que resultaría en engrosamiento de la duramadre y formación de ectasias, produciendo daño de la raíz nerviosa²⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:65-73
2. Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, Boonen A, Bazelier M, De Bruin M, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1373-1378.
3. Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, Blaauw M, Landewé R, van der Heijde D, et al. Characteristics associated with the presence and development of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: 12-year results from OASIS. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:633-640.
4. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten D. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:196
5. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, Debusschere K, Vogl T, Roth J, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1357-1362.
6. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:451-471.
7. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis* 2013;72:414-417.
8. Pérez-Alamino R, Maldonado-Ficco H, Maldonado-Cocco JA. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. A link between GI and rheumatology. *Clin Rheumatol* 2016;35:291-296.
9. Gracey E, Vereecke L, McGovern D, Fröhling M, Schett G, Danese S, et al. Revisiting the gut-joint axis: links between gut inflammation and spondyloarthritis. *Nature Rev Rheumatol* 2020;16:415-433.
10. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2011;4:123-131 .
11. Sheth T, Pitchumoni CS, Das KM. Management of musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:387891.
12. Galloway M, Machado P. Axial spondyloarthritis. *Medicine* 2022;50-3.
13. Pouillon L, Bossuyt P, Vanderstukken J, Moulin D, Netter P, Danese S, et al. Management of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:1363-1374.
14. Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic Targeting of IL-17 and IL-23 Cytokines in Immune-Mediated Diseases. *Annu Rev Med* 2016;67:337-353.
15. Fries W. Inflammatory bowel disease-associated spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol* 2009;15:2441-2442.
16. Lioussis NS, Daoussis D. Is there a link between IL-23/IL-17 and developmental pathways such as the Wnt and Hedgehog pathway? *Mediterr J Rheumatol* 2017;28: 69-71.
17. Hasegawa E, Sonoda KH, Shichita T, Morita R, Sekiya T, Kimura A, et al. IL-23-independent induction of IL-17 from $\gamma\delta$ T cells and innate lymphoid cells promotes experimental intraocular neovascularization. *J Immunol* 2013;190:1778-1787.
18. Siebert S, Millar NL, McInnes IB. Why did IL-23p19 inhibition fail in AS: a tale of tissues, trials, or translation? *Ann Rheum Dis* 2019;(78)8:1015-1018.
19. 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* 2022;0:1-16.
20. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf D G, Baerg R D, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-1094.
21. Hueber W, Sands B E, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PDR, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012;1693-1700.
22. Deodhar A, Gensler L, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wanget 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.

23. Baeten D, Østergaard M, Cheng-Chung Wei, Sieper J, Järvinen P, Tam L S, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof of concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1295-1302.
24. Siebert S, Millar N, McInnes I. Why did IL-23p19 inhibition fail in AS: a tale of tissues, trials or translation? *Ann Rheum Dis* 2019;78:1015-1018.
25. Cozzi G, Scagnellato L, Lorenzin M, Savarino E, Zingone F, Ometto F, et al. Spondyloarthritis with inflammatory bowel disease: the latest on biologic and targeted therapies. *Nature Rev Rheumatol* 2023;503-518.
26. Park Hye-Sang, Laiz A, Sanchez-Vega J. Valve abnormalities, risk factors for heart valve disease and valve replacement surgery in spondyloarthritis. A systematic review of the literature. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:719523.
27. Kanathur N, Lee-Chiong T. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Chest Med* 2010;(3):547-54.
28. Tang C, Moser F, Reveille J, Bruckel J, Weismanet M. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis: challenges in diagnosis, management and pathogenesis. *J Rheumatol* 2019;(12):1582-1588.

CAPÍTULO 6: Clinimetría en pacientes con espondiloartritis axial

CHAPTER 6: Clinimetry in patients with axial spondyloarthritis

Carla Airoidi¹, Mariana Benegas², María Victoria Martire³

¹ Hospital Provincial de Rosario, Santa Fe, Argentina

² Sanatorio Méndez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Hospital San Roque de Gonnet de La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: espondiloartritis axial; clinimetría.

Key words: axial spondyloarthritis; clinimetry.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (43-54)

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la espondiloartritis axial (EspAax) ha avanzado mucho en los últimos años. El desarrollo de nuevas opciones terapéuticas representa un gran avance para esta enfermedad¹. Por lo tanto, resulta imprescindible contar con herramientas de medición de los diferentes aspectos de la enfermedad como actividad, funcionalidad, calidad de vida, entre otros aspectos tanto para estudios de investigación como para la práctica diaria. A continuación, se describen los instrumentos más importantes para la evaluación de pacientes con EspAax.

Herramientas para la evaluación de la actividad de la enfermedad

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

La evaluación de la actividad del compromiso axial se realizó clásicamente a través del cuestionario BASDAI, el cual consiste en 6 preguntas que indagan sobre 5 síntomas de la enfermedad: 1) fatiga; 2) dolor musculoesquelético axial (columna, pelvis, cintura escapular y pelviana); 3) dolor y/o tumefacción articular; 4) molestias en cualquier área dolorosa a la palpación o presión; 5) grado de rigidez matinal y 6) duración de la misma.

El paciente debe dar un valor promedio sobre cada uno de los ítems descritos,

marcando en una escala visual numérica (EVN) de 0 a 10. El resultado final surge del promedio de la pregunta número 5 y 6 por separado, y luego se suma este valor a las otras 4 preguntas (número 1, 2, 3 y 4) y se divide por 5. El puntaje final tiene un rango de 0 a 10. Un valor ≥ 4 mayor refleja enfermedad activa. Diferentes estudios han evaluado la validez del uso de BASDAI para pacientes con EspAax^{2,3}.

El BASDAI y el *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)* son similares en el sentido de que ambos evalúan el dolor tanto a nivel cervical, de espalda y cadera informado por el paciente, dolor y/o inflamación de las articulaciones periféricas y duración de la rigidez matinal. Sin embargo, el BASDAI consiste exclusivamente en la información relatada por el paciente, mientras que el ASDAS combina los resultados reportados por el paciente con una medida de inflamación (PCR) o eritrosedimentación globular (ERS). Las principales ventajas del ASDAS son que utiliza una variable objetiva del proceso inflamatorio y tiene escasa redundancia entre los ítems⁴. Asimismo, se ha demostrado una relación longitudinal entre el ASDAS y la progresión radiográfica, mientras que con el BASDAI es menor⁵.

Por los datos expuestos, se prefiere utilizar el ASDAS para evaluar la actividad de la

enfermedad en pacientes con compromiso axial.

Recientemente se evaluaron valores de corte entre BASDAI y ASDAS-PCR. Los valores de BASDAI 1,9, 3,5 y 4,9 se corresponden con los valores de ASDAS-PCR de 1,3, 2,1 y 3,5, respectivamente⁶.

Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

El ASDAS es un índice compuesto válido y sensible al cambio desarrollado para medir la actividad de la enfermedad en pacientes con EspAax. El ASDAS incluye la valoración de cuatro dominios clínicos referidos por el paciente: pregunta N° 2 del BASDAI sobre el dolor lumbar (0-10); pregunta N° 3 del BASDAI sobre el dolor/inflamación en las articulaciones periféricas (0-10); pregunta N° 6 del BASDAI sobre la duración de la rigidez matinal (0-10), evaluación global de la enfermedad por el paciente (0-10) y, a diferencia del BASDAI, incluye una valoración objetiva utilizando reactantes de fase aguda (ERS en mm/hora o PCR mg/dl)^{7,8}. Su cálculo puede obtenerse a través de calculadoras gratuitas como en la de la página del grupo ASAS (<http://www.asas-group.org>).

Se determinaron puntos de corte para ASDAS para los diferentes estados de actividad de la enfermedad:

- Enfermedad inactiva: ASDAS <1,3.
- Baja actividad: ASDAS ≥1,3-2,1.
- Alta actividad: ASDAS ≥2,1-3,5.
- Muy alta actividad: ASDAS >3,5.

Se considera una mejoría clínicamente importante a una diferencia ≥1,1 y gran mejoría si la diferencia es ≥2^{9,10}.

Como se mencionó previamente, el ASDAS tiene mejores propiedades psicométricas que el BASDAI para evaluar la actividad de la enfermedad y predecir el daño radiográfico.

Por otro lado, el ASDAS se asocia, en mayor medida que el BASDAI, a niveles altos de biomarcadores inflamatorios¹¹.

El ASDAS ≥2,1 es una herramienta más inclusiva que la definición de BASDAI en la selección de pacientes con EspAax para el tratamiento con biológicos. Estos pacientes adicionalmente “capturados” por el ASDAS responden incluso mejor que aquellos que cumplen ASDAS y BASDAI, por lo que se considera el ASDAS de alta actividad una mejor herramienta que el BASDAI ≥4 para la toma de decisiones terapéuticas¹².

En un estudio se demostró que el BASDAI solo no es una buena herramienta para evaluar actividad de la enfermedad en pacientes con EspAax radiográfica en tratamiento biológico, siendo superior el ASDAS-PCR¹³.

Además, el BASDAI está influido por el sexo (siendo mayor en mujeres), mientras que el ASDAS se asocia con el sexo solo en EspA periférica y artritis psoriásica, pero no en EspAax. Por lo tanto, el ASDAS es un instrumento apropiado tanto para mujeres como para hombres con EspAax¹⁴.

Teniendo en cuenta sus características distintivas a favor, se considera el ASDAS la herramienta más recomendada.

Simplified Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (SASDAS)

Esta herramienta para evaluar actividad de la EspAax es una versión simplificada del ASDAS, desarrollada y validada en nuestro país (Instituto de Rehabilitación Psicofísica, IREP).

El cálculo se realiza con la suma de los 5 componentes del ASDAS que incluyen: evaluación global del paciente, dolor de espalda (pregunta N° 2 del BASDAI); dolor y tumefacción periférica (pregunta N° 3 del BASDAI); rigidez matinal (pregunta N° 6 del BASDAI) y PCR en mg/l o ERS en mm/h dividida por 10 para que sea equivalente a los componentes de la otra escala.

Los diferentes estados de actividad del SASDAS-ERS son: enfermedad inactiva (<7,9), baja actividad (7,9-13,9), actividad alta (13,9-27,6) y actividad muy alta (>27,6). Para el SASDAS-PCR son: enfermedad inactiva (<10,5), baja actividad (10,5- 19,1), actividad alta (19,1-36) y para actividad muy alta (>36)^{15,17}.

El SASDAS es una herramienta fácil de calcular, eficaz para evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes con EspAax y ha sido estudiada en diferentes cohortes, mostrando una fuerte correlación con otros parámetros como el ASDAS¹⁸⁻²¹.

Herramientas para la evaluación del estado funcional

Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)

El BASFI es un cuestionario que mostró buen desempeño y es ampliamente utilizado para evaluar el grado de discapacidad funcional. Fue desarrollado para pacientes con

espondilitis anquilosante (EA), pero puede utilizarse para otras EspAax. Esta herramienta incluye 10 preguntas que se responden a través de una EVN de 10 cm que va desde 0 (fácil de realizar) a 10 (imposible de realizar). Las 8 primeras indagan sobre actividades de capacidad física y las últimas 2 sobre las actividades de la vida diaria.

Se realiza una sumatoria de los valores adjudicados por el paciente a cada ítem y se divide el resultado por 10. Se obtiene un valor que puede estar en el rango de 0 a 10. Esta herramienta no tiene un punto de corte y se considera que a mayor puntaje mayor discapacidad funcional. El BASFI es una medida válida de la función física en pacientes con EA y tiene una buena capacidad discriminativa. Es simple, fácil de usar y de puntuar²².

El BASFI ha sido adaptado al español y validado para su uso en América Latina³.

En un estudio argentino, el BASDAI se encontró como la variable que se asoció con mayor fuerza al BASFI (B: 0,628; $p < 0,0001$). Además, el BASFI presentó muy buena correlación con las escalas de depresión, fatiga y calidad de vida, y una correlación negativa con los años de educación. No hubo diferencias significativas en el BASFI entre pacientes con y sin compromiso periférico, como tampoco entre los pacientes con reemplazo articular²³. Otros factores

asociados son el compromiso articular de caderas y el de columna cervical, así como la menor edad al diagnóstico, la edad avanzada, la presencia de comorbilidades, el sexo masculino, el tabaquismo y el trabajo con mayor demanda física^{24,25}.

En pacientes argentinos con EA se encontró que el BASFI, con un valor de corte de 4,9, tiene una sensibilidad y especificidad del 73% y 62%, respectivamente para discriminar entre pacientes ocupados vs. desocupados²⁶.

Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)

Este índice se desarrolló para cuantificar la movilidad del esqueleto axial en pacientes con EA y permitir una evaluación objetiva de los cambios clínicamente significativos en el movimiento de la columna. Incluye la evaluación de 5 ítems que consisten en medidas clínicas:

- Distancia trago-pared.
- Rotación cervical.
- Flexión lumbar evaluada con Schöber sobre 10 cm.
- Flexión lumbar lateral.
- Distancia intermaleolar.

En la versión original se asignó a cada uno de los parámetros una puntuación de 0,1 o 2 puntos (BASMI 3 puntos), denominado (BASMI 2)²⁷.

Tabla 1: Medidas del BASMI

	Leve (0)	Moderado (1)	Severo (2)
Rotación cervical (media de lado derecho e izquierdo)	>70 grados	20-70 grados	<20 grados
Trago pared (media de lado derecho e izquierdo)	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Flexión lumbar lateral (media de lado derecho e izquierdo)	>10 cm	5-10 cm	<5 cm
Flexión lumbar (Schober modificado)	>4 cm	2-4 cm	<2 cm
Distancia intermaleolar	>100 cm	70-100 cm	<70

Posteriormente, se desarrolló un BASMI con una modificación: cada una de las medidas del BASMI se divide en 11 partes,

esto produce un BASMI de 0-10 (BASMI 10) con valoraciones individuales puntuadas entre 0 y 10.

Tabla 2: BASMI 10

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Trago-pared, cm	≤ 10	10-12.9	13-15.9	16-18.9	19-21.9	22-24.9	25-27.9	28-30.9	31-33.9	34-36.9	≥ 37
Flexión lumbar, cm	≥ 7,0	6.4-7.0	5.7-6.3	5.0-5.6	4.3-4.9	3.6-4.2	2.9-3.5	2.2-2.8	1.5-2.1	0.8-1.4	≤ 0.7
Distancia intermaleolar, cm	≥ 120	110-119.9	100-109.9	90-99.9	80-89.9	70-79.9	60-69.9	50-59.9	40-49.9	30-39.9	≤ 30
Rotación cervical, grados	≥ 85	76-85	68.1-76.5	59.6-68	51.1-59.5	42.6-51	34.1-42.5	25.6-34	17.1-25.5	8.6-17	≤ 8.5
Flexión lumbar lateral, cm	≥ 20	18-20	15.9-17.9	13.8-15.8	11.7-13.7	9.6-11.6	7.5-9.5	5.4-7.4	3.3-5.3	1.2-3.2	≤ 1.2

Más recientemente van der Heijde et al. desarrollaron una versión lineal (BASMI lin). Consiste en una conversión de los valores de los 5 componentes del BASMI a través de una ecuación que da como resultado un valor S para uno de los 5 parámetros. Se obtiene un

valor que va de 0-10. El valor final del BASMI lin es la media de los 5 valores S y a mayor puntaje mayor limitación²⁸.

Ecuaciones para la conversión de las mediciones (M) en score S para los 4 componentes del BASMI lin.

Tabla 3: Medidas del BASMI

	S=0 si:	S= Entre 0 y 10	S=10 si:
Flexión lumbar lateral (media de lado derecho e izquierdo) (cm)	$M \geq 21,1$	$M = (21,1 - M)/2,1$	$M \leq 0,1$
Trago pared (media de lado derecho e izquierdo) (cm)	$M \leq 8$	$M = (M - 8)/3$	$M \geq 38$
Flexión lumbar (Schober modificado) (cm)	$M \geq 7,4$	$M = (7,4 - M)/0,7$	$M \leq 0,4$
Distancia intermaleolar (cm)	$M \geq 124,5$	$M = (124,5 - M)/10$	$M \leq 24,5$
Rotación cervical (media de lado derecho e izquierdo) (grados)	$M \geq 89,3$	$M = (89,3 - M)/8,5$	$M \leq 4,3$

Una limitación de esta herramienta es que no evalúa la movilidad torácica. Se recomienda utilizar el BASMI junto con la medición de la expansión torácica para no subestimar esta limitación en pacientes con EspAax.

El BASMI es un instrumento válido, reproducible y fácil de realizar. Es la medida recomendada para evaluar la movilidad de la columna en ensayos clínicos. A pesar de que puede demandar más tiempo que otros instrumentos antes descritos (10 minutos aproximadamente), puede realizarse en la práctica clínica y se recomienda realizar BASMI 10 o BASMI lin²⁹.

Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S)

El HAQ-S es una versión adaptada del cuestionario original HAQ, que incorpora

preguntas sobre el compromiso funcional, específicas para pacientes con espondilitis anquilosante. Esta adaptación incluye 5 ítems adicionales a los 20 de la versión original, los cuales evalúan la función cervical y la postura estática (conducir un auto mirando el espejo retrovisor, levantar paquetes pesados, permanecer sentado durante periodos prolongados de tiempo y trabajar frente a un escritorio)³⁰.

Herramientas para la evaluación de la sexualidad

Qualisex

El Qualisex es un cuestionario desarrollado y validado para evaluar la sexualidad en pacientes con artritis reumatoidea³¹; fue validado y adaptado en pacientes con EspAax en Argentina. En la adaptación, cuando el cuestionario menciona la artritis periférica, se

cambiaron estos términos por “dolor axial”. Este es un cuestionario de 10 preguntas, respondidas de 0 a 10. La pregunta número 10 se puntúa a la inversa. El puntaje total resulta del promedio de las 10 preguntas, por lo que tiene un rango de 0 a 10, donde mayores puntajes representan peor calidad de vida sexual. En caso de que falte una respuesta, el Qualisex puede calcularse utilizando las otras 9 preguntas. Sin embargo, no se puede realizar si faltan 2 o más respuestas. Esta versión

mostró excelente reproducibilidad y tuvo una buena correlación con diferentes parámetros de evaluación de la enfermedad. En el análisis multivariado, se encontró que el sexo femenino, una mayor duración de la enfermedad y una mayor actividad de la enfermedad se asociaron de forma independiente con un mayor impacto en la sexualidad. El Qualisex adaptado a EspAax es un cuestionario válido y fiable para medir la esfera sexual en pacientes con EspAax³².

Tabla 4: Cuestionario Qualisex.

Las siguientes preguntas son acerca de cómo la espondiloartritis afecta su vida sexual. Por favor, señale el número que mejor refleja su experiencia de los 3 últimos meses.

1. Durante los 3 últimos meses: ¿su vida sexual se ha afectado como consecuencia de su estado de salud?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho
2. Durante los 3 últimos meses: ¿su vida sexual se ha afectado como consecuencia del tratamiento que ha recibido para su espondiloartritis?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho
3. Durante los 3 últimos meses: ¿ha experimentado una pérdida de la libido (deseo sexual), como consecuencia de su estado de salud?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho
4. Durante los 3 últimos meses: ¿su rendimiento sexual se ha afectado como consecuencia de su estado de salud?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho
5. Durante los 3 últimos meses: ¿la relación con su pareja ha sido cada vez más difícil como consecuencia de su estado de salud?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho
6. Durante los 3 últimos meses: ¿ha sentido una pérdida de la autoestima en su relación?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho
7. Durante los 3 últimos meses: ¿su estado de salud lo ha hecho sentirse menos atractivo sexualmente?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho
8. Durante los 3 últimos meses: ¿su vida sexual se ha afectado a causa del dolor causado por la Espondiloartritis?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho
9. Durante los 3 últimos meses: ¿su vida sexual se ha afectado a causa de cansancio (fatiga)?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho
10. Durante los 3 últimos meses: ¿su vida sexual ha sido satisfactoria en términos generales?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho

Puntuación y datos faltantes

El puntaje del Qualisex se calcula de la siguiente manera:

1. Suma = resultado preguntas N°1 + N°2 + N°3 + N°4 + N°5 + N°6 + N°7 + N°8 + N°9 + (10 - N°10).
2. Qualisex = suma de preguntas / 10

De este modo, el autocuestionario Qualisex es la media de los resultados para las 10 preguntas (la pregunta 10 se califica de forma inversa). El Qualisex final tiene un rango de 0-10, donde las puntuaciones más altas indican un mayor impacto de la espondiloartritis en la sexualidad.

Datos faltantes

- Si solamente 1 de las 10 preguntas no tiene respuesta (o la respuesta no se aplica), la puntuación Qualisex es el promedio de las otras 9 preguntas: seguir las indicaciones anteriores, pero ignorar el resultado que falta y dividir la suma por 9.

- Si 2 o más preguntas no tienen respuesta, el puntaje no puede ser calculado.

Herramientas para evaluar la calidad de vida

Medical Outcome Study 36-item Short Form Health Survey (SF-36)

El *Medical Outcome Study 36-item Short Form Health Survey* (o SF-36) se diseñó para evaluar el estado funcional de salud y el bienestar en distintas poblaciones y circunstancias de la atención de la salud. Está formado por 35 ítems puntuables que evalúan 8 dimensiones: función física, dolor, vitalidad, funcionamiento social, salud mental, percepción general de la salud, limitaciones en rol por problemas físicos y limitaciones en rol por problemas emocionales, con un ítem adicional que evalúa el cambio de la salud en el tiempo 5. Las puntuaciones de cada una de las 8 dimensiones del SF-36 oscilan entre los valores 0 y 100, siendo 100 un resultado que indica un estado de salud óptimo y 0 un estado de salud muy malo³³. Se encuentra disponible previo abono de licencia en <http://www.qualitymetric.com>

EuroQoL-5 (EQ-5D)

El EuroQoL-5 (EQ-5D) se creó para determinar la calidad de vida. Define la salud en términos de movilidad, autocuidado, desempeño en actividades generales,

dolor/incomodidad y ansiedad/depresión. Su uso también requiere licencia³⁴.

Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)

Para la valoración de la calidad de vida en EspAax se utiliza el cuestionario ASQoL, el cual consta de 18 afirmaciones sobre el estado de salud de los pacientes que se responden en forma dicotómica por “sí” o “no”. A las respuestas afirmativas se les otorga un punto y el cálculo se realiza a través de la sumatoria de dichos puntos. El resultado final va de 0 a 18, un mayor puntaje indica peor calidad de vida. El ASQoL es rápido y fácil de completar (toma menos de 5 minutos), por lo que es adecuado para su uso en la práctica clínica. Fue adaptado y validado para su uso en nuestro país a partir de un estudio sobre discapacidad laboral en pacientes argentinos con EA³⁵⁻³⁶.

Herramientas para evaluar el estado global de salud

Assessment of Spondyloarthritis International Society Health Index (ASAS-HI)

El índice ASAS-HI se desarrolló como una herramienta para evaluar la salud, el funcionamiento y la discapacidad de los pacientes con EspAax de forma global. Reumatólogos, pacientes con EA y otros profesionales de la salud participaron en la selección de los ítems que componen el ASAS-HI. Se seleccionaron un total de 17 índices dicotómicos relacionados con el dolor, el funcionamiento emocional, el funcionamiento sexual, laboral, la movilidad, el autocuidado e incluso la vida comunitaria. Para cada ítem el paciente debe contestar seleccionando “Estoy de acuerdo” o “No de acuerdo”. Se realiza una sumatoria simple de las preguntas contestadas como “Estoy de acuerdo” y se obtiene un valor que toma un rango de 0 a 17 puntos³⁷.

Se determinaron puntos de corte para 3 categorías de estado de salud: ≤ 5 puntos: buen estado de salud; 5-12 puntos: moderado estado de salud; ≥ 12 puntos: pobre estado de salud³⁸.

El ASAS-HI fue validado internacionalmente y en nuestro país³⁹. La versión argentina de este cuestionario puede encontrarse en: <https://www.asas-group.org/instruments/asas-health-index/>

En la población argentina con EspAax se encontró como factor asociado a peor estado

de salud a la actividad de la enfermedad medida por ASDAS (OR 6.6, IC 95% 2-22; p 0,002)⁴⁰.

Esta herramienta ganó mucha importancia, llegando incluso a convertirse en el objetivo primario del estudio TICOSPA. Este es el primer ensayo que evaluó los beneficios potenciales de una estrategia de T2T en pacientes con EspAax comparado con una estrategia de práctica habitual. A pesar de considerarse un ensayo con resultados negativos, en el que el resultado principal no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos, otras mediciones secundarias como la baja actividad medida por ASDAS y ASAS⁴⁰ sí lo fueron. Además, desde la perspectiva económica, los resultados fueron más favorables en la rama T2T⁴¹.

Junto con el SF-36, EL ASAS-HI es el instrumento recomendado para evaluar estado global de salud y la funcionalidad, siendo este último el preferido ya que es específico de para EspAax y su uso es gratuito.

Herramientas para evaluar la fatiga *FSS y el FACIT-F*

La fatiga se define como una sensación abrumadora de agotamiento y disminución de la capacidad para el trabajo físico y mental. Su prevalencia en pacientes con espondilitis anquilosante es de alrededor del 70% y se asocia a mayores niveles de actividad de la enfermedad y de discapacidad, así como al deterioro del bienestar global y la salud mental¹. Debido a su impacto negativo en la calidad de vida, la fatiga se considera un dominio esencial en la evaluación de la enfermedad en los estudios clínicos randomizados de EspAax. Existen solo cuestionarios genéricos para medirla, de ellos los que fueron probados en EspAax son el *Fatigue Severity Scale* (FSS)² y el *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F)³. También se puede valorar a través de la primera pregunta del BASDAI⁴²⁻⁴⁴.

Herramientas para evaluar depresión y ansiedad

La depresión puede ser el resultado del deterioro de la salud de una persona y/o de su respuesta emocional a una enfermedad⁴⁵. La prevalencia de los trastornos del ánimo es mayor en los pacientes con EspAax

comparada con la población general, y los más frecuentemente asociados a EspAax fueron la depresión y ansiedad. Un tercio de los pacientes con EA manifiesta síntomas de depresión⁴⁶. En un metaanálisis de aproximadamente 5000 pacientes con EspAax, se observó que la depresión se asociaba con una mayor actividad de la enfermedad y la tasa de pacientes con depresión moderada fue del 15%. Además, en el mismo estudio, se destacó que la frecuencia estimada puede variar entre el 38% y el 52% según las escalas utilizadas en el diagnóstico y los valores de corte aplicados⁴⁷. En un estudio británico los índices BASDAI, BASFI y BASMI correlacionaron significativamente con la ansiedad, la depresión y el estado de salud⁴⁸. En un trabajo reciente también se encontró que la depresión y ansiedad es mayor en los pacientes con EspAax con alta actividad de la enfermedad⁴⁹.

No existen cuestionarios específicos para evaluar la ansiedad y la depresión en EspAax. Se han utilizado diversos cuestionarios autorreportados como el *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)⁵⁰, el *Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire* (TEMPS-A)⁵¹ o el *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9)⁵².

Herramientas para evaluar la productividad laboral

Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI-SpA)

Las limitaciones laborales son un punto importante a considerar en el tratamiento de las EspAax dado que esta enfermedad afecta a pacientes jóvenes, con una edad de inicio entre los 20 y 30 años, siendo esta la etapa más productiva de la vida⁵³⁻⁵⁴. Además, en un estudio de Haywood et al., los pacientes con EA destacaron “el impacto en el trabajo” como el área más afectada por su condición⁵⁵. Por otro lado, aquellos con EA de larga data tienen tres veces más probabilidades de abandonar su trabajo por discapacidad que la población general⁵⁶.

La actividad de la enfermedad persistentemente elevada se asocia con mayor pérdida de trabajo por enfermedad y discapacidad en pacientes con EspAax⁵⁷. Estas personas pierden productividad debido a los días perdidos por enfermedad (ausentismo), pero también por la ineficiencia en el trabajo (presentismo)⁵⁸. En conjunto, la pérdida de productividad laboral (PPL) en EA

conlleva costos sustanciales para los pacientes y la sociedad⁵⁹.

En cuanto a los factores asociados a PPL en EspAax, se ha reportado que la alta actividad de la enfermedad, la fatiga, un trabajo de gran demanda física y la menor capacidad funcional se asociaron de forma independiente con el presentismo⁶⁰. En Argentina, las variables asociadas con discapacidad laboral y desempleo en EA fueron principalmente la depresión, seguida por la actividad de la enfermedad y la edad⁶¹. Otro estudio argentino más reciente, que incluyó pacientes con EspAax radiográfica y no radiográfica, demostró que casi un tercio de los pacientes con EA y EspAax-nr presentó deterioro de la productividad laboral debido a la enfermedad y que la mejor capacidad funcional (valorada por BASFI) fue la única variable asociada independientemente a estar empleado (OR 0,71, IC 0,55-0,93; p 0,013)⁶².

El WPAI-SpA¹⁴ es el cuestionario autorreportado más ampliamente utilizado para valorar la participación laboral en los pacientes con EspAax. El WPAI-SpA consta de 6 preguntas, la primera de las cuales se refiere a la situación laboral (empleado sí/no). Las 5 siguientes permiten calcular (para los últimos siete días) el porcentaje de tiempo de ausencia del lugar de trabajo (ausentismo 0%-100%), el porcentaje de pérdida de la productividad mientras se encuentra en el trabajo (presentismo 0%-100%) y el porcentaje de PPL total (0%-100%) en los empleados, así como el porcentaje de compromiso de las actividades de la vida diaria (0%-100%) en todos los pacientes⁶³.

Herramientas para evaluar entesitis, dactilitis y artritis

Índice de entesitis de MANDER/NEWCASTLE (MEI)

Evalúa 66 sitios con un rango de medición de 0 a 3 en cada sitio, basado en la respuesta a la palpación. 0: no hay dolor; 1: dolor leve; 2: dolor moderado; 3: contrae o retira. El resultado final surge de la sumatoria de todos los puntos y va desde 0 a 90.

• *Ventajas del MEI:*

- Contempla un gran rango de sitios tanto axiales como periféricos.

- Validado en EA.

• *Limitaciones del MEI:*

- Presenta un gran número de sitios a examinar.

- Consume mucho tiempo.
- Se superpone con muchos puntos de fibromialgia.
- El sistema de puntaje de 0-3 puede contribuir a inconsistencia intra e interexaminador.
- No se ha evaluado su confiabilidad o grado de respuesta⁶⁴.

Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES)

Se aplica una presión local en cada uno de los 13 sitios, constatando presencia (1) o ausencia (0) de dolor, y luego se suman los puntos positivos, el rango de la puntuación es de 0 a 13.

• Los sitios de entesis a evaluar son:

- Primer articulación costo-condral bilateral.
 - Séptima articulación costo-condral bilateral.
 - Espinas ilíacas postero-superiores bilaterales.
 - Espinas ilíacas antero-superiores bilaterales.
 - Crestas ilíacas bilaterales.
 - Inserción proximal de ambos tendones de Aquiles.
 - Proceso espinoso de la quinta lumbar.
- ##### • *Ventajas:*
- Rápido
 - Simple
 - Ampliamente utilizado en ensayos clínicos y actualmente recomendado por ASAS.

La reducción de los sitios de entesitis a evaluar lo hace más aceptable para ser utilizado en la práctica diaria⁶⁵.

Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC)

Se aplica una presión local en cada uno de los 16 sitios, constatando presencia (1) o ausencia (0) de dolor, y luego se suman los puntos positivos, el rango de la puntuación es de 0 a 16.

• Los sitios de entesis a evaluar son:

- Ambos tendones de Aquiles.
- Inserción de ambas fascias plantares en el calcáneo.
- Inserción del tendón patelar en la base de ambas patelas.
- Inserción de cuádriceps en el borde superior de ambas patelas.
- Inserción del supraespinoso en la tuberosidad mayor del húmero.
- Epicóndilos laterales.

- Epicóndilos mediales.
- Ventajas:
- Rápido
- Simple
- Limitaciones
- Solo incluye sitios periféricos⁶⁶.

LEEDS Enthesitis Index (LEI)

Se consideraron los sitios comprometidos más frecuentemente, reduciéndolo a 6 sitios:

- Tendón de Aquiles (bilateral).
- Epicóndilo lateral de codo (bilateral).
- Cóndilo medial de la rodilla (bilateral).
- Ventajas
- Rápido.
- Simple.
- Ampliamente utilizado en ensayos clínicos.
- Limitaciones
- Solo incluye sitios periféricos⁶⁷.

Índice de Gladman

Se evalúa presencia o ausencia de dolor en 6 sitios en total, con una puntuación máxima de 6

- Tuberosidad tibial (bilateral).
- Fascia plantar (bilateral).
- Inserción del tendón de Aquiles (bilateral).
- Ventajas
- Simple.
- Fácil.
- Limitaciones:
- Poco uso.
- Solo incluye sitios periféricos⁶⁷.

Índice de Berlín

Evalúa 12 sitios en total, con presencia o ausencia del dolor con un score máximo de 12

- Cresta ilíaca.
- Inserción proximal del tendón de Aquiles.
- Trocánter mayor.
- Cóndilo medial del fémur.
- Cóndilo lateral del fémur.
- Inserción de la fascia plantar.
- Ventajas
- Simple.
- Fácil.
- Limitaciones
- Poco uso.
- Solo incluye sitios periféricos⁶⁸.

Índice de dactilitis de LEEDS (LDI)

Para medir dactilitis contamos con el LDI, una medida cuantitativa y objetiva ya que utiliza el dactilómetro el cual es un instrumento que permite medir la circunferencia de los dedos. El índice contempla la circunferencia tanto del dedo afectado como del contralateral, y la cuantificación del dolor en los 20 dedos. Se debe medir las circunferencias de los dedos afectados y los contralaterales alrededor de la falange proximal ya sea con el dactilómetro o bien con una cinta métrica. Si el contralateral también está afectado se compara con la información de la tabla de referencia. Dactilitis se define como la diferencia en la circunferencia del dedo $\geq 10\%$ y el valor total más alto se asocia con peor dactilitis. Asimismo, se debe palpar el dedo afectado con una presión moderada y establecer el puntaje según la respuesta. 0=no dolor; 1=dolor; 2=dolor y contrae; 3=dolor y retira. El LDI modificado reemplazó el puntaje del dolor por uno que solo refleja la presencia o ausencia de dolor, 1 o 0, respectivamente). Se debe realizar el cálculo para cada dedo y registrar el resultado total⁶⁹.

Artritis

Las propiedades psicométricas fueron comparables para el recuento de 44 y 66 articulaciones inflamadas, y ambos mostraron un rendimiento inadecuado para la discriminación en los ensayos clínicos. No obstante, ambos recuentos son respaldados por expertos para garantizar una recopilación de datos estandarizada. El recuento de 44 articulaciones inflamadas tuvo un rendimiento ligeramente mejor y como el instrumento preferido para su uso por ASAS⁷⁰.

Otras consideraciones: es importante resaltar que la actividad de la enfermedad de las manifestaciones extra musculoesqueléticas (como uveítis anterior aguda, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis) deben ser también monitoreadas y en lo posible juntos a especialistas en cada área⁷⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Danve A, Deodhar A. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(4):205-216.
2. 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):2286-91.
3. 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].
4. Machado P, Landewé R. Spondyloarthritis: Is it time to replace BASDAI with ASDAS? *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(7):388-90.
5. 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):1455-61.
6. Kwon OC, Park MC. BASDAI cut-off values corresponding to ASDAS cut-off values. *Rheumatology (Oxford).* 2022;30(6):2369-2374.
7. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):18-24.
8. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1811-8.
9. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):47-53.
10. Machado PM, Landewé R, Heijde DV; Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(10):1539-1540.
11. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Garnero P, Johansen JS, Madsen OR, Tvede N, et al. ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNF α inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1375-81.
12. 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.
13. Nam B, Koo BS, Lee TH, Shin JH, Kim JJ, Lee S, et al. Low BASDAI score alone is not a good predictor of anti-tumor necrosis factor treatment efficacy in ankylosing spondylitis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):140.
14. Benavent D, Capelusnik D, Ramiro S, Molto A, López-Medina C, Dougados M, et al. Does gender influence outcome measures similarly in patients with spondyloarthritis? Results from the ASAS-perSpA study. *RMD Open.* 2022 ;8(2):e002514.
15. Sommerfleck FA, Schneeberger EE, Buschiazio 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):1599-603.
16. 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.
17. 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.
18. 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):1753-8.
19. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M, Gasparini S, Citera G, Gutierrez 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 22;12:129.
20. 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.
21. Schneeberger EE, Citera G, de Leon DP, Szumski AE, Kwok K, Cutri M, et al. Simplified Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (SASDAS) vs. ASDAS. A post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2022;49(10):1100-1108.
22. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.

23. Marengo MF, Schneeberger EE, Gagliardi S, Maldonado Cocco JA, Citera G. Determinantes de discapacidad funcional en pacientes con espondilitis anquilosante en Argentina. *Rev Argent Reumatol.* 2009;20(3):20-25.
24. Ward MM, Weisman MH, Davis JC Jr, Reveille JD. Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005; 15;53(5):710-7.
25. Ward MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol.* 2002;29:1420-5.
26. Marengo MF, Schneeberger EE, Citera G, Maldonado Cocco JA. Work status among patients with ankylosing spondylitis in Argentina. *J Clin Rheumatol* 2008;14(5):273-277.
27. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS): the Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694 -8.
28. Van der Heijde D, Landewe R, Feldtkeller E. Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. *Ann Rheum Dis* 2008;67:489-93.
29. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S47-58.
30. Daltroy LH, Larson MG, Roberts NW, Liang MH. A modification of the Health Assessment Questionnaire for the spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1990;17(7):946-50.
31. Gossec L, Solano C, Paternotte S, Beauvais C, Gaudin P, von Krause G, et al (2012) Elaboration and validation of a questionnaire (Qualisex) to assess the impact of rheumatoid arthritis on sexuality with patient involvement. *Clin Exp Rheumatol* 30(4):505-513.
32. Sommerfleck FA, Schneeberger EE, Orozco MC, Zamora N, Landi M, Citera G. Validation and cultural adaptation of the qualisex questionnaire in patients with axial spondyloarthritis in Argentina. *Rheumatol Int.* 2018;38(11):2103-2109.
33. McHorney CA, Ware JE, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 1994;32:40-66.
34. EuroQol Group. EuroQol a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199-208.
35. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(1):20-6.
36. Marengo MF, Schneeberger EE, Gagliardi S, Maldonado Cocco JA, Citera G. Determinantes de discapacidad funcional en pacientes con espondilitis anquilosante. *Rev Argent Reumatol.* 2009;20(3):20-25.
37. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, Cieza A, Stucki G, Khan MA, Maksymowych WP, Marzo-Ortega H, Reveille J, Stebbings S, Bostan C, Braun J. Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):830-5.
38. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, Akkoc N, Bautista-Molano W, Burgos-Vargas R, et al. Measurement properties of the ASAS Health Index: results of a global study in patients with axial and peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1311-7.
39. Duarte V, Kiltz U, Navarro-Compán V, Lloves N, Crespo Amaya G, Ferreyra L, et al. SAT0427 ASAS Health Index: validity and reliability in Argentinean patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:933.
40. Martire MV, Girard Bosch P, Airoidi C, Benegas M, Cosentino V, Duarte V, et al. Rendimiento del ASAS Health Index en pacientes con Espondiloartritis de la vida real. *Rev Argent Reumatol.* 2021;32(2):9-15.
41. 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.
42. Schneeberger EE, Marengo MF, Dal Pra F, Maldonado Cocco JA, Citera G. Fatigue assessment and its impact in the quality of life of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(3):497-501.
43. Schentag C, Cichon J, MacKinnon A, Gladman D, Urowitz MB. Validation and normative data for the 0-10-point scale version of the fatigue severity scale (FSS). *Arthritis Rheum* 2000;3(Suppl):S177.
44. Cella D, Lenderking WR, Chongpinitchai P, Bushmakin AG, Dina O, Wang L, et al. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue is a reliable and valid measure in patients with active ankylosing spondylitis. *J Patient Rep Outcomes.* 2022;23;6(1):100.
45. Webers C, Vanhoof L, Leue C, Boonen A, Köhler S. Depression in ankylosing spondylitis and the role of disease-related and contextual factors: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):215.
46. Barlow JH, Macey SJ, Struthers GR. Gender, depression and ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res* 1993;6:45-51.

47. Martindale J, Smith J, Sutton CJ, Grennan D, Goodacre L, Goodacre JA. Disease and psychological status in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(10):1288-93.
48. İzci Duran T, Pamukçu M, Ulusoy H, Altınbaş K. Evaluation of the role of affective temperamental features, automatic thoughts, and symptom interpretation on disease activity in patients with axial spondyloarthritis. *Alpha Psychiatry*. 2023;1;24(2):68-74.
49. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-70.
50. Chan CYY, Tsang HHL, Lau CS, Chung HY. Prevalence of depressive and anxiety disorders and validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool in axial spondyloarthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2017 Mar;20(3):317-325.
51. Albanesi de Nasetta S, Vázquez GH. Aspectos sociodemográficos de la evaluación de los temperamentos afectivos según la escala TEMPS-A en la Argentina [Socio-demographic aspects of the temperaments evaluation according the Argentine TEMPS-A]. *Vertex*. 2007 Jul-Aug;18(74):272-9.
52. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001 Sep;16(9):606-13.
53. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Henning Z, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60(3):717-727.
54. Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;78(33):4-11.
55. Haywood KL, Garratt AM, Dziedzic K, Dawes PT. Patient centered assessment of ankylosing spondylitis-specific health related quality of life: evaluation of the Patient Generated Index. *J Rheumatol* 2003;30(4):764-773.
56. Boonen A, Chorus A, Miedema H, van der Heijde D, Landewé R, Schouten H, et al. Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1033-1039.
57. Molto A, Tezenas du Montcel S, Wendling D, Dougados M, Vanier A, Gossec L. Disease activity trajectories in early axial spondyloarthritis: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2016;76(6):1036-1041.
58. Tran-Duy A, Nguyen TT, Thijs H, Baraliakos X, Heldmann F, Braun J, et al. Longitudinal analyses of presenteeism and its role as a predictor of sick leave in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res* 2015;67(11):1578-1585.
59. van der Weijden MA, Boonen A, van der Horst-Bruinsma IE. Problems in work participation and resource use should not be underestimated in patients with early spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2014;41(12):2413-2420.
60. Macfarlane GJ, Shim J, Jones GT, et al. Identifying persons with axial spondyloarthritis at risk of poor work outcome: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register Gary J. *J Rheumatol* 2019;46(2):145-152.
61. Marengo MF, Schneeberger EE, Citera G, Maldonado Cocco JA. Work status among patients with ankylosing spondylitis in Argentina. *J Clin Rheumatol* 2008;14(5):273-277.
62. Airoidi C, Martire MV, Girard Bosch P, Benegas M, Duarte V, Cosentino V, et al. Participación laboral en espondiloartritis axial radiográfica y no radiográfica. *Rev Argent Reumatol*. 2021;32(4):12-20.
63. Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(4):812-819.
64. Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an enthesitis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1987;46(3):197-202.
65. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):127-32.
66. Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, Shojania K, Olszynski WP, Wong RL, et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):948-53.
67. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;15;59(5):686-91.
68. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort. Incidence, prevalence, characteristics, and outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1685-1691.
69. Helliwell PS, Firth J, Ibrahim GH, Melsom RD, Shah I, Turner D. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005;9(32):1745-50.
70. Navarro-Compán V, Boel A, Boonen A, Mease PJ, Dougados M, Kiltz U, et al. Instrument selection for the ASAS core outcome set for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(6):763-772.

CAPÍTULO 7: Comorbilidades y riesgo de cáncer en pacientes con espondiloartritis axial

CHAPTER 7: Comorbidities and cancer risk in patients with axial spondyloarthritis

Natalia Zamora¹, Dafne Capelusnik²

¹ HIGA San José de Pergamino, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Care and Public Health Research Institute (CAPHRI), Maastricht University, Maastricht, the Netherlands; Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel

Palabras clave: espondiloartritis axial; comorbilidades; riesgo de cáncer.

Key words: axial spondyloarthritis; comorbidities; cancer risk.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (55-67)

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con espondiloartritis axial (EspAax) presentan mayor riesgo de comorbilidades que la población general, las cuales pueden ocurrir de forma aislada o como consecuencia de la actividad inflamatoria sistémica y/o el tratamiento de la misma¹. Las comorbilidades en estos pacientes se asocian a un mayor deterioro de la calidad de vida, peores resultados clínicos y respuesta al tratamiento, disminución de la actividad laboral, mayor mortalidad y aumento en los costos de salud²⁻³.

Entre las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con EspAax se encuentran: la enfermedad cardiovascular (CV) y sus factores de riesgo (hipertensión, obesidad y síndrome metabólico), los trastornos psiquiátricos (como depresión y ansiedad), las enfermedades neoplásicas y la osteoporosis³.

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad CV es la principal causa de morbimortalidad en pacientes con EspAax^{4,5}. Existe evidencia que demuestra mayor incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con EspAax respecto de la población general⁶⁻⁷, y este fenómeno es más

acentuado aún en pacientes de menor rango etario y sexo femenino⁸.

En el estudio multicéntrico COMOSPA, en el que se analizaron las comorbilidades en pacientes con EspA tanto axial como periférica, la prevalencia de enfermedad cardíaca y enfermedad cerebrovascular fue del 2,7% (2,2-3,2) y 1,3% (0,9-1,7), respectivamente⁹. Recientemente, tres metaanálisis analizaron factores de riesgo de enfermedad CV y sus complicaciones en pacientes con EspAax: Mathieu et al. demostraron que los pacientes con EspAax presentan un aumento significativo de las complicaciones CV, tanto infarto agudo de miocardio (IAM) (OR: 1,6, IC 95% 1,32-1,93) como ACV (OR: 1,5, IC 95% 1,39-1,62)¹⁰, y resultados similares fueron publicados por Kim et al. (RR de IAM: 1,49, IC 95% 1,34-1,66)¹¹ y por Zhao et al., enfermedad cardíaca isquémica (OR: 1,51, IC 95% 1,21-1,87), ACV (OR: 1,30, IC 95% 1,04-1,62) e insuficiencia cardíaca (OR: 1,84, IC 95% 1,25-2,73) respecto de la población general³.

El compromiso CV puede detectarse tempranamente e incluso en estadios preclínicos a través de técnicas no invasivas como la ultrasonografía (US)¹⁰⁻¹³. En 2018, Cazenave et al. presentaron un estudio en el

que evaluaron la asociación entre el RCV estimado por un *score* tradicional (Score de Framingham)¹⁴ y la prevalencia de ateromatosis subclínica detectada por US en 51 pacientes con EspAax en seguimiento en IREP, Buenos Aires. Los resultados del estudio demostraron que 35% de los pacientes, que eran clasificados como de bajo a moderado riesgo según el *score* de Framingham, presentaban aterosclerosis subclínica. Además, en dicho estudio, la mayoría (82%) de los pacientes mayores a 42 años presentaron lesiones de alto riesgo en US, con requerimiento de manejo del riesgo CV intensivo¹⁵.

Entre las causas que explican esta gran prevalencia en los pacientes con EspAax, se encuentran los factores de riesgo CV tradicionales (tabaquismo, hipertensión arterial, síndrome metabólico y obesidad)⁹ y factores de riesgo asociados a la enfermedad de base (la inflamación crónica, el uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs), como así también las manifestaciones cardíacas propias de la enfermedad (insuficiencia aórtica y alteraciones de la conducción cardíaca)¹⁶⁻¹⁸.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es la comorbilidad más frecuente en los pacientes con EspAax, con cifras entre 19 y 34% según las series estudiadas, presentando además una mayor prevalencia respecto de la población general^{9,19-20}. Zhao et al. demostraron en un metaanálisis que los pacientes con EspAax presentan un OR 1.58 de presentar HTA respecto de los pacientes controles³. Dicho aumento se hace evidente desde etapas tempranas de la enfermedad, tal como se demostró en la cohorte DESIR de pacientes con EspAax de reciente comienzo, donde además se pudo observar que el aumento en la prevalencia de HTA respecto de la población general fue más marcado en pacientes jóvenes y principalmente del sexo femenino²¹.

El uso continuo de AINEs también se asocia con el desarrollo de HTA, tanto en pacientes normotensos como en aquellos con hipertensión previa²². Por ejemplo, en una cohorte longitudinal prospectiva de pacientes con EspAax se demostró que el uso continuo de AINEs se asocia a un aumento del 12% del riesgo de desarrollo de HTA respecto de pacientes sin AINEs o con uso no continuo²³.

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico consiste en un grupo de desórdenes cardiometabólicos, que incluyen obesidad y adiposidad visceral, insulinoresistencia, dislipemia, hiperglucemia e HTA²⁴. Este conjunto de factores de riesgo es más frecuente en pacientes con EspAax, en los cuales la prevalencia es entre 2-4 veces mayor a la población general^{10,25-27}, y una de las probables causas desencadenantes del mismo tenga relación con TNF- α , el cual se encuentra elevado en esta patología, y el mismo presenta un importante rol en la inducción de insulinoresistencia y dislipemia²⁸.

Obesidad

En una reciente revisión sistemática de la literatura (RSL) y metaanálisis, la obesidad fue la tercera comorbilidad más frecuente en pacientes con EspAax. Con una prevalencia del 14%, es más frecuente que en la población general y se asocia a mayor actividad de la enfermedad, peor capacidad funcional y calidad de vida²⁹.

Dislipidemia

Como se mencionó previamente, el riesgo CV en pacientes con enfermedades autoinmunes es multifactorial, pero entre los mecanismos involucrados, la aterogénesis acelerada en respuesta a la inflamación sistémica, es probablemente el más importante. La inflamación crónica tiene un gran impacto en los lípidos, no solo en cantidad, sino también en la calidad de los mismos. Bajo el efecto de la inflamación, tanto el LDL como el HDL tienden a descender, pero también con una relación alterada en el índice aterogénico (colesterol total/HDL)³⁰. Adicionalmente, los lípidos sufren cambios en su calidad, tornándose el HDL proaterogénico, y produciendo oxidación de la fracción LDL³¹, y promoviendo de esta manera el aumento del riesgo CV³². En pacientes con EspAax se describen cambios similares³³⁻³⁵, y según un reciente metaanálisis, la dislipidemia es la segunda comorbilidad más frecuente, con una prevalencia del 17%³.

En la práctica diaria, el reumatólogo tiene un papel central en el manejo de los pacientes con EspAax, y el objetivo del manejo y el tratamiento no solo debe orientarse al control de la actividad de la enfermedad y la supresión

de la inflamación, sino también a la detección precoz y el manejo de los factores de riesgo CV, incluso al uso correcto y conveniente del tratamiento.

En el Consenso de Riesgo Cardiovascular en las Enfermedades Inflamatorias Crónicas de la Sociedad Argentina de Cardiología se sugiere una serie de recomendaciones para el manejo de estos pacientes, entre ellas: 1) realizar un completo interrogatorio y examen físico (control de la presión arterial, medición de la cintura abdominal) y solicitar análisis de laboratorio con el objetivo de detectar factores de riesgo CV (colesterol total, C-no HDL, C-HDL, C-LDL, triglicéridos y glucemia); 2) utilizar los puntajes de riesgo para la estratificación inicial del riesgo CV en los pacientes con EspAax mayores de 40 años ajustando el resultado por un factor multiplicador de 1,5; 3) considerar la búsqueda de ateromatosis subclínica carotídea por US o calcular el puntaje de calcio coronario por tomografía computarizada como parte de la estratificación del riesgo CV, particularmente en los sujetos caracterizados con riesgo intermedio por los puntajes de riesgo; y 4) en aquellos pacientes estratificados como de bajo riesgo, es recomendable una evaluación cardiovascular al menos cada 3 años. En riesgo intermedio, la evaluación debería ser anual, y en los pacientes catalogados como de alto riesgo requieren medidas preventivas intensivas.

Adicionalmente, como medidas de prevención, se debe promover la cesación tabáquica, una dieta balanceada y la realización de actividad física. La información sobre el uso diferencial de fármacos útiles en prevención en esta población es escasa y no concluyente, por consiguiente, se sugiere el uso de aspirina, hipoglucemiantes y estatinas según las recomendaciones para la población general. Los AINEs deben ser usados con precaución en pacientes con enfermedad CV establecida, especialmente en aquellos con ICC, y debido a que los mismos pueden incrementar la presión arterial, es recomendable el registro de este parámetro en aquellos pacientes que reciben dicho fármaco de manera continua. En cuanto a los TNFi, están contraindicados en pacientes con ICC severa (grados 3 y 4). Por último, se recomienda monitorear el perfil lipídico y glucémico dentro de los primeros tres meses

luego de iniciar un tratamiento con impacto metabólico y luego, cada 6-12 meses³⁶.

Trastornos psiquiátricos

Los trastornos psiquiátricos, como la depresión y ansiedad, son frecuentes en varias enfermedades reumáticas incluyendo la EspAax. Su diagnóstico es de fundamental importancia, ya que influyen en gran medida la forma en la que el paciente experimenta y reporta los síntomas, y están fuertemente asociados al nivel de actividad y factores socioeconómicos, como menor escolaridad y tipo de ocupación³⁷⁻³⁹.

Cuantificar la prevalencia de depresión y ansiedad no es tarea sencilla y su diagnóstico formal requiere la evaluación de un especialista. No obstante, existen cuestionarios validados para su detección que son frecuentemente utilizados tanto en la práctica clínica como en investigación⁴⁰. Entre los más frecuentemente usados para la detección de depresión se encuentran el *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II)⁴¹, el *Center for Epidemiological Studies Depression* (CES-D)⁴², el *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9)⁴³ y el *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)⁴⁴; y para la detección de ansiedad, nuevamente el HADS, el *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI)⁴⁵ y el *General Anxiety Disorder-7* (GAD-7)⁴⁶.

Depresión

La depresión es una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con EspAax, con una prevalencia del 11% al 64% dependiendo del criterio y los puntos de cohorte utilizados para su diagnóstico. La misma se asocia con mayor nivel de actividad de la enfermedad y peor capacidad funcional, peor respuesta al tratamiento y menor adherencia al mismo^{37,40}.

La depresión en EspAax es de causa multifactorial. Además de los factores de riesgo convencionales como el estrés o problemas socioeconómicos, el aumento del riesgo de depresión puede tener relación con factores relacionados con la enfermedad: por un lado, vivir con los síntomas y las consecuencias de la inflamación como el dolor, la fatiga, la discapacidad funcional y peor calidad de vida, y por el otro, la depresión también puede ser una consecuencia directa de la actividad de la enfermedad e inflamación. Existe evidencia de mayor nivel plasmático de

proteína C reactiva (PCR) y TNF- α en pacientes con depresión comparado a individuos sin la misma⁴⁷⁻⁴⁹.

Esto resulta en que la prevalencia de depresión sea mayor en los pacientes con EspAax respecto de la población general. En un estudio realizado con el registro nacional de Corea, el ratio de incidencia de depresión fue superior en los pacientes con EspAax vs. los sujetos controles (33,35 vs. 14,79 per 1000 persona/año). En este estudio, además se demostró mayor riesgo de depresión en pacientes de sexo femenino (HR: 1,60, IC 95% 1,50-1,71), con duración de la enfermedad mayor a 40 años (HR: 1,78, IC 95% 1,65-1,90) y menor ingreso económico (HR: 1,28, IC 95% 1,20-1,37), sin embargo el factor con mayor impacto en el aumento del riesgo fue la presencia de otras comorbilidades, como en el caso de pacientes con EspAax y antecedente de ACV (HR: 2,06, IC 95% 1,73-2,43), seguido por enfermedad de reflujo gastroesofágico (HR: 2,05, IC 95% 1,35-3,09), cáncer (HR: 1,65, IC 95% 1,37-1,99), HTA (HR: 1,49, IC 95% 1,36-1,63), dislipemia (HR: 1,32, IC 95% 1,19-1,47) y diabetes mellitus (HR: 1,26, IC 95% 1,12-1,41)⁵⁰.

En una RSL y metaanálisis realizado por Zhang et al., donde la prevalencia global de depresión en pacientes con EspAax fue del 35% (IC 95% 28-43%), el riesgo relativo de depresión fue 1,76 (IC 95% 1,21-2,55) respecto del grupo control⁵¹, y resultados similares se presentaron en el metaanálisis de Zhao et al. (OR: 1,80, IC 95% 1,45-2,23)³.

En cuanto a la relación entre la depresión y el sexo en pacientes con EspAax, los datos son contradictorios: si bien, como se mencionó previamente, existen estudios en los cuales se informa un riesgo aumentado en el sexo femenino⁵⁰⁻⁵², otros estudios como la RSL de Zhao et al. no reportaron diferencias al estratificar la población según género⁴⁰.

En Argentina, en un estudio realizado por Giorgis et al., que incluyó pacientes de tres centros de distintas regiones del país, la prevalencia de depresión medida por PHQ-9 fue de aproximadamente 27%; la misma se asoció a mayor nivel de actividad inflamatoria medido por ASDAS-PCR (OR: 4,03, IC 95% 2,15-7,57) y menor escolaridad (OR: 0,88, IC 95% 0,77-1,00), sin presentar asociación con el sexo⁵³.

Ansiedad

Si bien los datos sobre ansiedad en EspAax son escasos, se trata también de una comorbilidad frecuente. Su prevalencia en estos pacientes ronda entre el 16% y 61%⁵⁴⁻⁵⁶, y existe cierta evidencia de que el riesgo de padecerla es mayor en hombres⁵⁷.

Al igual que la depresión, la ansiedad se asocia a mayor actividad de la enfermedad, con peores resultados reportados por el paciente, menor respuesta al tratamiento y menor adherencia al mismo. Un estudio realizado con el registro británico de biológicos en pacientes con espondilitis anquilosante (BSRBR-AS) demostró que la reducción de los síntomas de ansiedad permite reducir la discontinuación del tratamiento en aproximadamente un 30%³⁷.

En el estudio realizado en Argentina de Giorgis et al, donde además se evaluó la ansiedad utilizando el cuestionario GAD-7, la prevalencia de la misma fue del 45%, asociándose a mayor nivel de actividad de la enfermedad medido por ASDAS-PCR (OR: 3,87, IC 95% 1,88-7,98) y al tipo de ocupación-cuello blanco (*white collar worker*: trabajadores cuyas tareas consisten sobre todo en trabajo no manual que usualmente permite vestir ropa de calle, como trabajos de oficina, administrativo, de venta, profesional o técnico) - (OR: 3,7, IC 95% 0,99-13,82)⁵³.

La evidencia presentada demuestra la gran necesidad en Reumatología de que, además de lograr el control de la enfermedad de base, el reumatólogo realice evaluación y búsqueda activa de trastornos psiquiátricos como depresión y ansiedad, con el fin de lograr mejoras en la adherencia al tratamiento, la calidad de vida, y sobre todo, mejores resultados clínicos y laborales a largo plazo⁵⁸.

Enfermedades neoplásicas

Cáncer

Las enfermedades inflamatorias sistémicas han sido vinculadas con un aumento en el riesgo de cáncer en diferentes estudios⁵⁹⁻⁶¹. Esto se debe a que la inflamación crónica, caracterizada por niveles elevados de TNF- α , IL-6 y otros factores de crecimiento, puede causar daño en el ADN y desencadenar inestabilidad cromosómica, lo que a su vez favorece la transformación maligna de las células involucradas⁶²⁻⁶³. Este fenómeno ha sido examinado en la artritis reumatoidea (AR), donde se ha demostrado que los

pacientes tienen un riesgo de desarrollar linfoma hasta 13 veces mayor que la población general⁵⁹. No solo se ha asociado el riesgo de cáncer con la presencia de enfermedades inflamatorias, sino que también se ha estudiado si el uso de agentes inmunosupresores podría contribuir al desarrollo de tumores⁶⁴⁻⁶⁷.

Respecto del riesgo de tumores por la presencia de las EspAax, en un metaanálisis se detectó mayor riesgo global de malignidad (RR 1,14; IC 95%: 1,03-1,25) en estos pacientes. Los resultados variaron según las poblaciones, siendo más pronunciado en poblaciones asiáticas que en poblaciones europeas o americanas⁶⁸. Otro estudio de las cohortes de MarketScan y Medicare también reportó que los pacientes con EspAax presentaron mayor riesgo general de malignidad en comparación con la población de control (HR 1,39; IC 95%: 1,19 a 1,62)⁶⁹. Por el contrario, también hay varios estudios donde no se halló un aumento en el riesgo de malignidad en EspAax^{64,66,70-74}.

A continuación, se describen diferencias específicas encontradas en los diferentes estudios teniendo en cuenta neoplasias hematológicas, sólidas, el uso de tratamientos biológicos y las recurrencias de tumores previos en pacientes en tratamientos con biológicos.

Neoplasias hematológicas

Existe discrepancia en la bibliografía entre los diferentes estudios individuales en cuanto a los subtipos de neoplasias hematológicas (como linfoma, mieloma múltiple). Históricamente, se ha reportado un riesgo aumentado de linfoma en pacientes con EspAax sometidos a radioterapia, con un aumento de tres veces en el riesgo y una mortalidad casi 30% mayor que en comparación con la población general⁷⁵. Estudios más recientes hallaron un incremento en el riesgo de neoplasias hematológicas malignas, aunque con asociaciones más atenuadas. Un estudio realizado en Taiwán, observó un mayor riesgo de neoplasias hematológicas malignas en general (SIR 2,10; IC 95%: 1,32 a 3,19)⁷¹. Respecto del mieloma múltiple y el linfoma, un metaanálisis encontró un mayor riesgo para ambos de (RR 1,92; IC 95% 1,37-2,69) y (RR 1,32; IC 95% 1,11-1,57) respectivamente⁶⁸. En otro estudio de Estados Unidos, se reportó un mayor riesgo

de gamapatía monoclonal de origen incierto (GMOI) (RR 2,02; IC 95% 1,14-3,56) y mieloma múltiple (RR 2,29; IC 95% 1,55-3,40)⁷⁶. En cambio, un estudio de casos y controles de Suecia evidenció un mayor riesgo de GMOI (OR 2,7; IC 95% 1,4-5,2), pero no de mieloma múltiple (OR 1,2; IC 95% 0,6-2,3)⁷⁷. Varios estudios también encontraron un mayor riesgo de mieloma múltiple⁷⁸⁻⁸⁰. De manera similar, se observó un mayor riesgo de leucemia (SIR 1,44; IC 95% 1,24-1,65) y linfoma no Hodgkin (SIR 1,36; IC 95% 1,19-1,53) entre los beneficiarios de Medicare⁸⁰, mientras que en Corea se informó un mayor riesgo de linfoma (HR 3,05; IC 95% 1,45-6,45), pero no de leucemia (HR 2,32; IC 95% 0,91-5,91)⁷⁹.

Neoplasias sólidas

También existe controversia en la literatura respecto de la asociación entre los tumores malignos de órganos sólidos y las EspAax. En el primer estudio se identificó un aumento en el riesgo de cáncer de colon (SIR 1,39; IC 95% 1,03-1,82) y cáncer de próstata (SIR 1,64; IC 95% 1,04-2,47) en pacientes con EA⁷¹. Por el contrario, los registros de Terapia Antirreumática en Suecia (ARTIS) y Productos Biológicos Daneses (DANBIO) indicaron una disminución del riesgo de cáncer colorrectal (RR 0,40; IC 95%: 0,3 a 0,8) en pacientes con EA que no habían recibido previamente TNFi en comparación con la población general, con muy pocos casos de cáncer colorrectales en aquellos que sí habían recibido TNFi (<5 casos)⁶⁶. También se reportó una reducción del riesgo de cáncer colorrectal en un análisis de la base de datos de Medicare (SIR 0,81; IC 95% 0,71-0,91)⁸⁰ y en un estudio nacional sueco (adenocarcinoma de colon: SIR 0,55; IC 95% 0,32-0,88; adenocarcinoma rectal: SIR 0,35; IC 95% 0,14-0,73)⁷⁸. En contraposición a esto, en otro estudio del registro sueco, se observó un mayor riesgo de carcinoma renal (SIR 5,90; IC 95% 1,61-15,1)⁷². Además, el estudio de Medicare citado anteriormente, presentó resultados contradictorios al resto de los estudios, encontrando un SIR mayor en pacientes con EA en comparación a pacientes sin EA para cánceres de riñón, tiroides, próstata, esófago, estómago, colorrectal y pulmón, así como melanoma⁸⁰.

Asociación de tratamientos farmacológicos para la espondiloartritis y cáncer

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi), los inhibidores de la interleucina-17 (IL-17i) y los inhibidores de las JAK kinasas (JAKi) son las opciones terapéuticas más comunes para la EspAax. En comparación a la AR, hay escasa información sobre el riesgo de malignidad según la clase de tratamiento en pacientes con EspAax. Entre los estudios disponibles, la mayoría se ha enfocado en el riesgo de malignidad en quienes utilizan TNFi.

Un estudio del Registro Biológico de la Sociedad Británica de Reumatología reveló un aumento en el riesgo de cáncer de piel no melanoma (NMSC) en aquellos que utilizan TNFi en comparación con la población general (SIR 2,12; IC 95% 1,19-3,50). Sin embargo, este riesgo elevado solo se observó en mujeres (SIR 2,41; IC 95% 1,10-4,58), no en hombres (SIR 0,85; IC 95% 0,51-1,35)⁸¹. Entre los pacientes con EA, ninguno de los estudios informó de un aumento del riesgo de cáncer asociado con inmunosupresores o TNFi^{66,82-84}.

Según los registros ARTIS y DANBIO, se observó que el riesgo de malignidad fue menor en pacientes con EspA que recibían TNFi en comparación con la población general (RR 0,6; IC 95% 0,4-0,9), así como en comparación de los pacientes EspAax sin tratamiento previo respecto a aquellos con uso de TNFi (RR 0,6%, IC 95% 0,4-0,9)⁶⁶. Por el contrario, un estudio de la cohorte de productos biológicos de EspA de Lovaina (BIOSPAR) informó un aumento en el SIR de malignidad en EspAax con TNFi en comparación con la población general (SIR de 1,54 en mujeres y 1,31 en hombres, IC no especificado)⁸⁵. El Grupo Italiano para el Estudio de la Artritis Temprana (GISEA) también observó un riesgo similar, aunque relativamente menor, de malignidad en las EspA tratadas con TNFi en comparación con la población general (HR 1,04; IC 95% 1,01-1,06)⁶⁵. Por último, otro estudio reportó similar incidencia de cáncer entre los pacientes que utilizan TNFi e IL-17i⁸⁶. Respecto de los JAKi, una revisión sistemática que incluyó pacientes con diferentes enfermedades inflamatorias sistémicas, entre ellas, pacientes con EspAax,

informó una incidencia mayor de tumores en JAKi respecto de los TNFi⁸⁷.

Riesgo de malignidad después de la terapia en pacientes con espondiloartritis con antecedentes de malignidad

La mayoría de los estudios se centra en la primera aparición de cáncer y excluyen a los pacientes con antecedentes de malignidad. Por lo tanto, se sabe poco sobre el tratamiento de pacientes con historia de malignidad previa. Existen estudios que evaluaron riesgo de recurrencia de tumores, pero mayormente en estudios de pacientes con AR, donde no se observaron mayores recurrencias en los tiempos evaluados⁸⁸⁻⁹⁰. Respecto a EspAax, en un estudio del registro del Grupo Italiano para el Estudio de la Artritis Temprana (GISEA), los antecedentes de neoplasia fueron un indicador significativo de nuevas neoplasias malignas en pacientes con EspAax que recibían etanercept o adalimumab (HR 10,6; IC 95% 4,2-27,0), aproximadamente el 80% de las cuales eran neoplasias malignas de órganos sólidos y el resto NMSC⁶⁵. En otro estudio de la cohorte del estudio BIOBADASER, no se informó ningún riesgo significativo de malignidad o recurrencia en pacientes con antecedentes de cáncer (TIR 5,22; IC 95% 0,79-34,34), sin embargo, solo el 1% de los pacientes de la cohorte tenía historial de cáncer y más del 50% AR⁶⁴.

Espondiloartritis y detección de cáncer

A pesar que la literatura es contradictoria respecto del riesgo de cáncer en pacientes con EspAax, por el momento, solo se debe considerar la detección del cáncer apropiada para cada edad en los pacientes.

Osteoporosis

Las manifestaciones esqueléticas de la EspAax se relacionan principalmente con la formación de hueso nuevo, es decir, anquilosis, periostitis y sindesmofitos⁹¹. Además, las lesiones óseas abarcan no solo el desarrollo de hueso nuevo, sino también erosiones, osteoporosis generalizada y fracturas vertebrales⁹²⁻⁹³. La osteoporosis (OP) es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por disminución de la masa ósea, compromiso de la resistencia ósea y deterioro de la microarquitectura con mayor riesgo de fracturas por fragilidad⁹⁴.

La densidad mineral ósea (DMO), medida mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), se utiliza normalmente para el diagnóstico de OP en hombres y mujeres mayores de 50 años⁹⁵, con una puntuación T en la cadera o la columna vertebral por debajo de 2.5 desviaciones estándar (DE)⁹⁶. Los pacientes con EspAax tienen inflamación crónica y remodelación ósea alterada. Además, sufren fatiga crónica e inmovilidad debido al dolor y alteración del movimiento articular⁹¹ y se reportó que pequeños traumatismos pueden producir fracturas en estos pacientes⁹⁷.

En 1994 un estudio observacional retrospectivo reportó en pacientes con diagnóstico de EA de hasta 40 años de evolución, que la prevalencia de fracturas vertebrales fue cercana al 10%⁹⁸. Más recientemente, en Suecia, otro estudio afirmó que el 4% de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de EA presentaba fracturas vertebrales⁹⁹.

Prevalencia de osteoporosis y fracturas vertebrales en pacientes con espondilitis anquilosante

En estudios individuales, las tasas de prevalencia informadas de osteoporosis en EspAax oscilan entre el 19 y 61% en diferentes estudios¹⁰⁰⁻¹⁰³. De forma similar, una revisión sistemática que sintetizó varios estudios observacionales detectó que esta prevalencia varía de 11,7 a 34,4%¹⁰⁴.

La variabilidad reportada en las diferentes series se atribuye en gran parte a las restricciones técnicas en las mediciones de la DMO en presencia de EA y que además el riesgo de OP varía de acuerdo al tiempo de evolución de la EspAax¹⁰³. En promedio, la prevalencia de osteoporosis en pacientes con una media de 10 años de evolución de la EspAax es del 25% y el riesgo de fracturas estimado en los pacientes es de 10%^{98,102,105-108}.

Respecto de las fracturas vertebrales, varios estudios comunicaron prevalencias variables debido a que los métodos de reclutamiento o pacientes incluidos eran EspAax y/o EA con variable duración de enfermedad^{98,109-110}. El primer estudio poblacional retrospectivo en informar este riesgo elevado en pacientes con EA señaló un aumento de OR de 7,7 (IC 95%: 4,3-12,6) para fracturas vertebrales clínicas. Además, reportaron que las mismas fueron más

frecuentes en hombres (OR 10.7 vs 4.2 para mujeres) aumentando el riesgo desde los primeros 5 años del diagnóstico con pico máximo de 17% a los 20-30 años de dicho diagnóstico⁹⁸.

Características de las fracturas y determinantes del aumento de riesgo

Las fracturas vertebrales en EspAax, se caracterizan por presentar afectación de las estructuras del arco posterior vertebral, tener ubicación inusual (como por ejemplo la columna cervical), ubicación anatómica (transvertebral con grados variables de luxación transdiscal a través de los sindesmofitos) y complicaciones con grados variables de déficits neurológicos^{98,109-111}.

Los conocimientos recientes sobre la fisiología y la biomecánica ósea han contribuido a comprender los componentes del hueso que contribuyen al mayor riesgo de fracturas vertebrales en EA. En algunos pacientes, el riesgo se asocia a la inmovilidad severa y a la pérdida de flexibilidad que adquiere el hueso con la evolución de la enfermedad¹¹².

En los diferentes estudios las variables asociadas con mayor riesgo de fracturas vertebrales fueron: sexo masculino, mayor edad, bajo peso corporal, baja DMO, mayor duración de la enfermedad, formación más extensa de sindesmofitos, mayor puntuación mSASSS, actividad de la enfermedad, afectación de las articulaciones periféricas y restricción del movimiento espinal^{98,109-111,113}.

La inflamación y el compromiso óseo en pacientes con EspAax también se ha estudiado a través de biomarcadores de remodelado óseo. Hay estudios que revelaron que los pacientes con EspAax presentan niveles elevados de diferentes marcadores de resorción ósea y bajos de osteoprotegerina sérica, lo que conlleva a un aumento de la resorción ósea o desacoplamiento entre la formación y resorción ósea. A su vez, el aumento de la resorción ósea está relacionado con la mayor actividad de la enfermedad¹¹¹.

En una cohorte de 128 pacientes con EA (duración media de la enfermedad de 14 años), se examinaron marcadores de recambio óseo (BTM), como la osteocalcina y el péptido N-terminal de procolágeno tipo 1 (ambos indicadores de formación ósea) y telopéptidos C séricos de colágeno tipo I (marcador de resorción ósea), comparándose con controles

sanos. Los BTM en pacientes con EA estaban elevados en comparación con los controles, y los niveles de osteocalcina y telopéptidos C del colágeno tipo 1 se correlacionaron con una DMO baja¹¹⁴.

Por otro lado, las alteraciones estructurales óseas de las EspAax, la pérdida de hueso trabecular y la asociación entre las fracturas vertebrales y la mayor puntuación mSASSS sugiere que el aumento de la rigidez también contribuye al riesgo de fracturas vertebrales¹¹⁵⁻¹¹⁶.

Densitometría ósea en pacientes con espondiloartritis axial

Se conoce que la DMO en la columna vertebral de pacientes con EA puede mostrar un aumento ficticio de densidad debido a calcificaciones en los ligamentos y formación de sindesmofitos, por lo que, dependiendo del paciente, esta ubicación no sería de elección en la pesquisa de OP.

De todas formas, hay estudios donde se ha documentado una baja DMO y pérdida ósea en la columna y las caderas de pacientes con EA en las primeras etapas de la enfermedad^{111,117}. Sin embargo, con la enfermedad progresiva, el uso de la densitometría ósea (DXA) en la columna se ve obstaculizado por la presencia de sindesmofitos y formación de hueso perióstico¹¹³⁻¹¹⁸.

Se describe un estudio que evaluó la correlación entre las mediciones de la DMO de la cadera y la columna en pacientes con EA para determinar si la DXA de cadera es útil. Allí se demostró una correlación moderada y una concordancia justa entre las puntuaciones T de la cadera y la columna lumbar (vista AP) en pacientes con EA solo en etapas tempranas de la enfermedad, lo que sugiere que la DXA de la cadera y la columna lumbar (vista AP) pueden ser útiles para detección de OP y osteopenia solo en pacientes con EA sin sindesmofitos¹¹⁹.

Otros estudios corroboraron que, en pacientes con EA y sindesmofitos, la DMO de cadera fue menor en comparación a pacientes sin sindesmofitos pudiendo indicar también, que la presencia de sindesmofitos sería un indicador de duración y gravedad de la enfermedad^{117,120}.

También en nuestro país se desarrolló un estudio donde se comparó la afección de hueso trabecular mediante DXA en columna y

radio ultra-distal (RUD). Se halló que, a diferencia de la columna, el RUD no correlacionó positivamente con mayor daño radiológico, pudiendo ser una alternativa válida para la valoración de OP en pacientes con evidente daño radiológico¹²¹.

Por otro lado, en casos con sindesmofitos y mayor fusión, también se describe que podrían utilizarse técnicas más sofisticadas, como la TC cuantitativa que han demostrado pérdida ósea tanto en hueso trabecular como cortical en estos pacientes¹¹³.

RECOMENDACIONES

Las mayores tasas de osteoporosis, mala calidad ósea y fracturas vertebrales son complicaciones comunes en pacientes con EA¹²².

Es crucial detectar precozmente las fracturas vertebrales en estos pacientes, ya que en el contexto de la EA pueden pasar desapercibidas, al ser el dolor lumbar el síntoma cardinal. Se recomienda realizar pruebas de detección de osteoporosis dentro de los 10 años posteriores al diagnóstico y se deben considerar esfuerzos para estratificar el riesgo según los factores de riesgo tradicionales, así como la actividad de la enfermedad y la duración de la EA¹²³.

El tratamiento de la osteoporosis debe iniciarse cuando los pacientes tienen una puntuación T menor o igual a 2,5, aunque se deben considerar tempranamente medidas preventivas con suplementos de vitamina D y calcio¹²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):550-6.
2. Essers I, Stolwijk C, Boonen A, De Bruin ML, Bazelier MT, de Vries F, et al. Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):203-9.
3. Zhao SS, Robertson S, Reich T, Harrison NL, Moots RJ, Goodson NJ. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl4):iv47-iv57.

4. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28.
5. Toussirof E. The Risk of Cardiovascular diseases in axial spondyloarthritis. *Current Insights. Front Med (Lausanne)*. 2021;8:782150.
6. Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2167-72.
7. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, Klingberg E, Dehlin M, Exarchou S, et al. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):102.
8. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, Kirbach SE, Lacaille D, Cifaldi M, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3294-304.
9. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1016-23.
10. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):551-5.
11. González Mazón I, Rueda-Gotor J, Ferraz-Amaro I, Genre F, Corrales A, Calvo Rio V, et al. Subclinical atherosclerotic disease in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. A multicenter study on 806 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(2):395-403.
12. González-Juanatey C, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda-Fillooy JA, Dierssen T, Vaqueiro I, Blanco R, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(6):358-65.
13. Kim JH, Choi IA. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with spondyloarthritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(4):477-86.
14. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286(2):180-7.
15. Cazenave T OM, Citera G, Schneeberger EE, Rosemffet MG. Subclinical atheromatosis and estimation of cardiovascular risk in patients with axial spondyloarthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(suppl 9).
16. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis: cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28):S11-5.
17. Elewaut D, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1029-35.
18. Momeni M, Taylor N, Tehrani M. Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:728471.
19. Zhao SS, Radner H, Siebert S, Duffield SJ, Thong D, Hughes DM, et al. Comorbidity burden in axial spondyloarthritis: a cluster analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1746-54.
20. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(3):585-92.
21. Gherghe AM, Dougados M, Combe B, Landewé R, Mihai C, Berenbaum F, et al. Cardiovascular and selected comorbidities in early arthritis and early spondyloarthritis, a comparative study: results from the ESPOIR and DESIR cohorts. *RMD Open*. 2015;1(1):e000128.
22. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994;121(4):289-300.
23. Liew JW, Ward MM, Reveille JD, Weisman M, Brown MA, Lee M, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and association with incident hypertension in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(11):1645-52.
24. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709-16.
25. Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(5):710-4.
26. Liu M, Huang Y, Huang Z, Huang Q, Guo X, Wang Y, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its associated factors in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:477-84.
27. Maia DG, Augusto KL, Bezerra MC, Rodrigues CEM. Metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis receiving anti-TNF α therapy: association with predictors of cardiovascular risk. *Clin Rheumatol*. 2017;36(10):2371-6.

28. Maruotti N, d'Onofrio F, Cantatore FP. Metabolic syndrome and chronic arthritis: effects of anti-TNF- α therapy. *Clin Exp Med*. 2015;15(4):433-8.
29. Maas F, Arends S, van der Veer E, Wink F, Efde M, Bootsma H, et al. Obesity Is common in axial spondyloarthritis and is associated with poor clinical outcome. *J Rheumatol*. 2016;43(2):383-7.
30. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2143-54.
31. Rössner S. Further studies on serum lipoproteins in connective tissue diseases. *Atherosclerosis*. 1978;31(1):93-9.
32. Joven J, Rubiés-Prat J, Ras MR, de la Figuera M, Lience E, Masdeu S. High density lipoprotein cholesterol subfractions and apoprotein A-I in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1984;27(10):1199-200.
33. Azevedo VF, Pecoits-Filho R. Atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2010;30(11):1411-6.
34. Papagoras C, Markatseli TE, Saougou I, Alamanos Y, Zikou AK, Voulgari PV, et al. Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):57-63.
35. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, Fayyad R, Wun CC, LaRosa J, et al. Prediction of cardiovascular events in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: role of lipoproteins in a high-risk population. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1433-40.
36. Cardiología SAd. Riesgo cardiovascular en las enfermedades inflamatorias crónicas. *Rev Argent Cardiol*. 2019;87 (Sup 2):1-45.
37. Zhao SS, Jones GT, Hughes DM, Moots RJ, Goodson NJ. Depression and anxiety symptoms at TNF inhibitor initiation are associated with impaired treatment response in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12):5734-42.
38. Zhao SS, Jones GT, Macfarlane GJ, Hughes DM, Moots RJ, Goodson NJ. Comorbidity and response to TNF inhibitors in axial spondyloarthritis: longitudinal analysis of the BSRBR-AS. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(9):4158-65.
39. Kilic G, Kilic E, Ozgocmen S. Relationship between psychiatric status, self-reported outcome measures, and clinical parameters in axial spondyloarthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(29):e337.
40. Zhao S, Thong D, Miller N, Duffield SJ, Hughes DM, Chadwick L, et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):140.
41. Beck AT, Wittchen HU, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
42. Siddaway AP, Wood AM, Taylor PJ. The Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) scale measures a continuum from well-being to depression: Testing two key predictions of positive clinical psychology. *J Affect Disord*. 2017;213:180-6.
43. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-13.
44. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
45. Spielberger C, Gorsuch RL, Lushene PR, Vagg PR, Jacobs PG, editor. Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo, STAI. 1982;9th ed. Madrid: TEA Ediciones.
46. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092-7.
47. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
48. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22-34.
49. Webers C, Vanhoof L, Leue C, Boonen A, Köhler S. Depression in ankylosing spondylitis and the role of disease-related and contextual factors: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):215.
50. Park JS, Jang HD, Hong JY, Park YS, Han K, Suh SW, et al. Impact of ankylosing spondylitis on depression: a nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2019;9(1):6736.
51. Zhang L, Wu Y, Liu S, Zhu W. Prevalence of Depression in Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Investig*. 2019;16(8):565-74.
52. Sundquist K, Li X, Hemminki K, Sundquist J. Subsequent risk of hospitalization for neuropsychiatric disorders in patients with rheumatic diseases: a nationwide study from Sweden. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(5):501-7.
53. Giorgis PC, Schneeberger E, Carrizo Abarza V, Macias Oviedo, et al. Prevalencia de depresión y ansiedad en pacientes con espondiloarthritis axial. *Revista Argentina de Reumatología*. *Rev Argent Reumatol* 2019;(Sup Congreso).
54. Chan CYY, Tsang HHL, Lau CS, Chung HY. Prevalence of depressive and anxiety disorders and validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool in axial spondyloarthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(3):317-25.
55. Meesters JJ, Petersson IF, Bergman S, Haglund E, Jacobsson LT, Bremander A. Sociodemographic and disease-related factors are associated with patient-reported anxiety and depression in spondyloarthritis patients in the Swedish SpAScania cohort. *Clin Rheumatol*. 2014;33(11):1649-56.

56. Reddy KN, Sabu N, Pandey N, Raut A, Joag K, Patil P. Anxiety and depression among patients with axial spondyloarthritis. *Eur J Rheumatol.* 2022;9(1):8-13.
57. Shen CC, Hu LY, Yang AC, Kuo BI, Chiang YY, Tsai SJ. Risk of psychiatric disorders following ankylosing spondylitis: a nationwide population-based retrospective cohort study. *J Rheumatol.* 2016;43(3):625-31.
58. Parkinson JT, Foley É M, Jadon DR, Khandaker GM. Depression in patients with spondyloarthritis: prevalence, incidence, risk factors, mechanisms and management. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20970028.
59. Mercer LK, Davies R, Galloway JB, Low A, Lunt M, Dixon WG, et al. Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):91-8.
60. Ao Y, Wen Y, Li Y, Peng H, Wu X, Wang Z, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of lung cancer: a meta-analysis and mendelian randomization. *Front Genet.* 2022;13:861984.
61. Sun LM, Muo CH, Liang JA, Chang SN, Sung FC, Kao CH. Increased risk of cancer for patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(4):301-6.
62. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001;357(9255):539-45.
63. Chai EZ, Siveen KS, Shanmugam MK, Arfuso F, Sethi G. Analysis of the intricate relationship between chronic inflammation and cancer. *Biochem J.* 2015;468(1):1-15.
64. Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, Perez-Zafrilla B, Sellas A, de Abajo F, et al. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(1):71-80.
65. Atzeni F, Carletto A, Foti R, Sebastiani M, Panetta V, Salaffi F, et al. Incidence of cancer in patients with spondyloarthritis treated with anti-TNF drugs. *Joint Bone Spine.* 2018;85(4):455-9.
66. Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, Glinthorg B, Jacobsson LT, Kristensen LE, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):105-11.
67. Kwan YH, Lim KK, Fong W, Goh H, Ng L, Haaland B, et al. Risk of malignancies in patients with spondyloarthritis treated with biologics compared with those treated with non-biologics: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20925696.
68. Deng C, Li W, Fei Y, Li Y, Zhang F. Risk of malignancy in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:32063.
69. Walsh JA, Song X, Kim G, Park Y. Evaluation of the comorbidity burden in patients with ankylosing spondylitis using a large US administrative claims data set. *Clin Rheumatol.* 2018;37(7):1869-78.
70. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):517-24.
71. Chang CC, Chang CW, Nguyen PA, Chang TH, Shih YL, Chang WY, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of cancer. *Oncol Lett.* 2017;14(2):1315-22.
72. Feltelius N, Ekblom A, Blomqvist P. Cancer incidence among patients with ankylosing spondylitis in Sweden 1965-95: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1185-8.
73. Dreyer L, Mellekjær L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE, Juulsgaard Ellingsen T, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNF α inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides. A follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):79-82.
74. Bittar M, Merjanah S, Alkilany R, Magrey M. Malignancy in ankylosing spondylitis: a cross-sectional analysis of a large population database. *BMC Rheumatol.* 2022;6(1):44.
75. Darby SC, Doll R, Gill SK, Smith PG. Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Br J Cancer.* 1987;55(2):179-90.
76. Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood.* 2008;111(7):3388-94.
77. Lindqvist EK, Goldin LR, Landgren O, Blimark C, Mellqvist UH, Turesson I, et al. Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood.* 2011;118(24):6284-91.
78. Hemminki K, Liu X, Försti A, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Effect of autoimmune diseases on incidence and survival in subsequent multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2012;5:59.
79. Lee E HK, Song Y, Lee E. Cancer risk in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based dynamic cohort study from Korea [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71 (suppl 10). Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/cancer-risk-in-patients-with-ankylosing-spondylitis-a-nationwide-population-based-dynamic-cohort-study-from-korea/>.

80. Alehashemi S WM. Cancer risk in ankylosing spondylitis in United States medicare beneficiaries: detection of a chronic non steroidal anti-inflammatory drug use signature [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70 (suppl 9). Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/cancer-risk-in-ankylosing-spondylitis-in-united-states-medicare-beneficiaries-detection-of-a-chronic-non-steroidal-anti-inflammatory-drug-use-signature/>. Accessed September 18, 2023.
81. Fagerli KM, Kearsley-Fleet L, Mercer LK, Watson K, Packham J, Symmons DPM, et al. Malignancy and mortality rates in patients with severe psoriatic arthritis requiring tumour-necrosis factor alpha inhibition: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):80-5.
82. Saliba L, Moulis G, Abou Taam M, Rousseau V, Chebane L, Petitpain N, et al. Tumor necrosis factor inhibitors added to nonbiological immunosuppressants vs. nonbiological immunosuppressants alone: a different signal of cancer risk according to the condition. A disproportionality analysis in a nationwide pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30(2):162-71.
83. Haynes K, Beukelman T, Curtis JR, Newcomb C, Herrinton LJ, Graham DJ, et al. Tumor necrosis factor α inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):48-58.
84. van der Heijde D, Zack D, Wajdula J, Sridharan S, Koenig AS. Rates of serious infections, opportunistic infections, inflammatory bowel disease, and malignancies in subjects receiving etanercept vs. controls from clinical trials in ankylosing spondylitis: a pooled analysis. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(1):49-53.
85. Westhovens I, Lories RJ, Westhovens R, Verschueren P, de Vlam K. Anti-TNF therapy and malignancy in spondyloarthritis in the Leuven spondyloarthritis biologics cohort (BIOSPAR). *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(1):71-6.
86. Kim HW, Kim EH, Lee M, Jung I, Ahn SS. Risk of cancer, tuberculosis and serious infections in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and psoriasis treated with IL-17 and TNF- α inhibitors: a nationwide nested case-control analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(7):1491-9.
87. Russell MD, Stovin C, Alvey E, Adeyemi O, Chan CKD, Patel V, et al. JAK inhibitors and the risk of malignancy: a meta-analysis across disease indications. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(8):1059-67.
88. Pundole X, Zamora NV, Siddhanamatha H, Lin H, Tayar J, Hong LC, et al. Utilization of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and cancer. *Clin Rheumatol*. 2020;39(3):787-94.
89. Xie W, Xiao S, Huang Y, Sun X, Gao D, Ji L, et al. A meta-analysis of biologic therapies on risk of new or recurrent cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(5):930-9.
90. Micic D, Komaki Y, Alavanja A, Rubin DT, Sakuraba A. Risk of cancer recurrence among individuals exposed to antitumor necrosis factor therapy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(1):e1-e11.
91. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2563-74.
92. Montala N, Juanola X, Collantes E, Muñoz-Gomariz E, Gonzalez C, Gratacos J, et al. Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011;38(5):893-7.
93. Jun JB, Joo KB, Her MY, Kim TH, Bae SC, Yoo DH, et al. Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1637-41.
94. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-95.
95. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA*. 2002;288(15):1889-97.
96. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*. 1994;4(6):368-81.
97. Chaudhary SB, Hullinger H, Vives MJ. Management of acute spinal fractures in ankylosing spondylitis. *ISRN Rheumatol*. 2011;2011:150484.
98. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol*. 1994;21(10):1877-82.
99. Robinson Y, Sandén B, Olerud C. Increased occurrence of spinal fractures related to ankylosing spondylitis: a prospective 22-year cohort study in 17,764 patients from a national registry in Sweden. *Patient Saf Surg*. 2013;7(1):2.
100. Vosse D, de Vlam K. Osteoporosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(4 Suppl 5):S62-7.
101. Ghazlani I, Ghazi M, Nouijai A, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone*. 2009;44(5):772-6.
102. Klingberg E, Geijer M, Göthlin J, Mellström D, Lorentzon M, Hilme E, et al. Vertebral fractures in ankylosing spondylitis are associated with lower bone mineral density in both central and peripheral skeleton. *J Rheumatol*. 2012;39(10):1987-95.

103. van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, Lems WF, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2012;31(11):1529-35.
104. Ramírez J, Nieto-González JC, Curbelo Rodríguez R, Castaneda S, Carmona L. Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(1):44-52.
105. Klingberg E, Lorentzon M, Mellström D, Geijer M, Göthlin J, Hilme E, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis: prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R108.
106. Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(4):335-9.
107. Wang DM, Zeng QY, Chen SB, Gong Y, Hou ZD, Xiao ZY. Prevalence and risk factors of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis: a 5-year follow-up study of 504 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4):465-70.
108. Kim JW, Park S, Jung JY, Kim HA, Kwon SR, Choi ST, et al. Prevalence and factors of osteoporosis and high risk of osteoporotic fracture in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter comparative study of bone mineral density and the fracture risk assessment Tool. *J Clin Med.* 2022;11(10).
109. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, van der Linden S. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2006;26(3):234-9.
110. Vosse D, van der Heijde D, Landewé R, Geusens P, Mielants H, Dougados M, et al. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):770-4.
111. Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G, Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32(4):631-58.
112. Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocr Rev.* 2007;28(2):151-64.
113. Lange U, Kluge A, Strunk J, Teichmann J, Bachmann G. Ankylosing spondylitis and bone mineral density. What is the ideal tool for measurement? *Rheumatol Int.* 2005;26(2):115-20.
114. Arends S, Spoorenberg A, Bruyn GA, Houtman PM, Leijnsma MK, Kallenberg CG, et al. The relation between bone mineral density, bone turnover markers, and vitamin D status in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis. *Osteoporos Int.* 2011;22(5):1431-9.
115. Bouxsein ML, Melton LJ, 3rd, Riggs BL, Muller J, Atkinson EJ, Oberg AL, et al. Age- and sex-specific differences in the factor of risk for vertebral fracture: a population-based study using QCT. *J Bone Miner Res.* 2006;21(9):1475-82.
116. Trout AT, Kallmes DF, Layton KF, Thielen KR, Hentz JG. Vertebral endplate fractures: an indicator of the abnormal forces generated in the spine after vertebroplasty. *J Bone Miner Res.* 2006;21(11):1797-802.
117. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1290-8.
118. Geusens P, Vosse D, van der Heijde D, Vanhoof J, van Tubergen A, Raus J, et al. High prevalence of thoracic vertebral deformities and discal wedging in ankylosing spondylitis patients with hyperkyphosis. *J Rheumatol.* 2001;28(8):1856-61.
119. Magrey MN, Lewis S, Asim Khan M. Utility of DXA scanning and risk factors for osteoporosis in ankylosing spondylitis. A prospective study. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(1):88-94.
120. Schett G, Rudwaleit M. Can we stop progression of ankylosing spondylitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(3):363-71.
121. Betancur GV ZN, Schneeberger EE, Orozco MC, Sommerfleck F, Lizarraga A, Citera G. Influencia del daño radiológico en el resultado de la densitometría ósea de la columna lumbar en pacientes con espondiloartritis axial. ¿hay otra región por densitometría que refleje mejor la densidad mineral ósea del hueso trabecular? *Rev Argen Reumatol.* 2015;26(4).
122. Bessant R, Harris C, Keat A. Audit of the diagnosis, assessment, and treatment of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2003;30(4):779-82.
123. Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(4):509-16.
124. Mermerci Başkan B, Pekin Doğan Y, Sivas F, Bodur H, Ozoran K. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2010;30(3):375-81.

CAPÍTULO 8: Estrategias para el diagnóstico de pacientes con espondiloartritis axial

CHAPTER 8: Strategies for the diagnosis of patients with axial spondyloarthritis

Emilio Buschiazzo¹, Leandro Ferreyra Garrot²

¹Hospital Virgen del Milagro de Salta, Argentina

²Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: espondiloartritis axial; diagnóstico.

Key words: axial spondyloarthritis; diagnosis.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (68-75)

INTRODUCCIÓN

Se conoce que la manifestación clínica más relevante en la espondiloartritis axial (EspAax) es el dolor lumbar crónico, sobre todo cuando inicia en edades tempranas (antes de los 40 años) y tiene características inflamatorias. La prevalencia de dolor lumbar crónico en la población general puede llegar al 20%, según el rango etario y la región donde se pesquise, siendo menor en poblaciones latinoamericanas, sobre todo en pueblos originarios en donde puede estar presente entre el 11-19%¹⁻⁴.

En un análisis retrospectivo del año 2000 de cohortes alemanas y austríacas, se halló una demora en el diagnóstico de 9 años. A pesar de los esfuerzos realizados para reducirla mediante el desarrollo de nuevos criterios clasificación y el advenimiento de nuevas herramientas complementarias, si bien se logró inicialmente reducir el tiempo a la mitad, la demora permaneció estable en la última década. Esta demora depende principalmente de la edad de inicio del dolor lumbar (más prolongada en más jóvenes), el género (más prolongado en mujeres) y la presencia o no de HLA-B27 (mayor en HLA-B27 negativos)⁵⁻⁹. Al analizar los factores asociados con la derivación de pacientes con posterior diagnóstico de espondilitis anquilosante (EA), el principal agente de salud involucrado es el

reumatólogo, aunque los médicos de atención primaria juegan un rol preponderante. En un estudio realizado en Estados Unidos, los pacientes más jóvenes, de sexo masculino, con diagnóstico de uveítis y aquellos referidos por el médico de atención primaria se asociaron con más diagnósticos de EA¹⁰. En este sentido, los fisioterapeutas, podrían también jugar un rol preponderante en la detección de pacientes jóvenes con dolor lumbar refractario al tratamiento kinésico¹¹.

La demora en el diagnóstico puede depender de la forma clínica de la EspAax, ya que las formas puramente axiales tienen más demora que aquellas con presencia de manifestaciones periféricas (dactilitis, entesitis o artritis), así como la coexistencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o uveítis anterior aguda (UAA) disminuye los tiempos en arribar al diagnóstico, contraponiéndose con aquellos con psoriasis concomitante, en los cuales la demora pareciera ser mayor quizás debido a un fenotipo axial mucho menos sintomático⁸.

La relevancia del diagnóstico temprano en la EspAax radica en la posibilidad de disminuir la progresión radiográfica con una intervención terapéutica precoz, sobre todo en aquellos pacientes con fenotipos más progresivos, como edema óseo extenso en

resonancia magnética (RM), proteína C reactiva (PCR) elevada y presencia de sindesmofitos en la evaluación basal^{12,13}.

El dolor lumbar inflamatorio (DLI), definido mediante distintos criterios, en general se enfoca en las mismas características como el dolor nocturno (sobre todo en la segunda mitad de la noche), la rigidez matinal, la mejoría durante el ejercicio y el empeoramiento en el reposo, el síndrome sacroilíaco (dolor glúteo alternante) y la buena respuesta a AINEs. Los criterios de Calin fueron los primeros en desarrollarse, y su especificidad y sensibilidad (sensibilidad entre 74-81%) es similar a la de los criterios desarrollados posteriormente (Tabla 1)^{14,15}.

El dolor torácico anterior también puede ser una herramienta diagnóstica importante, ya que su prevalencia es alta en pacientes con espondiloartritis (EspA). Por ejemplo, la cohorte DESIR halló una prevalencia de dolor torácico del 44,6%, iniciándose luego del DLI en 62% de los pacientes en los cuales luego se

diagnosticó EspA, en general de características difusas (41%), y asociado a peores puntajes en las escalas de entesitis, compromiso de columna dorsal y compromiso radiográfico¹⁶.

Como sucede con el dolor lumbar crónico, el DLI también es menos prevalente en comunidades latinoamericanas originarias, rondando entre el 1,2 y 1,3%^{3,4}. Otro problema que se suma a la detección de DLI, además de una prevalencia más baja en determinadas poblaciones, es la falta de conocimiento de su definición por parte de los derivadores, tanto por desconocimiento como por falta de tiempo, siendo esto un factor preponderante en la demora y en el subdiagnóstico de EspAax. La utilización de autocuestionarios como el ELISAR (desarrollado para su uso en una campaña nacional de detección de EspA) demostró tener una buena correlación con los criterios de DLI y podría simplificar la pesquisa de DLI en pacientes de la consulta ambulatoria (Tabla 2)¹⁷.

Tabla 1: Criterios de dolor lumbar inflamatorio

Criterios de Calin (4 de 5 ítems)	Criterios ASAS de dolor lumbar inflamatorio (4 de 5 ítems)
Edad de inicio <40 años	Edad de inicio < 40 años
Duración > 3 meses	Inicio insidioso
Comienzo insidioso	Mejoría con el ejercicio
Asociado con rigidez matinal	No mejoría con el reposo.
Mejoría con el ejercicio	Dolor nocturno (que mejora al levantarse)

Tabla 2: Cuestionario ELISAR [cumple con puntaje ≥ 4]

Autocuestionario de detección de lumbalgia inflamatoria		
(Dr: Este cuestionario debe ser completado solo por pacientes menores de 45 años con lumbalgia de más de 3 meses de evolución)		
1. ¿Tiene una rigidez de la espalda/cintura al despertarse que dura más de 30 minutos?	SI (1)	NO (0)
2. ¿Mejora su dolor de espalda/cintura con el ejercicio?	SI (1)	NO (0)
3. ¿Mejora el dolor de espalda/cintura al descansar?	SI (0)	NO (1)
4. ¿Se despierta en la madrugada por el dolor de espalda/cintura?	SI (1)	NO (0)
5. ¿Tiene dolor que pasa de una nalga a la otra?	SI (1)	NO (0)
6. ¿Mejora su dolor de espalda/cintura notablemente al tomar calmantes?	SI (1)	NO (0)
7. ¿Su dolor de espalda/cintura empezó de un día para otro?	SI (0)	NO (1)
8. ¿Es su dolor peor a la mañana que en otro momento del día?	SI (1)	NO (0)
PUNTAJE		

Estrategias para derivación de pacientes con sospecha de espondiloartritis

Dado que el síntoma cardinal en pacientes con EspAax es el DLI, su pesquisa por parte del derivador es de suma importancia, representando una estrategia suficientemente sensible y de bajo costo. Las características mismas del DLI pueden tener diferente peso en el diagnóstico final. En este sentido, un

estudio austriaco evaluó el uso de los criterios de Calin como estrategia de derivación concluyendo que el dolor nocturno espontáneo al despertar, el dolor de localización topográfica en la articulación sacroilíaca y el cumplimiento de los criterios de Calin facilitaban la identificación de pacientes con EspAax. En sentido opuesto, el dolor cervical se asociaría más

frecuentemente con trastornos de causa no inflamatoria¹⁸. En 2011 un estudio alemán propuso una estrategia de derivación por parte de atención primaria, incluyendo pacientes con >2 meses y <10 años de evolución del dolor lumbar e inicio entre los 16-45 años, a los cuales se los interrogaba sobre la presencia de los siguientes ítems: edad de inicio \leq 35 años, despertar en la segunda mitad de la noche, alternancia de dolor en glúteos, mejoría con AINE dentro de las 48 horas o sin AINE y mejoría con el movimiento, no con el reposo, y derivar al reumatólogo si 2 de estos 5 estaban presentes, arribando al diagnóstico en 113 (35,1%) de aquellos derivados¹⁹.

Al combinar el DLI con la utilización de estudios complementarios, el rédito de la derivación podría ser mayor. En este sentido, la presencia de HLA-B27 + o sacroilítis detectada por un método de imagen pueden ser útiles, aunque el costo del HLA-B27 y su baja prevalencia en etnias no caucásicas sumado a los costos de la resonancia magnética y la dificultad de interpretación de sacroilítis radiológica por parte del derivador, podrían ser obstáculos para su utilización en nuestro medio^{20,21}. Un estudio europeo analizó la posibilidad diagnóstica en el caso de positividad acumulada de estos 3 parámetros, pudiendo arribar a un diagnóstico de EspAax definitivo en el 34,2% si solo un parámetro de referencia era positivo, y en el 62,6% si más de un parámetro de referencia era positivo²².

El estudio *German Multicenter Ankylosing Spondylitis Survey Trial to Evaluate and Compare Referral Parameters in Early SpA* (MASTER) evaluó dos estrategias diferentes de derivación (Tabla 3), encontrando que la estrategia 1 (1 de 3: DLI, HLA-B27+, sacroilítis en imagen) fue más eficaz comparada con la estrategia 2 (2 de 5: historia familiar positiva de EA y buena respuesta a AINE y 3 criterios de estrategia 1), consiguiendo mayor cantidad de pacientes derivados y más número de diagnósticos de EspAax, aunque sin diferencias estadísticamente significativas al comparar los diagnósticos definitivos conseguidos: 318 41,8% (IC 95% 36,5-47,3%) vs. 242 36,8% (IC 95% 31,0-43,0%)²³. Al aplicar las mismas dos estrategias en un estudio multicéntrico (16 países y 1072 pacientes), los resultados fueron similares en términos de derivación y diagnósticos: E1 vs. E2, derivación: 504 y 568

pacientes, diagnóstico de EspAax: 35,6% y 39,8% (diferencia entre grupos 4,40%; IC 95%: -7,09% a 15,89%; $p=0,447$)¹⁸. El estudio PROSpA utilizó los mismos 3 criterios (Tabla 4), donde la derivación se hacía efectiva si el paciente cumplía 1 de 3, con lo cual se logró el 46% de diagnósticos de EspAax según el criterio del reumatólogo y el 47% según criterios de clasificación de ASAS²⁴. La estrategia de dos pasos se planteó como una alternativa, interrogando tres ítems clínicos (mejoría del dolor lumbar con el movimiento, dolor ubicado en las nalgas y antecedentes de psoriasis), realizando en un segundo paso HLA-B27 a aquellos que cumplieran 2 de 3, y finalmente derivando al reumatólogo en caso de positividad del alelo. Con esta estrategia se consiguió una sensibilidad del 80,4% y una especificidad del 75,4% para el diagnóstico de EspAax, aunque la presencia de HLA-B27 no aumentó sustancialmente el rendimiento²⁵.

El programa Esperanza español, que cuenta con una red nacional de unidades de EspA, realizó un entrenamiento para médicos de atención primaria en búsqueda de optimizar la derivación de pacientes a dichas unidades, incluyendo en una lista de ítems a la edad del paciente, duración del dolor lumbar y de la artritis periférica y variables que se incluyen en los criterios de clasificación ASAS* (Cuadro 1). Al analizar la concordancia entre reumatólogos y médicos de atención primaria en la interpretación de dichos criterios, se halló un pobre acuerdo con respecto a la detección de DLI, sacroilítis y dolor articular, y un buen acuerdo en la detección de antecedentes de manifestaciones extra axiales y presencia de HLA-B27²⁶.

En 2015, se publicaron recomendaciones para derivación temprana, desarrolladas por el grupo ASAS, en las cuales se recomienda que, en pacientes con dolor de espalda \geq 3 meses y de inicio <45 años con sospecha de EspA, los médicos no reumatólogos deriven al paciente en el caso de que cumpla al menos uno de los siguientes: dolor de espalda inflamatorio, HLA-B27 positivo, sacroilítis (por rayos X y/o RM), manifestaciones periféricas (artritis, entesitis, dactilitis), manifestaciones extraarticulares (psoriasis, EII, uveítis), antecedentes familiares de 1er o 2do grado positivos de EspA, buena respuesta a AINE o PCR y/o eritrosedimentación elevadas²⁷.

Tabla 3: Estudio MASTER. Criterios de entrada	
<ul style="list-style-type: none"> • Dolor lumbar crónico y síntomas de >3 meses y • Edad de inicio <45 años y • Diagnóstico no confirmado de EA o EspAax 	
Y	
Estrategia 1	Estrategia 2
Al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor lumbar inflamatorio • HLA-B27 positivo • Sacroilitis por imagen 	Al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor lumbar inflamatorio • HLA-B27 positivo • Sacroilitis por imagen • Historia familiar de EA • Buena respuesta a AINE

Tabla 4: Estudio PROSpA		
Pacientes con dolor lumbar crónico ≥ 3 meses de inicio <45 años de edad y con ≥ 1 de los siguientes:		
Pacientes existentes	Pacientes autoderivados	Derivación nueva

Cuadro 1: Criterios de derivación del Programa Esperanza.
Pacientes entre 18 y 45 años de edad con enfermedad de 3-24 meses de duración y al menos uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1) Dolor lumbar inflamatorio: dolor lumbar que tenga al menos 2 de 3 características: <ul style="list-style-type: none"> • Inicio insidioso • Rigidez matinal > 30 minutos • Mejoría con actividad física que no mejora con el reposo 2) Artritis asimétrica de miembros inferiores 3) Otros criterios que incluyen dolor inespecífico axial o dolor articular con al menos una de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis • Enfermedad Inflamatoria Intestinal • Historia familiar de espondiloartritis. Psoriasis. Enfermedad inflamatoria intestinal o uveítis anterior • Sacroileítis en rayos X. • HLA-B27 positivo.

Derivación a Gastroenterología

La prevalencia de EspA en la EII se estudió en una cohorte de 599 pacientes (IBSEN) con un seguimiento promedio de 20 años en la cual se halló una incidencia de EA del 4,5%, de EspAax del 7,7%), de DLI del 46,8% y DL crónico del 46,8%; por lo tanto, es de suma importancia la pesquisa y derivación de los pacientes con EII al reumatólogo²⁸.

Para mejorar la derivación de pacientes por parte de otros especialistas, se desarrollaron cuestionarios que faciliten la identificación de aquellos con probabilidad alta de diagnóstico de EspA. El *DETection of Arthritis in Inflammatory boweL diseases* (DETAIL) es un cuestionario de 6 preguntas (Tabla 5), de las cuales 3 pesquisan síntomas axiales, destacándose que los ítems 5 y 6 (dolor matinal y dolor nocturno respectivamente) se encontraron entre los de mejor razón de verosimilitud positiva (LR+) junto con la presencia de dactilitis (LR+ 3.82, 3.40 y 3.28

respectivamente). La positividad de 3 de las 6 preguntas arrojó una probabilidad posprueba $\geq 5\%$, aunque la presencia concomitante de fibromialgia podría restarle rendimiento al cuestionario²⁹.

El IBIS-Q es otro cuestionario desarrollado para derivación, de 14 preguntas, que demostró ser fácil de completar y tuvo un buen funcionamiento para la detección de EspAax y EspAp, con un área bajo la curva 0,88 (IC 95% 0,830) y una sensibilidad del 93% y una especificidad del 77%, con un corte de 3 preguntas positivas³⁰.

El grupo multidisciplinario español PIIASER analizó la eficiencia de la derivación desde Gastroenterología y desarrolló, mediante método Delphi, dos cuestionarios basados en la presencia de uno de siete ítems positivos para derivar pacientes con EII al reumatólogo y criterios mayores y menores para la derivación de pacientes con EspA para pesquisa de EII³¹ (Cuadro 2).

Cuadro 2: PIASER.

Pacientes con EII que presenten alguna de las siguientes características:

Dolor lumbar crónico (al menos 3 meses), de inicio antes de los 45 años.

- Dolor lumbar inflamatorio (de acuerdo con la definición ASAS).
- HLA-B27 positivo (solo si está disponible, no se recomienda para pesquisa sistemática)
- Sacroilitis por imagen (solo si está disponible, no se recomienda para pesquisa sistemática).
- Artritis (actual o pasada diagnosticada por un médico).
- Entesitis del talón (dolor espontáneo o sensibilidad al examen de Aquiles en su inserción o fascia plantar, tanto actual como pasada).
- Dactilitis: inflamación difusa de un dedo de las manos o pies (actual o pasada, diagnosticada por un médico).

Para derivación al gastroenterólogo si UNO de los MAYORES está presente y al menos DOS de los MENORES (Cuadro 3).

Cuadro 3: Criterios mayores y menores.

Criterios mayores

- Sangrado rectal.
- Diarrea crónica orgánica (de inicio al menos 4 semanas antes).
- Enfermedad perianal.

Criterios menores

- Dolor abdominal crónico (de al menos 4 semanas de evolución, persistente o recurrente).
- Anemia ferropénica o deficiencia de hierro.
- Deficiencia de vitamina B12.
- Manifestaciones extra-intestinales.
- Fiebre o febrícula sin foco.
- Pérdida de peso inexplicada.
- Antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal.

Tabla 5: Cuestionario DETAIL.

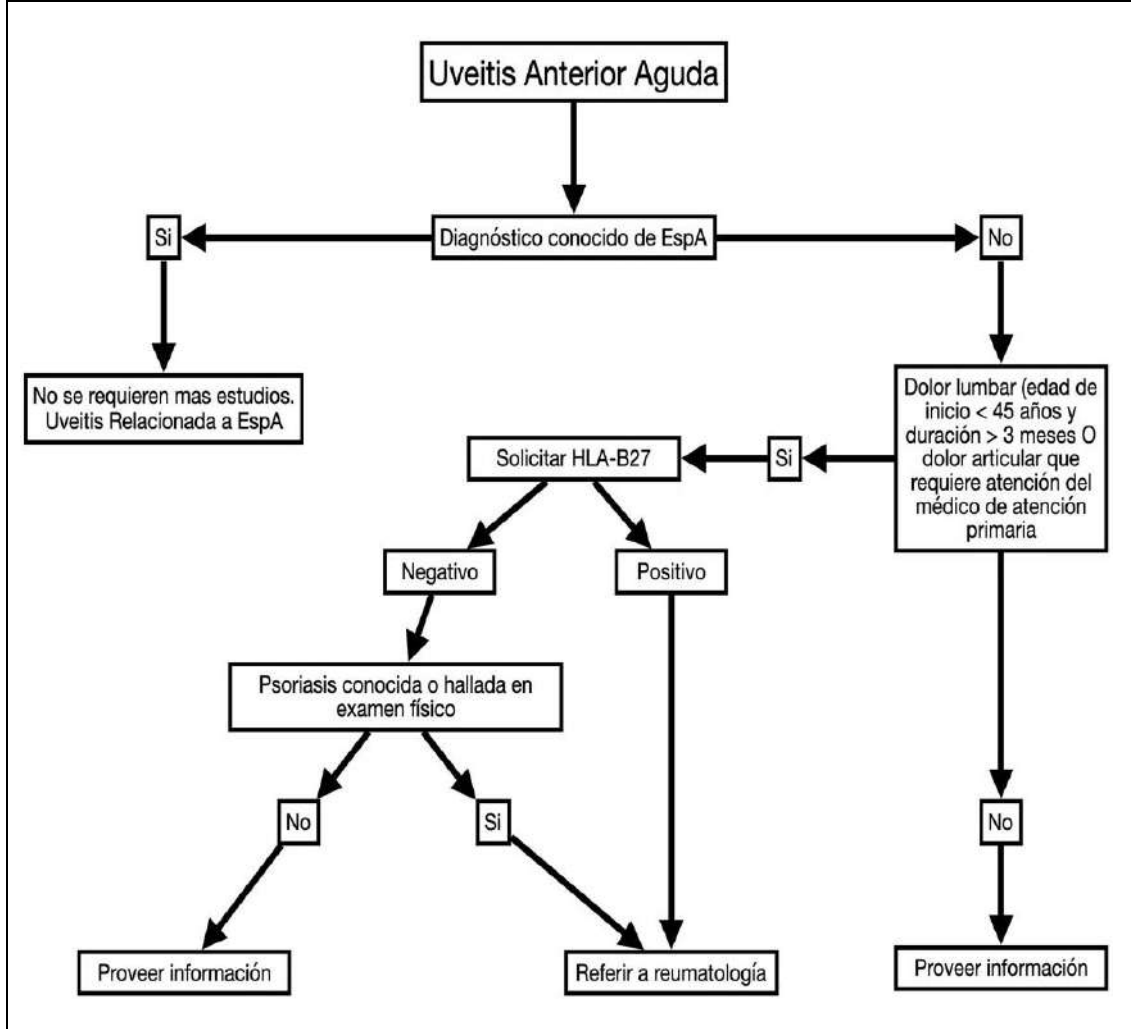
1-	¿Ha tenido inflamación articular de un dedo de la mano o del pie o de otra articulación sin ninguna razón aparente?
2-	Ocasionalmente, ¿Se ha inflamado un dedo de la mano o el pie entero, haciéndolo parecer una “salchicha”?
3-	¿Ha tenido dolor en sus talones?
4-	¿Ha sufrido dolor de espalda que haya durado al menos 3 meses y no relacionado a un traumatismo?
5-	¿Tiene dolor de espalda en la mañana y/o luego de descansar que mejora con el ejercicio?
6-	¿Se despierta por la noche a causa de dolor de espalda?

Derivación a Oftalmología

Al igual que en EII, se desarrollaron propuestas para sistematizar la derivación de pacientes con uveítis por parte de los oftalmólogos a los reumatólogos. El algoritmo *Dublin Uveitis Evaluation Tool* (DUET) propuso la realización de HLA-B27 en pacientes con UAA y DLI de inicio <45 años y >3 meses de duración, o presencia de

artralgias. En el caso de HLA-B27 positivo o presencia de psoriasis, el paciente debía ser derivado al reumatólogo, mediante lo cual se logró una sensibilidad de 96%, especificidad 97%, LR+ 41,5 y LR- 0,0332. Otros estudios ratificaron que la presencia de DLI y la positividad del HLA-B27 tienen un gran peso para el diagnóstico final de EspA en pacientes con UAA (Figura)^{33,34}.

Figura: Algoritmo DUET.



Campañas masivas de lumbalgia

La estrategia basada en la publicidad masiva mediante campañas de detección de EspAax en pacientes con dolor lumbar de inicio antes de los 45 años pueden ser una herramienta útil, aunque su elevado costo y la

necesidad de contar con unidades de EspA suficientes para dar respuesta a la demanda creada, podrían limitar su uso de forma sistemática¹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meucci RD, Fassa AG, Faria NMX. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Pública.* 2015;49:1.
2. Garcia JBS, Hernandez-Castro JJ, Nunez RG, Pazos MA, Aguirre JO, Jreige A, et al. Prevalence of low back pain in Latin America: a systematic literature review. *Pain Physician.* 2014;17(5):379-391.
3. Juárez V, Quintana R, Crespo ME, Aciar M, Buschiazzo E, Cucchiari NL, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in an Argentinean indigenous Wichí community. *Clin Rheumatol.* 2021;40(1):75-83.
4. Peláez-Ballesteros I, Navarro-Zarza JE, Julian B, Lopez A, Flores-Camacho R, Casasola-Vargas JC, et al. A community-based study on the prevalence of spondyloarthritis and inflammatory back pain in Mexicans. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2013;19(2):57-61.
5. Poddubnyy D, Sieper J. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis - a past or current problem? *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(4):307-312.
6. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups: *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(4):239-247.

7. Garrido-Cumbrera M, Poddubnyy D, Gossec L, Mahapatra R, Bundy C, Makri S, et al. Gender differences in patient journey to diagnosis and disease outcomes: results from the European Map of Axial Spondyloarthritis (EMAS). *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):2753-2761.
8. Garrido-Cumbrera M, Poddubnyy D, Gossec L, Gálvez-Ruiz D, Bundy C, Mahapatra R, et al. The European Map of Axial Spondyloarthritis: Capturing the Patient Perspective-an Analysis of 2846 Patients Across 13 Countries. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(5):19.
9. Garrido-Cumbrera M, Navarro-Compán V, Bundy C, Mahapatra R, Makri S, Correa-Fernández J, et al. Identifying parameters associated with delayed diagnosis in axial spondyloarthritis: data from the European map of axial spondyloarthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2022;61(2):705-712.
10. Deodhar A, Mittal M, Reilly P, Bao Y, Manthena S, Anderson J, et al. Ankylosing spondylitis diagnosis in US patients with back pain: identifying providers involved and factors associated with rheumatology referral delay. *Clin Rheumatol*. 2016;35(7):1769-1776.
11. Seif G, Elliott J. Ankylosing spondylitis in a patient referred to physical therapy with low back pain. *Physiother Theory Pract*. 2012;28(1):63-70.
12. Poddubnyy D, Sieper J. Mechanism of New Bone Formation in Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(9):55.
13. van Tubergen A, Ramiro S, van der Heijde D, Dougados M, Mielants H, Landewé R. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):518-523.
14. Maksymowych WP. Ankylosing spondylitis. Not just another pain in the back. *Can Fam Physician*. 2004;50:257-262.
15. Poddubnyy D, Callhoff J, Spiller I, Listing J, Braun J, Sieper J, et al. Diagnostic accuracy of inflammatory back pain for axial spondyloarthritis in rheumatological care. *RMD Open*. 2018;4(2):e000825.
16. Wendling D, Prati C, Demattei C, Loeuille D, Richette P, Dougados M. Anterior chest wall pain in recent inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis. data from the DESIR cohort. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1148-1152.
17. Schneeberger EE, Citera G, Buschiazzo E, Cayetti A, Zamora N, Sommeffleck FA, et al. Impact of an awareness campaign for the detection of axial spondyloarthritis in patients with inflammatory back pain. *J Rheumatol Arthritic Dis [Internet]*. 2017;2(1).
18. Sieper J, Srinivasan S, Zamani O, Mielants H, Choquette D, Pavelka K, et al. Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1621-1627.
19. Braun A, Saracbası E, Grifka J, Schnitker J, Braun J. Identifying patients with axial spondyloarthritis in primary care: how useful are items indicative of inflammatory back pain? *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1782-1787.
20. Belachew DA, Sandu N, Schaller B, Guta Z. Ankylosing spondylitis in sub-Saharan Africa. *Postgrad Med J*. 2009;85(1005):353-357.
21. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Argentina. *Reumatol Clin*. 2008;4 Supl 4:S23-9.
22. Brandt HC, Spiller I, Song IH, Vahldiek JL, Rudwaleit M, Sieper J. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1479-1484.
23. Poddubnyy D, Vahldiek J, Spiller I, Buss B, Listing J, Rudwaleit M, et al. Evaluation of 2 screening strategies for early identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2452-2460.
24. Deodhar A, Mease PJ, Reveille JD, Curtis JR, Chen S, Malhotra K, et al. Frequency of Axial Spondyloarthritis Diagnosis Among Patients Seen by US Rheumatologists for Evaluation of Chronic Back Pain. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2016;68(7):1669-1676.
25. Braun A, Gnann H, Saracbası E, Grifka J, Kiltz U, Letschert K, et al. Optimizing the identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care-the case for a two-step strategy combining the most relevant clinical items with HLA B27. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013;52(8):1418-1424.
26. del Río-Martínez P, Navarro-Compán V, Díaz-Miguel C, Almodóvar R, Mulero J, De Miguel E. Similarities and differences between patients fulfilling axial and peripheral ASAS criteria for spondyloarthritis: Results from the Esperanza Cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):400-403.
27. Poddubnyy D, van Tubergen A, Landewé R, Sieper J, van der Heijde D. Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Development of an ASAS-endorsed recommendation for the early referral of patients with a suspicion of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(8):1483-1487.
28. Ossum AM, Palm Ø, Lunder AK, Cvancarova M, Banitalebi H, Negård A, et al. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis in patients with long-term inflammatory bowel disease. Results from 20 years of follow-up in the IBSen Study. *J Crohns Colitis*. 2018;12(1):96-104.
29. Di Carlo M, Luchetti MM, Benfaremo D, Di Donato E, Mosca P, Maltoni S, et al. The DETection of Arthritis in Inflammatory boweL diseases (DETAIL) questionnaire: development and preliminary testing of a new tool to screen patients with inflammatory bowel disease for the presence of spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(4):1037-1044.

30. Variola A, Zanolin ME, Cipriano G, Macchioni P, Martinis F, Pasetti A, et al. The IBIS-Q [IBd Identification of Spondyloarthritis Questionnaire]. A novel tool to detect both axial and peripheral arthritis in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*. 2020;14(12):1680-1686.
31. Sanz Sanz J, Juanola Roura X, Seoane-Mato D, Montoro M, Gomollón F. Screening of inflammatory bowel disease and spondyloarthritis for referring patients between rheumatology and gastroenterology. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(1):54-62.
32. Haroon M, O'Rourke M, Ramasamy P, Murphy CC, FitzGerald O. A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1990-1995.
33. Mitulescu CT, Popescu CC, Oprea CL, Predețeanu D, Istrate S, Ciuluvică R, et al. A referable clinical pattern of spondyloarthritis-associated uveitis. *Rom J Ophthalmol*. 2018;62(2):155-161.
34. Wang R, Crowson CS, Wright K, Ward MM. Clinical evolution in patients with new-onset inflammatory back pain: a population-based cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(7):1049-1055.

CAPÍTULO 9: Utilidad de la radiología y la tomografía en pacientes con espondiloartritis axial

CHAPTER 9: Usefulness of radiology and tomography in patients with axial spondyloarthritis

Carolina A. Isnardi¹

¹Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicosfísica (IREP), Reumatología, Centro Traumatológico Bariloche, Unidad de Investigación de la Sociedad Argentina de Reumatología (UNISAR), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: espondiloartritis axial; radiología; tomografía.

Key words: axial spondyloarthritis; radiology; tomography.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (76-88)

INTRODUCCIÓN

La neoformación ósea es una característica distintiva de las espondiloartritis (EspA). La misma se ha relacionado con una respuesta exagerada del tejido al estrés mecánico y la inflamación en las zonas de inserción de tendones y ligamentos (entesis), en contexto de un exceso respuesta de reparación. Particularmente en el esqueleto axial, las manifestaciones inflamatorias como la sacroilitis, la espondilitis, la espondilodiscitis y las espondiloartritis conducen a la formación de hueso nuevo a lo largo de los espacios intervertebrales (sindesmofitos) y en las articulaciones sacroilíacas (SI), resultando en anquilosis de la columna vertebral¹⁻⁵.

En este contexto, la detección de estas lesiones inflamatorias y estructurales se ha utilizado para diagnosticar y clasificar a estos pacientes, así como también para establecer su pronóstico y la respuesta a los tratamientos instaurados. Con este fin, la radiografía convencional, la resonancia magnética, la ultrasonografía y la tomografía computarizada de baja dosis representan herramientas de gran utilidad para el estudio de pacientes con espondiloartritis axial (EspAax)^{6,7}.

En este capítulo nos centraremos en la aplicación de la radiografía convencional y la

tomografía computarizada de baja dosis para evaluar la columna vertebral y las articulaciones SI. Otros métodos por imágenes se analizarán en los capítulos correspondientes de estas guías de práctica clínica. Para más información acerca del estudio imagenológico de las lesiones periféricas se sugiere recurrir a los capítulos 11 y 12 de las Guías argentinas de práctica clínica, diagnóstico, evaluación y tratamiento en pacientes con Artritis Psoriásica⁸.

Utilidad de la radiografía para la evaluación de las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral

El estudio radiográfico de la columna vertebral y las articulaciones SI se han utilizado en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EspAax desde la década de 1930 porque es un estudio simple, accesible y reproducible. Sin embargo, se expone al paciente a radiación, no es posible evaluar partes blandas, las estructuras son solo evaluables en 2 dimensiones y solo permite identificar cambios óseos crónicos provocados por procesos inflamatorios y no inflamatorios. Por lo tanto, las imágenes radiográficas no son adecuadas para el

diagnóstico precoz de la EspAax, pero siguen siendo el método de elección para la detección de cambios crónicos, y son ampliamente utilizados para fines diagnósticos en pacientes con enfermedad ya establecida^{9,10}. Además, en comparación con la resonancia magnética, la radiografía es superior en la detección de neoformación ósea, como sindesmofitos y anquilosis¹⁰.

Articulaciones sacroilíacas

La articulación SI conecta la columna con la pelvis, lo que permite la transferencia de carga entre la columna lumbar y las extremidades inferiores. Está orientada principalmente vertical, así como anterolateralmente en el plano transversal. Se pueden distinguir dos sectores. La región ventral y los dos tercios inferiores están revestidos por cartilago articular, mientras que el sector dorso-superior está compuesto por tejido fibroso (sindesmosis)¹¹⁻¹³. La evaluación radiográfica de estas articulaciones se realiza comúnmente mediante una proyección anteroposterior de la pelvis¹⁰. Sin embargo, la orientación compleja y las superficies irregulares de las mismas afectan su correcta visualización. Por esta razón, se han sugerido otras proyecciones como la postero-anterior o la Ferguson (30° de angulación cefálica), aunque no existe consenso para su uso¹³.

Columna vertebral

Las vértebras constituyen el punto de anclaje de múltiples entesis y, por lo tanto, sitio de afectación en pacientes con EspAax. Se puede observar compromiso del cuerpo vertebral, los discos intervertebrales, las articulaciones interapofisarias y costovertebrales. Para su evaluación radiográfica se utilizan proyecciones anteroposteriores y laterales de columna vertebral. Debido a la superposición de tejido blando pulmonar y las costillas la región dorsal, es difícil de explorar¹⁰.

Hallazgos radiográficos en pacientes con EspAax

Articulaciones sacroilíacas

En sintonía con la sacroilitis, el daño óseo en las articulaciones SI es característicamente bilateral y simétrico en la espondilitis anquilosante (EA). La erosión y la anquilosis de las mismas son los sellos distintivos de esta

enfermedad. Los hallazgos radiográficos tempranos predominan en el lado iliaco del compartimiento cartilaginoso, presentando erosiones del hueso subcondral que provoca la pérdida de la definición de las superficies articulares, generalmente acompañada de grados variables de osteoporosis y esclerosis reactiva circundante. Asimismo, puede observarse un ensanchamiento del espacio articular focal producido por la presencia de una erosión ósea. Incluso, y de forma concomitante, son característicos los signos de neoformación ósea, rellenando tanto erosiones como el espacio articular cartilaginoso, provocando lo que se conoce como puentes óseos o anquilosis parcial. Con la progresión de la enfermedad, se pierde la definición de los límites articulares como consecuencia de la sumatoria de lesiones generadas por la resorción y formación ósea provocando, finalmente, la oclusión de la luz articular o anquilosis^{10,14,15}.

El compartimiento fibroso de la articulación SI se ve afectado con frecuencia por la presencia de erosión ósea y la proliferación entésica, aunque pueden ser difíciles de ver radiográficamente¹⁴ (Figura 1).

Columna vertebral

Por lo general, el daño óseo asociado a la entesitis en los bordes de las articulaciones discovertebrales representa el hallazgo radiológico temprano en la columna vertebral de los pacientes con EA. El mismo se caracteriza por la presencia de esclerosis focal (“esquina brillante”) y erosión (“lesión de Romanus” anterior o posterior) en el sitio de unión del anillo fibroso a la esquina de la placa terminal vertebral¹⁶. Como consecuencia de esta destrucción ósea, las vértebras adquieren un aspecto radiográfico cuadrado (vértebra cuadrada). Este signo es más notorio en la región lumbar debido a la concavidad marcada en las vértebras normales¹⁴.

Las lesiones características de la EA son las espinas óseas o sindesmofitos. Estas delgadas proyecciones óseas se originan en los extremos vertebrales y crecen verticalmente dentro de las fibras externas del anillo fibroso del disco intervertebral hasta fusionarse con aquella proveniente de la vértebra superior o inferior, según corresponda. De esta manera, se forma un puente sobre el disco intervertebral que une vértebras adyacentes causando anquilosis. Si la enfermedad

progresa, la anquilosis de múltiples vértebras consecutivas genera la imagen conocida como “columna en caña de bambú”¹⁴.

Los sindesmofitos son radiográficamente visibles en las caras anterior y laterales de la columna. Si bien tradicionalmente se ha señalado que los mismos se encuentran con mayor frecuencia en la región toracolumbar, estudios de resonancia magnética han demostrado el compromiso temprano de la columna torácica media. Como se mencionó previamente, esta región es difícil de evaluar por radiografía debido a la superposición con tejido pulmonar y la presencia de las articulaciones costovertebrales^{4,10,17}. Respecto de la columna cervical, la misma rara vez se ve afectada primero^{14,17} (Figura 2).

Otras lesiones óseas que se pueden encontrar en pacientes con EspAax son: erosión del platillo vertebral, común en etapas tardías de la enfermedad o asociadas a pseudoartrosis después de una fractura; erosión y esclerosis de las articulaciones interapofisarias, las cuales son difíciles de ver; osificación capsular o anquilosis ósea intraarticular, presente mayormente en etapas tardías; neoformación ósea en los sitios de inserción de los ligamentos interespinoso y supraespinoso. La radiografía convencional también permite la detección de fracturas, las cuales deben sospecharse siempre en caso de exacerbaciones de dolor inexplicables.

Figura 1: Lesiones radiográficas en articulaciones sacroilíacas.

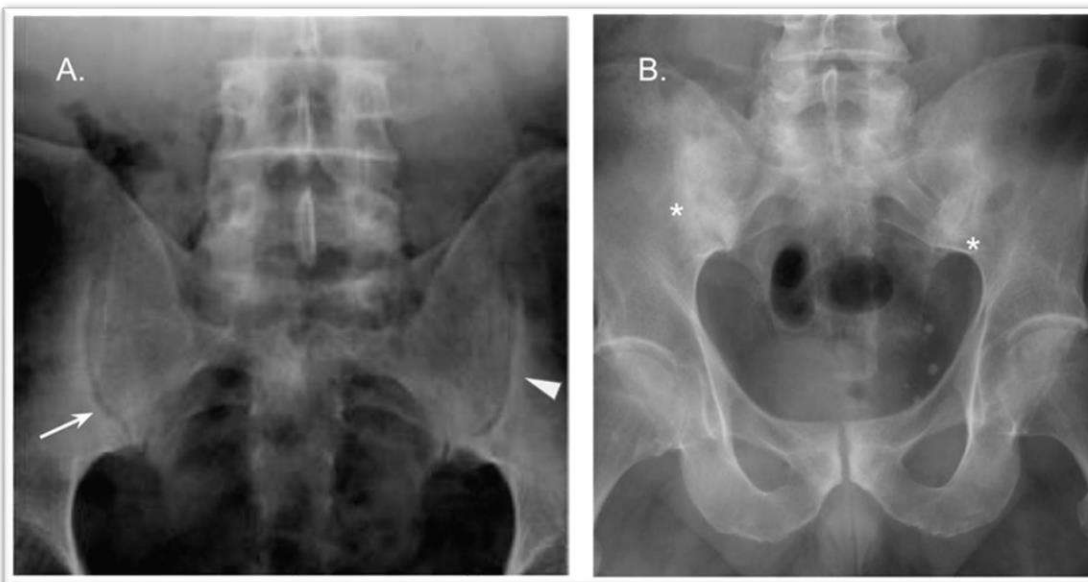


Figura 1A y B: se muestran lesiones típicas como esclerosis (cabeza de flecha), erosiones (flecha) y puentes óseos (). Imágenes tomadas de ASAS (https://sl.asas-group.org/?_sft_category=x-ray).*

Figura 2: Lesiones radiográficas en articulaciones sacroilíacas.



Se muestran lesiones típicas cuadratura vertebral (cabeza de flecha), esquinas brillantes (flecha) y sindesmofitos (*).
Imágenes tomadas de ASAS (https://sl.asas-group.org/?_sft_category=x-ray).

Índices de evaluación radiográficos

Articulaciones sacroilíacas

Según las recomendaciones del grupo ASAS¹⁰, el compromiso radiográfico de las articulaciones SI debe medirse de acuerdo al índice de New York¹⁸ (Figura 3). Si bien estos criterios son ampliamente utilizados y son parte de los criterios clasificatorios de EspAax¹⁹, presentan regular sensibilidad y especificidad para detectar sacroilítis y una considerable variación inter e intraobservador²⁰ (Tabla 1).

Columna vertebral

El daño radiográfico y su progresión en el tiempo representan unos de los desenlaces principales considerados en pacientes con EspAax. Actualmente se destacan tres índices de evaluación radiográfica de la columna vertebral en pacientes con EspAax: el *Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score* (SASSS)²¹, el *Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score* (mSASSS)²² y el *Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score* (RASSS)²³. Los mismos se diferencian en las regiones de la columna vertebral y las caras de las vértebras que se evalúan (Tabla 2). Todos se centran en las lesiones proliferativas, las cuales obtienen mayor puntuación, mientras que las erosiones se encuentran infrarrepresentadas (SASSS, mSASSS) o no son evaluadas (RASSS)²⁴.

Dado que el segmento dorsal y las caras posteriores de las vértebras son de difícil evaluación por sus características anatómicas y la necesidad de incluir radiografías de la región dorsal por parte del RASSS, el mSASSS es considerado el método más apropiado para puntuar la progresión radiográfica en pacientes con EA en función de su viabilidad, poder de discriminación y su veracidad^{10,25,26}. Se ha establecido que su capacidad de detección de cambio mínimo es ≥ 2 unidades en 2 años, valor que se utiliza para definir progresión radiográfica²⁷.

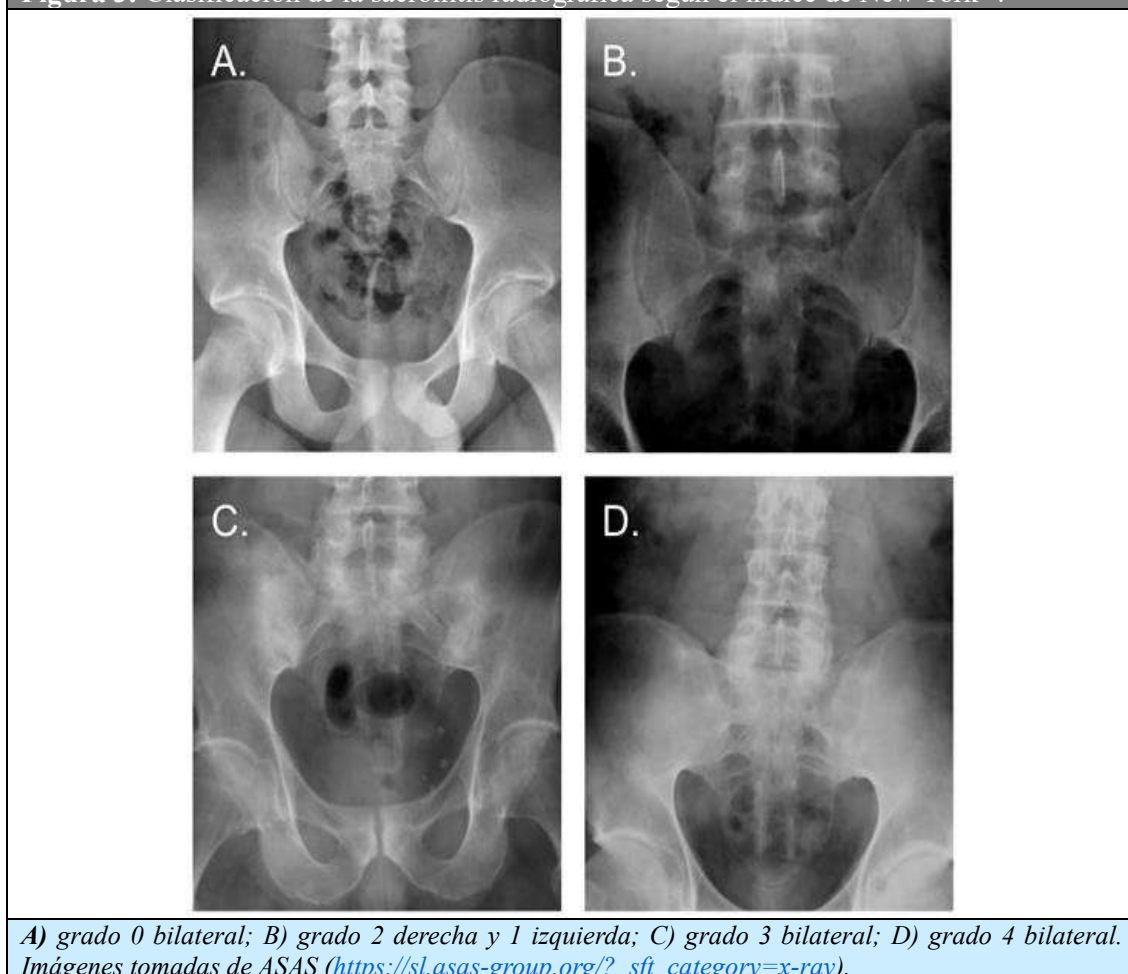
Tabla 1: Clasificación de la sacroilítis radiográfica según índice de New York¹⁸

Grado	Características
0	Normal
1	Cambios sospechosos
2	Anormalidades mínimas (áreas pequeñas de erosión o esclerosis localizada, sin alteración del ancho articular)
3	Anormalidades definitivas (Sacroilítis avanzada, incluyendo uno o más: erosiones, evidencia de esclerosis, ensanchamiento, adelgazamiento o anquilosis parcial)
4	Anormalidades severas, anquilosis total

Tabla 2: Similitudes y diferencias entre índices de evaluación de la columna vertebral en pacientes con espiroartritis axial.

	SASSS	mSASSS	RASSS
Segmentos vertebrales			
Cervical	-	Borde inferior C2 – borde superior D1. (C3 no se valora cuadratura)	Borde inferior C2 – borde superior D1. (C3 no se valora cuadratura)
Dorsal	-	-	Borde inferior D10 – borde superior D12
Lumbar	Borde inferior D12- borde superior S1	Borde inferior D12- borde superior S1	Borde inferior D12 – borde superior S1
Caras vertebrales			
Anterior	Sí	Sí	Sí
Posterior	Sí	No	No
Escala	0= Normal 1= Cuadratura o Esclerosis o Erosiones 2= Sindesmofito 3= Puente ósea total	0= Normal 1= Cuadratura o Esclerosis o Erosiones 2= Sindesmofito 3= Puente ósea total	0=Normal 1= Cuadratura (D y L) o Esclerosis (todos) 2= Sindesmofito 3= Puente óseo total
Rango de puntuación	0-72	0-72	0-84
* SASSS: Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; mSASSS: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; RASSS: Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score; C: vértebra cervical; D: vértebra dorsal; L: vértebra lumbar; S: vértebra sacra.			

Figura 3: Clasificación de la sacroilitis radiográfica según el índice de New York¹⁸.



Índice de evaluación radiográfico compuesto

Asimismo, existen índices de evaluación combinados, como el *Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index* (BASRI)²⁸ que valora el daño óseo espinal cervical y lumbar y de las articulaciones SI de manera conjunta (BASRI-spine), y si se le suma la estadificación de las caderas (BASRI-hips), se obtiene el índice total (BASRI-total).

Para evaluar la columna, se utiliza una proyección anteroposterior y lateral de la columna lumbar (desde el borde inferior de D12 hasta el borde superior de S1), y una proyección lateral de la columna cervical (desde el borde inferior de C1 hasta el superior de C7). Los bordes de las vértebras son graduados de acuerdo a la lesión más significativa presente en cada una de las

regiones de 0 a 4. Simultáneamente, las articulaciones SI se puntúan de acuerdo al índice de New York¹⁸(rango 0-4). El valor total del BASRI-spine es de 0 a 12. Posteriormente, MacKay et al.²⁹ propusieron la inclusión de la valoración de las caderas mediante radiografía panorámica de pelvis, las cuales se puntúan del 0 al 4 y luego se promedia el valor de ambas caderas para sumarlo al índice total (BASRI-total). Su rango es de 0-16 (Tabla 3). El mismo demostró ser más simple y requiere menor tiempo para su uso en comparación con el SASSS^{25,30}. Sin embargo, el BASRI presenta limitaciones para identificar cambios radiológicos mínimos, ya que no se modifica con cada lesión adicional y otra desventaja es el efecto techo que se produce cuando ya hay fusión de tres vértebras³¹.

Tabla 3

	Imagen	Puntuación
Articulaciones SI	Panorámica de pelvis	Según índice de New York TOTAL: 0-4
Columna vertebral	Proyección lateral de columna cervical Proyección anteroposterior y lateral de columna lumbar (solo la vista con mayor puntuación se tiene en cuenta para el cálculo final)	0: Normal 1: Sospechoso - Sin cambios definidos o estrechamiento focal del espacio articular 2: Leve - cualquier número de cuadratura, erosiones, esclerosis con o sin sindesmofitos en ≤ 2 vértebras 3: Moderado - sindesmofitos en ≥ 3 vértebras con o sin fusión de ≤ 2 vértebras 4: Severo - fusión de ≥ 3 vértebras TOTAL: 0-8
Caderas	Panorámica de pelvis	0: Normal 1: Sospechoso - sin cambios definidos 2: Leve - estrechamiento concéntrico del espacio articular > 2 mm 3: Moderado - estrechamiento concéntrico del espacio articular ≤ 2 mm o aposición hueso a hueso < 1 cm 4: Severo - deformidad ósea o aposición hueso a hueso ≥ 1 cm TOTAL: 0-4

Aplicación de las imágenes radiográficas en la práctica clínica

Diagnóstico y clasificación de espondiloartritis axial

A pesar de las limitaciones previamente mencionadas, la radiografía convencional panorámica de pelvis con proyección anteroposterior continúa siendo el método de elección para iniciar el estudio de un paciente con sospecha de EspAax, sobre todo en

aquellos con dolor lumbar inflamatorio de larga evolución en los que se espera encontrar daño crónico⁶. El hallazgo de lesiones óseas compatibles, sumado a la presencia de manifestaciones clínicas características de esta enfermedad, permiten el diagnóstico y clasificación de EspAax. Este es el caso de los criterios New York modificados de 1984 para EA³², y los más recientes criterios clasificatorios de EspAax del grupo ASAS

publicados en 2009¹⁹. En ambos casos, la detección de sacroilitis radiográfica grado ≥ 2 bilateral o ≥ 3 unilateral de acuerdo con los criterios de New York¹⁸ constituye el parámetro imagenológico para el diagnóstico y clasificación de EA, respectivamente. A diferencia de los primeros, los criterios clasificatorios ASAS 2009 introducen a la resonancia magnética como herramienta diagnóstica, permitiendo la identificación de pacientes con inflamación en las articulaciones SI que no cumplen con el parámetro radiográfico, clasificados como espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)¹⁹.

Si bien la presencia de cambios crónicos de la columna vertebral, particularmente de sindesmofitos, es muy característico de la EspAax, no forman parte de criterios de diagnóstico para EA actuales. Esto se debe a que la enfermedad casi siempre comienza en las articulaciones SI, y la presencia de sindesmofitos vertebrales con articulaciones SI radiológicamente normales es un raro de encontrar, aunque posible^{10,33}.

Diagnósticos diferenciales

La radiografía convencional es de suma utilidad para establecer el diagnóstico diferencial con otras patologías reumáticas que podrían confundirse con EspAax³⁴.

- Osteitis condensante. La osteitis condensante del iliaco es un trastorno clínico-radiológico no inflamatorio. Aunque puede estar asociado a dolor lumbar, en la mayoría de los casos se trata de un hallazgo radiográfico incidental. Se caracteriza por la presencia de esclerosis triangular bilateral en la región iliaca de la articulación SI distal con preferencia por el ilion. A diferencia de la EspAax, la esclerosis no se encuentra limitada al área subcondral, no se asocia a lesiones osteoproliferativas ni erosiones y la luz articular está conservada^{34,35}.

- Hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH). Se trata de una condición anquilosante que afecta predominantemente el esqueleto axial y se caracteriza por la presencia de osificaciones a lo largo de la columna anterior que abarcan ≥ 4 cuerpos vertebrales. Los mismos se presentan sobre el ligamento longitudinal anterior, sin comprometer el cuerpo vertebral; son gruesos, con orientación más horizontal y principalmente en la región dorsal y del lado

derecho. Si bien las articulaciones SI suelen no estar involucradas, aunque en algunos casos se han identificado puentes óseos, quistes, erosiones y esclerosis subcondral^{14,34,36}.

- Artritis psoriásica. Un subgrupo puede presentar compromiso axial. A diferencia de la EA, en la cual los sindesmofitos usualmente son simétricos, regulares y marginales, en la artritis psoriásica son generalmente asimétricos, irregulares y no marginales. Su distribución es más aleatoria en comparación con la EA y son característicamente más gruesos³⁷.

- Osteoartritis. Suele afectar mayormente las regiones lumbar y cervical, y se caracteriza principalmente por cambios osteoproliferativos. Las proyecciones óseas, conocidas como osteofitos, son gruesas y crecen desde los bordes vertebrales inicialmente de manera horizontal, esto las diferencia de los sindesmofitos de la EspAax. Además, en las articulaciones interapofisarias puede observarse disminución del espacio articular, así como también disminución del canal neuroforaminal producido por los osteofitos facetarios³⁸.

Pronóstico y seguimiento

La radiografía convencional ha sido utilizada para establecer la severidad, la extensión y el pronóstico de los pacientes con EspAax. Si bien la progresión radiográfica en pacientes con EspAax es lenta³⁹, factores clínicos, de laboratorio e imagenológicos demostraron tener impacto sobre la misma. Particularmente, la presencia de daño estructural en la columna vertebral al diagnóstico se ha asociado a mayor progresión en pacientes con EspAax⁴⁰⁻⁴⁴. Los pacientes con sindesmofitos o puentes óseos en la columna lumbar y/o cervical al basal tienen casi 5 veces más probabilidades de progresar radiográficamente (aumento del mSASSS ≥ 2 unidades) y más de 30 veces más chances de desarrollar nuevos sindesmofitos luego de dos años de seguimiento. Si bien la asociación es más fuerte en pacientes con EA, el hallazgo de sindesmofitos al diagnóstico también es un factor de mal pronóstico en aquellos con EspAax-nr⁴⁴. En este contexto, las guías de EULAR recomiendan la evaluación radiográfica inicial de la columna cervical y lumbar⁶. Además, la presencia de sacroilitis radiográfica leve (< 2 bilateral o < 3 unilateral)

se ha asociado al desarrollo de EA en aquellos pacientes con EspAax que inicialmente no cumplían criterios modificados de New York⁴⁵.

Asimismo, la radiografía convencional de articulaciones SI y de columna vertebral se ha postulado para monitorear el daño estructural a largo plazo. La misma debe repetirse cada período no menor a 2 años⁶. Las características radiográficas más frecuentes relacionadas a la progresión en EA por mSASSS son principalmente al crecimiento de sindesmofitos y anquilosis⁴⁰. En función del cambio del valor del índice mSASSS reportado en un intervalo de 2 años, los pacientes pueden clasificarse en progresores lentos, moderados o rápidos, según esta diferencia sea <2 unidades, 2-5 unidades o >5 unidades, respectivamente⁴¹. Además, el daño óseo vertebral se correlaciona con peor capacidad funcional y limitación en los movimientos^{46,47}. Diferentes estudios comprobaron un retraso en la progresión del daño estructural asociado al uso de diferentes terapias, incluyendo inhibidores de TNF α (TNFi) e IL-17 (IL-17i)⁴⁸⁻⁵⁰.

Por último, la radiografía convencional debe utilizarse como herramienta inicial cuando se sospecha fractura vertebral en pacientes con EspAax⁶.

CONCLUSIONES

Las radiografías convencionales representan una herramienta fundamental en el diagnóstico de pacientes con EspAax, ya que son accesibles, económicas y seguras. Si bien a diferencia de otros métodos por imágenes, solo permiten evaluar el daño óseo estructural, son de gran utilidad para el diagnóstico, clasificación, pronóstico y seguimiento de los mismos. Siendo la principal desventaja en bajo grado de acuerdo entre observadores.

Utilidad de la tomografía para evaluar las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral

En el contexto de las limitaciones de la radiografía convencional, en los últimos años la tomografía computarizada (TC) ha ganado espacio en el campo del manejo de la EspAax. Esta herramienta permite el estudio tridimensional de las estructuras óseas de interés y la detección de lesiones típicas de esta enfermedad, como erosiones, esclerosis, sindesmofitos y anquilosis. Si bien las mismas

también pueden visualizarse mediante radiografía convencional, la superposición de imágenes en 2 dimensiones y la complejidad de los elementos óseos y su disposición en el espacio, particularmente las articulaciones SI, limita la precisión de esta técnica. Por esta razón, la TC presenta mayor sensibilidad y especificidad. Asimismo, a diferencia de la resonancia magnética, la TC posibilita el estudio del hueso cortical y en consecuencia la visualización de cambios osteoproliferativos, incluyendo sindesmofitos, osificación ligamentaria y anquilosis peri- e intraarticular^{14,51,52}. Recientemente, se ha establecido también la posibilidad de evaluar la densidad del hueso trabecular en los cuerpos vertebrales y su cambio en el tiempo^{53,54}. Cabe destacar también que es un estudio rápido, fácilmente tolerado y que no tiene contraindicaciones para su uso^{14,51,52}.

Sin embargo, presenta dos limitaciones principales. En primer lugar, la exposición a la radiación ha condicionado tradicionalmente el uso de la TC en pacientes con EspAax. En este contexto, los avances tecnológicos permitieron optimizar la técnica de la TC de baja dosis y de esta manera disminuir sustancialmente la exposición a la radiación^{51,52}. Particularmente, en un estudio de Dickhoff et al.⁵⁵, en el que se evaluaron las articulaciones SI por medio de radiografía y TC de baja dosis, la media de exposición fue similar para ambos métodos, 0,51 mSv y 0,52 mSv, respectivamente. Asimismo, la dosis de radiación efectiva para obtener imágenes de toda la columna vertebral es cercana a 4 mSv, algo superior a 2,7 mSv que corresponde a la radiación de múltiples proyecciones radiográficas de las regiones cervical, torácica y lumbar⁵¹. Lamentablemente, aún se desconoce si los hallazgos por TC de baja dosis son comparables a aquellos obtenidos mediante TC convencional de dosis completa.

En segundo lugar, no detecta inflamación de tejidos blandos ni inflamación y cambios grasos en la médula ósea, información útil para el estudio y diagnóstico temprano de pacientes con EspAax. Sin embargo, se ha postulado recientemente el uso de *Dual-energy CT* (DECT) para crear una “imagen tomográfica virtual no cálcica” capaz de detectar edema de médula ósea en las articulaciones SI con una sensibilidad y especificidad cercana al 90% en comparación con la resonancia magnética. Esta técnica aún

no se ha validado y cabe destacar que requiere incrementar la radiación^{51,52,55-57}.

Hallazgos tomográficos en pacientes con EspAax

Articulaciones sacroilíacas

Las articulaciones SI plantean un desafío al momento de su evaluación debido a su orientación en el espacio y a la irregularidad de sus carillas articulares. Por esta razón, la posibilidad de realizar una reconstrucción tridimensional de las mismas sin imágenes superpuestas representa una gran ventaja de la TC^{58,59}. Hallazgos tomográficos típicos en pacientes con sacroilítis son: esclerosis subcondral, erosiones y anquilosis. En menor medida se puede encontrar estrechamiento y pseudo ensanchamiento del espacio articular. Para su estudio se ha propuesto segmentar las articulaciones SI en tres porciones (ventral, media y dorsal), basado en imágenes coronales oblicuas paralelas a la segunda vértebra sacra. Asimismo, la presencia de esclerosis subcondral, erosiones y anquilosis se valora en 4 cuadrantes en cada segmento, alcanzando un total de 24 cuadrantes^{60,61}. Por esta razón, ha sido postulada por algunos autores como una herramienta que podría sustituir a la radiografía convencional en el futuro⁶².

Al comparar imágenes tomográficas de pacientes con EspAax, de una cohorte con dolor lumbar sin EspAax y otra de controles sanos sin dolor, se identificó que la anquilosis (parcial o completa) y/o erosión inequívoca en más de un cuadrante en las porciones media o dorsal de la articulación Si, constituyen los hallazgos con mayor precisión diagnóstica (LR+ 18,3; LR- 0,34; sensibilidad 67,6%; especificidad 96,3%)⁶⁰ (Figura 4).

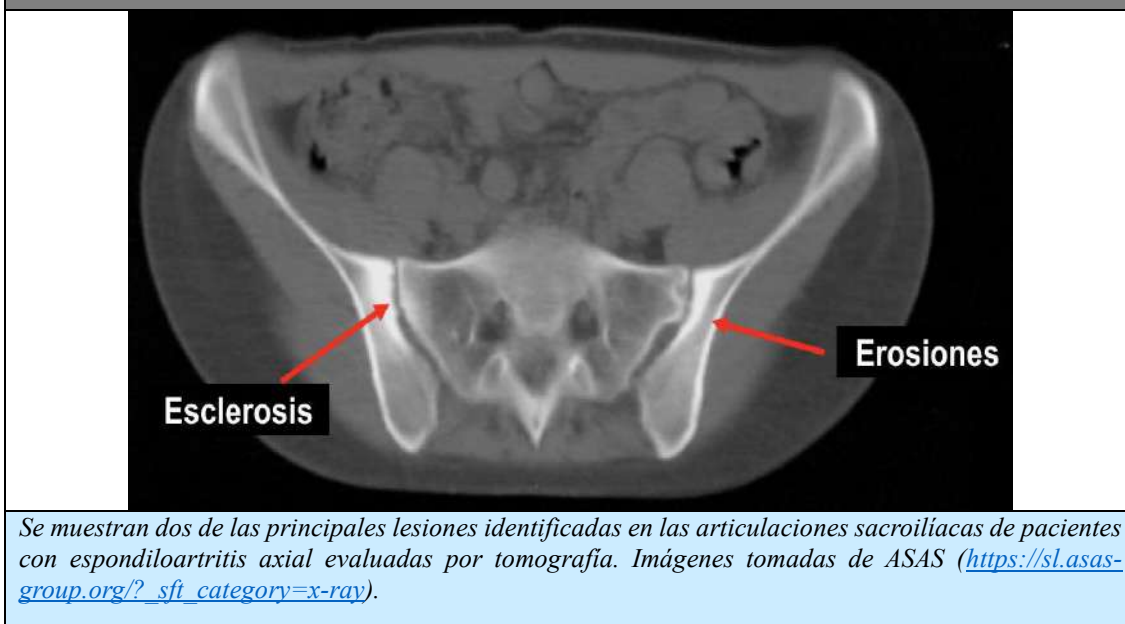
Columna vertebral

La TC permite identificar lesiones osteorresortivas, incluyendo erosiones y pérdida de la densidad ósea, así como también aquellas osteoproliferativas, esclerosis, sindesmofitos y anquilosis. Además, posibilita evaluar toda la columna vertebral, incluyendo la región dorsal, la cual tradicionalmente no se incluye dentro de la valoración radiográfica por la superposición de imágenes y el pequeño espacio discal que impiden la correcta visualización de las lesiones⁵¹. La exploración de la región dorsal mediante TC permitió establecer que en pacientes con EspAax predomina el desarrollo de sindesmofitos y puentes óseos en este sector al compararlo con la columna lumbar⁶³. Además, la progresión de daño estructural en el transcurso de 2 años fue mayor en la mitad inferior de la columna torácica^{61,64}.

Otro punto interesante es que la TC facilita establecer la exacta posición de los sindesmofitos sobre el anillo de la placa vertebral. Algunos estudios mencionaron que la distribución de los mismos es heterogénea a lo largo de la columna vertebral, lo que podría explicarse por el estrés mecánico diferente al cual están sometidas las diferentes regiones^{61,65}.

Por último, cabe destacar la posibilidad de estudiar a las articulaciones interapofisarias con mayor precisión. Se ha observado que cerca del 50% de los pacientes con EA establecida de una cohorte estadounidense presentaba fusión de al menos una articulación interapofisaria en la región dorsal baja y/o lumbar y que, además, los sindesmofitos y los puentes óseos estaban presentes mayormente en los niveles vertebrales sin esta alteración, lo que sugiere que los sindesmofitos se desarrollan con mayor frecuencia primero⁶⁶.

Figura 4: Lesiones tomográficas en articulaciones sacroilíacas.



Aplicación de las imágenes tomográficas

Articulaciones sacroilíacas

El diagnóstico de EspAax se confirma mediante la identificación de sacroilitis. Con este fin, en primera instancia, se recomienda realizar una radiografía panorámica de pelvis para detectar cambios crónicos. Sin embargo, debido a las limitaciones de este método y las características anatómicas de las articulaciones SI previamente mencionadas, no siempre es posible arribar al diagnóstico. La TC de baja dosis resuelve todos estos inconvenientes exponiendo al paciente a una radiación comparable. La misma es muy específica (93-100%) para EspAax, con una buena sensibilidad global de 77-86%, algo menor para EspAax-nr (44%). Asimismo, la fiabilidad para la interpretación de la TC de baja dosis es muy superior a la radiografía, con una concordancia mayor ($k=0,62$ vs. $0,33$)^{52,67,68}.

Sin embargo, dado que la resonancia magnética permite evaluar de manera simultánea cambios crónicos e inflamatorios, es de elección para el estudio y clasificación de pacientes con sospecha de EspAax^{6,10}. Incluso la secuencia T1 presentó mayor sensibilidad que la radiografía para la detección de lesiones óseas, particularmente erosiones y cambios del espacio articular⁵⁵. Por esta razón, la TC de baja dosis sería útil en los casos en los que la resonancia magnética no está disponible o su uso está contraindicado o cuando los hallazgos en radiografía y resonancia no son concluyentes⁵².

Columna vertebral

Si bien el daño estructural espinal no se utiliza para el diagnóstico y clasificación de los pacientes con EspAax, la detección y progresión del mismo cumple un rol pronóstico importante y es uno de los desenlaces principales que mide el impacto de las terapias biológicas sobre la enfermedad. Recientemente se ha desarrollado un índice para medir el daño estructural tomográfico, el *CT Syndesmophyte Score* (CTSS), el cual valora desde la mitad inferior de C2 hasta la mitad superior de S1, es decir 23 unidades discovertebrales (mSASSS que evalúa 12 unidades). Asimismo, para identificar la presencia de sindesmofitos cada unidad es subdividida en 8 cuadrantes y cada uno de estos se clasifica de la siguiente manera: 0= sin sindesmofito; 1= presencia de sindesmofito que no alcanza el 50% del espacio intervertebral discal; 2= presencia de sindesmofito que cruza el 50% del espacio intervertebral discal; 3= el sindesmofito crea un puente sobre el espacio intervertebral discal. El índice total alcanza un rango de 0 a 552 puntos⁶¹. El mismo demostró buena validez de constructo⁶⁹.

En comparación con el mSASSS, CTSS permitió detectar tres veces más pacientes que desarrollaron nuevos sindesmofitos o presentaron crecimiento de lesiones preexistentes en un período de dos años. Además, de Bruin et al. demostraron que la columna torácica contribuye con aproximadamente el 60 % de la puntuación

total de CTSS y el 65% del cambio en la puntuación en su cohorte^{61,64}. Si bien la TC trajo grandes beneficios en la evaluación de la columna vertebral de los pacientes con EspAax, esta técnica es relativamente nueva y actualmente se desconocen varios aspectos de la misma y su accesibilidad limita su aplicación en la práctica diaria.

Además, la TC es útil en el diagnóstico de complicaciones de la enfermedad tardía como espondilodiscitis o fractura espinal cuando los pacientes son incapaces de tolerar la resonancia magnética debido al dolor o la deformidad de la columna¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lories RJ, Schett G. Pathophysiology of new bone formation and ankylosis in spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):555-67
2. Ronneberger M, Schett G. Pathophysiology of spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(5):416-20.
3. Schett G. Bone formation versus bone resorption in ankylosing spondylitis. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649:114-21.
4. Baraliakos X. Imaging in Axial Spondyloarthritis. *IMAJ*. 2017;19(11):712-718.
5. Gracey E, Burssens A, Cambré I, Schett G, Lories R, McInnes IB, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):193-207.
6. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1327-39.
7. Aouad K, Maksymowych WP, Baraliakos X, Ziade N. Update of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(6):101628.
8. Guías argentinas de práctica clínica, diagnóstico, evaluación y tratamiento en pacientes con Artritis Psoriásica. *Rev Arg Reumatol*. 2019;30 (Supl.):46-62.
9. Chang CH, Ma KS, Wei JC. Imaging modalities for the diagnosis of axial spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2023;26(5):819-822.
10. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
11. Kiapour A, Joukar A, Elgafy H, Erbulut DU, Agarwal AK, Goel VK. Biomechanics of the sacroiliac joint: anatomy, function, biomechanics, sexual dimorphism, and causes of pain. *Int J Spine Surg*. 2020;14(Suppl 1):3-13.
12. Ziegeler K, Hermann KGA, Diekhoff T. Anatomical joint form variation in sacroiliac joint disease: current concepts and new perspectives. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(8):60.
13. Tuite MJ. Sacroiliac joint imaging. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2008;12(1):72-82.
14. Ostergaard M, Lambert RG. Imaging in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(4):301-11.
15. Sudol-Szopinska I, Urbanik A. Diagnostic imaging of sacroiliac joints and the spine in the course of spondyloarthropathies. *Pol J Radiol*. 2013;78(2):43-9.
16. Hermann KG, Althoff CE, Schneider U, Zühlendorf S, Lembcke A, Hamm B, et al. Spinal changes in patients with spondyloarthritis: comparison of MR imaging and radiographic appearances. *Radiographics*. 2005;25(3):559-69; discussion 569-70.
17. Braun J, Baraliakos X, Golder W, K Hermann, J Listing, J Brandt, et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9):1046-55
18. Bennett P, Burch T. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam, The Netherlands: Excerpta Medica Foundation, 1968:456-7.
19. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
20. 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):519-25.

CONCLUSIONES

La TC permite evaluar de manera precisa las articulaciones SI y la columna vertebral en toda su extensión. Dado que no permite la identificación de cambios inflamatorios, en la actualidad su uso se reserva para casos en los que la radiografía no arroja resultados concluyentes y la resonancia magnética no está disponible o está contraindicada o tampoco permite arribar al diagnóstico.

21. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). *Br J Rheumatol*. 1996;35(4):373-6.
22. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(1):127-9.
23. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Development of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation: addition of the thoracic spine improves sensitivity to change. *Arthritis Rheum*. 2009;61(6):764-71.
24. Baraliakos X, Braun J. Imaging scoring methods in axial spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(4):663-678.
25. Ramiro S, van Tubergen A, Stolwijk C, Landewé R, van de Bosch F, Dougados M, et al. Scoring radiographic progression in ankylosing spondylitis: should we use the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) or the Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score (RASSS)? *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R14.
26. Wanders AJ, Landewé RB, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum*. 2004;50(8):2622-32.
27. 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):125-32.
28. Kennedy LG, Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Garrett SL, Calin A. Ankylosing spondylitis: the correlation between a new metrology score and radiology. *Br J Rheumatol*. 1995;34(8):767-70.
29. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum*. 1998;41(12):2263-70.
30. Ulusoy H, Kaya A, Kamanli A, Akgol G, Ozgocmen S. Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis: a comparison of the reliability of available methods. *Acta Reumatol Port*. 2010;35(2):170-5.
31. Castrejón Fernández I, Sanz Sanz J. Radiografía convencional: BASRI total y SASSS [Conventional Radiology: Total BASRI and SASSS]. *Reumatol Clin*. 2010;6 Suppl 1:33-6.
32. 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):361-8.
33. Khmelinskii N, Regel A, Baraliakos X. The role of imaging in diagnosing axial spondyloarthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:106.
34. Braun J, Baraliakos X, Buehring B, Fruth M, Kiltz U. Differential diagnosis of axial spondyloarthritis - axSpA mimics. *Z Rheumatol*. 2019;78(1):31-42.
35. Parperis K, Psarelis S, Nikiphorou E. Osteitis condensans ilii: current knowledge and diagnostic approach. *Rheumatol Int*. 2020;40(7):1013-1019.
36. Le HV, Wick JB, Van BW, Klineberg EO. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the spine: pathophysiology, diagnosis, and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2021;29(24):1044-1051.
37. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Scarpa R, et al. The radiological assessment of axial involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2012;89:54-6.
38. Swagerty DL Jr, Hellinger D. Radiographic assessment of osteoarthritis. *Am Fam Physician*. 2001;64(2):279-86.
39. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, van der Heijde D, Dougados M, van den Bosch F, et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):52-9.
40. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Haibel H, Brandt J, Sieper J, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):910-5.
41. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis evidence for major individual variations in a large proportion of patients. *J Rheumatol*. 2009;36(5):997-1002.
42. Maksymowych WP, Landewé R, Conner-Spady B, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):1846-53.
43. van Tubergen A, Ramiro S, van der Heijde D, Dougados M, Mielants H, Landewé R. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):518-23.
44. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1388-98.
45. Huerta-Sil G, Casasola-Vargas JC, Londoño JD, Rivas-Ruiz R, Chávez J, Pacheco-Tena C, et al. Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(5):642-6.
46. Machado P, Landewé R, Braun J, Hermann KG, Baraliakos X, Baker D, et al. A stratified model for health outcomes in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1758-64.

47. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). *Br J Rheumatol.* 1996;35(4):373-6.
48. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis* 2017(6);76:1070-77.
49. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65(10):2645-54.
50. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014 (4);73:710-5.
51. Tan S, Ward MM. Computed tomography in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(4):334-339.
52. Lambert RGW, Hermann KGA, Diekhoff T. Low-dose computed tomography for axial spondyloarthritis: update on use and limitations. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(4):326-332.
53. Marques ML, da Silva NP, van der Heijde D, Reijnierse M, Baraliakos X, Braun J, et al. Hounsfield Units measured in low dose CT reliably assess vertebral trabecular bone density changes over two years in axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;58:152144.
54. Marques ML, Pereira da Silva N, van der Heijde D, Reijnierse M, Baraliakos X, Braun J, et al. Low-dose CT hounsfield units: a reliable methodology for assessing vertebral bone density in radiographic axial spondyloarthritis. *RMD Open.* 2022;8(2):e002149.
55. Diekhoff T, Hermann KG, Greese J, Schwenke C, Poddubnyy D, Hamm B, et al. Comparison of MRI with radiography for detecting structural lesions of the sacroiliac joint using CT as standard of reference: results from the SIMACT study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1502-1508.
56. Carotti M, Benfaremo D, Di Carlo M, Ceccarelli L, Luchetti MM, Piccinni P, et al. Dual-energy computed tomography for the detection of sacroiliac joints bone marrow oedema in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(6):1316-1323.
57. Deppe D, Ziegeler K, Hermann KGA, Proft F, Poddubnyy D, Radny F, et al. Dual-Energy-CT for osteitis and fat lesions in axial spondyloarthritis. How feasible is low-dose scanning? *Diagnostics (Basel).* 2023;13(4):776.
58. Puhakka KB, Jurik AG, Egund N, Schiottz-Christensen B, Stengaard-Pedersen K, van Overeem Hansen G, et al. Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Assessment of abnormalities by MR in comparison with radiography and CT. *Acta Radiol.* 2003;44(2):218-29.
59. Carrera GF, Foley WD, Kozin F, Ryan L, Lawson TL. CT of sacroiliitis. *AJR Am J Roentgenol.* 1981;136(1):41-6.
60. Hermann KGA, Ziegeler K, Kreutzinger V, Poddubnyy D, Proft F, Deppe D, et al. What amount of structural damage defines sacroiliitis: a CT study. *RMD Open.* 2022;8(1):e001939.
61. de Bruin F, de Koning A, van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, Ramiro S, et al. Development of the CT Syndesmophyte Score (CTSS) in patients with ankylosing spondylitis: data from the SIAS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):371-377.
62. Eshed I, Diekhoff T, Hermann KGA. Is it time to move on from pelvic radiography as the first-line imaging modality for suspected sacroiliitis? *Curr Opin Rheumatol.* 2023;35(4):219-225.
63. Tan S, Yao L, Ward MM. Thoracic syndesmophytes commonly occur in the absence of lumbar syndesmophytes in ankylosing spondylitis. A computed tomography study. *J Rheumatol.* 2017;44(12):1828-1832.
64. de Koning A, de Bruin F, van den Berg R, Ramiro S, Baraliakos X, Braun J, et al. Low-dose CT detects more progression of bone formation in comparison to conventional radiography in patients with ankylosing spondylitis: results from the SIAS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):293-299.
65. Tan S, Dasgupta A, Yao J, Flynn JA, Yao L, Ward MM. Spatial distribution of syndesmophytes along the vertebral rim in ankylosing spondylitis: preferential involvement of the posterolateral rim. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(11):1951-1957.
66. Tan S, Yao J, Flynn JA, Yao L, Ward MM. Zygapophyseal joint fusion in ankylosing spondylitis assessed by computed tomography. Associations with syndesmophytes and spinal motion. *J Rheumatol.* 2017;44(7):1004-1010.
67. Ye L, Liu Y, Xiao Q, Dong L, Wen C, Zhang Z, et al. MRI compared with low-dose CT scanning in the diagnosis of axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(4):1295-1303.
68. Geijer M, Gadeholt Göthlin G, Göthlin JH. The validity of the New York radiological grading criteria in diagnosing sacroiliitis by computed tomography. *Acta Radiol.* 2009;50(6):664-73.
69. Stal R, Ramiro S, Baraliakos X, Braun J, Reijnierse M, van den Berg R, van der Heijde D, van Gaalen FA. Good construct validity of the CT Syndesmophyte Score (CTSS) in patients with radiographic axial spondyloarthritis. *RMD Open.* 2023;9(1):e002959.

CAPÍTULO 10: Resonancia magnética en espondiloartritis axial 1: técnica, lesiones elementales y diagnósticos diferenciales

CHAPTER 10: Magnetic resonance imaging in axial spondyloarthritis 1: technique, basic lesions and differential diagnoses

Josefina Marín¹, Gabriel Aguilar²

¹ Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Centro Rossi, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: espondiloartritis axial; resonancia magnética; diagnósticos diferenciales.

Key words: axial spondyloarthritis; magnetic resonance; differential diagnoses.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (89-103)

INTRODUCCIÓN

En la actualidad existen distintas técnicas de imágenes que se utilizan tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la espondiloartritis (EspA). La radiografía convencional como la ecografía musculoesquelética y la resonancia magnética (RM) tienen múltiples utilidades, aunque también presentan limitaciones que deben tenerse en cuenta en la práctica clínica. La RM a diferencia de la radiografía convencional permite hacer un diagnóstico temprano¹.

La RM es una técnica con alta resolución para valorar las distintas estructuras anatómicas. Nos permite evaluar el compromiso de esta enfermedad a nivel periférico como a nivel del esqueleto axial, y con el uso de distintas secuencias se pueden identificar tanto lesiones debidas a actividad de la enfermedad como lesiones secundarias a daños estructurales. Ambas lesiones, tanto las inflamatorias como las estructurales, se observan en forma más precoz en la RM que en la radiografía convencional²⁻³.

En 2019 las definiciones de las lesiones elementales fueron revisadas por *Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) MRI Group*. Se incluyeron varias definiciones nuevas tanto para lesiones inflamatorias como estructurales. Estas

definiciones fueron validadas en un ejercicio multilector utilizando 278 escaneos⁴. ASAS enfatiza la importancia de la interpretación contextual de las lesiones activas y estructurales para mejorar la interpretación de las mismas⁵.

A continuación, se describen las definiciones propuestas por el grupo ASAS para las lesiones de actividad y para las lesiones estructurales.

Descripción de la técnica

Las secuencias que se utilizan en RM son T1 y STIR. La secuencia T1 es la secuencia anatómica por excelencia y nos permite identificar las distintas estructuras. En esta secuencia la grasa es blanca y el líquido se ve negro. Según la proporción de grasa y agua que la estructura anatómica presente, es con la distinta tonalidad de gris con la cual se verá dicha estructura.

La secuencia STIR es una secuencia con poca resolución imagenológica. El líquido se ve blanco y la grasa está suprimida (negra) con lo que se produce un realce de las estructuras con alto contenido de agua. De esta manera se pone en evidencia, sin requerir el uso de contraste, la presencia de fenómenos inflamatorios.

Otra secuencia que se utiliza es la secuencia T2, donde el líquido se ve blanco y la grasa se ve gris claro, por lo que no es tan fácil identificar procesos inflamatorios comparándola con la secuencia STIR.

El uso de gadolinio permite resaltar aquellas estructuras con aumento de la vascularización como sucede en los procesos inflamatorios. Si bien es más sensible que la secuencia STIR, genera un aumento de los costos del estudio, del tiempo del mismo y aumenta el riesgo de fibrosis retroperitoneal con la cual es limitado su uso en aquellos pacientes con insuficiencia renal. En la actualidad se deja relegada la RM con gadolinio para la evaluación del compromiso periférico, ya que permite apreciar mejor la membrana sinovial y prácticamente no se utiliza para evaluar el compromiso de estructuras axiales, pero no tiene beneficios diagnósticos en el estudio de EspAax.

Principios generales

- Al interpretar estudios médicos de las articulaciones sacroilíacas en EspA con fines de diagnóstico o clasificación, todas las imágenes disponibles para esa modalidad deben revisarse al mismo tiempo, ya que las diferentes orientaciones o secuencias de corte pueden proporcionar información adicional que es importante para la correcta interpretación de los resultados. Las imágenes de RM que ilustran diferentes características de la sacroileitis compatible con (o altamente sugerentes de EspA), como enfermedad activa y daño estructural, deben revisarse e interpretarse simultáneamente en el contexto de todos los hallazgos.

- Muchos artefactos pueden ocurrir en la RM de las articulaciones sacroilíacas. Cuando se ve una lesión de significado incierto en una orientación, la lesión debe verificarse en una segunda orientación. Esto es importante para los estudios de imágenes utilizados para el diagnóstico o la clasificación.

- La(s) lesión(es) en las articulaciones sacroilíacas deben estar claramente presentes, ubicadas en una ubicación anatómica típica y su apariencia debe ser altamente sugestiva de EspA. La presencia de cualquier pequeña lesión solitaria debe interpretarse con precaución. Es raro que una lesión esté “claramente presente” si es pequeña y solitaria. Se espera que las lesiones relevantes sean múltiples o se vean en múltiples imágenes (cortes, secuencias, orientación). Si una lesión

parece estar presente, pero es difícil determinar si la lesión es “altamente sugestiva de EspA”, entonces la decisión puede ser influenciada por la presencia de otras lesiones concomitantes⁵.

- La interpretación de una RM de las articulaciones sacroilíacas debe realizarse de manera objetiva. En el marco de la investigación, la interpretación generalmente se realiza en ausencia de datos del paciente. Pero el médico debe interpretar el informe de RM en el contexto total de la información demográfica, clínica y de laboratorio del paciente, y aunque la RM de las articulaciones sacroilíacas puede reportarse como sugestiva de EspA, la decisión final aún puede ser que el paciente no tenga EspA. Otras condiciones en las articulaciones sacroilíacas como fractura, osteoartritis, sepsis, trauma, neoplasias y los artefactos pueden parecerse a las lesiones observadas en la RM en pacientes con EspA, sobre este tema nos explayaremos más adelante.

Las principales lesiones inflamatorias que se identifican por RM a nivel de las articulaciones sacroilíacas son: edema óseo u osteítis, entesitis, realce del espacio articular con contraste (*joint space enhancement*), capsulitis, edema óseo a nivel de una erosión, líquido a nivel del espacio articular (*joint space fluid*).

Las lesiones inflamatorias (osteítis, entesitis) se visualizan con las secuencias STIR o T1 con gadolinio, mientras que las lesiones estructurales (infiltración grasa, erosiones óseas, proliferación y anquilosis) se identifican en la secuencia T1.

Edema óseo u osteítis

La evidencia de inflamación de la médula ósea por RM se observa como una señal hiperintensa en las secuencias fluidosensibles. Las características requeridas para la definición de sacroileitis activa en la resonancia magnética son las siguientes:

- Se representa como una señal hiperintensa en las imágenes STIR y, por lo general, como una señal hipointensa en las imágenes T1.

- Señal hiperintensa en imágenes saturadas de grasa, ponderadas en T1 y realzadas con contraste (T1 post-Gd) refleja una mayor vascularización (osteítis). La señal de la médula ósea interforaminal sacra forma la referencia para la asignación de la señal normal en el hueso.

- La inflamación debe estar claramente presente y localizada en un área anatómica típica (hueso subcondral).

- La apariencia de la resonancia magnética debe ser altamente sugestiva de EspA.

Capsulitis

La definición fue revisada de la descripción original para aclarar su ubicación. Aumento de señal en STIR y/o T1FS post-Gd, que se observa en el perímetro de la articulación (anterior o posterior en imágenes axiales, craneal o caudal en imágenes semicoronales).

Realce del espacio articular con contraste (Joint space enhancement)

Esta es una nueva definición para reemplazar la definición de lesión original llamada "sinovitis" y se aplica solo cuando se coloca contraste. Se define como aumento de la señal con contraste en el espacio articular en la porción cartilaginosa.

Edema óseo a nivel de una erosión

Esta es una nueva definición que describe la inflamación dentro de una erosión.

Entesitis

Señal aumentada en la médula ósea y/o tejido blando en STIR y/o T1FS post-Gd en sitios donde los ligamentos y los tendones se unen al hueso, pero sin incluir los ligamentos interóseos de la articulación sacroilíaca. Esta definición fue revisada de la definición original. Se excluyeron los tejidos blandos interóseos en la porción ligamentaria de la articulación sacroilíaca porque esto podría ser difícil de distinguir de señal vascular.

Líquido a nivel del espacio articular (joint space fluid)

Señal brillante en el espacio articular en imágenes STIR equivalente al líquido cefalorraquídeo. Esta es una nueva definición. Las principales lesiones estructurales que se identifican por RMN a nivel del esqueleto axial son: erosiones, esclerosis, anquilosis, reemplazo graso, reemplazo graso a nivel de una erosión (*backfill*), brote óseo.

Erosión

Un defecto en el hueso subcondral asociado con la pérdida de espesor total de la apariencia oscura de la corteza subcondral en su ubicación esperada, con pérdida de señal en una secuencia T1W sin supresión de grasa. Esta definición fue revisada para incluir no

solo una brecha en el hueso cortical, sino también la pérdida de la matriz de médula adyacente. El defecto puede ser pequeño (erosión discreta) o grande (múltiples erosiones confluentes a lo largo de la ilíaca y/o hueso sacro) que provoca un pseudo ensanchamiento de la articulación.

Reemplazo graso

Señal brillante vista en una secuencia sin supresión de grasa T1W que es más brillante que médula ósea normal, que cumple los siguientes requisitos: a) homogéneamente brillante; b) situado en una zona anatómica típica (hueso subcondral); c) bien definido a lo largo de su borde no articular con médula ósea normal.

Reemplazo graso en una erosión (backfill)

Señal brillante en una secuencia ponderada en T1 en una ubicación típica para una erosión o erosiones confluentes, con intensidad de señal superior a la médula ósea normal, que cumpla los siguientes requisitos: a) asociado con la pérdida completa de la apariencia oscura de la corteza subcondral en su ubicación esperada; b) claramente delimitado de la médula ósea adyacente por una banda irregular de señal oscura que refleja esclerosis en el borde. Esta es una definición nueva y se consideró necesaria para definir una lesión estructural que puede desarrollarse después de la resolución de la inflamación en una cavidad de erosión.

Esclerosis

Señal muy baja en todas las secuencias ubicadas en un área anatómica típica (hueso subcondral).

Anquilosis

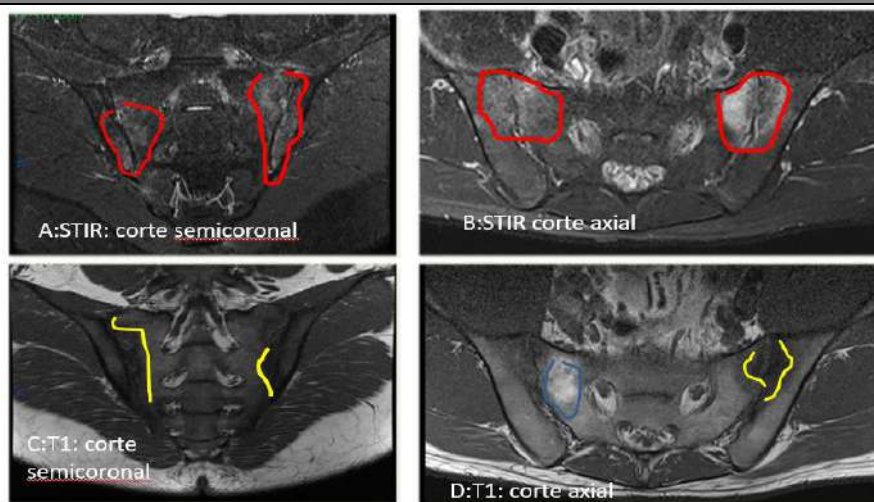
Se consideró necesaria una nueva definición para indicar claramente que la anquilosis está presente cuando hay continuidad de señal brillante de la médula ósea a través del espacio articular. Se asocia con la pérdida de espesor total de la apariencia oscura de la corteza subcondral en ambos lados de la articulación.

Brote óseo

Es una nueva definición para describir la formación de hueso nuevo en la articulación sacroilíaca que no ha puentado la cavidad articular. Se asocia con la pérdida de espesor total de la apariencia oscura del borde articular en el lado correspondiente de la articulación, en su ubicación esperada.

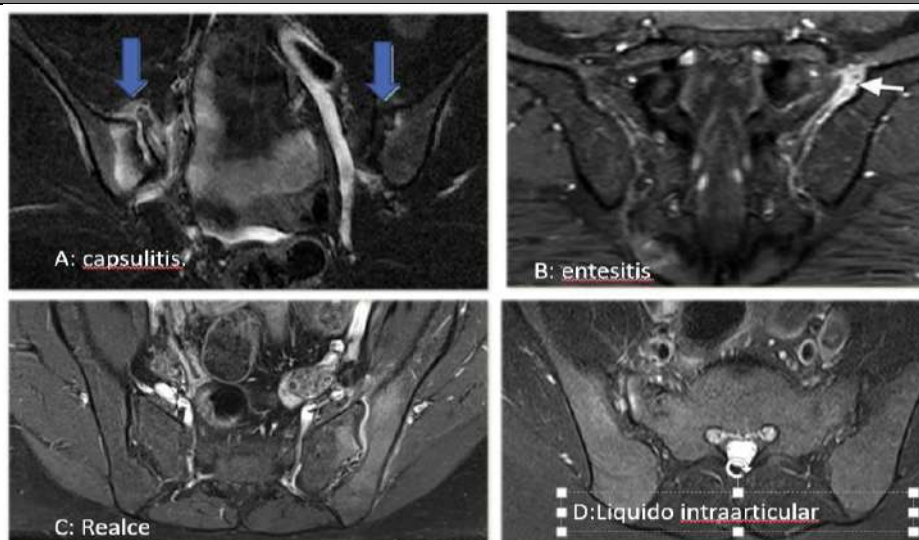
Atlas de imágenes

Figura 1



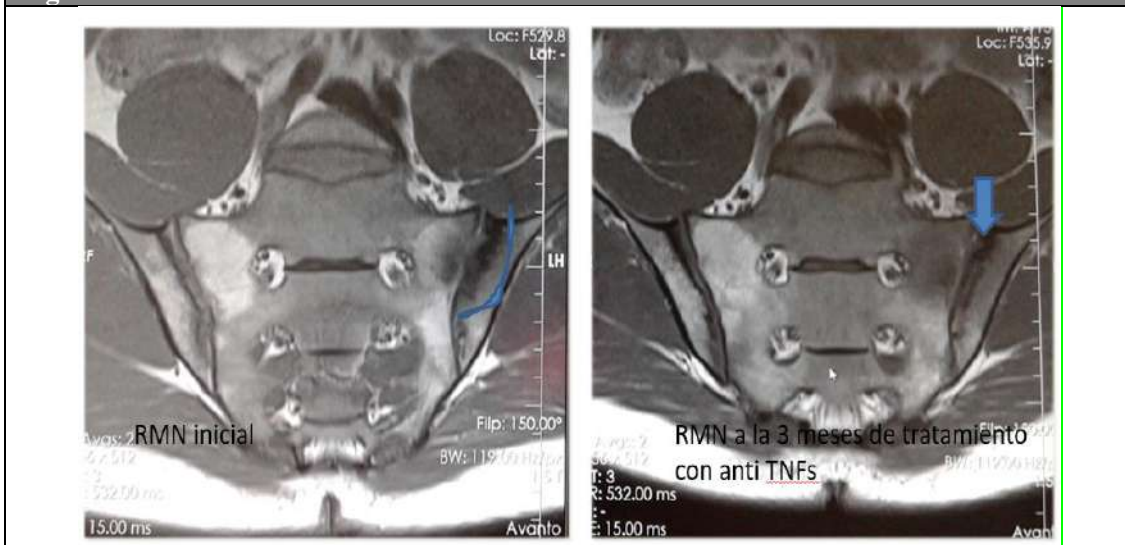
Las imágenes A y B corresponden a secuencia STIR corte semicoronal y axial respectivamente. Se encuentra demarcado con rojo la presencia de lesiones hiperintensas compatibles con edema óseo. El mismo está pegado a la articulación, es homogéneo y se extiende desde el borde articular hacia el hueso con una intensidad pareja. Afecta ambos huesos (sacro e iliaco) de forma bilateral. Las imágenes C y D corresponden a cortes en secuencia T1, semicoronal y axial correspondientemente. En amarillo se encuentra demarcado la pérdida del borde articular que corresponde a una erosión, y en azul se encuentra demarcada la imagen hiperintensa a nivel del sacro que corresponde a reemplazo. Imágenes: gentiliza Dra. Josefina Marin.

Figura 2



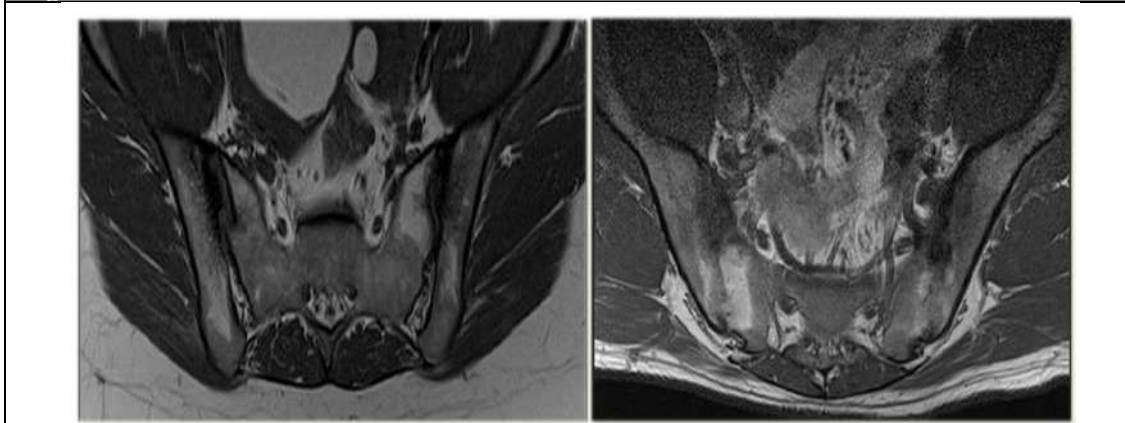
Las imágenes A, B, C y D corresponden a cortes en secuencia fluido sensibles. A) TIFS post-Gd corte semicoronal evidencia (marcado con una flecha azul) distensión de la cápsula articular a nivel del perímetro anterior y superior de la articulación y corresponde a capsulitis. B) secuencia STIR corte semicoronal posterior donde se identifica con flecha blanca edema a nivel de la entesis (entesisitis). C) TIFS post-Gd corte axial donde se evidencia realce a nivel intraarticular de la articulación sacroiliaca izquierda. D) Es un corte axial en secuencia STIR (sin contraste) donde también se pone de manifiesto imagen hiperintensa dentro del espacio articular y corresponde a líquido o flujo intraarticular. Todas estas lesiones son infrecuentes que se encuentren sin la presencia de edema óseo en un paciente con EspA. Las mismas se encuentran el menos del 13% de los pacientes con EspA⁴. Imágenes: gentiliza Dra. Josefina Marin.

Figura 3



Las siguientes imágenes corresponden a cortes semicoronales en secuencia T1 de un mismo paciente. La imagen de la izquierda es de antes del inicio del tratamiento con TNFi y la de la derecha 3 meses posterior al inicio del mismo. Con línea azul está marcada una erosión sobre el hueso iliaco, que 3 meses después del tratamiento se puede ver en la imagen de la derecha como esa erosión que fue rellenada con un material hiperintenso para la secuencia T1, pero no tan intenso como el reemplazo grasa que se puede evidenciar en la articulación sacroiliaca contralateral. Lo señalado con una flecha azul se denomina reemplazo grasa en una erosión (Backfill), y tiene que cumplir con las características que fueron descriptas más arriba en el texto. Imágenes: gentiliza Dra. Josefina Marin.

Figura 4



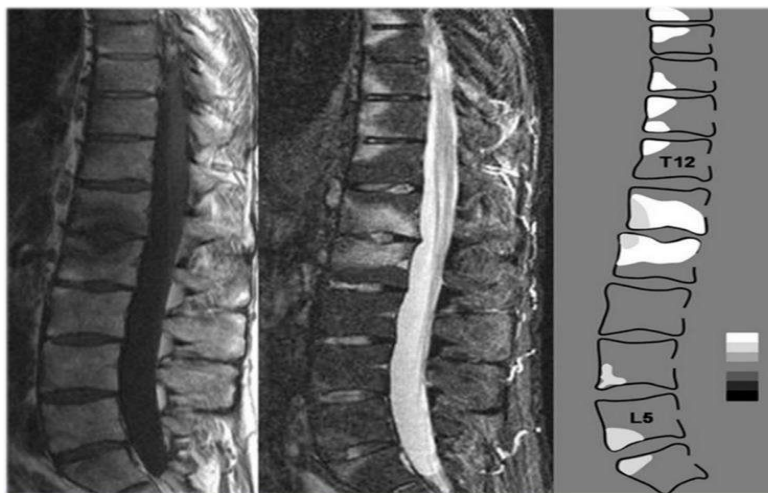
Las siguientes imágenes corresponden a cortes axiales en secuencia T1. Ambas muestran cambios estructurales ya descriptos anteriormente. Se destaca la presencia de lesiones hiperintensas correspondientes a reemplazo grasa, pérdida de la cortical ósea correspondiente a erosiones y presencia de puentes óseos y anquilosis en la imagen de la derecha. Se puede ver cómo se pierde la luz o espacio articular, y la fusión del mismo. En la articulación sacroiliaca derecha, este puente está formado por una lesión grasa o reemplazo grasa, mientras que en la articulación sacroiliaca izquierda si bien hay material grasa también se evidencia tejido sacroiliaco normal. Imágenes: gentiliza Dra. Josefina Marin

Las principales lesiones inflamatorias y estructurales que se identifican por RM a nivel del esqueleto axial son: edema óseo u osteítis, entesitis, infiltración grasa, erosiones óseas, proliferación ósea y anquilosis. Estas lesiones comparten las características y descripciones

antes mencionadas para las articulaciones sacroiliacas. Si bien no forman parte de los criterios de clasificación para EspA, su presencia nos ayuda al diagnóstico de EspA. Recordar siempre solicitar cortes laterales ampliados para evaluar estructuras posteriores.

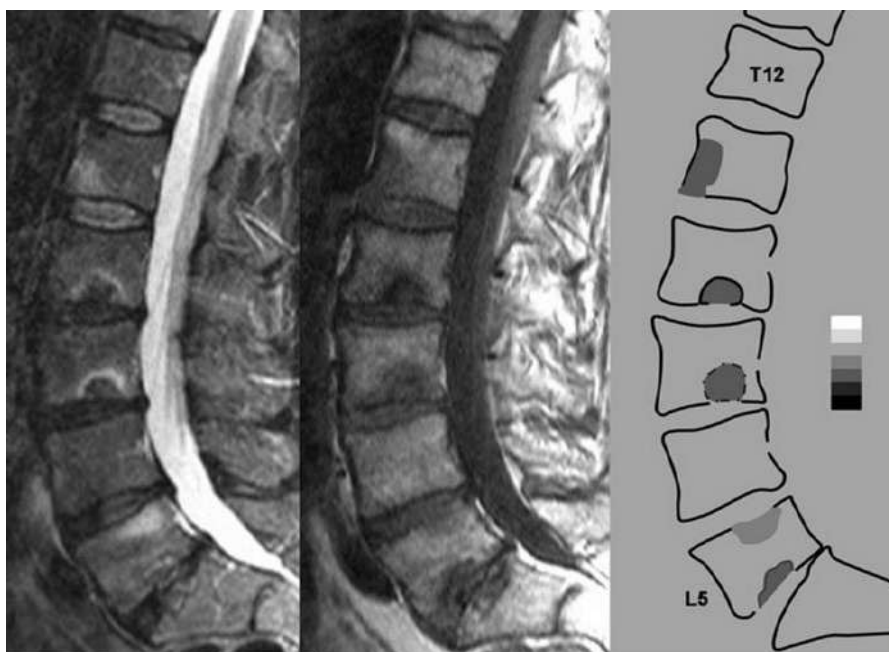
El 87% de los pacientes con EspA tienen por lo menos compromiso de 1 elemento posterior. La columna torácica es la más comprometida a nivel de las apófisis transversas⁶.

Figura 5



La imagen de la izquierda corresponde a secuencia T1 donde se evidencian esquinas hiperintensas, tanto anteriores como posteriores, que corresponden a reemplazo de grasa. La imagen de la derecha corresponde a secuencia STIR donde se observan varias esquinas anteriores y algunas posteriores con edema óseo (espondilitis) y la presencia de edema de dos vértebras contiguas y edema en el disco que las une (espondilodiscitis: lesión de Anderson). Imagen tomada de: Lambert et al. J Rheumatol 2009⁶.

Figura 6



La imagen de la izquierda corresponde a secuencia STIR y la de la derecha secuencia T1. El esquema se encuentra graficado donde se evidencian las erosiones tanto en las esquinas como en los platillos disciales. Imagen tomada de: Lambert et al. J Rheumatol 2009⁶.

Figura 7



Los puentes óseos son difíciles de evidenciar en la RM debido a que los mismos se ven de color negro en todas las secuencias al igual que los ligamentos, por lo que la radiografía simple sigue siendo la mejor técnica de evaluación. Imágenes: gentileza Dra. Josefina Marin.

Diagnósticos diferenciales de las espondiloartritis

La identificación del edema óseo en la RM de columna vertebral o de ambas articulaciones sacroilíacas es relativamente sencilla gracias a las secuencias fluido sensible (STIR, T2 con *fat sat* o DP con *fat sat*). El edema se visualiza fácilmente gracias al alto contraste de estas secuencias donde el aumento del contenido de agua se visualiza hiperintenso (brillante) con respecto al fondo oscuro hipointenso dado por la saturación de la grasa. Este alto contraste permite diferenciar fácilmente aquellas regiones donde hay edema en el hueso o partes blandas adyacentes. Sin embargo, la caracterización (determinar el origen) del edema es algo mucho más complicado. No siempre el edema se asocia a un proceso inflamatorio dado por espondilitis o sacroilitis por una espondiloartritis. Hay muchos diagnósticos diferenciales que pueden también asociarse a edema óseo y no están vinculados a patología reumatológica. De la misma manera la valoración de la esclerosis, formación ósea reactiva marginal, metaplasia grasa o irregularidades osteocondrales entre otras, no

siempre están asociados a patología reumatológica.

En definitiva, la identificación del edema o de las alteraciones estructurales es mucho más sencilla que la caracterización etiológica de los hallazgos observados. Es allí donde las características de las imágenes, el contexto clínico y principalmente la experiencia ante la lectura de la imagen facilitan la realización de un diagnóstico principal y de diagnósticos diferenciales.

A continuación, realizaremos una breve revisión de los principales diagnósticos diferenciales que hay que tener en cuenta ante la presencia de edema óseo y alteraciones estructurales en columna y articulaciones sacroilíacas.

Diagnósticos diferenciales en la columna vertebral

En los estudios de imágenes la mayoría de los pacientes presenta hallazgos degenerativos. Otros, en menor proporción, presentan hallazgos de características inflamatorias, neoplásicas, metabólicas e infecciosas entre otras.

Patología degenerativa en la columna vertebral

La degeneración discal se caracteriza por disminución de la señal T2 del núcleo pulposos con pérdida de la diferenciación entre el mismo y el anillo fibroso, pérdida de altura del disco y abombamientos discales. Puede haber fibrosis, calcificación discal, fenómenos de vacío o gas intradiscal y/o acumulación del líquido en el interior del disco.

Las hernias intraesponjosas de Schmorl consisten en el desplazamiento del núcleo pulposos en dirección craneal o caudal hacia el hueso subcondral de la placa terminal de la vértebra. La mayoría se produce en el tercio medio y posterior de los cuerpos vertebrales, fundamentalmente en el segmento comprendido entre D7 y L2. Pueden asociar a esclerosis ósea adyacente. Las hernias agudas pueden presentar edema óseo y realce periférico tras la administración de contraste intravenoso. Deben diferenciarse de erosiones centrales en los platillos vertebrales.

La degeneración discal y la rotura de la placa terminal conducen a cambios en la señal de la médula ósea del hueso subyacente a los

platillos vertebrales, conocidos como cambios Modic. Existen tres tipos y pueden encontrarse aislados o en combinación: tipo I, con edema e inflamación, tipo II con degeneración grasa y tipo III con esclerosis. La RM demostrará estos cambios en la combinación de las diferentes secuencias.

Existe formación de hueso reactivo marginal (osteofitos) por los cambios hipertróficos en los bordes de los cuerpos vertebrales producidos por el estrés mecánico en dicha localización y por la tracción crónica en lugares de fijación de las fibras de Sharpey. Estos muestran por lo general una orientación horizontal, lo que ayuda a distinguirlos de los sindesmofitos de las espondiloartritis, que están principalmente orientados verticalmente.

Puede haber cambios degenerativos sinoviales en las articulaciones facetarias con osteofitos, hipertrofia de las facetas, estrechamiento del espacio articular, hipertrofia sinovial, esclerosis, erosiones, formación de quistes y edema óseo en los elementos posteriores, así como en los tejidos blandos adyacentes.

Figura 8



Varón de 63 años con espondilosis y discopatías. Discreta desalineación de cuerpos vertebrales con deshidratación y reducción de la altura de discos intervertebrales de causa degenerativa. Protrusiones discuales. Artrosis interapofisaria. Osteofitosis marginal con continuidad de la médula ósea hacia la base del osteofito, cambios grasos y predominio de la dirección horizontal. Imágenes: gentileza Dr. Gabriel Aguilar.

Figura 9



Varón de 70 años. Discopatías con cambios tipo Modic en los platillos vertebrales, con edema, metaplasia grasa y esclerosis. La grasa brilla en SE T1, el edema brilla en Stir. La esclerosis es hipointensa en ambas secuencias. Imágenes: gentileza Dr. Gabriel Aguilar

Patología infecciosa

Las espondilodiscitis es otro importante DD en pacientes mayores o inmunocomprometidos, aunque puede ocurrir a cualquier edad. Se asocian a síntomas infecciosos. Hay alteración en la señal de por lo menos dos cuerpos vertebrales adyacentes con pérdida de la médula ósea grasa y edema,

pérdida en la definición del platillo vertebral, disco hiperintenso en señal fluido sensible, inflamación de las partes blandas que rodean al disco o cuerpo y extensión al espacio epidural y formación de abscesos. Refuerzo con el contraste endovenoso.

Figura 10



Varón de 70 años con lumbalgia y cuadro infeccioso. Endoprótesis de aneurisma abdominal. Espondilodiscitis L2-L3 con edema óseo, afectación de los platillos, edema, engrosamiento de las partes blandas y refuerzo con el contraste. Espondilodiscartrosis. Imágenes: gentileza Dr. Gabriel Aguilar.

Fracturas vertebrales

Las fracturas se acompañan de edema óseo en los cuadros recientes y cuando son múltiples deben diferenciarse de procesos inflamatorios de la columna. De no representar eventos postraumáticos, debemos tener en cuenta a las fracturas por insuficiencia asociadas a la osteoporosis en primera instancia. En general preservan la

médula ósea grasa y el edema se focaliza adyacente al platillo vertebral o involucran a gran parte de la vértebra. El margen posterior suele estar preservado. En general no hay masa de partes blandas asociada. Puede haber múltiples fracturas de diferente data, agudas y crónicas. El control evolutivo normaliza la señal de la médula ósea grasa en 4 a 6 meses.

Figura 11



Cortes sagitales en secuencias SE T1 y Stir. Fracturas vertebrales múltiples (L2, L4 y L5) en mujer de 72 años por osteoporosis. Aplastamiento y concavidad de los cuerpos vertebrales. Edema óseo en L5 por fractura de reciente data. L2 y L5 son fracturas crónicas. Imágenes: gentileza Dr. Gabriel Aguilar.

Figura 12



Varón de 14 años luego de una caída en deporte. Fracturas vertebrales leves con acñamiento y contusión ósea con edema en las secuencias Stir. Hipointensas en secuencias SE T1. Edema en las partes blandas. Imágenes: gentileza Dr. Gabriel Aguilar.

Metástasis o procesos infiltrativos de la médula ósea

Los secundarismos pueden dar fracturas vertebrales o alterar la señal de la médula ósea, evidenciándose en algunos casos edema óseo.

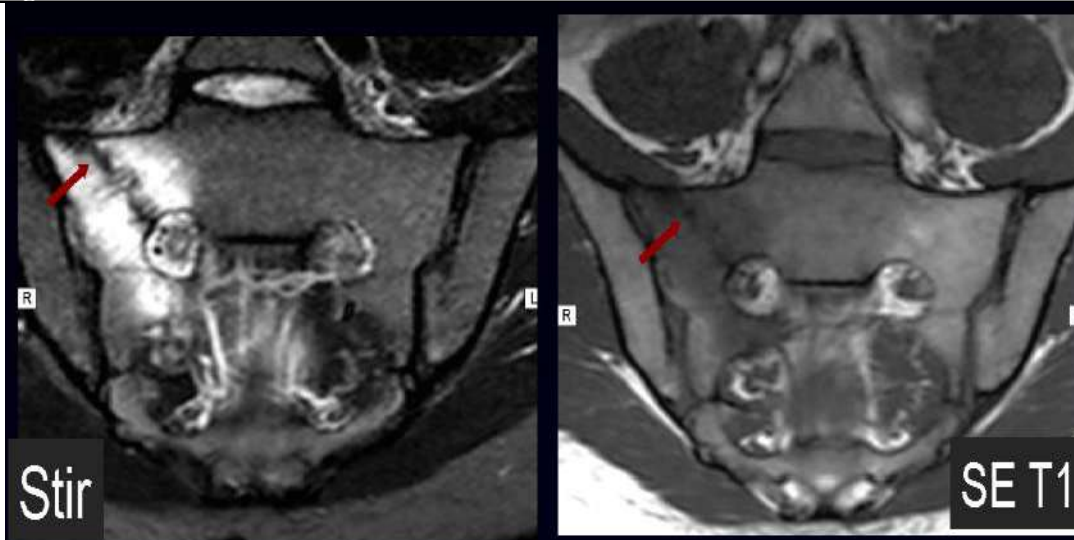
En general hay infiltración con pérdida de la médula ósea grasa, masa de partes blandas, destrucción cortical, afectación del muro posterior y del espacio epidural, presencia de múltiples lesiones.

Figura 13



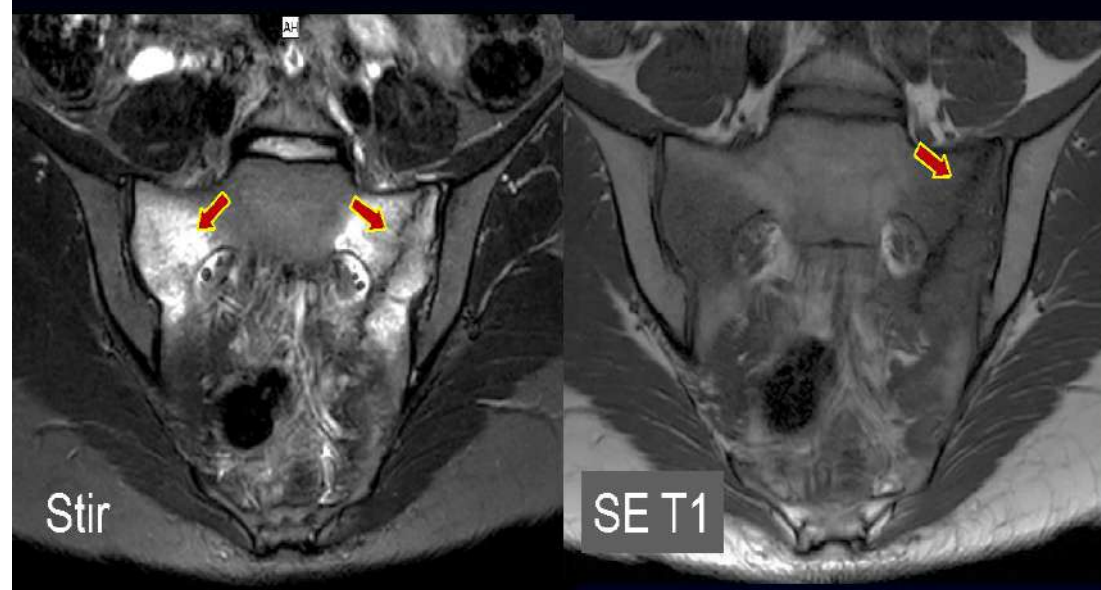
Varón de 53 años con lumbalgia. Múltiples imágenes hiperintensas en Stir e Hipointensas en SE T1 distribuidas tanto a nivel de los cuerpos vertebrales dorsolumbares. Mieloma múltiple. Imágenes: gentileza Dr. Gabriel Aguilar.

Figura 14



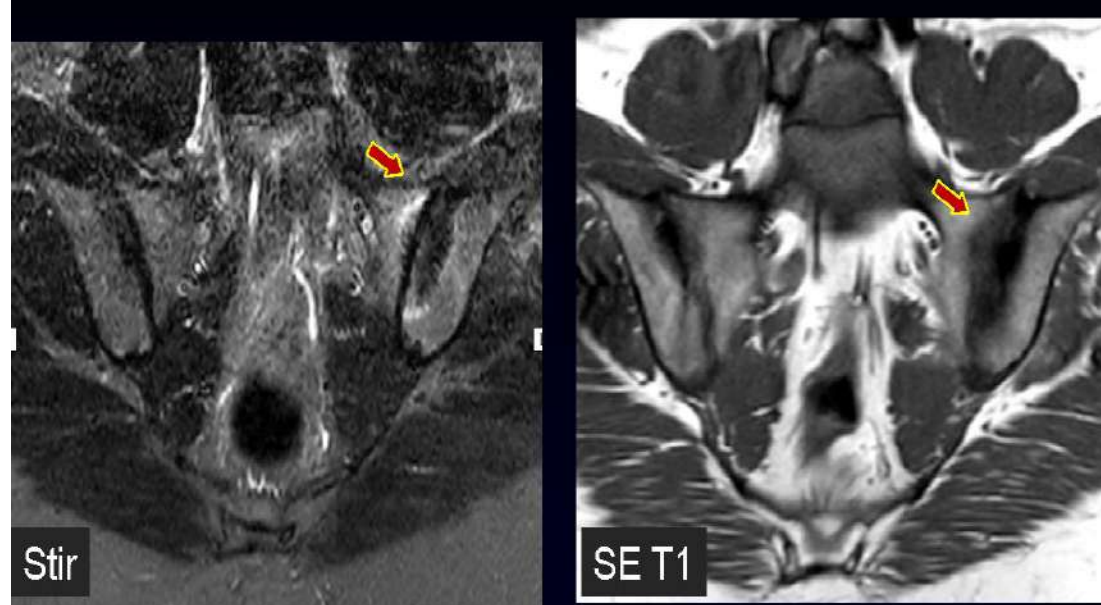
Mujer de 21 años. Fractura de estrés por insuficiencia en alerón sacro derecho. Anorexia nerviosa. Edema óseo en secuencias Stir. Hipointensa en secuencias SE T1 con trazo de fractura en S1. No hay erosiones. Imágenes: gentileza Dr. Gabriel Aguilar.

Figura 15



Mujer de 23 años con dolor lumbar bajo luego de entrenamiento para carrera de 42 km. Fracturas por estrés por fatiga, bilaterales con edema óseo en Stir y trazo evidente en ambas secuencias. No hay erosiones. Imágenes: gentileza Dr. Gabriel Aguilar.

Figura 16



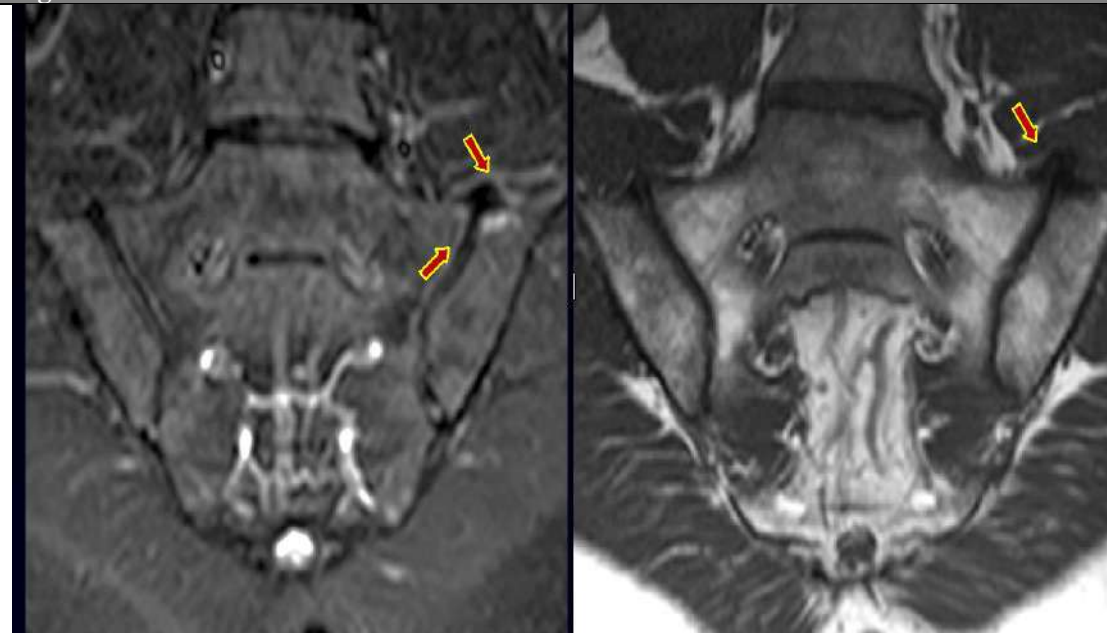
Mujer de 32 años. Dolor lumbar bajo. Antecedente de parto hace 4 meses. Osteítis Condensans Illi. Marcada esclerosis subcondral bilateral en ambas secuencias y en ambos márgenes articulares. Edema óseo en Stir. El antecedente es fundamental para el diagnóstico diferencial de una sacroileítis seronegativa. Imágenes: gentileza Dr. Gabriel Aguilar.

Cambios degenerativos

La presencia de geodas, osteofitos, engrosamientos capsulares, esclerosis y en algunos casos puentes óseos, pueden verse en

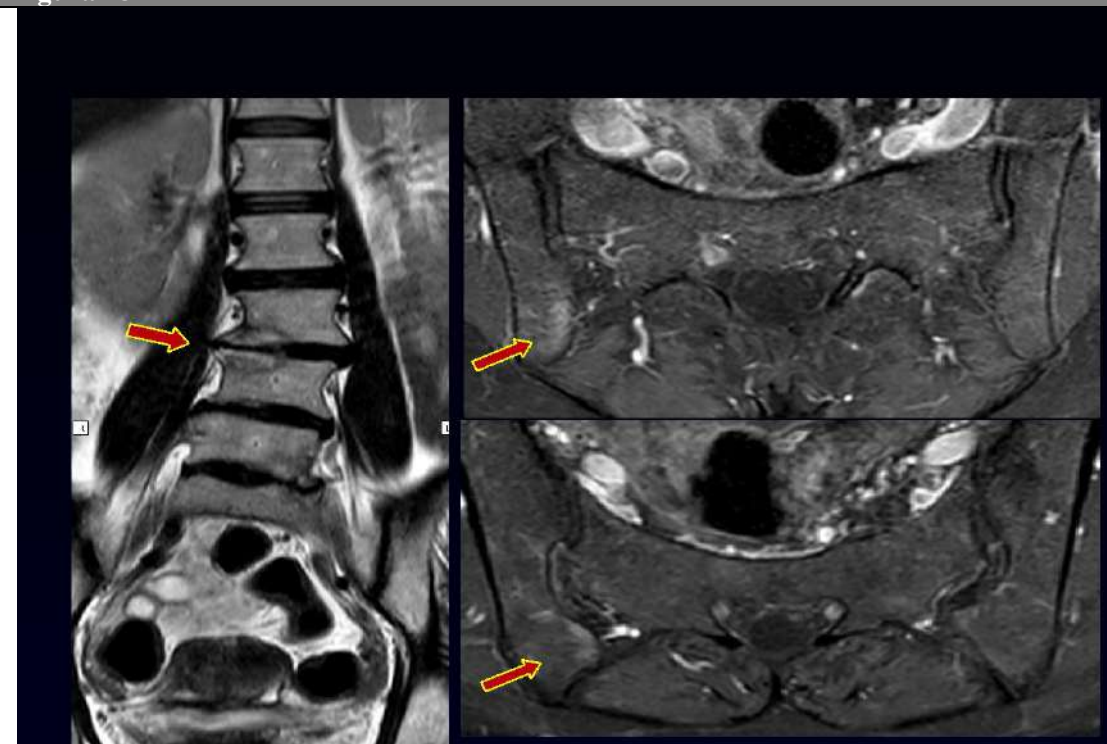
cambios degenerativos. En algunos casos puede existir osteítis con edema óseo asociado.

Figura 17



Varón de 45 años con lumbalgia baja a predominio izquierdo. Capsulitis izquierda con formación ósea reactiva marginal y edema óseo. Corresponden a cambios degenerativos con edema. No hay erosiones ni sinovitis. La médula grasa es normal para su edad y no debe confundirse con metaplasia grasa post inflamatoria. Imágenes: gentileza Dr. Gabriel Aguilar.

Figura 18



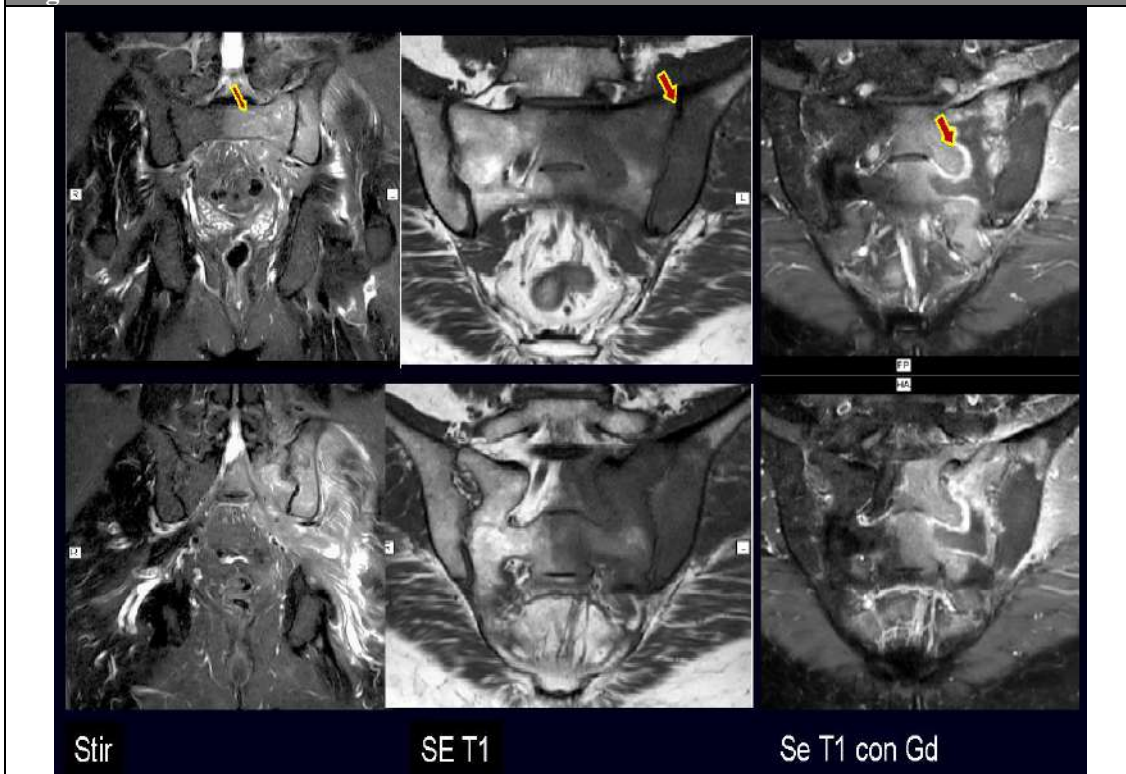
Mujer de 55 con lumbalgia. Escoliosis. Discopatía y cambios Modic en L3-L4 derecho. Edema en sacroiliaca derecha, sector posterior, de aspecto degenerativo y mecánico en relación a la escoliosis. No hay sacroileitis inflamatoria. Imágenes: gentileza Dr. Gabriel Aguilar.

Sacroilitis infecciosa

El primer diagnóstico diferencial de una sacroilitis unilateral es la infecciosa. En general hay edema subcondral, borramiento de los márgenes, aumento del líquido articular, edema óseo en ambos márgenes de aspecto

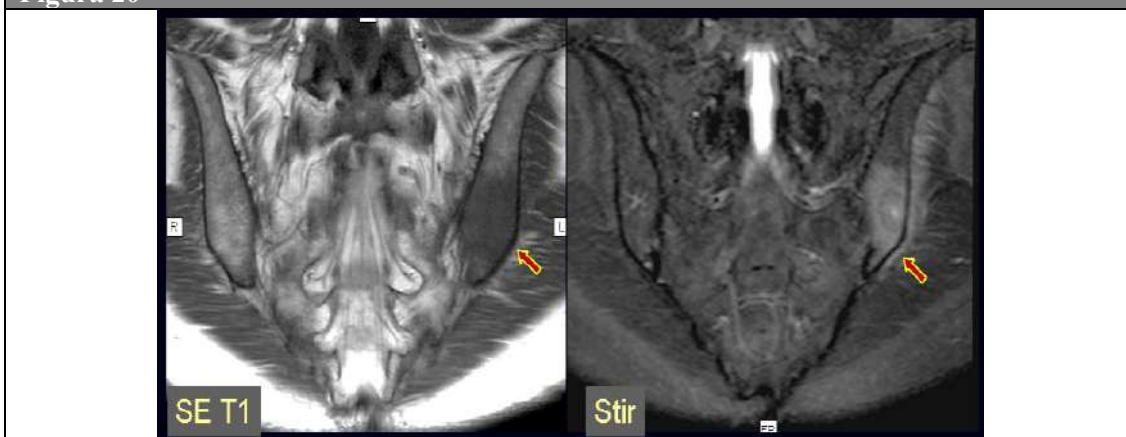
más irregular y afectación de las partes blandas periarticulares, con afectación de fascias y músculos. Refuerzo tras la administración del contraste endovenoso.

Figura 19



Varón de 65 años con artritis reumatoide de larga data en tratamiento. Dolor lumbar bajo y fiebre. Sacroileitis bilateral con edema óseo, pérdida de la médula grasa, afectación de las partes blandas y refuerzo periférico con el contraste endovenoso (Gd). El control histológico y cultivo confirmaron el origen tuberculoso de la sacroilitis. Imágenes: gentileza Dr. Gabriel Aguilar.

Figura 20



Mujer de 65 años con psoriasis y dolor lumbar bajo. Se visualiza proceso heterogéneo infiltrativo subcondral en hueso ilíaco izquierdo con señal hipointensa en SE T1 e hiperintensa en Stir. Signo de Diana. Afectación de las partes blandas adyacentes. El control histológico confirmó Linfoma óseo No Hodgkin. Imágenes: gentileza Dr. Gabriel Aguilar.

Infiltración tumoral

Los tumores primarios o secundarios, como en la columna vertebral, pueden dar espontáneamente señal hiperintensa en Stir y simular edema óseo. La afectación de la médula ósea grasa y de las partes blandas, así como la localización más allá de las sacroilíacas nos deben hacer sospechar en un proceso tumoral⁷⁻⁹.

CONCLUSIONES

La resonancia es fundamental en el diagnóstico imagenológico de las EspA. La presencia de edema para determinar actividad inflamatoria actual o de alteraciones estructurales de larga data confirmará nuestro diagnóstico imagenológico de proceso inflamatorio. Sin embargo, el edema, la metaplasia grasa, la esclerosis, la sinovitis y las lesiones osteocondrales pueden estar presentes en otras patologías. Es de suma importancia reconocer a través de las imágenes las diferentes patologías para no caer en errores diagnósticos. La identificación del edema es fácil, lo difícil es determinar su etiología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1999;26:1953-8.
2. Maksymowych WP, Wichuk S, Dougados M, Jones H, Szumski A, Bukowski JF, et al. Mri evidence of structural changes in the sacroiliac joints of patients with non-radiographic axial spondyloarthritis even in the absence of MRI inflammation. *Arthritis Res Ther* 2017;19.
3. 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;68:1520-7.
4. Maksymowych WP, Lambert RG, Østergaard M, Pedersen SJ, Machado PM, Weber U, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 2019;78(11):1550-1558
5. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI Working group. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1958-63.
6. Maksymowych WP, Crowther SM, Dhillon SS, Conner-Spady B, Lambert RG. Systematic assessment of inflammation by magnetic resonance imaging in the posterior elements of the spine in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care & Research* 2010;62(1):4-10.
7. Merjanah S, Igoe A, Magrey M. Mimics of axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(4):335-343.
8. Caetano AP, Mascarenhas VV, Machado PM. Axial spondyloarthritis: mimics and pitfalls of imaging assessment. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Apr 22;8:658538.
9. Jurik AG. Diagnostics of sacroiliac joint differentials to axial spondyloarthritis changes by magnetic resonance imaging. *J Clin Med*. 2023 Jan 29;12(3):1039.

CAPÍTULO 11: Resonancia magnética en espondiloartritis axial 2: evidencia para la aplicación

CHAPTER 11: Magnetic resonance imaging in axial spondyloarthritis 2: evidence for application

Mariana Benegas¹, Fernando Sommerfleck¹

¹Sanatorio Méndez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: espondiloartritis axial; resonancia magnética; evidencia.

Key words: axial spondyloarthritis; magnetic resonance; evidence.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (104-107)

Diagnóstico

La resonancia magnética (RM) tiene un rol fundamental en el diagnóstico de los pacientes con EspAax. Cuando no se puede establecer el diagnóstico de EspAax en función de las características clínicas y la radiografía convencional, y aún se sospecha de EspAax, se recomienda utilizar la RM de articulaciones sacroilíacas (SI)¹.

La presencia de edema óseo, infiltración grasa o erosión en las articulaciones SI sugiere el diagnóstico de EspAax. La existencia de más de una de estas características aumenta la confianza diagnóstica. Los hallazgos en la RM con mayor valor diagnóstico en pacientes con sospecha de EspAax son los cambios estructurales en las articulaciones SI solos o en combinación con edema óseo²⁻³. En el estudio realizado por Baraliakos et al.⁴ se observó que tanto las erosiones como las lesiones grasas mostraron una mayor especificidad para el diagnóstico y que la combinación de edema óseo con erosiones tuvo un mayor valor predictivo positivo (86,5%). Según la última actualización de las lesiones SI que pueden predecir diagnóstico realizada por el grupo de expertos en RM de ASAS se concluyó que el edema óseo en 4 cuadrantes o 3 cortes consecutivos, las erosiones en 3 cuadrantes o 2 cortes consecutivos en el mismo lugar y las lesiones

grasas en 5 cuadrantes o 3 cortes consecutivos o lesión grasa extensa (> 1 cm), presentan un alto valor predictivo positivo para el diagnóstico⁵.

Cuando un paciente presenta características clínicas de EspAax y la RM es negativa, puede repetirse a los 3 a 12 meses. Sin embargo, la frecuencia de conversión suele ser baja (5-10%)².

Es importante destacar no utilizar la descripción de resonancia positiva según los criterios clasificatorios de ASAS⁶ al momento de realizar el diagnóstico de los pacientes. Según estos criterios clasificatorios, una RM de SI positiva es aquella en la que se observa edema óseo en al menos 2 cortes consecutivos o más de una lesión en un solo corte. Además, para ser considerada positiva, las lesiones deben estar en un sector determinado de la articulación SI con sospecha de EspAax. Se desaconseja el uso de los criterios de clasificación de ASAS para diagnosticar EspAax en la práctica diaria por el riesgo inherente de sobrediagnóstico y sobretratamiento cuando se aplica a personas no seleccionadas y aún no diagnosticadas con lumbalgia inflamatoria⁷.

La mayoría de los estudios concluye que la RM de columna no aumenta la utilidad diagnóstica. Sin embargo, hay acuerdo en

solicitar la RM en la evaluación de columna, ya que tiene valor en el diagnóstico diferencial del dolor de espalda no inflamatorio⁸⁻⁹.

Monitoreo

La RM es una herramienta central para el diagnóstico de EspAax, pero su rol en el monitoreo aún no está bien definido. Se han observado discrepancias entre la remisión “clínica” vs. “imagenológica”, y solo una minoría de pacientes logra ambas al mismo tiempo. La evidencia disponible sobre la correlación de la RM y los parámetros clínicos es contradictoria. En algunos estudios la RM mostró una buena a moderada correlación con parámetros de actividad como PCR^{10,11,12}, ERS¹⁴, ASDAS^{10,12,14,15} y BASDAI^{14,16,17,18,19}.

Por otro lado, la RM se usa en ensayos clínicos, tanto de DMARDs biológicos como sintéticos, para evaluar respuesta terapéutica, mostrando en su mayoría mejoría en los *scores* tanto en EspAax radiográfica como no radiográfica. Asimismo, demostraron mejoría sostenida, pero en su mayoría no encontraron una fuerte asociación entre la remisión clínica y la ausencia de inflamación²⁰⁻²⁴. La falta de una fuerte asociación entre la remisión clínica y la ausencia de inflamación por RM sugiere que uno no puede ser utilizado como sustituto del otro.

Se necesitan más datos para determinar si podemos utilizar la RM para monitorear la actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento en la práctica clínica.

En relación con la valoración de cambios estructurales, la radiografía convencional es considerada aún el patrón oro. En la columna cervical y lumbar la radiografía convencional evidenció ser superior a la RM en la valoración de los cambios morfológicos, mientras que la RM puede visualizar mayor prevalencia de cambios morfológicos en la columna torácica, por lo que la RM no es una alternativa equivalente a la radiografía. No obstante, la radiografía y la RM pueden ser dos modalidades de imágenes

complementarias para valorar cambios específicos de la patología²⁵.

Pronóstico

Cada vez más en la literatura se reconoce que las lesiones en la RM, tanto en las articulaciones SI como en la columna vertebral, tienen un valor pronóstico en la predicción de daño radiográfico en EspAax, especialmente la presencia de metaplasia grasa²⁶.

En la cohorte DESIR, el edema en las articulaciones SI se identificó como un factor predisponente para la progresión a sacroilitis radiográfica 5 años después. Además, la asociación de edema en SI con otros parámetros como HLA-B27 positivo y la PCR elevada aumenta la probabilidad de progresión de EspAax no radiográfica a radiográfica del 1,2% al 18,4%²⁷⁻²⁸.

Asimismo, diversos estudios prospectivos que valoraron la relación entre inflamación en una esquina vertebral y la posterior neoformación ósea, evidenciaron que las esquinas vertebrales donde la inflamación se transforma en metaplasia grasa tienen mayor probabilidad de estar asociadas con la formación de sindesmofitos²⁹⁻³¹. Baraliakos et al. comunicaron que los sindesmofitos y/o anquilosis, en lugar de la erosión o la esclerosis, fueron las características que mostraron con mayor frecuencia progresión a EA³². La RM es una herramienta útil para predecir la progresión radiográfica de la enfermedad y el desarrollo de EA, sin embargo, la evolución de estos cambios aún no está clara. Si bien existe evidencia de que las lesiones inflamatorias desarrollan de manera predecible la formación de hueso nuevo, también se ha demostrado que el proceso de neoformación surge en áreas sin inflamación.

Finalmente, la RM permite predecir el efecto del tratamiento en la EspAax. En diversos estudios se comprobó que la mayor tasa de respuesta se asoció con mayor grado de inflamación en las articulaciones SI³³⁻³⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. van den Berg R, de Hooge M, Rudwaleit M, Sieper J, van Gaalen F, Rejniers M, et al. ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)-cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1646-1653.
2. Weber U, Jurik AG, Lambert RGW, Maksymowych WP. Imaging in Axial Spondyloarthritis. What is Relevant for Diagnosis in Daily Practice? *Curr Rheumatol Rep.* 2021 3;23(8):66.
3. Weber U, Lambert RGW, Østergaard M, Hodler J, Pedersen SJ, Maksymowych WP. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis. An international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3048-3058.
4. Baraliakos X, Richter A, Feldmann D, Ott A, Buelow R, SchmidtCO, et al. Frequency of MRI changes suggestive of axial spondyloarthritis in the axial skeleton in a large population based cohort of individuals aged <45 years. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:186-192.
5. Maksymowych WP, Lambert RG, Baraliakos X, Weber U, Machado PM, Pedersen SJ, et al. Data-driven definitions for active and structural MRI lesions in the sacroiliac joint in spondyloarthritis and their predictive utility. *Rheumatology (Oxford).* 2021 2;60(10):4778-4789.
6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, AkkocN, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-783.
7. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, MillerA, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res.* 2015;67:891-897.
8. Arnbak B, Jurik AG, Jensen TS, Manniche C. Association between inflammatory back pain characteristics and magnetic resonance imaging findings in the spine and sacroiliac joints. *Arthritis Care Res.* 2018;70:244-251.
9. Maksymowych WP, Wichuk S, Dougados M, Jones H, Szumski A, Bukowski JF, et al. MRI evidence of structural changes in the sacroiliac joints of patients with non-radiographic axial spondyloarthritis even in the absence of MRI inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:126.
10. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):4005-4014.
11. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, Baker D, Gathany T, Han J, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):511-517.
12. 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.
13. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RG; CANDLE Study Group. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol.* 2010;37(8):1728-1734.
14. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Hermann KG, Madsen OR, Tvede N, Hansen MS, et al. Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1065-1071.
15. Chung HY, Chui ETF, Lee KH, Tsang HHL, Chan SCW, Lau CS. ASDAS is associated with both the extent and intensity of DW-MRI spinal inflammation in active axial spondyloarthritis. *RMD Open.* 2019;5(2):e001008.
16. Bonel HM, Boller C, Saar B, Tanner S, Srivastav S, Villiger PM. Short-term changes in magnetic resonance imaging and disease activity in response to infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):120-125.
17. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'connor P, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1568-1575.
18. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):1126-1136.
19. Byravan S, Jain N, Stairs J, Rennie W, Moorthy A. Is there a correlation between patient-reported bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) score and MRI findings in axial spondyloarthropathy in routine clinical practice? *Cureus.* 2021;13(11):e19626.
20. 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.

21. Maksymowych WP, Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, et al. Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1328-1335.
22. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Landewé R, Machado PM, Maksymowych WP, et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks of treatment on inflammation of the spine and sacroiliac joints, as measured by MRI, and the association between clinical and MRI outcomes in patients with axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000430.
23. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, van der Heijde D, Inman RD, Deodhar AA, et al. Golumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo-controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):878-884.
24. 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.
25. Adelsmayr G, Haidmayer A, Spreizer C, Janisch M, Quehenberger F, Klocker E, et al. The value of MRI compared to conventional radiography in analysing morphologic changes in the spine in axial spondyloarthritis. *Insights Imaging*. 2021;12(1):183.
26. Schwartzman M, Maksymowych WP. Is there a role for MRI to establish treatment indications and effectively monitor response in patients with axial spondyloarthritis? *Rheum Dis Clin North Am*. 2019;45(3):341-358.
27. 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.
28. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3413-3418.
29. Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2215-2225.
30. Machado PM, Baraliakos X, van der Heijde D, Braun J, Landewé R. MRI vertebral corner inflammation followed by fat deposition is the strongest contributor to the development of new bone at the same vertebral corner: a multilevel longitudinal analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1486-1493.
31. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):93-102.
32. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Haibel H, Brandt J, Sieper J, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):910-915.
33. 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.
34. 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.
35. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1276-81.

CAPÍTULO 12: Rol de la ultrasonografía para el estudio de las espondiloartritis 1: compromiso periférico

CHAPTER 12: Role of ultrasonography for the study of spondyloarthritis 1: peripheral involvement

Tomás Cazenave¹

¹Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: espondiloartritis axial; ultrasonografía.

Key words: axial spondyloarthritis; ultrasonography.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (108-114)

INTRODUCCIÓN

La ultrasonografía (US) es una técnica de imagen utilizada por el reumatólogo en su práctica diaria, con fines diagnósticos y de monitoreo en diversas enfermedades. En relación a su aplicación en pacientes con diagnóstico de espondiloartritis (EspA), la US permite evaluar articulaciones, tendones y sitios de entesis, detectando daño estructural y la presencia de vascularización característica, que refleja actividad inflamatoria local.

La US en la evaluación del compromiso periférico

La US permite evaluar el compromiso periférico de las EspA que incluye cambios estructurales e inflamatorios en articulaciones, tendones y entesis. Las recomendaciones de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) sobre el uso de imágenes en la EspA proponen la utilización de la US en la evaluación del compromiso periférico¹.

Ante la sospecha clínica, la identificación de las lesiones ecográficas contribuye al diagnóstico de la enfermedad. Estudios comparativos de pacientes con EspA y compromiso periférico articular y entésico demuestran una ventaja de la US sobre el examen físico en cuanto a la sensibilidad diagnóstica²⁻⁵.

Evaluación de las entesis

El compromiso inflamatorio de las entesis (sitio de inserción de ligamentos, tendones, aponeurosis, y cápsula articular en el hueso) es característico de las EspA, y según algunos autores, representa la lesión primaria de este grupo de enfermedades^{6,7}. Actualmente, la entesitis constituye un dominio de gran interés como medida de evaluación y respuesta terapéutica⁸. La US visualiza fácilmente la anatomía de la entesis y demuestra la presencia de actividad inflamatoria con precisión y sensibilidad⁹.

El grupo de trabajo de US de OMERACT ha desarrollado un conjunto de definiciones para las lesiones ultrasonográficas elementales propias de la entesitis¹⁰. Según esta propuesta, el engrosamiento del tendón en la inserción, su hipoecogenicidad y la vascularización medida por técnica Power Doppler (PD) representan una lesión inflamatoria, mientras que el daño estructural está representado por la presencia de erosiones, entesofitos y calcificaciones. Los autores describen la importancia de la ubicación de estas lesiones en la proximidad de la cortical ósea (<2 mm de distancia) en relación a identificar inflamación propiamente insercional¹¹. Debe diferenciarse la entesopatía, como presencia de alguna lesión entésica, muchas veces de origen mecánico o degenerativo, de la entesitis, que denota

compromiso inflamatorio. La definición de entesitis adoptada por OMERACT se cumple con el hallazgo de un tendón hipoecoico y/o engrosado en su inserción al hueso (dentro de 2 mm de la corteza ósea), que exhibe señal PD si está activa y que puede mostrar erosiones y entesofitos/calcificaciones como un signo de daño estructural (Figura).

Además de estas definiciones existen otras lesiones para tener en cuenta, como las bursitis, que también pueden ser halladas en pacientes con EspA¹².

En la Tabla 1 se describen las principales lesiones elementales de los sitios de entesis y en la Tabla 2 los principales índices utilizados para la evaluación de entesis.

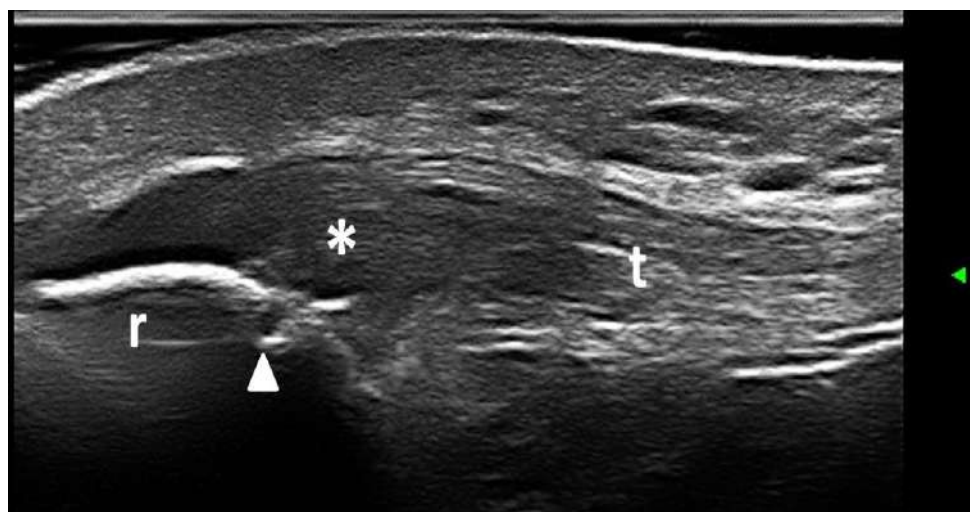
Los sitios de entesis más frecuentemente evaluados por US se localizan en la rodilla y el tobillo. Se recomienda examinar las inserciones de los tendones cuadriceps, rotuliano, Aquiles y la fascia plantar. Otra localización de interés es el codo, donde se encuentran las inserciones de los tendones extensores en el epicóndilo, los tendones flexores en la epitroclea y el tendón del tríceps en el olécranon^{2,4}. Estos sitios de entesis son los contemplados en la mayoría de los índices ultrasonográficos para evaluar entesis que han sido propuestos en la literatura^{2,3,4,9,11,13,14,15,16,17}.

Las principales características de los índices más difundidos se detallan en la Tabla 2. De acuerdo a lo reportado, estos índices de puntuación pueden resultar útiles para el diagnóstico y el monitoreo de la actividad de la enfermedad. El índice desarrollado por D'Agostino et al. evaluó la presencia de señal PD en las entesis, demostrando una sensibilidad del 76,5%, una especificidad del 81,3% y un *likelihood* ratio positivo (LR+) de 4,1 para el diagnóstico de EspA^{2,3}. En el estudio del índice MASEI, propuesto por De Miguel et al. se determinó un valor de corte ≥ 18 puntos para el diagnóstico de EspA, alcanzando una sensibilidad del 83,33%, una especificidad del 82,76% y un LR+ de 4,83⁴.

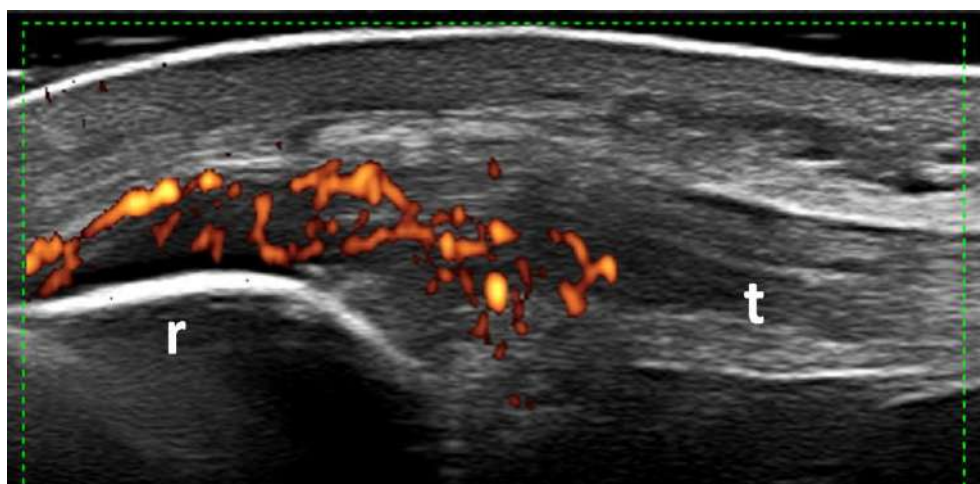
En relación con el monitoreo ultrasonográfico de la entesitis y su correlación con la actividad de la enfermedad y los cambios terapéuticos, existen algunos estudios y son pocos los de diseño longitudinal¹⁷⁻²². El grado de correlación de la entesitis por US con el examen físico y las medidas clinimétricas (p. ej.: BASADI) y de laboratorio (p. ej.: ERS y PCR) es variable, según distintos reportes.

Con respecto a la modificación de las lesiones ultrasonográficas luego de los cambios terapéuticos, la evidencia es escasa. En este aspecto, un estudio de Naredo et al. en pacientes con EspA evaluó las entesis antes y después del tratamiento con adalimumab, observando una mejoría significativa en las lesiones inflamatorias ($p < 0,05$), y ningún cambio en las lesiones corticales (erosiones y entesofitos)¹⁸. Por otro lado, un estudio evaluó con US las entesis de pacientes con espondilitis anquilosante antes y después de 6 meses de tratamiento TNFi, sin observar cambios significativos de las lesiones inflamatorias¹⁷. Aydin et al. reportaron un cambio significativo en un *score* combinado de EG y PD para el tendón de Aquiles luego de 2 meses de tratamiento TNFi, pero sin encontrar cambios significativos de la señal PD en particular²⁰. Ruta et al. estudiaron el desempeño de un índice ultrasonográfico compuesto para evaluar compromiso articular, tendinoso y de entesis, y detectaron buena sensibilidad al cambio terapéutico²³. El índice de entesitis del grupo OMERACT ha sido recientemente utilizado para el monitoreo terapéutico en un ensayo clínico randomizado y controlado con placebo de secukinumab en pacientes con artritis psoriásica. A pesar del bajo número de entesitis activa en los pacientes incluidos, se observó una mejoría de las lesiones inflamatorias y una diferencia numérica del índice al comparar ambos grupos de tratamiento²⁴.

Figura: Entesis rotuliana con entesitis altamente sugestiva de espondiloartritis.



* *Hipoecogenicidad y engrosamiento. Punta de flecha: erosión. A) Entesis rotuliana proximal.*



B) Entesis rotuliana proximal. Se observa señal doppler positiva.

Tabla 1: Lesiones elementales en la entesis

Lesión	Definición OMERACT
Hipoecogenicidad tendinosa	Ausencia del patrón fibrilar homogéneo en la entesis (<2mm del hueso cortical), con alteración de las líneas ecogénicas, después de corregir la anisotropía.
Engrosamiento tendinoso	Aumento del espesor de la inserción del tendón al hueso (<2 mm desde la cortical hueso) en comparación con el cuerpo del tendón, con o sin borramiento de sus márgenes.
Señal Power Doppler (PD)	Foco hiperecoico, con o sin sombra acústica, detectada en la entesis (<2 mm de la cortical ósea)
Calcificación	Foco hiperecoico, con o sin sombra acústica, detectada en la entesis (<2 mm de la cortical ósea)
Entesofito	Sobreelevación de la cortical ósea, vista en dos planos perpendiculares, al final del contorno óseo de la entesis.
Irregularidad ósea	Cambios en el perfil óseo, excluyendo entesofitos y erosiones.
Erosión	Ruptura cortical, con un descenso escalonado del contorno óseo, visto en dos planos perpendiculares, en la inserción de la entesis.

Tabla 2: Principales índices para evaluación de entesitis				
Índice	Sitios examinados	Lesiones	Modalidad	Características
GUESS	Cuadriceps Rotuliano (prox. y dist). Aquiles Fascia plantar	Engrosamiento Entesofito Erosión Bursitis	Escala de grises	El primero en ser publicado (2002) Diseñado para diagnóstico de EspA
SEI (Spanish entesitis Index)	Idem GUESS	Engrosamiento Ecogenicidad Entesofito Erosión Bursitis	Escala de Grises	Propuesto para monitoreo de la enfermedad. Distingue lesiones activas de daño estructural
MASEI	Idem Guess + Triceps	Engrosamiento Hipoecogenicidad Entesofito/calcificaciones Erosión Bursitis	Escala de Grises y Power Doppler	Diseñado para diagnóstico de EspA
D' Agostino	Idem Guess+ trocánter femoral, tibial anterior, epicóndilo lateral, epicóndilo medial.	Engrosamiento Hipoecogenicidad Entesofito/calcificaciones Erosión	Escala de Grises y Power Doppler	Diseñado para diagnóstico de EspA Diferencia etapas evolutivas, lesiones activas y daño estructural
OMERACT	Cuadriceps, Rotuliano (prox. y dist), Aquiles, epicóndilo lateral	Engrosamiento Hipoecogenicidad Entesofito/ Irregularidad cortical Calcificaciones Erosión Diferencia lesiones cercanas a la cortical ósea (< 2mm.)	Escala de Grises y Power Doppler	Diseñado para evaluar respuesta al tratamiento en EspA y APs. Diferencia intensidad y la localización de la señal PD
GRAPPA	Rotuliano (prox. y dist), Aquiles, fascia plantar, Supraespinoso, epicóndilo lateral.	Engrosamiento Hipoecogenicidad Entesofito Erosión	Escala de Grises y Power Doppler	Diseñado para evaluar diagnóstico y respuesta al tratamiento en pacientes con APs. Diferencia intensidad y la localización de la señal PD

Evaluación del compromiso articular y tendinoso

El compromiso inflamatorio de las articulaciones periféricas en las EspA detectado por US es similar al que se observa en pacientes con otros tipos de artritis (p. ej.: artritis reumatoide). Esta técnica permite identificar cambios inflamatorios y daño estructural, diferenciando lesiones intraarticulares (sinovitis) de las periarticulares (p. ej.: tenosinovitis). En la evaluación ecográfica, la sinovitis se presenta como distensión de la cápsula articular a expensas de derrame sinovial (proceso exudativo) e hipertrofia sinovial (proceso proliferativo). Según OMERACT, el derrame sinovial se define por la presencia de material intraarticular anormal hipoecoico o anecoico, que es desplazable y compresible. Por otro lado, la hipertrofia sinovial se define como la presencia de un tejido intraarticular anormal hipoecoico, que puede mostrar señal PD²⁵.

Los hallazgos de estas lesiones definen la presencia de sinovitis en escala de grises (EG) (derrame e hipertrofia sinovial) y suelen graduarse a través de un sistema semicuantitativo con un rango de 0 a 3 (grado 0=ausente; grado 1=leve; grado 2=moderado; grado 3=marcado). Del mismo modo, para evaluar la intensidad de la vascularización por PD, se utiliza una escala semicuantitativa: grado 0: ausencia de señal; grado 1: hasta tres señales únicas o hasta una señal confluyente y dos únicas o hasta dos señales confluyentes; grado 2: señal confluyente mayor al grado 1 y que ocupa menos del 50% del área de proliferación sinovial; grado 3: señal que ocupa más del 50% del área de proliferación sinovial²⁶.

La respuesta al tratamiento de la sinovitis ecográfica se evaluó en pocos estudios longitudinales, y principalmente en pacientes con APs^{24,27-30}. Un ensayo clínico randomizado y controlado con placebo de pacientes con APs demostró una reducción significativa del índice de sinovitis ecográfica en el grupo de secukinumab comparado al grupo placebo²⁴. En otro estudio longitudinal

de pacientes con EspA axial se observó una mejoría de las lesiones ecográficas inflamatorias detectadas a nivel de la cadera luego del inicio de tratamiento TNFi³⁰.

Las erosiones óseas son marcadoras de enfermedad agresiva y pueden detectarse tempranamente con la US. Se definen como una solución de continuidad de la cortical del hueso que debe ser visible en dos planos perpendiculares²⁵.

La tenosinovitis se define como la presencia de un tejido engrosado anormal hipoecoico o anecoico, con o sin fluido, dentro de la vaina del tendón, confirmado en dos planos perpendiculares, y que puede presentar señal DP²⁵.

Otra lesión a veces presente en las EspA es la dactilitis. Ecográficamente se caracteriza por el compromiso simultáneo de los tendones flexores y extensores, sinovitis y engrosamiento del tejido celular subcutáneo adyacente^{31,32}.

US como guía de procedimientos invasivos

La US provee una guía útil para realizar artrocentesis e infiltraciones terapéuticas. La ventaja radica en que la aguja es fácilmente visualizada y ubicada en el lugar anatómico adecuado. Existen estudios que apoyan el uso de la ecografía para la realización de infiltraciones, habiendo demostrado mayor precisión y efectividad que el método convencional guiado por palpación^{33,34}.

CONCLUSIONES

La US es una herramienta útil para detectar y monitorear el compromiso periférico en pacientes con EspA. Al superar en sensibilidad al examen físico resulta un excelente complemento para confirmar sospechas clínicas, además de brindar una medida directa de la actividad inflamatoria. Por otro lado, es una herramienta útil para guiar procedimientos invasivos. Se necesitan más estudios longitudinales para definir su rol en el manejo de estos pacientes y determinar su valor pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al; European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1327-39.
2. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):523-33
3. D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, Salliot C, Judet O, Chimenti MS, et al. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1433-40.
4. D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, Salliot C, Judet O, Chimenti MS, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:169-74.
5. de Miguel E, Muñoz-Fernández S, Castillo C, Cobo-Ibáñez T, Martín-Mola E. Diagnostic accuracy of entesis ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:434
6. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol.* 1999;11(4):244-250.
7. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K, et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):534-537.
8. van der Heijde D, van der Linden S, Dougados M, Bellamy N, Russell AS, Edmonds J. Ankylosing spondylitis: plenary discussion and results of voting on selection of domains and some specific instruments. *J Rheumatol.* 1999;26:1003-5.
9. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesial insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(10):905-10.
10. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Wakefield RJ, Aegerter P, et al. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: Results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2014;66:741-748.
11. Balint PV, Terslev L, Aegerter P, Bruyn GAW, Chary-Valckenaere I, Gandjbakhch F, et al; OMERACT Ultrasound Task Force members. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(12):1730-1735.
12. Falcao S, de Miguel E, Castillo-Gallego C, Peiteado D, Branco J, Martín Mola E. Achilles enthesitis ultrasound: the importance of the bursa in spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(3):4227.
13. Macchioni P, Salvarani C, Possemato N, Gutiérrez M, Grassi W, Gasparini S, et al. Ultrasonographic and clinical assessment of peripheral enthesitis in patients with psoriatic arthritis, psoriasis, and fibromyalgia syndrome: the ULISSE study. *J Rheumatol.* 2019;46:904-911.
14. Tom S, Zhong Y, Cook R, Aydin SZ, Kaeley G, Eder L. Development of a preliminary ultrasonographic enthesitis score in psoriatic arthritis. GRAPPA Ultrasound Working Group. *J Rheumatol.* 2019;46:384-390.
15. Alcalde M, Acebes JC, Cruz M, Gonzalez-Hombrado L, Herrero-Beaumont G, Sanchez-Pernaute O. A sonographic enthesitic index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66:1015-1019.
16. Milutinovic S, Radunovic G, Veljkovic K, Zlatanovic M, Zlatkovic-Svenda M, Radak MP, et al. Development of ultrasound enthesitis score to identify patients with enthesitis having spondyloarthritis: Prospective, double-blinded, controlled study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015;33:812-817.
17. Wink F, Bruyn GA, Maas F, Griep EN, van der Veer E, Bootsma H, et al. Ultrasound evaluation of the entheses in daily clinical practice during tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in patients with ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 2017;44:587-593.
18. Naredo E, Batlle-Gualda E, García-Vivar ML, García-Aparicio AM, Fernández-Sueiro JL, Fernández-Prada M, et al. Power Doppler ultrasonography assessment of entheses in spondyloarthropathies: response to therapy of enthesial abnormalities. *J Rheumatol* 2010;37:2110-17.

19. Hamdi W, Chelli-Bouaziz M, Ahmed MS, Ghannouchi MM, Kaffel D, Ladeb MF, et al. Correlations among clinical, radiographic, and sonographic scores for enthesitis in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2011;78:270-4.
20. Aydin SZ, Karadag O, Filippucci E, Atagunduz P, Akdogan A, Kalyoncu U, et al. Monitoring Achilles enthesitis in ankylosing spondylitis during TNF-alpha antagonist therapy: an ultrasound study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:578-82.
21. Kiris A, Kaya A, Ozgocmen S, Kocakoc E. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis by power Doppler ultrasonography. *Skeletal Radiol* 2006;35:522-8.
22. Spadaro A, Iagnocco A, Perrotta FM, Modesti M, Scarno A, Valesini G. Clinical and ultrasonography assessment of peripheral enthesitis in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:2080-6.
23. Ruta S, Acosta Felquer ML, Rosa J, Navarta DA, García Monaco R, Soriano ER. Responsiveness to therapy change of a global ultrasound assessment in spondyloarthritis patients. *Clin Rheumatol* 2015;34(1):125-32
24. D'Agostino MA, Carron P, Gaillez C, Conaghan PG, Naredo E, López-Rdz A, et al. Effects of secukinumab on synovitis and enthesitis in patients with psoriatic arthritis: 52-week clinical and ultrasound results from the randomised, double-blind ULTIMATE trial with open label extension. *Semin Arthritis Rheum*. 2023 19;63:152259.
25. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32(12):2485-7.
26. D'Agostino MA, Terslev L, Aegerter P, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open*. 2017 11;3(1):e000428
27. Fiocco U, Ferro F, Vezzú M, Cozzi L, Checchetto C, Sfriso P, et al. Rheumatoid and psoriatic knee synovitis: clinical, grey scale, and power Doppler ultrasound assessment of the response to etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(6):899-905.
28. Kampylafka E, d'Oliveira I, Linz C, Lerchen V, Stemmler F, Simon D, et al. Resolution of synovitis and arrest of catabolic and anabolic bone changes in patients with psoriatic arthritis by IL-17A blockade with secukinumab: results from the prospective PSARTROS study. *Arthritis Res Ther* 2018; 20(1):153.
29. Ceccarelli F, Lucchetti R, Spinelli FR, Perricone C, Truglia S, Miranda F, et al. Early response to apremilast treatment in psoriatic arthritis: a real-life ultrasonographic follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(8):1490-1.
30. Wink F, Arends S, Maas F, Bootsma H, Griep EN, Bruyn GAW, et al. High prevalence of hip involvement and decrease in inflammatory ultrasound lesions during tumour necrosis factor- α blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 1;58(6):1040-1046.
31. Olivieri I, Barozzi L, Favaro L, Piero A, de Matteis M, Borghi C, et al. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1996;39(9):1524-8.
32. Kane D, Greaney T, Bresnihan B, Gibney R, FitzGerald O. Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis. *J Rheumatol* 1999;26(8):1746-51.
33. Cunnington J, Marshall N, Hide G, Bracewell C, Isaacs J, Platt P, et al. A randomized, double-blind, controlled study of ultrasound-guided corticosteroid injection into the joint of patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(7):1862-9.
34. Sibbitt WL Jr, Band PA, Chavez-Chiang NR, Delea SL, Norton HE, Bankhurst AD. A randomized controlled trial of the cost effectiveness of ultrasound-guided intraarticular injection of inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(2):252-63

CAPÍTULO 13: Rol de la ultrasonografía para el estudio de las espondiloartritis 2: articulaciones sacroilíacas

CHAPTER 13: Role of ultrasonography for the study of spondyloarthritis 2: sacroiliac joints

Santiago Ruta¹, Javier Eduardo Rosa²

¹ Hospital Italiano de La Plata, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: espondiloartritis axial; articulaciones sacroilíacas.

Key words: axial spondyloarthritis; sacroiliac joints.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (115-120)

INTRODUCCIÓN

Las espondiloartritis (EspA) representan un conjunto de patologías que comparten ciertas características clínicas y genéticas, cuyo prototipo de enfermedad es la espondilitis anquilosante (EA)¹. Las articulaciones sacroilíacas (SI) presentan características únicas desde un punto de vista anatómico y funcional, que dificulta frecuentemente la evaluación del compromiso inflamatorio (sacroilitis) mediante el examen clínico y los cambios radiográficos suelen ser tardíos, llevando a retrasos en el diagnóstico. Las radiografías convencionales de las articulaciones SI tradicionalmente se han usado para el diagnóstico, clasificación y monitoreo de las EspA axiales, siendo la sacroilitis el componente central de los criterios diagnósticos para EA²⁻³. Las radiografías de las articulaciones SI no sirven para el diagnóstico temprano, y debido a la alta variabilidad intra e interobservador, pueden provocar resultados falsos positivos y negativos⁴.

Otra modalidad de imagen útil para visualizar las articulaciones SI es la tomografía computada (TC), la cual permite describir con mayor detalle la anatomía osteoarticular más compleja, tiene menos variabilidad inter-observador y es sencilla de

realizar⁵. El centellograma óseo fue también utilizado para detectar sacroilitis, pero esta técnica carece de especificidad⁴. Por estas razones, la resonancia magnética (RM) es en la actualidad la técnica de imágenes de elección para la detección temprana de lesiones inflamatorias a nivel SI y espinal. Estos cambios inflamatorios se pueden visualizar antes que sean vistos por radiografía o TC. La RM se considera la modalidad de imagen más sensible para la detección precoz de las EspA axiales⁶. Sin embargo, la disponibilidad de la RM puede estar condicionada o limitada en diferentes situaciones, por ejemplo, en casos de implantes metálicos, marcapasos o claustrofobia, consume tiempo y es una técnica costosa.

La ultrasonografía (US) con técnica Doppler, como método de imagen no invasivo, carente prácticamente de contraindicaciones, de fácil acceso y bajo costo operativo, podría representar una opción ante la imposibilidad de realizar o acceder a una RM de articulaciones SI. Podría considerarse como una herramienta de extensión del examen físico para el diagnóstico de sacroilitis⁷. La RM y, más recientemente, la US, aportan tres beneficios fundamentales: asegurar el

diagnóstico temprano de EspA en ausencia de sacroilitis radiológica, servir como guía terapéutica en cualquier momento del curso de la enfermedad, y aportar información sobre el grado de inflamación y respuesta al tratamiento⁸⁻⁹. En la actualidad, la utilidad de la US para detectar sacroilitis en EspA axial y evaluar pacientes con dolor lumbar crónico aún no ha sido extensamente estudiada.

Aspectos anatómicos de la articulación sacroilíaca

La articulación SI está compuesta básicamente por la unión de 2 fragmentos óseos (carillas articulares) y en su tercio distal se encuentra cubierta por cartílago hialino, además del característico fibrocartílago. La superficie articular es irregular, presenta numerosas crestas y leves depresiones que minimizan el movimiento y mejoran la estabilidad. La articulación SI en su tercio distal se encuentra separada por una pequeña cavidad sinovial a nivel dorso-caudal. Esta localización adquiere un interés especial debido a que es un sitio de inflamación frecuente en las EspA¹⁰.

Lesiones elementales

La presencia de sacroilitis desde el punto de vista de la US puede definirse:

- De acuerdo a la evaluación en escala de grises, como la presencia de derrame articular, acorde a la definición preliminar de OMERACT (*Outcomes Measures in Rheumatology*): material anormal intraarticular hipoecoico o anecoico, que es desplazable y compresible, pero que no exhibe señal Doppler¹¹⁻¹⁴.

- Según la evaluación con técnica Doppler (Doppler color o Doppler de poder), como la presencia de un aumento anormal de la vascularización a nivel de las articulaciones SI, la cual se define por la presencia de señal Doppler dentro o alrededor de dichas articulaciones con un índice de resistencia (IR) bajo (menor a 0,7). La medición del IR, con la utilización del Doppler espectral, nos permite discriminar la presencia de una señal proveniente de vasos con resistencias altas (vasos fisiológicos) de aquellos pequeños vasos con baja resistencia (IR menor a 0,7) generados como consecuencia de la neoangiogénesis debida al compromiso inflamatorio (sacroilitis)^{5, 13,15-23} (Figura 1).

Figura 1: Ultrasonido de articulación sacroilíaca a nivel del primer agujero sacro.



Articulación sacroilíaca izquierda y derecha. Señal Doppler color bilateral a la altura del primer agujero sacro. El hueso ilíaco aparece superficial a la cortical del sacro.

Evidencia

US de las articulaciones SI y su comparación con el examen clínico.

Spadaro et al.¹⁴ realizaron un estudio observacional de casos (45 pacientes con EsA, con y sin dolor lumbar de tipo inflamatorio) y controles (30 voluntarios sanos), comparando la presencia de derrame articular por US (según OMERACT) a nivel de las articulaciones SI, con la detección clínica de sacroilitis mediante distintas maniobras semiológicas. La US permitió detectar la presencia de derrame articular en el 38,9% de las articulaciones SI de pacientes con EsA, mientras que solo fue detectado en el 1,7% de las articulaciones SI de los controles ($p < 0,001$). Ninguna de las maniobras semiológicas, solas o combinadas, se correlacionaron con la presencia de derrame articular por US.

Bandinelli et al.¹², en un estudio de casos y controles, demostraron que el derrame articular por US a nivel de articulaciones SI estuvo presente en 16/23 (69,5%) de los pacientes, pero no se encontró en sujetos sanos. El grosor del ligamento sacro-tuberoso por US fue mayor cuando el examen clínico de las articulaciones SI fue doloroso ($p < 0,01$) y se correlacionó con el dolor ($p < 0,001$) y el BASFI ($p < 0,05$).

Castillo-Gallego et al.¹⁶ evaluaron la precisión del Doppler color de las articulaciones SI en comparación con el examen físico de las dichas articulaciones como método de referencia y hallaron una sensibilidad del 63,46%, una especificidad del 89,29%, un likelihood ratio (LR) positivo de 5,92, un LR negativo de 0,40, un valor predictivo positivo (VPP) de 91,66% y un valor predictivo negativo (VPN) de 56,82%.

Monitoreo terapéutico

Arslan et al. compararon los hallazgos en articulaciones SI (aumento de la vascularización por Doppler e IR) de pacientes con sacroilitis activa, pacientes con artrosis y controles sanos, antes y después del tratamiento. El aumento de la vascularización alrededor de la región posterior de las articulaciones SI fue superior, y los valores de IR más bajos en los pacientes con sacroilitis activa. Los valores medios basales del IR fueron $0,62 \pm 0,13$ en sacroilitis activa, $0,91 \pm 0,09$ en artrosis, y $0,97 \pm 0,03$ en voluntarios sanos ($p < 0,001$ entre los distintos

grupos evaluados), respectivamente. Luego del tratamiento, los valores del IR cambiaron (aumentaron a una media de $0,91 \pm 0,07$) en forma significativa en aquellos pacientes con sacroilitis activa¹⁵.

Jiang et al. estudiaron la señal Doppler de poder y el IR a nivel de las articulaciones SI de 55 pacientes con EA activa, antes y 3 meses después del tratamiento con infliximab. Encontraron cambios significativos en los dos parámetros, con disminución de la señal Doppler de poder e incremento en el IR¹⁹.

Unlü et al. evaluaron también el cambio en el IR antes y después de la terapia con TNFi en 39 pacientes con EA y encontraron, al igual que el trabajo previo, un cambio (incremento) significativo en el IR²¹.

Hu et al. encontraron en pacientes con EA tratados con adalimumab durante 12 y 24 semanas, una reducción significativa en la puntuación media del Doppler color de articulaciones SI y entesitis periférica y un aumento en el valor medio de IR en comparación con el valor inicial ($p < 0,05$ para todos). Los resultados del Doppler color se correlacionaron bien con los datos de la RM ($p < 0,05$ para todos) durante el tratamiento con adalimumab¹⁸.

Propiedades diagnósticas de la ecografía con Doppler utilizando la RM como método de referencia para la detección de sacroilitis

Klauser et al. evaluaron el valor de la US Doppler con y sin contraste para la detección de sacroilitis activa en pacientes con dolor lumbar inflamatorio (DLI) ($n=103$), utilizando a la RM como método de referencia. Consideraron como sacroilitis por US a la presencia de señal Doppler a nivel de la articulación SI, y tomando en cuenta la zona articular con mayor concentración de señal Doppler, se graduó a través de una escala subjetiva semicuantitativa, con un puntaje de 0 a 4. La sensibilidad de la US sin contraste fue del 17%, con una especificidad del 96%, un VPP del 65% y un VPN del 72%. Con la administración del contraste, la sensibilidad fue del 94%, la especificidad del 86%, el VPP del 78% y el VPN del 97%. El área bajo la curva ROC de la US con y sin contraste para la detección de sacroilitis activa, utilizando la RM como método de referencia, fue de $0,89$ y $0,61$, respectivamente ($p < 0,0001$)²⁰.

Mohammadi et al. evaluaron las propiedades diagnósticas de la US con técnica

Doppler para la detección de sacroilitis activa en pacientes con EA (n=51) y controles (n=30), utilizando a la RM como método de referencia. La US mostró una sensibilidad del 82%, una especificidad del 92%, un VPP del 91% y un VPN del 84% para la detección de sacroilitis activa⁵.

Ghosh et al. evaluaron las características por US a nivel de las articulaciones SI en pacientes con DLI, sin hallazgos radiográficos (n=29) y controles (n=32), y lo correlacionaron con la RM. Establecieron tres parámetros ecográficos para definir sacroilitis: a) hiperecogenicidad del espacio articular en escala de grises; b) aumento anormal de la vascularización por técnica Doppler (se seleccionó el área con mayor número de señales de flujo en cada articulación SI y se cuantificaron las mismas en esa zona); c) IR bajo de acuerdo con el Doppler espectral. Tanto la presencia de un incremento en el número de señales de flujo por Doppler (≥ 3) como la presencia de un IR bajo ($\leq 0,605$) mostraron un adecuado acuerdo con la RM para la detección de sacroilitis, con un coeficiente kappa de 0,816 y 0,821, respectivamente. La hiperecogenicidad del espacio articular mostró un pobre acuerdo con la RM (coeficiente k 0,4), sin embargo, fue el hallazgo más específico (95%). El parámetro de la US más sensible fue la presencia de un IR bajo (94,7%)¹³.

Estudiamos pacientes con lumbalgia inflamatoria y sospecha de EspA y pacientes con EspA con compromiso axial como controles, con un total de 198 articulaciones SI evaluadas por US y RM en 99 pacientes. Encontramos a nivel del paciente, una sensibilidad del 63% y una especificidad del 89%, un VPP del 87,2% y un VPN del 66,7%, y a nivel articular, una sensibilidad del 60% y una especificidad del 93%, un VPP del 83% y un VPN del 43%. Pudimos concluir que la US

con Doppler presentó adecuadas propiedades diagnósticas para la detección de sacroilitis, y pareciera ser una herramienta de screening útil para el diagnóstico de sacroilitis activa en pacientes con DLI y sospecha diagnóstica de EspA axial²³.

CONCLUSIONES

- Las articulaciones SI presentan características únicas desde un punto de vista anatómico y funcional, que dificulta frecuentemente la evaluación del compromiso inflamatorio mediante el examen clínico.
- Los cambios radiográficos suelen ser tardíos, llevando a retrasos en el diagnóstico.
- La RM, a pesar de ser en la actualidad la técnica de imágenes de elección para la evaluación del compromiso inflamatorio de dichas articulaciones en pacientes con EsA, no siempre es accesible, consume tiempo y es costosa.
- La US con Doppler, como método de imagen no invasivo, carente prácticamente de contraindicaciones, de fácil acceso y bajo costo operativo, podría representar una opción ante la imposibilidad de realizar o acceder a una RM de articulaciones SI. La US parecería ser una herramienta de screening útil y práctica para el diagnóstico de sacroilitis activa en pacientes con DLI.

El presente trabajo se basó en el artículo de Josefina Marin, Erika Catay, Maximiliano Bravo, David Navarta, Johana Zacarías, Javier Rosa, Santiago Ruta. "Sacroilitis en pacientes con espondiloartritis: qué rol juega la ecografía". Revista Argentina de Reumatología 2016;27(2):30-34, y en el trabajo original "Value of color Doppler ultrasound assessment of sacroiliac joints in patients with inflammatory low back pain", J Rheumatol.2019;46(7):694-700.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41(1):58-67.
2. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):770-6.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
4. Braun J, Sieper J, Bollow M. Imaging of sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2000;19(1):51.
5. Mohammadi A, Ghasemi-rad M, Aghdashi M, Mladkova N, Baradaransafa P. Evaluation of disease activity in ankylosing spondylitis; diagnostic value of color Doppler ultrasonography. *Skeletal Radiol.* 2013;42(2):219-24.
6. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3413-8.
7. Gutiérrez M, Rodríguez S, Soto-Fajardo C, Santos-Moreno P, Sandoval H, Bertolazzi C, et al. Ultrasound of sacroiliac joints in spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2018;38(10):1791-805.
8. Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM, Jurik AG, Landewe R, Marzo-Ortega H, et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1278-88.
9. Baraliakos X, van der Heijde D, Braun J, Landewe RB. OMERACT magnetic resonance imaging initiative on structural and inflammatory lesions in ankylosing spondylitis--report of a special interest group at OMERACT 10 on sacroiliac joint and spine lesions. *J Rheumatol.* 2011;38(9):2051-4.
10. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):650-7.
11. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2485-7.
12. Bandinelli F, Melchiorre D, Scazzariello F, Candelieri A, Conforti D, Matucci-Cerinic M. Clinical and radiological evaluation of sacroiliac joints compared with ultrasound examination in early spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(7):1293-7.
13. Ghosh A, Mondal S, Sinha D, Nag A, Chakraborty S. Ultrasonography as a useful modality for documenting sacroiliitis in radiographically negative inflammatory back pain: a comparative evaluation with MRI. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(11):2030-4.
14. Spadaro A, Iagnocco A, Baccano G, Ceccarelli F, Sabatini E, Valesini G. Sonographic-detected joint effusion compared with physical examination in the assessment of sacroiliac joints in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(10):1559-63.
15. Arslan H, Sakarya ME, Adak B, Unal O, Sayarlioglu M. Duplex and color Doppler sonographic findings in active sacroiliitis. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(3):677-80.
16. Castillo-Gallego C, De Miguel E, Garcia-Arias M, Plasencia C, Lojo-Oliveira L, Martin-Mola E. Color Doppler and spectral Doppler ultrasound detection of active sacroiliitis in spondyloarthritis compared to physical examination as gold standard. *Rheumatol Int.* 2017;37(12):2043-7.
17. Hu Y, Zhu J, Xue Q, Wang N, Hu B. Scanning of the sacroiliac joint and entheses by color Doppler ultrasonography in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2011;38(8):1651-5.

18. Hu Z, Xu M, Wang Q, Qi J, Lv Q, Gu J. Colour Doppler ultrasonography can be used to detect the changes of sacroiliitis and peripheral enthesitis in patients with ankylosing spondylitis during adalimumab treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(6):844-50.
19. Jiang Y, Chen L, Zhu J, Xue Q, Wang N, Huang Y, et al. Power Doppler ultrasonography in the evaluation of infliximab treatment for sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2013;33(8):2025-9.
20. Klauser A, Halpern EJ, Frauscher F, Gvozdic D, Duftner C, Springer P, et al. Inflammatory low back pain: high negative predictive value of contrast-enhanced color Doppler ultrasound in the detection of inflamed sacroiliac joints. *Arthritis Rheum.* 2005;53(3):440-4.
21. Unlu E, Pamuk ON, Cakir N. Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy? *J Rheumatol.* 2007;34(1):110-6.
22. Zhu J, Xing C, Jiang Y, Hu Y, Hu B, Wang N. Evaluation of complex appearance in vascularity of sacroiliac joint in ankylosing spondylitis by color Doppler ultrasonography. *Rheumatol Int.* 2012;32(1):69-72.
23. Rosa JE, Ruta S, Bravo M, Pompermayer L, Marin J, Ferreyra-Garrot L, et al. Value of color Doppler ultrasound assessment of sacroiliac joints in patients with inflammatory low back pain. *J Rheumatol.* 2019;46(7):694-700.

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*.

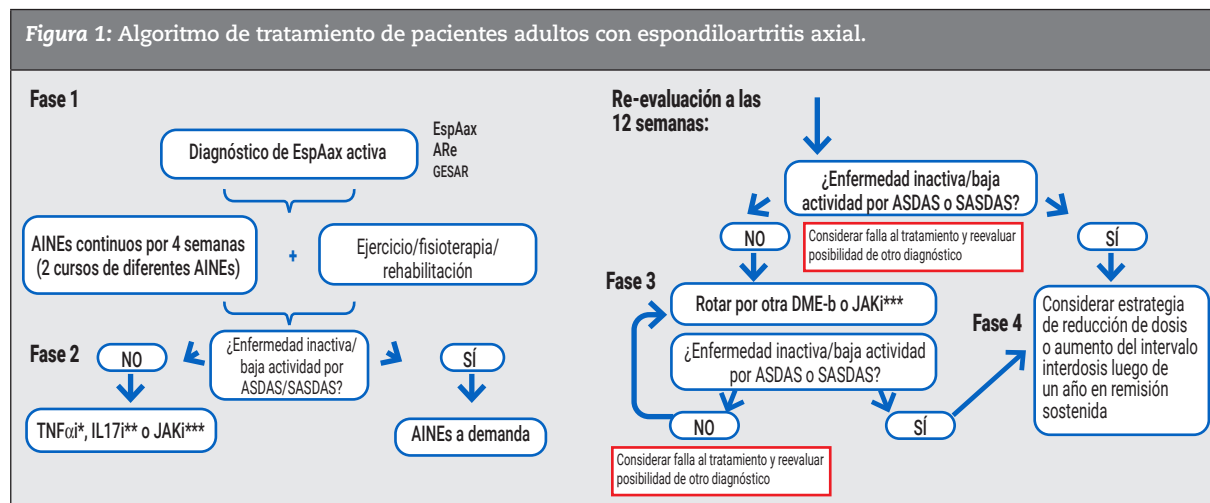
Tabla 2: Recomendaciones argentinas para el tratamiento de pacientes adultos con EspAax.

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. *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	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 *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)	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 espaciado 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. Sydnese 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.

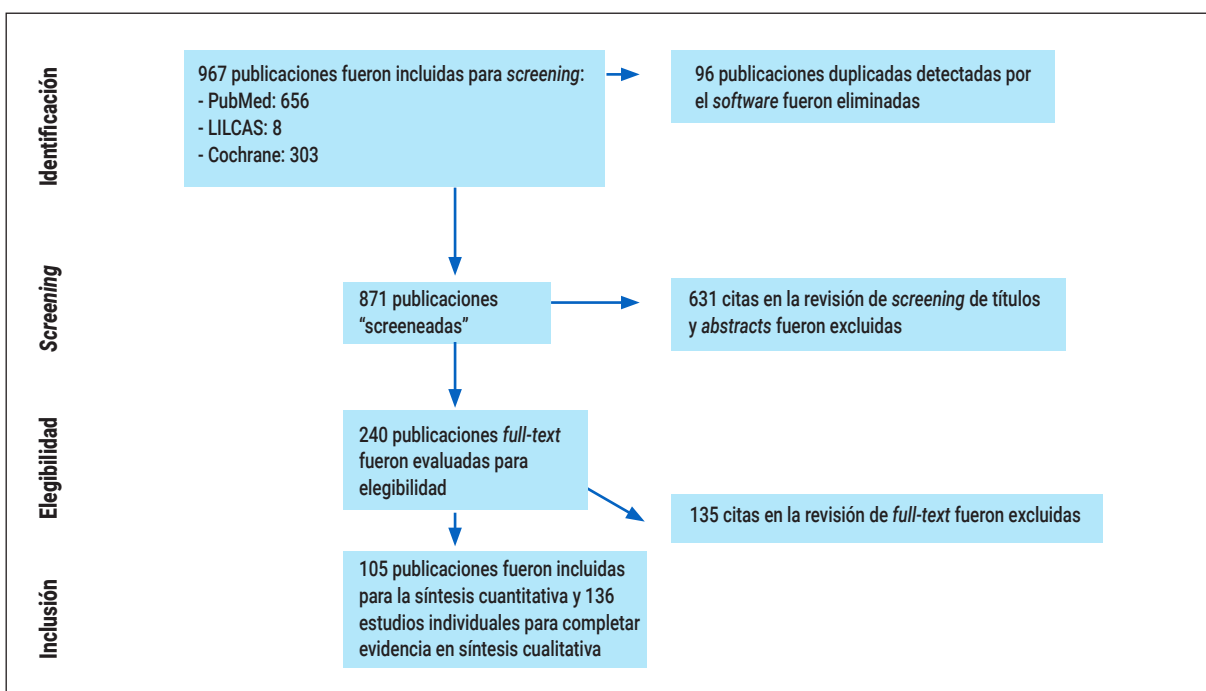
158. Evard F, Neumann V, Hopkins R, Wright V. Pulsed methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1991;50(1):66.
159. Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1992;21(3):134-138.
160. Malaviya AN, Kapoor 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, Glintrög 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, Misterska-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, Buschiazzi 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 Buschiazzo, 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).

Guías argentinas de práctica clínica, diagnóstico, evaluación y tratamiento en pacientes adultos con EspAax
 Suplemento preguntas PICO y evidencia

*Argentine guidelines for clinical practice, diagnosis, evaluation and treatment in adult patients with EspAax
 Supplement PICO questions and evidence*

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 Sup. 1 (147-210)

PREGUNTA PICO 1

En pacientes adultos con espondiloartritis axial (EspAax), ¿cuál es la eficacia y seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos-AINEs (incluidos COx2)?

AINE vs. placebo

Evaluación de la calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	AINE	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Estado de salud: dolor (seguimiento 6-12 semanas; medido con: EVA; 0-100; mejor indicado por valores más bajos)											
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no serio	no serio	serio ^b	ninguno	1106	410	-	MD 17.06 más bajo (20.76 a 13.37 más bajo)	⊕⊕○○ Baja
Estado de salud: Evaluación global del paciente - PGA (seguimiento 6-12 semanas; medido con: EVA 0-100mm; rango de puntuaciones: 0-100; Mejor indicado por valores más bajos)											
5	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^f	serio ^{c,d}	serio ^b	ninguno	1324	530	-	MD 19.5 más bajo (23.0 a 15.9 más bajo)	⊕○○○ Muy baja
Estado de salud: BASDAI (seguimiento 6-12 semanas; rango de puntuaciones: 0-100; mejor indicado por valores más bajos)											
3	ensayos aleatorios	serio ^a	serio	serio ^d	no serio	ninguno	802	333	-	DM 19.5 más bajo (22.9 a 15.9 más bajo)	⊕⊕○○ Baja
Estado funcional: BASFI (seguimiento 6-12 semanas; rango de puntuaciones: 0-100; mejor indicado por valores más bajos)											
4	ensayos aleatorios	serio ^a	no serio	serio ^d	no serio	ninguno	972	409	-	MD 15.04 más bajo (16.31 a 13.8 más bajo)	⊕⊕○○ Baja

Evaluación de la calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	AINE	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Evento adverso serio: sangrado gastrointestinal (seguimiento 6-52 semanas)											
2	ensayos aleatorios	serio ^g	no serio	no serio	no serio	ninguno	8/807 (0,99%)	0/277 (0%)	RR 2,86 (0,36 a 22,94)	-	⊕⊕⊕○ Moderada
Evento adverso serio: todos combinados (seguimiento 6-52 semanas)											
2	ensayos aleatorios	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguno	5/554 (0,9%)	2/249 (0,8%)	RR 0,86 (0,17 a 4,37)	1 menos por cada 1000 (de 7 menos a 27 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta

Explicaciones

- Benhamou 2010 es un análisis post hoc de 2 estudios (1 de los cuales no se incluyó de otra manera en este PICO debido a la falta de SD / SE) [1].
- Dougados 1999 y Dougados 2001 requirieron dividir el grupo placebo para evaluar el efecto.
- La actividad global del paciente de la enfermedad se define de manera diferente en los estudios.
- La comparación de la intervención principal fue etoricoxib, pero un solo brazo se comparó con naproxeno y también con placebo. Por lo tanto, comparación indirecta de naproxeno vs. placebo.
- Se requirió dividir el grupo placebo para evaluar el efecto.
- Metodología de medición no necesariamente consistente entre los estudios.
- Ninguna endoscopia prospectiva.

PREGUNTA PICO 2

En pacientes con EspAax activa, ¿se recomiendan los AINEs continuos o a demanda?

Tratamiento con AINE continuo vs. a demanda

Evaluación de la certeza							Resumen de las conclusiones				
N° de participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos previstos	
							AINE a demanda	AINE continuo		Riesgo con AINE bajo demanda	Diferencia de riesgo con AINE continuo
Cambio de mSASSS desde la base (ITT), 2 años											
167 (1 ECA) (Sieper)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	82	85	-	-	MD 0.58 más alto (0.28 más bajo a 1.44 más alto)
Cambio de mSASSS desde la base (pacientes con todas las radiografías), 2 años											
272 (2 ECA) (Wanders & Sieper)	no serio	serio ^c	no serio	serio ^d	ninguno	⊕⊕○○ Baja	134	138	-	-	MD 0.32 más bajo (1.88 más bajo a 1.24 más alto)
SAE: Trastornos cardiovasculares, 2 años											
122 (1 ECA) (Sieper)	no serio	no serio	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	2/60 (3,3%)	3/62 (4,8%)	0 1,47 (0,24 a 9,15)	33 por cada 1.000	15 más por cada 1.000 (25 menos a 207 más)
SAE: EII (colitis o enfermedad de Crohn), 2 años											
122 (1 ECA) (Sieper)	no serio	no serio	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	3/60 (5,0%)	1/62 (1,6%)	0 0,31 (0,03 a 3,08)	50 por cada 1.000	34 menos por cada 1.000 (48 menos a 89 más)
EAS (total), 2 años											
122 (1 ECA) (Sieper)	no serio	no serio	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	21/60 (35,0%)	19/62 (30,6%)	0 0,82 (0,38 a 1,75)	350 por cada 1.000	44 menos por cada 1.000 (180 menos a 135 más)
BASDAI											
150 (1 ECA) ²	serio ^e	no serio	no serio	serio ^f	ninguno	⊕⊕○○ Baja	74	76	-	-	MD 6 más bajo (11,95 más bajo a 0,05 más bajo)

Evaluación de la certeza							Resumen de las conclusiones				
N° de participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos previstos	
							AINE a demanda	AINE continuo		Riesgo con AINE bajo demanda	Diferencia de riesgo con AINE continuo
Dolor											
150 (1 ECA) ²	serio ^e	no serio	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕○○ Baja	74	76	-	-	DM 6 más bajo (12.59 más bajo a 0.59 más alto)
BASFI											
150 (1 ECA) ²	serio ^e	no serio	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕○○ Baja	74	76	-	-	DM 3 más bajo (9.76 más bajo a 3.76 más alto)
Hipertensión											
214 (1 ECA) ²	no serio	no serio	no serio	serio ^g	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	3/103 (2.9%)	10/111 (9.0%)	O 3.30 (0.88 a 12.35)	29 por cada 1.000	61 más por cada 1.000 (3 menos a 241 más)
Dispepsia											
214 (1 ECA) ²	no serio	no serio	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	39/103 (37.9%)	46/111 (41.4%)	O 1.16 (0.67 a 2.01)	379 por cada 1.000	35 más por cada 1.000 (89 menos a 172 más)
Depresión											
214 (1 ECA) ²	serio ^e	no serio	no serio	serio ^f	ninguno	⊕⊕○○ Baja	4/103 (3.9%)	15/111 (13.5%)	O 3.87 (1.24 a 12.07)	39 por cada 1.000	96 más por cada 1.000 (9 más a 289 más)

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia de medias; OR: odds ratio.

Explicaciones

- No aplica; estudio único.
- Estudio único; IC amplio del 95% cruza la línea de ninguna diferencia.
- 2 estudios informan hallazgos diferentes para la medida de resultado.
- IC amplio del 95% abarca una línea sin diferencia.
- Estudio no cegado (pacientes).
- Estudio único; IC amplio del 95%.
- Estudio único; baja incidencia de eventos. IC del 95% muy amplio abarca una línea sin diferencias.

PREGUNTA PICO 3

En pacientes adultos con EspAax, ¿ciertos AINEs son más efectivos que otros AINEs para mejorar los resultados?

Indometacina vs. otros AINE

Evaluación de la calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Indo metacina	Otro AINE	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Estado de salud: Dolor (mediana de seguimiento de 6 semanas; medido con EVA u otro; Mejor indicado por valores más bajos)											
8	ensayos aleatorios	serio ^a	serio	no serio	no serio	ninguno	444	434	-	MD 0.36 más bajo (1.06 más bajo a 0.34 más alto)	⊕⊕○○ Baja
Estado de salud: rigidez (mediana de seguimiento de 6 semanas; medida con: duración de la rigidez; mejor indicado por valores más bajos)											
8	ensayos aleatorios	serio ^a	no serio	no serio	no serio	ninguno	444	434	-	MD 0.16 más bajo (0.56 más bajo a 0.23 más alto)	⊕⊕⊕○ Moderada

Evaluación de la calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Indo metacina	Otro AINE	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Evento adverso serio: todos combinados (mediana de seguimiento de 6 semanas; evaluado con: informe del médico)											
2	ensayos aleatorios	no serio	no serio	no serio	serio ^b	ninguno	4/121 (3.3%)	7/121 (5.8%)	RR 0,65 (0,14 a 3,16)	23 menos por cada 1000 (de 47 menos a 48 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Cualquier efecto secundario gastrointestinal (mediana de seguimiento de 6 semanas; evaluado con: informe del médico)											
10	ensayos aleatorios	no serio	no serio	no serio	serio ^b	ninguno	129/477 (27%)	90/357 (25.2%)	RR 0,95 (0,74 a 1,23)	25 menos por cada 1000 (de 79 menos a 41 más)	⊕⊕⊕○ Moderada

Explicaciones

a. asignación al azar no descrita completamente. b. intervalo de confianza amplio.

Celecoxib vs. otros AINE

Evaluación de la calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Celecoxib	Otros AINE	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Estado de salud: BASDAI (mediana de seguimiento de 12 semanas; Mejor indicado por valores más bajos)											
3	ensayos aleatorios	serio ^a	serio	no serio	no serio	ninguno	635	389	-	MD 1.65 más alto (0.54 más bajo a 3.89 más alto)	⊕⊕○○ Baja
Estado de salud: Dolor (mediana de seguimiento de 12 semanas; medido con EVA; mejor indicado por valores más bajos)											
4	ensayos aleatorios	serio ^a	serio	no serio	no serio	ninguno	715	427	-	MD 0.46 más alto (2.82 más bajo a 3.74 más alto)	⊕⊕○○ Baja
Estado funcional: BASFI (mediana de seguimiento de 12 semanas; Mejor indicado por valores más bajos)											
4	ensayos aleatorios	serio ^a	serio	no serio	no serio	ninguno	715	427	-	MD 0.74 más alto (1.5 más bajo a 3.05 más alto)	⊕⊕○○ Baja
Evento adverso serio: infarto de miocardio (mediana de seguimiento de 12 semanas; evaluado con: informado por el médico)											
1	ensayos aleatorios	no serio	no serio	no serio	serio ^b	ninguno	0/303 (0%)	2/310 (0.6%)	RR 0,34 (0,04 a 3,26)	4 menos por 1000 (de 6 menos a 14 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Evento adverso serio: todos combinados (mediana de seguimiento de 12 semanas; evaluado con: informado por el médico)											
1	ensayos aleatorios	no serio	no serio	no serio	serio ^b	ninguno	5/303 (1.7%)	4/310 (1.3%)	RR 1,28 (0,34 a 4,74)	4 más por cada 1000 (de 8 menos a 46 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Cualquier efecto secundario gastrointestinal (mediana de seguimiento de 12 semanas; evaluado con: Informe del médico)											
2	ensayos aleatorios	no serio	serio	no serio	no serio	ninguno	48/383 (12.5%)	85/400 (21.3%)	RR 0,56 (0,26 a 1,18)	87 menos por 1000 (de 37 menos a 124 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada

Explicaciones

a. aleatorización no descrita. b. intervalo de confianza amplio.

PREGUNTA PICO 4

¿Cuál es la eficacia/seguridad de los agentes TNFi vs AINEs/PLACEBO en pacientes adultos con EspAax?

Población: EA establecida/EspAax-nr

Intervención: TNFi

Comparador: Control-AINEs/PLACEBO

Desenlaces: Eficacia y seguridad

Evaluación de certeza						Nº de pacientes			Efecto	Certeza		Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TNFi	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
ASAS 20 – 12 semanas												
7	ensayos clínicos	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	520/861 (60.4%)	189/644 (29.3%)	RR 2.07 (1.81 a 2.37)	314 por 1,000 (de 238 a 402)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
ASAS 20 - EspAax nr – 12 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	70/127 (55.1%)	45/132 (34.1%)	RR 1.62 (1.22 a 2.15)	211 por 1,000 (de 75 a 392)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
ASAS 20 – 14 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	136/246 (55.3%)	42/183 (23.0%)	RR 2.40 (1.78 a 3.22)	321 por 1,000 (de 179 a 510)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
ASAS 20 – 16 semanas												
5	ensayos clínicos	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	282/433 (65.1%)	133/429 (31.0%)	RR 2.10 (1.80 a 2.46)	341 por 1,000 (de 248 a 453)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
ASAS 20 – 24 semanas												
1	ensayos clínicos	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	123/201 (61.2%)	15/78 (19.2%)	RR 3.18 (1.99 a 5.08)	419 por 1,000 (de 190 a 785)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
ASAS 20 – 52 semanas												
1	estudio de cohorte	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	90/197 (45.7%)	40/197 (20.3%)	RR 2.25 (1.64 a 3.09)	254 por 1,000 (de 130 a 424)	⊕○○○ MUY BAJA	7 CRÍTICO
ASAS 40 – 12 semanas												
4	ensayos clínicos	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	200/470 (42.6%)	54/359 (15.0%)	RR 2.90 (2.20 a 3.84)	286 por 1,000 (de 181 a 427)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO

Evaluación de certeza						Nº de pacientes			Efecto	Certeza		Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TNFi	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
ASAS 40 - EspAax nr – 12 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	46/127 (36.2%)	19/132 (14.4%)	RR 2.52 (1.56 a 4.06)	219 por 1,000 (de 81 a 440)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
ASAS 40 – 14 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	62/138 (44.9%)	14/78 (17.9%)	RR 2.50 (1.50 a 4.16)	269 por 1,000 (de 90 a 567)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
ASAS 40 – 16 semanas												
6	ensayos clínicos	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	198/451 (43.9%)	63/446 (14.1%)	RR 3.12 (2.43 a 4.00)	299 por 1,000 (de 202 a 424)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
ASAS 40 – 24 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	175/409 (42.8%)	23/185 (12.4%)	RR 3.42 (2.29 a 5.11)	301 por 1,000 (de 160 a 511)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
ASAS 40 – 52 semanas												
1	estudio de cohorte	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	62/197 (31.5%)	28/197 (14.2%)	RR 2.21 (1.48 a 3.30)	172 por 1,000 (de 68 a 327)	⊕○○○ MUY BAJA	9 CRÍTICO
ASDAS < 1.3 – 12 semanas												
4	ensayos clínicos	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	186/536 (34.7%)	29/425 (6.8%)	RR 5.04 (3.45 a 7.36)	276 por 1,000 (de 167 a 434)	⊕⊕○○ BAJA	7 CRÍTICO
ASDAS < 1.3 – 16 semanas												
3	ensayos clínicos	no es serio	serio ^c	no es serio	serio ^c	ninguno	49/244 (20.1%)	11/242 (4.5%)	RR 4.49 (2.38 a 8.46)	159 por 1,000 (de 63 a 339)	⊕⊕○○ BAJA	7 CRÍTICO
ASDAS < 1.3 – 52 semanas												
1	estudio de cohorte	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	58/197 (29.4%)	35/197 (17.8%)	RR 1.66 (1.14 a 2.40)	117 por 1,000 (de 25 a 249)	⊕○○○ MUY BAJA	7 CRÍTICO
ASDAS <2.1 – 12 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	15/34 (44.1%)	15/36 (41.7%)	RR 1.06 (0.62 a 1.82)	25 por 1,000 (de -158 a 342)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
ASDAS-PCR – Diferencia respecto a baseline – EA establecida – 12 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	39	43	-	MD -1.01 (-1.39 a -0.63)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO

Evaluación de certeza						Nº de pacientes			Efecto	Certeza		Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TNFi	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
ASDAS-PCR – Diferencia respecto a baseline – EspAax-nr – 12 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	105	108	-	MD -0.6 (-0.87 a -0.33)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
ASDAS-PCR – Diferencia respecto a baseline – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	104	108	-	MD -1.6 (-1.84 a -1.36)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
ASDAS - Diferencia respecto a baseline – 12 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	229	115	-	MD -1.4 (-1.6 a -1.2)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
ASDAS - Diferencia respecto a baseline – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	90	87	-	MD -0.84 (-0.87 a -0.81)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
BASDAI menor a 4 – 12 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	24/103 (23.3%)	15/101 (14.9%)	RR 1.46 (0.84 a 2.55)	68 por 1,000 (de -24 a 230)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
BASDAI 50 – 12 semanas												
3	ensayos clínicos	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	196/431 (45.5%)	47/316 (14.9%)	RR 2.96 (2.22 a 3.94)	292 por 1,000 (de 181 a 437)	⊕⊕○○ BAJA	8 CRÍTICO
BASDAI 50 - EspAax-nr – 12 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	57/127 (44.9%)	28/133 (21.1%)	RR 2.13 (1.45 a 3.12)	238 por 1,000 (de 95 a 446)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
BASDAI 50 – 14 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	79/177 (44.6%)	22/121 (18.2%)	RR 2.53 (1.66 a 3.87)	278 por 1,000 (de 120 a 522)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
BASDAI 50 – 24 semanas												
1	ensayos clínicos	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	88/206 (42.7%)	16/107 (15.0%)	RR 2.86 (1.77 a 4.61)	278 por 1,000 (de 115 a 540)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
BASDAI 50 – 16 semanas												
4	ensayos clínicos	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	171/397 (43.1%)	64/393 (16.3%)	RR 2.65 (2.07 a 3.41)	269 por 1,000 (de 174 a 392)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO

Evaluación de certeza						Nº de pacientes			Efecto	Certeza		Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TNFi	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
BASDAI - Diferencia respecto a baseline – 12 semanas												
3	ensayos clínicos	serio ^a	serio ^e	no es serio	no es serio	ninguno	370	264	-	MD -0.71 (-0.77 a -0.66)	⊕⊕○○ BAJA	8 CRÍTICO
BASDAI - Diferencia respecto a baseline – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	20	20	-	MD -2.65 (-4.18 a -1.12)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
BASDAI - Diferencia respecto a baseline –24 semanas												
3	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	617	382	-	MD -1.8 (-1.83 a -1.77)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
BASDAI - Diferencia respecto a baseline – 52 semanas												
1	estudio de cohorte	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	197	197	-	MD -13.2 (-17.09 a -9.31)	⊕○○○ MUY BAJA	8 CRÍTICO
BASFI – 12 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	3/58 (5.2%)	4/62 (6.5%)	RR 0.80 (0.19 a 3.43)	-13 por 1,000 (de -52 a 157)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
BASFI - Diferencia respecto a baseline – 12 semanas												
2	ensayos clínicos	serio ^a	serio ^f	no es serio	no es serio	ninguno	370	264	-	MD -0.8 (-0.86 a -0.75)	⊕⊕○○ BAJA	7 CRÍTICO
BASFI - Diferencia respecto a baseline EspAax-nr – 12 semanas												
2	ensayos clínicos	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	207	215	-	MD -0.8 (-0.85 a -0.74)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
BASFI - Diferencia respecto a baseline – 16 semanas												
3	ensayos clínicos	no es serio	serio ^f	no es serio	no es serio	ninguno	215	205	-	MD -0.99 (-1.06 a -0.93)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
BASFI - Diferencia respecto a baseline – 52 semanas												
1	estudio de cohorte	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	197	197	-	MD -8.6 (-12.32 a -4.88)	⊕○○○ MUY BAJA	7 CRÍTICO

Evaluación de certeza						Nº de pacientes			Efecto	Certeza		Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TNFi	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
BASFI - Diferencia respecto a baseline – 14 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	138	78	-	MD -1.5 (-3.12 a 0.12)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
SF-36 - PSC – 12 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	77/155 (49.7%)	13/51 (25.5%)	RR 1.95 (1.19 a 3.20)	242 por 1,000 (de 48 a 561)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	6 IMPORTANTE
SF-36 - PSC - Diferencia respecto a baseline – 12 semanas												
3	ensayos clínicos	no es serio	serio ^f	no es serio	no es serio	ninguno	545	327	-	MD 5.18 (5.01 a 5.35)	⊕⊕⊕○ MODERADA	6 IMPORTANTE
SF-36 - PSC - Diferencia respecto a baseline - EspAax-nr – 12 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	124	130	-	MD 1.3 (1.1 a 1.51)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	6 IMPORTANTE
SF-36 - PSC - Diferencia respecto a baseline – 14 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	276	156	-	MD 5.75 (3.55 a 7.95)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	6 IMPORTANTE
SF-36 - PSC - Diferencia respecto a baseline – 16 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	208	200	-	MD 5.6 (4.27 a 6.93)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	6 IMPORTANTE
SF-36 - PSC - Diferencia respecto a baseline – 24 semanas												
3	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	617	292	-	MD 5.34 (5.21 a 5.47)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	6 IMPORTANTE
SF-36 - MSC – 12 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	77/155 (49.7%)	18/51 (35.3%)	RR 1.41 (0.94 a 2.11)	145 por 1,000 (de -21 a 392)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	5 IMPORTANTE
SF-36 - MSC - Diferencia respecto a baseline – 12 semanas												
3	ensayos clínicos	no es serio	serio ^f	no es serio	no es serio	ninguno	545	327	-	MD 0.3 (0.09 a 0.51)	⊕⊕⊕○ MODERADA	5 IMPORTANTE
SF-36 - MSC - Diferencia respecto a baseline - EspAax-nr – 12 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	124	130	-	MD 1.4 (1.1 a 1.69)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	5 IMPORTANTE

Evaluación de certeza						Nº de pacientes			Efecto	Certeza		Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TNFi	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
SF-36 - MSC - Diferencia respecto a baseline – 14 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	276	156	-	MD 2.6 (0.4 a 4.8)	⊕⊕⊕○ MODERADA	5 IMPORTANTE
SF-36 - MSC - Diferencia respecto a baseline – 16 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	serio ^f	no es serio	no es serio	ninguno	208	200	-	MD 7.19 (5.34 a 9.05)	⊕⊕⊕○ MODERADA	5 IMPORTANTE
SF-36 - MSC - Diferencia respecto a baseline – 24 semanas												
3	ensayos clínicos	no es serio	serio ^f	no es serio	no es serio	ninguno	617	292	-	MD 1.41 (1.26 a 1.56)	⊕⊕⊕○ MODERADA	5 IMPORTANTE
Dolor - Diferencia respecto a baseline – 12 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	268	158	-	MD -1.84 (-2.24 a -1.45)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
Dolor - Diferencia respecto a baseline – 24 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	serio ^f	no es serio	no es serio	ninguno	409	185	-	MD -28.56 (-29.41 a -27.7)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
Dolor - Diferencia respecto a baseline - EspAax-nr – 12 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	208	215	-	MD -1 (-1.07 a -0.93)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
Dolor espinal - Diferencia respecto a baseline – EA establecida – 12 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	39	43	-	MD -1 (-2.1 a 0.1)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
MASES entesitis - EspAax-nr – 12 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	22	24	-	MD -0.3 (-2.3 a 1.7)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
MASES entesitis – 12 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	229	115	-	MD -0.4 (-0.81 a 0.01)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO

Evaluación de certeza						Nº de pacientes			Efecto	Certeza		Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TNFi	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
mSASSS - Diferencia respecto a baseline – 96 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	422	331	-	MD -0.07 (-0.49 a 0.35)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
mSASSS - Diferencia respecto a baseline – 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	208	107	-	MD -1.6 (-1.7 a -1.5)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
Infecciones serias – 12 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	1/324 (0.3%)	0/212 (0.0%)	RR 1.51 (0.06 a 36.85)	0 por 1,000 (de 0 a 0)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
Infecciones serias – 16 semanas												
4	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	20/403 (5.0%)	1/402 (0.2%)	RR 8.41 (2.26 a 31.35)	18 por 1,000 (de 3 a 75)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
Infecciones serias – 24 semanas												
3	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	4/521 (0.8%)	1/289 (0.3%)	RR 1.29 (0.31 a 5.41)	1 por 1,000 (de -2 a 15)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
TBC – 16 semanas												
3	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	1/295 (0.3%)	0/291 (0.0%)	RR 2.92 (0.12 a 70.82)	0 por 1,000 (de 0 a 0)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
TBC – 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^g	ninguno	0/111 (0.0%)	0/107 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
Infecciones oportunistas – 52 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^g	ninguno	0/120 (0.0%)	0/123 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
Infecciones oportunistas – 156 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	1/102 (1.0%)	2/104 (1.9%)	RR 0.51 (0.05 a 5.54)	-9 por 1,000 (de -18 a 87)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO

Evaluación de certeza						Nº de pacientes			Efecto	Certeza		Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TNFi	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Malignidad – 16 semanas												
4	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	1/400 (0.3%)	0/394 (0.0%)	RR 2.92 (0.12 a 70.82)	0 por 1,000 (de 0 a 0)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
Malignidad – 156 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^g	ninguno	0/102 (0.0%)	0/104 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
Malignidad – 52 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	2/120 (1.7%)	1/123 (0.8%)	RR 2.05 (0.19 a 22.31)	9 por 1,000 (de -7 a 173)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
MACE – 52 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	1/165 (0.6%)	0/162 (0.0%)	RR 2.61 (0.11 a 62.26)	0 por 1,000 (de 0 a 0)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
MACE – 156 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^g	ninguno	0/102 (0.0%)	0/104 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
EII – 52 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^g	ninguno	0/120 (0.0%)	0/123 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
EII – 156 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^g	ninguno	0/102 (0.0%)	0/104 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
EII – 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	0/111 (0.0%)	1/107 (0.9%)	RR 0.32 (0.01 a 7.80)	6 por 1,000 (de -9 a 64)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
Muerte - 12 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^g	ninguno	0/229 (0.0%)	0/115 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO

Evaluación de certeza						Nº de pacientes			Efecto	Certeza		Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TNFi	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Muerte - 16 semanas												
3	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio [§]	ninguno	0/295 (0.0%)	0/291 (0.0%)	no agrupado		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
Muerte - 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio [§]	ninguno	0/111 (0.0%)	0/107 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
Muerte - 52 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio [§]	ninguno	0/120 (0.0%)	0/123 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
Muerte - 156 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio [§]	ninguno	0/102 (0.0%)	0/104 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
SAEs - 12 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4/324 (1.2%)	2/212 (0.9%)	RR 1.59 (0.32 a 7.88)	6 por 1,000 (de -6 a 65)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
SAEs - 16 semanas												
4	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	8/403 (2.0%)	4/402 (1.0%)	RR 1.80 (0.60 a 5.37)	8 por 1,000 (de -4 a 43)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
SAEs - 24 semanas												
3	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	17/521 (3.3%)	12/289 (4.2%)	RR 0.84 (0.39 a 1.81)	-7 por 1,000 (de -25 a 34)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
SAEs - 52 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	8/120 (6.7%)	4/123 (3.3%)	RR 2.05 (0.63 a 6.63)	34 por 1,000 (de -12 a 183)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
SAEs - 156 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	6/102 (5.9%)	9/104 (8.7%)	RR 0.68 (0.25 a 1.84)	-28 por 1,000 (de -65 a 73)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Subanálisis de ensayo clínico original para el cual fue calculado el tamaño muestral. b. Único estudio incluido en esta comparación, no desciende calidad. c. Eventos escasos. Amplio IC.

PREGUNTA PICO 5

¿Cuál es la eficacia/seguridad de los agentes IL-17i vs AINEs/PLACEBO en pacientes adultos con EspAax?

Población: EA establecida/EspAax-nr

Intervención: Anti-IL-17 (Bimekizumab, Ixekizumab y Secukinumab)

Comparador: Control - AINEs/PLACEBO

Desenlaces: Eficacia y seguridad

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	anti IL-17	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
ASAS 20 – 16 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	95/155 (61.3%)	63/163 (38.7%)	RR 1.59 (1.26 a 2.00)	228 por 1,000 (de 100 a 387)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
ASAS 20 - aSAS20 EspAax-nr – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	105/185 (56.8%)	85/186 (45.7%)	RR 1.24 (1.02 a 1.52)	110 por 1,000 (de 9 a 238)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
ASAS 20 –TNFi -naive – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	serio ^b	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	30/44 (68.2%)	14/45 (31.1%)	RR 2.19 (1.36 a 3.54)	370 por 1,000 (de 112 a 790)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
ASAS 20 - Falla TNFi– 16 semanas												
2	ensayos clínicos	serio ^b	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	69/142 (48.6%)	38/133 (28.6%)	RR 1.70 (1.24 a 2.33)	200 por 1,000 (de 69 a 380)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
ASAS 40 – 16 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	69/155 (44.5%)	32/163 (19.6%)	RR 2.27 (1.59 a 3.24)	249 por 1,000 (de 116 a 440)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
ASAS 40 - EspAax-nr – 16 semanas												
3	ensayos clínicos	serio ^c	no es serio ^d	no es serio	no es serio	ninguno	163/409 (39.9%)	94/417 (22.5%)	RR 1.75 (1.42 a 2.17)	169 por 1,000 (de 95 a 264)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
ASAS 40 - TNFi-naive – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	serio ^b	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	19/44 (43.2%)	8/45 (17.8%)	RR 2.43 (1.19 a 4.96)	254 por 1,000 (de 34 a 704)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	anti IL-17	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
ASAS 40 – Falla TNFi – 16 semanas												
2	ensayos clínicos	serio ^b	serio ^c	no es serio	no es serio	ninguno	36/142 (25.4%)	13/133 (9.8%)	RR 2.51 (1.41 a 4.45)	148 por 1,000 (de 40 a 337)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
ASAS HI >3 - TNFi naive – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	serio ^b	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	33/79 (41.8%)	30/84 (35.7%)	RR 1.17 (0.79 a 1.72)	61 por 1,000 (de 75 menos a 257)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
ASAS HI >3 – Falla TNFi – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	serio ^b	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	41/114 (36.0%)	23/104 (22.1%)	RR 1.63 (1.05 a 2.51)	139 por 1,000 (de 11 a 334)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
ASAS HI >3 – 52 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	31/94 (33.0%)	19/101 (18.8%)	RR 1.75 (1.07 a 2.88)	141 por 1,000 (de 13 a 354)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
ASAS HI <5 – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	29/78 (37.2%)	19/86 (22.1%)	RR 1.68 (1.03 a 2.75)	150 por 1,000 (de 7 a 387)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
ASAS HI <5 – TNFi naive – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	serio ^b	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	25/54 (46.3%)	16/64 (25.0%)	RR 1.85 (1.11 a 3.09)	213 por 1,000 (de 28 a 523)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
ASAS HI <5 - Falla TNFi – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	serio ^b	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	24/99 (24.2%)	13/84 (15.5%)	RR 1.57 (0.85 a 2.88)	88 por 1,000 (de -23 a 291)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
ASAS HI <5 – 52 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	21/78 (26.9%)	11/86 (12.8%)	RR 2.10 (1.09 a 4.08)	141 por 1,000 (de 12 a 394)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
ASAS-HI diferencia respecto a baseline - Falla TNFi– 16 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	114	104	-	MD -1 (-1.82 a -0.18)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO

Evaluación de certeza							N° de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	anti IL-17	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
ASDAS <2.1 – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	34/81 (42.0%)	11/87 (12.6%)	RR 3.32 (1.81 a 6.10)	293 por 1,000 (de 102 a 645)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
ASDAS <2.1 -1 Falla TNFi – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	20/114 (17.5%)	5/104 (4.8%)	RR 3.65 (1.42 a 9.37)	127 por 1,000 (de 20 a 402)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
ASDAS<2.1 - EspAax-nr – 16 semanas												
2	ensayos clínicos	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	84/224 (37.5%)	38/231 (16.5%)	RR 2.25 (1.61 a 3.14)	206 por 1,000 (de 100 a 352)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
ASDAS MI - EspAax-nr – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	serio ^c	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	35/128 (27.3%)	9/126 (7.1%)	RR 3.83 (1.92 a 7.63)	202 por 1,000 (de 66 a 474)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
ASDAS <1.3 – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	13/81 (16.0%)	2/87 (2.3%)	RR 6.98 (1.63 a 29.99)	137 por 1,000 (de 14 a 666)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
ASDAS - Diferencia respecto a baseline – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	81	87	-	MD -0.97 (-1 a -0.94)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
BASDAI 50 - EspAax-nr – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	69/185 (37.3%)	39/186 (21.0%)	RR 1.78 (1.27 a 2.49)	164 por 1,000 (de 57 a 312)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
BASDAI 50 – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	34/81 (42.0%)	15/87 (17.2%)	RR 2.43 (1.44 a 4.12)	247 por 1,000 (de 76 a 538)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
BASDAI - Diferencia respecto a baseline – 16 semanas												
4	ensayos clínicos	no es serio	serio ^f	no es serio	no es serio	ninguno	394	389	-	MD -1.54 (-1.58 a -1.5)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
BASDAI - Diferencia respecto a baseline -TNFi-naive – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	serio ^b	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	43	42	-	MD -1.4 (-2.23 a -0.57)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	anti IL-17	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
BASDAI - Diferencia respecto a baseline - TNFi-IR – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	serio ^b	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	24	22	-	MD -1 (-2.11 a 0.11)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
BASDAI - Diferencia respecto a baseline - EspAax-nr – 16 semanas												
3	ensayos clínicos	serio ^c	serio ^h	no es serio	no es serio	ninguno	409	417	-	MD -0.74 (-0.97 a -0.52)	⊕⊕○○ BAJA	8 CRÍTICO
BASFI- Diferencia respecto a baseline – Falla a TNFi - 16 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	114	104	-	MD -1.1 (-1.64 a -0.56)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
BASFI- Diferencia respecto a baseline - EspAax-nr – 16 semanas												
4	ensayos clínicos	serio ^c	no es serio ^d	no es serio	no es serio	ninguno	505	516	-	MD -0.92 (-1.2 a -0.63)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
BASFI - Diferencia respecto a baseline – 16 semanas												
1	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	ninguno	125	122	-	MD -1.4 (-1.76 a -1.04)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
Dolor - Diferencia respecto a baseline - EspAax-nr – 16 semanas												
2	ensayos clínicos	serio ^c	no es serio ^d	no es serio	no es serio	ninguno	224	225	-	MD -1.45 (-1.94 a -0.96)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
Fatiga - Diferencia respecto a baseline - EspAax nr – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	ninguno	96	99	-	MD -0.7 (-1.36 a -0.04)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
SF-36 - PSC - Diferencia respecto a baseline – 16 semanas												
4	ensayos clínicos	serio ^h	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	416	418	-	MD 4.08 (3.97 a 4.19)	⊕⊕⊕○ MODERADA	6 IMPORTANTE
SF-36 - PSC - EspAax-nr - Diferencia respecto a baseline – 16 semanas												
2	ensayos clínicos	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	224	231	-	MD 3.5 (2.05 a 4.96)	⊕⊕⊕○ MODERADA	6 IMPORTANTE
SF-36 - PSC - Diferencia respecto a baseline – 52 semanas												
1	ensayos clínicos	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio ^a	no es serio	ninguno	96	105	-	MD 4.2 (3.88 a 4.52)	⊕⊕⊕○ MODERADA	6 IMPORTANTE

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	anti IL-17	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
SF-36 - PSC –TNFi naive - Diferencia respecto a baseline – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio ^a	no es serio	ninguno	43	43	-	MD 4.5 (1.73 a 7.27)	⊕⊕⊕○ MODERADA	6 IMPORTANTE
SF-36 - PSC –TNFi IR - Diferencia respecto a baseline – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio ^a	no es serio	ninguno	24	23	-	MD 4.2 (0.87 a 7.53)	⊕⊕⊕○ MODERADA	6 IMPORTANTE
SF-36 - MSC- Diferencia respecto a baseline – 16 semanas												
2	ensayos clínicos	serio ^b	serio ^j	no es serio	no es serio	ninguno	221	227	-	MD 1.98 (1.83 a 2.14)	⊕⊕○○ BAJA	5 IMPORTANTE
SF-36 - MSC- Diferencia respecto a baseline – 52 semanas												
1	ensayos clínicos	serio ^{a,b}	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	96	105	-	MD 0.9 (0.6 a 1.2)	⊕⊕⊕○ MODERADA	5 IMPORTANTE
Infecciones serias – 16 semanas												
4	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^j	ninguno	24/476 (5.0%)	1/480 (0.2%)	RR 10.44 (2.89 a 37.71)	20 por 1,000 (de 4 a 76)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
Infecciones oportunistas – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^j	ninguno	0/114 (0.0%)	0/104 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
TBC – 16 semanas												
4	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^j	ninguno	0/476 (0.0%)	0/480 (0.0%)	no agrupado		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
Herpes Zoster – 16 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^j	ninguno	2/96 (2.1%)	1/104 (1.0%)	RR 2.17 (0.20 a 23.51)	11 por 1,000 (de -8 a 216)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
Malignidad – 16 semanas												
5	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^j	ninguno	1/550 (0.2%)	0/556 (0.0%)	RR 2.74 (0.11 a 66.51)	0 por 1,000 (de 0 a 0)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
MACE – 16 semanas												
2	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^j	ninguno	0/281 (0.0%)	1/190 (0.5%)	RR 0.16 (0.01 a 3.79)	-4 por 1,000 (de -5 a 15)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	anti IL-17	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
EII – 16 semanas												
3	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^j	ninguno	7/395 (1.8%)	2/394 (0.5%)	RR 2.96 (0.71 a 12.38)	10 por 1,000 (de -1 a 58)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
Muerte – 16 semanas												
5	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^j	ninguno	0/550 (0.0%)	0/556 (0.0%)	no agrupado		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
SAEs – 16 semanas												
5	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^j	ninguno	27/550 (4.9%)	15/556 (2.7%)	RR 1.74 (0.96 a 3.15)	20 por 1,000 (de -1 a 58)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; MD: diferencia media; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Un solo estudio. No se baja calidad.
- Más de dos dominios con riesgo de sesgo no claro en al menos un estudio.
- Un estudio en formato abstract/resumen.
- Si bien no hay heterogeneidad estadística se agrupan estudios de Bimekizumab, Ixekizumab y Secukinumab.
- Uno de los estudios agrupados presentó bajos o nulos eventos en uno de los grupos. Intervalo de confianza amplio.
- Heterogeneidad estadística probablemente adjudicada a las diferencias entre estudios (MEASURE 1, 3, Ixekizumab). Uno de ellos DME naive.
- Hay heterogeneidad de pacientes agrupados de trials de Bimekizumab, Ixekizumab y Secukinumab.
- Hay heterogeneidad de pacientes agrupados de trials de Ixekizumab y Secukinumab.
- Heterogeneidad, un estudio de pacientes no radiológicos.
- Bajos eventos, *outcome* de seguridad.

PREGUNTA PICO 6

En pacientes adultos con EspAax, ¿cuál es la eficacia y seguridad de los JAKi?

Tofacitinib (5 mg, 2 veces/día) en comparación con placebo

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Calidad
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tofacitinib	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Respuesta clínica (seguimiento: rango 12 semanas a 16 semanas; evaluado con : ASAS 20)											
2	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguno	108/185 (58.4%)	60/187 (32.1%)	RR 1.80 (1.42 a 2.29)	257 más por 1000 (de 135 más a 414 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Respuesta clínica (seguimiento: rango 12 semanas a 16 semanas; evaluado con : ASAS 40)											
2	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguno	78/185 (42.2%)	27/187 (14.4%)	RR 2.88 (1.95 a 4.23)	271 más por 1000 (de 137 más a 466 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Calidad
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tofacitinib	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Funcionalidad (seguimiento: rango 12 semanas a 16 semanas; evaluado con : Cambio BASFI)											
2	ensayos aleatorizados	no serio	serio ^a	no serio	no serio	ninguno	185	187	-	MD 1.12 menos (1.34 menos a 0.89 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada
Funcionalidad (seguimiento: rango 12 semanas a 16 semanas; evaluado con : Cambio BASDAI)											
2	ensayos aleatorizados	no serio	serio ^a	no serio	no serio	ninguno	185	187	-	MD 1.22 menos (1.65 menos a 0.79 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada
Actividad de la enfermedad (seguimiento: rango 12 semanas a 16 semanas; evaluado con : Cambio ASDAS)											
2	ensayos aleatorizados	no serio	serio ^a	no serio	no serio	ninguno	185	187	-	MD 0.83 menos (1.1 menos a 0.57 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada
Actividad de la enfermedad (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con : Cambio SPARCC articulación sacroilíaca)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^b	ninguno	52	51	-	MD 2.4 menos (4.62 menos a 0.18 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada
Actividad de la enfermedad (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con : Cambio SPARCC columna)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^b	ninguno	52	51	-	MD 5.4 menos (8.45 menos a 2.35 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Alta heterogeneidad.
- Datos de un solo estudio con intervalos de confianza amplios.

Upadacitinib (15 mg/día) en comparación con PLACEBO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Calidad
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Upadacitinib	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Respuesta clínica (seguimiento: media 14 semanas; evaluado con: ASAS 40)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	48/93 (51.6%)	24/94 (25.5%)	RR 2.02 (1.36 a 3.00)	260 más por 1000 (de 92 más a 511 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Actividad de la enfermedad (seguimiento: media 14 semanas; evaluado con: Cambio ASDAS)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	93	94	-	MD 0.91 menos (1.14 menos a 0.68 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada
Funcionalidad (seguimiento: media 14 semanas; evaluado con: Cambio en BASFI)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	93	94	-	MD 1 menos (1.6 menos a 0.39 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada
Respuesta clínica (seguimiento: media 14 semanas; evaluado con: ASAS 20)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	60/93 (64.5%)	38/94 (40.4%)	RR 1.59 (1.19 a 2.12)	239 más por 1000 (de 77 más a 453 más)	⊕⊕⊕○ Moderada

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Calidad
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Upadacitinib	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Actividad de la enfermedad (seguimiento: media 14 semanas; evaluado con: Cambio SPARCC articulación sacroilíaca)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	93	94	-	MD 3.69 menos (5.31 menos a 2.08 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada
Actividad de la enfermedad (seguimiento: media 14 semanas; evaluado con: Cambio SPARCC articulación columna)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	93	94	-	MD 6.71 menos (9.01 menos a 4.41 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Datos tomados de un solo estudio

Filgotinib (200 mg/día) en comparación con PLACEBO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Calidad
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Filgotinib	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Respuesta clínica (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: ASAS 40)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	22/58 (37.9%)	11/58 (18.9%)	RR 2 (1.07 a 3.74)	190 más por 1000 (de 13 más a 520 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Actividad de la enfermedad (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: Cambio ASDAS)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	58	58	-	MD 0.85 menos (1.17 menos a 0.53 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada
Funcionalidad (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: Cambio en BASFI)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	58	58	-	MD 1.11 menos (1.78 menos a 0.43 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada
Respuesta clínica (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: ASAS 20)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	44/58 (75.8%)	23/58 (39.6%)	RR 1.91 (1.35 a 2.71)	361 más por 1000 (de 139 más a 678 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Actividad de la enfermedad (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: Cambio SPARCC articulación sacroilíaca)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	58	58	-	MD 2.33 menos (4.20 menos a 0.46 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada
Actividad de la enfermedad (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: Cambio SPARCC articulación columna)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	58	58	-	MD 5.69 menos (9.75 menos a 1.62 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Datos tomados de un solo estudio.

Pregunta PICO 7

En pacientes adultos con EspAax, ¿algún TNFi es superior a otro TNFi para el control de la actividad de la enfermedad?

Comparación directa de infliximab y etanercept

Evaluación de la calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Infliximab	Etanercept	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Estado de salud: BASDAI (media de seguimiento 104 semanas; Mejor indicado por valores más bajos)											
1	ensayos aleatorios	no serio	no serio	no serio	serio ^{a,b}	ninguno	25	25	-	media 0 mayor (no se puede calcular el IC) ^a	⊕⊕⊕○ Moderada
Estado funcional: BASFI (media de seguimiento 104 semanas; Mejor indicado por valores más bajos)											
	ensayos aleatorios	no serio	no serio	no serio	serio ^b	ninguno	25	25	-	DM 0 superior (no se puede calcular el IC) ^a	⊕⊕⊕○ Moderada

Explicaciones

a. Intervalos sin confianza proporcionados.

b. Tamaños de muestra pequeños.

Comparación directa de adalimumab y etanercept

Evaluación de certeza							N° de pacientes		Efecto		Calidad
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Etanercept	Adalimumab	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Funcionalidad (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con: Bath AS activity index (BASDAI))											
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	9	9	-	MD 1.59 menos (no se puede calcular el IC) ^b	⊕⊕○○ Baja
Actividad de la enfermedad (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con: AS disease activity score (ASDAS) crp)											
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	9	9	-	MD 1.08 menos (no se puede calcular el IC) ^b	⊕⊕○○ Baja
Actividad de la enfermedad (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con: AS disease activity score (ASDAS) esr)											
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	9	9	-	MD 0.67 menos (no se puede calcular el IC) ^b	⊕⊕○○ Baja
Respuesta clínica (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con: ASAS 20)											
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3/9 (33.3%)	4/9 (44.4%)	RR 0.75 (0.23 a 2.43)	111 menos por 1000 (de 342 menos a 636 más)	⊕⊕○○ Baja
Respuesta clínica (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con: ASAS 40)											
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2/9 (22.2%)	2/9 (22.2%)	RR 1.00 (0.17 a 5.63)	0 menos por 1000 (de 184 menos a 1000 más)	⊕⊕○○ Baja

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Estudio no cegado.

b. Intervalos sin confianza proporcionados.

Comparaciones indirectas. Resultados informados de respuesta ASAS en los metaanálisis en red incluidos en Migliore (2021)

Autor/ Año	Desenlace primario	Biológico	Reporte de sesgos de consistencia y homogeneidad	Ranking	Resultados
Migliore et al. 2012	ASAS 20	INF, ETA, ADA	No se realizó ningún test para consistencia u homogeneidad	INF: 1ª (75%*) ETA: 2ª (15%*) ADA: 3ª (13%*)	Todos los agentes TNFi demostraron ser más eficaces que el placebo. INF tiene 72% de probabilidad de ser el mejor tratamiento, mientras que ADA y ETA tienen 13% y 15%, respectivamente. No hay diferencias comparando directamente un agente TNFi con otro.
Shu et al. 2013	ASAS 20	INF, GOL,ETA, ADA	No se realizó ningún test para consistencia u homogeneidad	INF: 1ª (6.53 [§]) GOL 100: 2ª (6.09 [§]) ETA 50: 3ª (5.98 [§]) GOL 50: 4ª (5.94 [§]) ADA: 5ª (5.92 [§]) ETA 25: 7 (5.05 [§])	Todos los tratamientos demostraron ser más eficaces que el placebo. El análisis de clasificación sugirió que INF 5 mg/kg a las 0, 2, 6 semanas puede ser la terapia más eficaz en comparación con el placebo seguido de GOL 100, ETA 50, GOL 50, ADA y ETA 25. Todas estas comparaciones entre tratamientos no mostraron un análisis significativo.
Baji et al. 2014	ASAS 20	INF, INF biosimilar, GOL, ADA, ETA	No se realizó ningún test para consistencia u homogeneidad	INF: 1ª (6.74 [§]) INF bio: 2ª (6.39 [§]) GOL: 3ª (5.7 [§]) ADA: 4ª (4.81 [§]) ETA: 5ª (4.35 [§])	A semana 12, respecto a la respuesta ASAS20, se encontró que todos los biológicos eran significativamente superiores al placebo. En comparación con placebo, INF mostró el mayor OR 6,74, seguido del biosimilar de INF OR 6,39, GOL OR 5,7, ADA OR 4,81, ETA OR 4,35.
Baji et al. 2014	ASAS 20	INF, INF biosimilar, GOL, ADA, ETA	No se realizó ningún test para consistencia u homogeneidad	INF: 1ª (7.2 [§]); INF bio: 2ª (6.25 [§]) ADA: 3ª (4.81 [§]) ETA: 4ª (4.76 [§]) GOL: 5ª (4.53 [§])	A semana 24, se encontró que todos los biológicos eran significativamente superiores al placebo. INF mostró el OR más alto en comparación con placebo OR 7,2, seguido del biosimilar INF OR 6,25, ADA OR 4,81, ETA OR 4,76 y GOL OR 4,53.
Migliore et al. 2015	ASAS 20	GOL, ADA, ETA, CPG	No se realizó ningún test para consistencia u homogeneidad	GOL: 1ª (41.28%*) ADA: 2ª (29.91%*) ETA: 3ª (28.74%*) CPG: 4ª (0.07%*)	Todos los agentes TNFi subcutáneos son más efectivos para inducir respuesta ASAS20 que placebo. A las 12 semanas, GOL resultó el fármaco que más probablemente representa la mejor opción (41,28%), seguido de ADA 29,91%, ETA 28,74% y CPG 0,07%. No se observaron diferencias al comparar directamente un agente TNFi con otro.
Betts et al. 2016	ASAS 20/ ASAS 40	INF, ADA, ETA, GOL, SEC, CPG	No se realizó ningún test para consistencia u homogeneidad	INF: 1ª (2.3 [°] ; 71.7%*) ADA: 2ª (2.8 [°] ; 63.6%*) ETA: 3ª (2.9 [°] ; 62%*) GOL: 4ª (3.1 [°] ; 60.3%*) SEC: 4ª (3.1 [°] ; 60.2%*) CPG: 5ª (4.4 [°] ; 50.5%*)	A las 12 semanas, INF tuvo el NNT 2.3 más bajo, seguido de ADA 2.8, ETA 2.9, GOL y SEC 3.1 y CPG 4.4. En términos de porcentaje para ser el mejor tratamiento la clasificación es la misma: INF 71,7%, ADA 63,6%, ETA 62%, GOL 60,3%, SEC 60,2%, CPG 50,5%. Para ASAS 40, INF tuvo la mayor probabilidad de ser el mejor tratamiento con NNT de 2.6 y un porcentaje de 51,5%, seguido de ADA 2.8 / 49,2%, SEC 3.5 / 42,4%, ETA 3.6 / 41,4%, GOL 4.0 / 38,6% y CPG 4.7 / 34,8%.
Chen et al. 2016	ASAS 20/ (ASAS 40/ ASAS 5/6/ ASAS Remisión parcial / BASDAI 50)	INF, ETA, SEC, GOL, ADA	Inconsistencia en cada comparación se identificarían si arrojaran un intervalo de confianza del 95% excluyendo 0. En segundo lugar, evaluaron si las evidencias directas e indirectas estaban de acuerdo. Un valor p grande indica que no se encontró una inconsistencia significativa.	ASAS20 INF: 1ª (3.23 [^]) SEC: 2ª (2.35 [^]) ADA: (2.80 [^]) GOL50: (2.73 [^]) GOL100: (2.75 [^]) ETA50: (1.99 [^]) ETA25: (2.09 [^])	Con respecto a ASAS20, ADA, ETA 25 mg cada 2 semanas o 50 mg semanal, GOL 100 mg o 50 mg e INF se asociaron con un mejor efecto terapéutico en comparación con placebo. INF tuvo la mayor probabilidad de ser el mejor para lograr ASAS20, seguido por SEC. INF tuvo la mayor probabilidad de ser clasificado como el mejor para los desenlaces secundarios, ASAS40 y ASAS5/6.
Wang et al. 2018	BASFI BASDAI PCR	INF, INF biosimilar, ETA, GOL, ADA, CPG	Debido al pequeño número de ensayos comparativos, los autores asumieron consistencia en el análisis, lo que reduce la confianza en la estimación.	BASDAI INF bio: 1ª -2.67§ (-1.94€); INF: 2ª -2.66§ (-1.95€) ADA: 3ª -1.55§ (-1.54€) GOL: 3ª -1.55§ (-1.47€) ETA: 4ª -1.51§ (-1.76€) CPG: 5ª -1.45§ (-1.45€) BASFI INF: 1ª -1.99§ (-1.53€) INF bio: 2ª -1.81§ (-1.34€) GOL: 3ª -1.57§ (-1.57€); ADA: 4ª -1.44§ (-1.46€) ETA: 5ª -1.43§ (-1.54€) CPG: 6ª -1.05§ (-1.05€)	Todos los TNFi fueron significativamente más eficaces que el placebo para reducir las puntuaciones BASDAI y BASFI. Todos los TNFi excepto CPG e INF-bio fueron superiores al placebo en la disminución de la PCR. A las 12 semanas en el análisis que incluyó el estudio de etiqueta abierta, INF fue significativamente mejor para reducir BASDAI que ADA, CPG, ETA y GOL. INF también fue significativamente mejor en la reducción de BASFI que CPG, sin diferencias significativas entre TNFi comparando cambios en PCR. En el análisis que excluyó el ensayo de etiqueta abierta, INF no fue más eficaz que otros TNFi para disminuir BASDAI, pero cuando se ajustó para BASDAI basal y PCR basal, INF siguió siendo superior a CPG, ADA y ETN en la reducción de BASDAI. Cuando se ajustó para BASFI basal y PCR basal, INF fue superior a CPG y ETN en la reducción de BASFI. A las 24 semanas, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la reducción de BASDAI, BASFI o PCR. Sin embargo, INF-bio tuvo numéricamente una mayor reducción en BASDAI y BASFI en comparación con otros TNFi, y ADA tuvo una reducción numéricamente mayor en PCR en comparación con otros TNFi.

ASAS, Ankylosing Spondylitis Assessment Study; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Function Index; PCR, proteína C reactiva; ADA, adalimumab; CPG, Certolizumab pegol; ETA, Etanercept; GOL, Golimumab; INF, infliximab; SEC, Secukinumab; NNT, número necesario a tratar; OR, odds ratio; TNF, factor de necrosis tumoral.

*Probabilidad de ser el mejor tratamiento expresado como porcentaje de 0-100;

Probabilidad de ser el mejor tratamiento expresado como Odds Ratio;

° Probabilidad de ser el mejor tratamiento expresado como Número necesario a tratar (NNT);

^ forest plot subtotal

§Probabilidad de ser el mejor tratamiento expresado como tamaño del efecto en el análisis con el ensayo de etiqueta abierta

€ Probabilidad de ser el mejor tratamiento expresado como tamaño del efecto en el análisis sin el ensayo de etiqueta abierta

PREGUNTA PICO 8

¿Cuál es la eficacia/seguridad de los bifosfonatos vs AINEs/PLACEBO en pacientes adultos con EspAax?

Población: EA establecida/EspAax-nr

Intervención: Alendronato 70 mg/sem

Comparador: Control - AINEs/PLACEBO

Desenlaces: Eficacia y seguridad

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alendronato 70 mg	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
BASDAI (diferencia respecto a baseline) – Seguimiento 12 meses												
2	Ensayos clínicos y análisis retrospectivo	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	134	132	-	MD -0.17 (-0.66 a 0.31)	⊕⊕○○ BAJA	8 CRÍTICO
BASFI diferencia respecto a baseline) – Seguimiento 12 meses												
2	Ensayos clínicos y análisis retrospectivo	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	134	132	-	MD -0.33 (-0.68 a 0.02)	⊕⊕○○ BAJA	7 CRÍTICO
BASMI diferencia respecto a baseline) – Seguimiento 12 meses												
1	Ensayo clínico	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^c	ninguno	88	92	-	MD 0.4 (0.06 a 0.74)	⊕⊕○○ BAJA	7 CRÍTICO
ASAS 20– Seguimiento 12 meses												
1	Ensayo clínico	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^c	ninguno	24/79 (30.4%)	17/80 (21.3%)	RR 1.43 (0.83 a 2.45)	91 por 1,000 (de -36 a 308)	⊕⊕○○ BAJA	7 CRÍTICO
ASAS 40– Seguimiento 12 meses												
1	Ensayo clínico	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^c	ninguno	7/79 (8.9%)	10/80 (12.5%)	OR 0.68 (0.25 a 1.89)	-36 por 1,000 (de -91 a 88)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO
mSASSS diferencia respecto a baseline) – Seguimiento 24 meses												
1	Ensayo clínico	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^c	ninguno	88	92	-	MD 0.24 (-5.57 a 6.05)	⊕⊕○○ BAJA	7 CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alendronato 70 mg	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
ASQoL diferencia respecto a baseline) – Seguimiento 12 meses												
1	Ensayo clínico	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^c	ninguno	46	40	-	MD -0.7 (-1.6 a 0.2)	⊕⊕○○ BAJA	7 CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. Más de dos dominios con riesgo de sesgo no claro en al menos un estudio.
b. Un solo estudio. No se baja calidad.

Población: EA establecida/EspAax-nr

Intervención: Pamidronato 60/mg (mensual por 6 meses)

Comparador: Control - Pamidronato 10/mg (mensual por 6 meses)

Desenlaces: Eficacia y seguridad

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pamidronato 60 mg/mes	Pamidronato 10 mg/mes	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
BASDAI (diferencia respecto a baseline) – Seguimiento 24 semanas												
1	Ensayo clínico	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^c	ninguno	41	43	-	MD -1.3 (-1.41 a -1.19)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
BASDAI (reducción >25%)– Seguimiento 24 semanas												
1	Ensayo clínico	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^c	ninguno	26/41 (63.4%)	13/43 (30.2%)	RR 2.10 (1.26 a 3.49)	333 por 1,000 (de 79 a 753)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
BASDAI (reducción >50%)– Seguimiento 24 semanas												
1	Ensayo clínico	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^c	ninguno	16/41 (39.0%)	7/43 (16.3%)	RR 2.40 (1.10 a 5.22)	228 por 1,000 (de 16 a 687)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
BASDAI (reducción >70%)– Seguimiento 24 semanas												
1	Ensayo clínico	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^c	ninguno	7/41 (17.1%)	2/43 (4.7%)	RR 3.67 (0.81 a 16.65)	124 por 1,000 (de 9 a 728)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pamidronato 60 mg/mes	Pamidronato 10 mg/mes	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Disminución media de dolor lumbar (diferencia respecto a baseline) – Seguimiento 24 semanas												
1	Ensayo clínico	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^c	ninguno	41	43	-	MD -1.57 (-1.36 a -1.78)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
Disminución media de BASFI (diferencia respecto a baseline) – Seguimiento 24 semanas												
1	Ensayo clínico	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^c	ninguno	41	43	-	MD -1.87 (-2.21 a -1.53)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
BASMI (diferencia respecto a baseline) – Seguimiento 24 semanas												
1	Ensayo clínico	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^c	ninguno	41	43	-	MD -0.53 (-0.74 a -0.32)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. Ensayo clínico con limitaciones (p. ej., tamaño muestral no calculado, objetivo primario utilizado BASDAI).
- b. Un solo estudio. No se baja calidad.



PREGUNTA PICO 9

En pacientes adultos con EspAax, ¿cuál es la eficacia y seguridad de adicionar un DMAR convencional al tratamiento con biológicos (terapia combinada)?

Infliximab con metotrexato en comparación con Infliximab solo, para pacientes con espondiloartritis activa, 18 o 30 semanas (ensayos aleatorizados; evidencia directa). Mulleman 2011; Li 2008^{1,2}

Evaluación de calidad						Tasas de eventos (%)		Efecto			Certeza
Nº de participantes (Nº estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Infliximab solo	Infliximab + MTX	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados		
									infliximab solo	Diferencia de riesgo con Infliximab + MTX	
ASAS20, 18 o 30 semanas											
64 (2 ECA)	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	20/31 (64.5%)	22/33 (66.7%)	OR 1.10 (0.39 a 3.07)	645 por 1,000	22 más por 1,000 (230 menos a 203 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
ASAS40, 30 semanas											
38 (1 ECA)	no serio	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	5/19 (26.3%)	5/19 (26.3%)	OR 1.00 (0.24 a 4.24)	263 por 1,000	0 menos por 1,000 (184 menos a 339 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
BASDAI, 18 semanas											
28 (1 ECA)	serio ^d	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	7/14 (50.0%)	8/14 (57.1%)	OR 1.33 (0.30 a 5.91)	500 por 1,000	71 más por 1,000	⊕⊕○○ Baja
Remisión parcial, 30 semanas											
38 (1 ECA)	no serio	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	15/19 (78.9%)	15/19 (78.9%)	OR 1.00 (0.21 a 4.76)	789 por 1,000	0 menos por 1,000 (349 menos a 157 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos, 30 semanas											
38 (1 ECA)	no serio	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	13/19 (68.4%)	15/19 (78.9%)	OR 1.73 (0.40 a 7.51)	684 por 1,000	105 más por 1,000 (220 menos a 258 más)	⊕⊕⊕○ Moderada

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Explicaciones

- a. El intervalo de confianza del 95% amplio abarca una línea de no diferencia.
- b. No aplica; estudio único.
- c. Estudio único; pequeño reclutamiento. Amplio IC del 95%.
- d. Ensayo sin enmascaramiento.

Infliximab con metotrexato comparado con Infliximab solo para pacientes con EA activa, 30 semanas (estudio observacional, evidencia indirecta). Perez-Guijo (2007)⁵

Evaluación de la certeza						Tasas de eventos (%)		Efecto			Certeza
Nº de participantes (Nº estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Infliximab + MTX	Infliximab solo	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados		
									infliximab solo	Diferencia de riesgo con Infliximab + MTX	
BASDAI 50, 30 semanas											
19 (1 estudio observacional)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	8/9 (88.9%)	1/10 (10.0%)	OR 72.00 (3.84 a 1349.55)	100 por 1,000	789 más por 1,000 (199 más a 893 más)	⊕○○○ Muy baja
ASAS 20, 30 semanas											
19 (1 estudio observacional)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	8/9 (88.9%)	2/10 (20.0%)	OR 32.00 (2.39 a 427.74)	200 por 1,000	689 más por 1,000 (174 más a 791 más)	⊕○○○ Muy baja
ASAS 50, 30 semanas											
19 (1 estudio observacional)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	5/9 (55.6%)	0/10 (0.0%)	OR 25.67 (1.16 a 568.91)	0 por 1,000	0 menos por 1,000 (0 menos a 0 menos)	⊕○○○ Muy baja
Remisión parcial, 30 semanas											
19 (1 estudio observacional)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^d	ninguno	3/9 (33.3%)	0/10 (0.0%)	OR 11.31 (0.50 a 256.20)	0 por 1,000	0 menos por 1,000 (0 menos a 0 menos)	⊕○○○ Muy baja

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Explicaciones

- a. Estudio observacional.
- b. No aplica; estudio único.
- c. Estudio único; reclutamiento muy pequeño. IC 95% muy amplio.
- d. Estudio único; reclutamiento muy pequeño. El IC del 95% muy amplio incluye la línea de no diferencia

Infliximab con metotrexato vs. infliximab solo para el tratamiento de pacientes adultos con EA activa o estable (evidencia indirecta). Breban (2008)⁴

Evaluación de la certeza						Número de participantes (tasas de eventos, %)		Efecto		Certeza
Nº de participantes (Nº estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Infliximab + MTX	Infliximab sin co-tratamiento	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
ASAS20 (58 semanas)										
123 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^{c,d}	ninguno	31/61 (50.8%)	25/62 (40.3%)	OR 1.53 (0.75 a 3.12)	105 más por 1,000 (67 menos a 275 más)	⊕⊕○○ Baja
ASAS40, 58 semanas										
123 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^{c,d}	ninguno	22/61 (36.1%)	15/62 (24.2%)	OR 1.77 (0.81 a 3.86)	119 más por 1,000 (37 menos a 310 más)	⊕⊕○○ Baja
Remisión parcial, 58 semanas										
123 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^{c,e}	ninguno	6/61 (9.8%)	3/62 (4.8%)	OR 2.15 (0.51 a 9.00)	50 más por 1,000 (23 menos a 266 más)	⊕⊕○○ Baja

Evaluación de la certeza						Número de participantes (tasas de eventos, %)		Efecto		Certeza
Nº de participantes (Nº estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Infliximab + MTX	Infliximab sin co-tratamiento	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Evaluación del dolor (escala 0-10), 58 semanas										
123 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^{c,d}	ninguno	61	62	-	MD 0.3 menos (1.24 menos a 0.64 más)	⊕⊕○○ Baja
Cambio en la evaluación global del paciente (escala 0-10), 58 semanas										
123 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^{c,d}	ninguno	61	62	-	MD 0.8 menos (1.68 menos a 0.08 más)	⊕⊕○○ Baja
BASDAI (cambio), 58 semanas										
123 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^{c,d}	ninguno	61	62	-	MD 0.2 más (0.49 menos a 0.89 más)	⊕⊕○○ Baja
BASFI cambio, 58 semanas										
123 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^{c,d}	ninguno	61	62	-	MD 0.5 menos (1.19 menos a 0.19 más)	⊕⊕○○ Baja
SF-36 Componente físico, 58 semanas										
123 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^{c,d}	ninguno	61	62	-	MD 0.1 menos (2.98 menos a 2.78 más)	⊕⊕○○ Baja
Muerte, 58 semanas										
123 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^{c,e,f}	ninguno	1/61 (1.6%)	0/62 (0.0%)	OR 3.10 (0.12 a 77.57)	0 menos por 1,000 (0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ Baja
Infección severa, 58 semanas										
123 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^{c,e}	ninguno	3/61 (4.9%)	1/62 (1.6%)	OR 3.16 (0.32 a 31.21)	33 más por 1,000 (11 menos a 322 más)	⊕⊕○○ Baja

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; MD: diferencia de medias.

Explicaciones

- No aplica; estudio único.
- Comparación indirecta: tratamiento con infliximab según sea necesario.
- Estudio único, muestra pequeña.
- El IC del 95% incluye la posibilidad de que no haya diferencias.
- El amplio intervalo de confianza del 95% incluye la posibilidad de que no haya diferencias.
- Evento con incidencia muy baja de ocurrencia.



**Adalimumab con metotrexato en comparación con adalimumab solo para pacientes con espondiloartritis axial, 26 semanas (ensayo aleatorizado, evidencia directa).
Ducourau et al.²¹**

Evaluación de certeza						Nº de pacientes		Efecto		Certeza
Nº de estudios/ diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Adalimumab + metotrexato	Adalimumab solo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Actividad de la enfermedad (seguimiento: mediana 26 semanas; evaluado con : respuesta ASDAS)										
1 ECA	serio ^{c,d}	no serio	no serio	serio ^{a,b}	ninguno	25/46 (54.3%)	31/50 (62.0%)	RR 0.8766 (0.62 a 1.23)	77 menos por 1,000 (de 234 menos a 145 más)	⊕⊕○○ Baja
Actividad de la enfermedad, inactividad (seguimiento: mediana 26 semanas; evaluado con : ASDAS)										
1 ECA	serio ^{c,d}	no serio	no serio	serio ^{a,b}	ninguno	17/46 (37.0%)	21/52 (40.4%)	RR 0.915 (0.55 a 1.51)	34 menos por 1,000 (de 180 menos a 206 más)	⊕⊕○○ Baja
Inmunogenicidad (seguimiento: mediana 26 semanas; evaluado con : Anticuerpos antifármaco)										
1 ECA	no serio	no serio	no serio	serio ^{a,b}	ninguno	26/55 (47.3%)	13/52 (25.0%)	RR 0.53 (0.31 a 0.91)	118 menos por 1,000 (de 173 menos a 22 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo .

Explicaciones

- a. No aplica; estudio único.
- b. Estudio único; muestra pequeña.
- c. La medida del efecto incluye la posibilidad de que no haya diferencias.
- d. Ensayo sin enmascaramiento.

Datos observacionales (evidencia indirecta). Gulfe 2014²²

Referencia, autor, año	Tipo de estudio	Duración	Descripción de población	Tratamiento administrado a la población relevante	Resultados
Gulfe 2014	Observacional prospectivo	6 meses	112 pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica y alta actividad de la enfermedad (Respuesta inadecuada o intolerancia a medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) y primer curso de tratamiento con TNFi) La duración media de la enfermedad fue de 6 años y 10 meses.	Terapia TNFi Dosis recomendadas utilizadas, excepto infliximab (infusión de 3 mg / kg a las 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas) No directa: 38% de los pacientes usaron FARME antes de la terapia con TNFi	mediana BASDAI: disminuyó de 5.6 a 3.2 (p=0.002) mediana BASFI: disminuyó de 3.9 a 1.8 (p=0.005) Niveles de proteína C reactiva (CRP): disminuyó de 4.4 a 1.7 mg/L (p = 0.001) Kaplan–Meier para supervivencia del fármaco a 2 años de seguimiento: 65%

PREGUNTA PICO 10

En adultos con EspAax activa a pesar del tratamiento con el primer TNFi, ¿es más efectivo cambiar a un TNFi diferente que cambiar a un biológico no TNFi para mejorar los resultados?

No se identificaron ECA que compararan TNFi con no TNFi en pacientes con espondiloartritis axial sin respuesta a TNFi. Sin embargo, se identificó un estudio observacional (Micheroli 2020) que aborda directamente esta pregunta PICO, con una baja certeza de la evidencia.

Este estudio observacional (Micheroli 2020) comparó la efectividad de secukinumab y otros TNFi en pacientes con espondiloartritis axial con falla a un TNFi previo. La información se obtuvo de la cohorte suiza de gestión de la calidad clínica. 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; IC95% 0,78 a 1,68). No se encontraron diferencias significativas en la respuesta BASDAI50 a un año entre los dos grupos (OR para secukinumab vs TNFi 0,76; IC95% 0,26 a 2,18), ni en los desenlaces secundarios cambio en BASDAI ≥ 2 , ASDAS $< 2,1$, cambio en ASDAS $\geq 1,1$.

Existe evidencia de la eficacia de otros TNFi, secukinumab e ixekizumab en pacientes con falla a biológicos, pero no es de naturaleza comparativa.

PREGUNTA PICO 11

En adultos con EspAax, ¿Cuál es la eficacia/seguridad del abatacept vs AINEs/PLACEBO?

Población: EA establecida/EspAax-nr

Intervención: Abatacept

Comparador: Control-AINEs/PLACEBO

Desenlaces: Eficacia y seguridad

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Abatacept	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
ASAS 20 TNFi naive vs TNFi falla – Seguimiento: 24 semanas												
1	Estudio piloto abierto	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	4/15 (26.7%)	2/15 (13.3%)	RR 2.00 (0.43 a 9.32)	133 por 1,000 (de -76 a 1,000)	⊕○○○ MUY BAJA	7 CRÍTICO
ASAS 40 TNFi naive vs TNFi falla – Seguimiento: 24 semanas												
1	Estudio piloto abierto	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	2/15 (13.3%)	0/15 (0.0%)	RR 5.00 (0.26 a 96.13)	0 por 1,000 (de 0 a 0)	⊕○○○ MUY BAJA	9 CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Abatacept	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
ASAS parcial TNFi naive vs TNFi falla – Seguimiento: 24 semanas												
1	Estudio piloto abierto	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	1/15 (6.7%)	0/15 (0.0%)	RR 3.00 (0.13 a 68.26)	0 por 1,000 (de 0 a 0)	⊕○○○ MUY BAJA	7 CRÍTICO
BASDAI 50 TNFi naive vs TNFi falla – Seguimiento: 24 semanas												
1	Estudio piloto abierto	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	1/15 (6.7%)	0/15 (0.0%)	RR 3.00 (0.13 a 68.26)	0 por 1,000 (de 0 a 0)	⊕○○○ MUY BAJA	8 CRÍTICO
ASDAS (cambio respecto al baseline) screening vs TNFi naive – Seguimiento: 24 semanas												
1	Estudio piloto abierto	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	15	15	-	MD 0.4 (-0.21 a 1.01)	⊕⊕○○ BAJA	8 CRÍTICO
BASDAI 0-10 (cambio respecto al baseline) screening vs TNFi naive – Seguimiento: 24 semanas												
1	Estudio piloto abierto	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	15	15	-	MD 0.8 (-0.48 a 2.08)	⊕⊕○○ BAJA	8 CRÍTICO
ASDAS (cambio respecto al baseline) screening vs TNFi falla – Seguimiento: 24 semanas												
1	Estudio piloto abierto	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	15	15	-	MD -0.1 (-0.67 a 0.47)	⊕⊕○○ BAJA	8 CRÍTICO
BASDAI 0-10 (cambio respecto al baseline) screening vs TNFi falla – Seguimiento: 24 semanas												
1	Estudio piloto abierto	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	15	15	-	MD 0.1 (-0.87 a 1.07)	⊕⊕○○ BAJA	8 CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. Estudio abierto, no diseñado para comparar eficacia de ABT entre pacientes TNFi naive vs TNFi falla.
- b. Un solo estudio incluido.
- c. Intervalos de confianza amplios, bajo número de eventos.

PREGUNTA PICO 12

En adultos con EspAax, ¿cuál es la eficacia/seguridad de ustekinumab vs. AINEs/PLACEBO?

Población: EA establecida/EspAax-nr

Intervención: Ustekinumab

Comparador: Control-AINEs/PLACEBO

Desenlaces: Eficacia y seguridad

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ustekinumab	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
ASAS 20 – TNFi naïve – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	64/116 (55.2%)	52/116 (44.8%)	RR 1.23 (0.95 a 1.60)	103 por 1,000 (de -22 a 269)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
ASAS 20 – TNFi falla – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	23/73 (31.5%)	20/73 (27.4%)	RR 1.15 (0.69 a 1.90)	41 por 1,000 (de -85 a 247)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
ASAS 20 – EspAax NR – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	46/83 (55.4%)	39/82 (47.6%)	RR 1.17 (0.86 a 1.57)	81 por 1,000 (de -67 a 271)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
ASAS 40 – TNFi naïve – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	36/116 (31.0%)	33/116 (28.4%)	RR 1.09 (0.73 a 1.62)	26 por 1,000 (de -77 a 176)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
ASAS 40 – TNFi falla – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	14/73 (19.2%)	9/73 (12.3%)	RR 1.56 (0.72 a 3.37)	69 por 1,000 (de -35 a 292)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
ASAS 40 20 – EspAax NR – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	28/83 (33.7%)	21/82 (25.6%)	RR 1.32 (0.82 a 2.12)	82 por 1,000 (de -46 a 287)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
ASDAS – TNFi naïve – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	2/116 (1.7%)	4/116 (3.4%)	RR 0.50 (0.09 a 2.68)	-17 por 1,000 (de -31 a 58)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ustekinumab	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
ASDAS – TNFi falla – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	2/73 (2.7%)	0/73 (0.0%)	RR 5.00 (0.24 a 102.38)	0 por 1,000 (de 0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
ASDAS 20 – EspAax NR – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	12/82 (14.6%)	6/82 (7.3%)	RR 2.00 (0.79 a 5.07)	73 por 1,000 (de -15 a 298)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	8 CRÍTICO
BASFI change from baseline – TNFi naïve – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	95	88	-	MD -0.2 (-0.84 a 0.44)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
BASFI change from baseline – TNFi falla – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	44	44	-	MD -0.4 (1.43 a 0.63)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
BASFI change from baseline – EspAax NR – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	72	61	-	MD -0.2 (-1.05 a 0.65)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
Infecciones serias - TNFi naïve – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^b	ninguno	0/230 (0.0%)	0/116 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
Infecciones serias – TNFi falla – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^b		0/211 (0.0%)	0/104 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
Infecciones serias – EspAax NR – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^b		0/260 (0.0%)	0/116 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
SAEs - TNFi naïve – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^b		3/230 (1.3%)	2/116 (1.7%)	RR 0.76 (0.13 a 4.46)	-4 por 1,000 (de -15 a 60)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ustekinumab	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
SAEs – TNFi falla – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^b		7/211 (3.3%)	1/104 (1.0%)	RR 3.45 (0.43 a 27.68)	24 por 1,000 (de -5 a 257)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
SAEs – EspAax NR – Seguimiento: 24 semanas												
1	ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^b		3/260 (1.2%)	2/116 (1.7%)	RR 0.67 (0.11 a 3.95)	-6 por 1,000 (de -15 a 51)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. Un solo estudio. No se baja calidad.
- b. Bajos eventos, *outcome* de seguridad.

PREGUNTA PICO 13

En adultos con EspAax, ¿cuál es la eficacia/seguridad de rituximab vs AINEs/PLACEBO en pacientes adultos con EspAax?

No se incluyeron ECA. Ver análisis cuantitativo de la evidencia.

PREGUNTA PICO 14

En adultos con EspAax, ¿cuál es la eficacia/seguridad de los anti IL-23 vs AINEs/PLACEBO?

Población: EA establecida/EspAax-nr

Intervención: anti-IL23 (Risankizumab 180 mg)

Comparador: Control-AINEs/PLACEBO

Desenlaces: Eficacia y seguridad



Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	anti-IL-23	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
ASAS 20 – Seguimiento: 24 semanas												
1	Ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	12/40 (30.0%)	8/40 (20.0%)	RR 1.50 (0.69 a 3.27)	100 por 1,000 (de -62 a 454)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
ASAS 20 – Seguimiento: 24 semanas												
1	Ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	12/40 (30.0%)	8/40 (20.0%)	RR 1.50 (0.69 a 3.27)	100 por 1,000 (de -62 a 454)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	7 CRÍTICO
ASAS 40 – Seguimiento: 24 semanas												
1	Ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	6/40 (15.0%)	7/40 (17.5%)	RR 0.86 (0.32 a 2.33)	-25 por 1,000 (de -119 a 233)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
ASAS 40 – Seguimiento: 24 semanas												
1	Ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^a	ninguno	6/40 (15.0%)	7/40 (17.5%)	RR 0.86 (0.32 a 2.33)	-25 por 1,000 (de -119 a 233)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	9 CRÍTICO
Infecciones serias – Seguimiento: 24 semanas												
1	Ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^a	ninguno	0/40 (0.0%)	0/40 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
SAEs – Seguimiento: 24 semanas												
1	Ensayos clínicos	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^a	ninguno	0/40 (0.0%)	1/40 (2.5%)	RR 0.33 (0.01 a 7.95)	-17 por 1,000 (de -25 a 174)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Un solo estudio. No se baja calidad.
- Intervalos de confianza amplios, bajo número de eventos.

PREGUNTA PICO 15

En adultos con EspAax, ¿cuál es la eficacia/seguridad de los anti IL-6 vs AINEs/PLACEBO?

Población: EA establecida/EspAax-nr

Intervención: anti-IL6 (tocilizumab y sarilumab)

Comparador: Control-AINEs/PLACEBO

Desenlaces: Eficacia y seguridad

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sarilumab/Tocilizumab	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
ASAS 20 – Seguimiento: 12 semanas												
2	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	34/101 (33.7%)	26/101 (25.7%)	RR 1.31 (0.85 a 2.01)	80 por 1,000 (de -39 a 260)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
ASAS 40 – Seguimiento: 12 semanas												
2	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	15/101 (14.9%)	14/101 (13.9%)	RR 1.07 (0.54 a 2.11)	10 por 1,000 (de -64 a 154)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
ASDAS (diferencia respecto a baseline) – Seguimiento: 12 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^b	ninguno	50	50	-	MD -0.3 (-0.83 a 0.23)	⊕⊕⊕○ MODERADA -	8 CRÍTICO
BASDAI (diferencia respecto a baseline) – Seguimiento: 12 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^b	ninguno	50	50	-	MD 0 (-0.69 a 0.69)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
Dolor (diferencia respecto a baseline) – Seguimiento: 12 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^b	ninguno	50	50	-	MD -0.1 (-0.89 a 0.69)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
EII – Seguimiento: 12 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^c	ninguno	0/50 (0.0%)	0/49 (0.0%)	no estimable		⊕⊕○○ BAJA	8 CRÍTICO
Muerte – Seguimiento: 12 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^c	ninguno	0/50 (0.0%)	0/49 (0.0%)	no estimable		⊕⊕○○ BAJA	8 CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sarilumab/Tocilizumab	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
SAEs – Seguimiento: 12 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^c	ninguno	2/51 (3.9%)	0/51 (0.0%)	RR 5.00 (0.25 a 101.63)	0 por 1,000 (de 0 a 0)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. Más de dos dominios con riesgo de sesgo no claro en al menos un estudio. b. Un solo estudio. No se baja calidad. c. Bajos eventos, *outcome* de seguridad.

PREGUNTA PICO 16

En adultos con EspAax, ¿cuál es la eficacia/seguridad del apremilast vs AINEs/placebo?

Población: EA establecida/EspAax-nr

Intervención: apremilast

Comparador: Control - AINEs/PLACEBO

Desenlaces: Eficacia y seguridad

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Apremilast	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
ASAS 20 – Seguimiento 24 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^b	ninguno	55/163 (33.7%)	52/164 (31.7%)	RR 1.06 (0.78 a 1.45)	19 por 1,000 (de -70 a 143)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
ASAS 40 – Seguimiento 24 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^b	ninguno	24/163 (14.7%)	30/164 (18.3%)	RR 0.80 (0.49 a 1.32)	-37 por 1,000 (de -93 a 59)	⊕⊕⊕○ MODERADA	9 CRÍTICO
ASDAS (diferencia respecto a baseline) – Seguimiento 24 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^b	ninguno	163	164	-	MD -0.03 (-0.04 a -0.02)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
BASDAI (diferencia respecto a baseline) – Seguimiento 12 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^b	ninguno	17	19	-	MD -0.82 (-1.79 a 0.15)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Apremilast	PLACEBO	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
BASDAI (diferencia respecto a baseline) – Seguimiento 24 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^b	ninguno	160	164	-	MD 0.03 (0 a 0.06)	⊕⊕⊕○ MODERADA	8 CRÍTICO
BASFI (diferencia respecto a baseline) – Seguimiento 12 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^b	ninguno	17	19	-	MD -1.51 (-3.04 a 0.02)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
BASFI (diferencia respecto a baseline) – Seguimiento 24 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^b	ninguno	160	164	-	MD -0.05 (-0.08 a -0.02)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
BASMI (diferencia respecto a baseline) – Seguimiento 12 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^b	ninguno	17	19	-	MD -0.3 (-0.87 a 0.27)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
Dolor (diferencia respecto a baseline) - - Seguimiento 12 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^b	ninguno	17	19	-	MD -0.58 (-2.47 a 1.31)	⊕⊕⊕○ MODERADA	7 CRÍTICO
SF-36 (comp físico) (diferencia respecto a baseline) – Seguimiento 24 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^b	ninguno	155	160	-	MD 0.29 (0.17 a 0.4)	⊕⊕⊕○ MODERADA	6 IMPORTANTE
SF-36 (comp mental) (diferencia respecto a baseline) – Seguimiento 24 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^b	ninguno	ninguno	160	-	MD -0.86 (-0.98 a -0.74)	⊕⊕⊕○ MODERADA	5 IMPORTANTE
SAEs – Seguimiento 24 semanas												
1	Ensayos clínicos	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^c	ninguno	6/163 (3.7%)	1/164 (0.6%)	RR 6.04 (0.73 a 49.59)	31 por 1,000 (de -2 a 296)	⊕⊕○○ BAJA	9 CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Más de dos dominios con riesgo de sesgo no claro en al menos un estudio.
- Un solo estudio. No se baja calidad.
- Bajos eventos, *outcome* de seguridad.

PREGUNTA PICO 17

En patients adultos con EspAax, ¿los biológicos innovadores son más efectivos que los biosimilares para mejorar los resultados?

CT-P13 en comparación con infliximab, 30 semanas

Evaluación de la certeza							Resumen de las conclusiones				
N° de participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Calidad	Tasas de eventos del estudio (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos previstos	
							Infliximab	CT-P13		Riesgo con INX, 30 semanas	Diferencia de riesgo con CT-P13
Respuesta ASAS 20, 30 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	84/125 (67.2%)	79/125 (63.2%)	OR 0,84 (0,50 a 1,41)	672 por cada 1.000	40 menos por cada 1.000 (71 más a 166 menos)
ASAS 40, 30 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	55/125 (44.0%)	58/125 (46.4%)	OR 1.10 (0.67 a 1.81)	440 por cada 1.000	24 más por cada 1.000 (95 menos a 147 más)
ASDAS-CRP (cambio medio desde la base), 30 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	116	113	-	-	MD 0.1 más bajo (0.41 más bajo a 0.21 más alto)
EA emergentes del tratamiento en general, 30 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	78/122 (63.9%)	83/128 (64.8%)	OR 1,04 (0,62 a 1,75)	639 por cada 1.000	9 más por cada 1.000 (116 menos a 117 más)
Infección del tracto urinario, 30 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	0/122 (0.0%)	5/128 (3.9%)	OR 10,91 (0,60 a 199,46)	0 por cada 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos a 0 menos)
Amigdalitis, 30 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	2/122 (1.6%)	0/128 (0.0%)	OR 0,19 (0,01 a 3,95)	16 por cada 1.000	13 menos por cada 1.000 (16 menos a 45 más)
Tuberculosis, 30 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	1/122 (0.8%)	2/128 (1.6%)	OR 1.92 (0.17 a 21.46)	8 por cada 1.000	7 más por cada 1.000 (7 menos a 142 más)
EA cardíacos, 30 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	1/122 (0.8%)	1/128 (0.8%)	OR 0,95 (0,06 a 15,40)	8 por cada 1.000	0 menos por cada 1.000 (8 menos a 105 más)
Apendicitis, 30 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	1/122 (0.8%)	0/128 (0.0%)	OR 0,32 (0,01 a 7,81)	8 por cada 1.000	6 menos por cada 1.000 (8 menos a 52 más)
Carcinoma, 30 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	0/122 (0.0%)	1/128 (0.8%)	OR 2.88 (0.12 a 71.44)	0 por cada 1.000	No calculable

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Explicaciones

- a. No aplica; estudio único.
- b. Estudio único; IC del 95% incluye la posibilidad de que no haya diferencias.
- c. Estudio único; tasa de eventos baja, IC extremadamente amplio del 95%, incluida la posibilidad de que no haya diferencias.

CT-P13 en comparación con infliximab, 54 semanas

Evaluación de la certeza							Resumen de las conclusiones				
N° de participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Calidad	Tasas de eventos del estudio (%)		Efecto relativo	Efectos absolutos previstos	
							Infliximab	CT-P13	(IC 95%)	Riesgo con INX, 54 semanas	Diferencia de riesgo con CT-P13
ASAS20											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	82/125 (65.6%)	73/125 (58.4%)	OR 0,74 (0,44 a 1,23)	656 por cada 1.000	71 menos por cada 1.000 (200 menos a 45 más)
ASAS40, 54 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	56/125 (44.8%)	59/125 (47.2%)	OR 1.10 (0.67 a 1.81)	448 por cada 1.000	24 más por cada 1.000 (96 menos a 147 más)
Respuesta parcial ASAS, 54 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	18/125 (14.4%)	18/125 (14.4%)	OR 1.00 (0.49 a 2.03)	144 por cada 1.000	0 menos por cada 1.000 (68 menos a 111 más)
Cambio BASDAI, 54 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	125	125	-	-	MD 0.3 más bajo (0.86 más bajo a 0.26 más alto)
Cambio BASFI, 54 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	125	125	-	-	MD 0.2 más bajo (0.75 más bajo a 0.35 más alto)
Cambio BASMI, 54 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	125	125	-	-	MD 0.2 más bajo (0.58 más bajo a 0.18 más alto)
Eventos adversos serios generales, 54 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	8/122 (6.6%)	10/128 (7.8%)	OR 1.21 (0.46 a 3.17)	66 por cada 1.000	13 más por cada 1.000 (34 menos a 116 más)
EAG globales relacionadas con el tratamiento, 54 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	5/122 (4.1%)	4/128 (3.1%)	OR 0.75 (0,20 a 2,88)	41 por cada 1.000	10 menos por cada 1.000 (33 menos a 69 más)
Tuberculosis activa, 54 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	1/122 (0.8%)	2/128 (1.6%)	OR 1.92 (0.17 a 21.46)	8 por cada 1.000	7 más por cada 1.000 (7 menos a 142 más)

Evaluación de la certeza							Resumen de las conclusiones				
N° de participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Calidad	Tasas de eventos del estudio (%)		Efecto relativo	Efectos absolutos previstos	
							Infliximab	CT-P13	(IC 95%)	Riesgo con INX, 54 semanas	Diferencia de riesgo con CT-P13
Malignidad, 54 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	0/122 (0.0%)	1/128 (0.8%)	OR 2.88 (0.12 a 71.44)	0 por cada 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos a 0 menos)
Tuberculosis latente, 54 semanas											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	6/122 (4.9%)	9/128 (7.0%)	OR 1,46 (0,50 a 4,24)	49 por cada 1.000	21 más por cada 1.000 (24 menos a 131 más)
EAS asociados al tratamiento e interrupción											
250 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	no serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderada	9/122 (7.4%)	11/128 (8.6%)	OR 1,18 (0,47 a 2,96)	74 por cada 1.000	12 más por cada 1.000 (38 menos a 117 más)

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; MD: diferencia de medias.

Explicaciones

a. No aplica; estudio único.

b. Estudio único; IC 95% incluye la posibilidad de que no haya diferencias.

c. Estudio único; incidencia de eventos muy baja que conduce a IC extremadamente amplios, incluida la posibilidad de que no haya diferencias.

HS016 en comparación con adalimumab, 24 semanas

Evaluación de certeza						N° de pacientes		Efecto		Calidad
N° de estudios Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HS016	Adalimumab	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Respuesta al tratamiento (evaluado con: Proporción de pacientes que logran ASAS20)										
1 ECA	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	364/416 (87.5%)	209/232 (90.1%)	RR 0.97 (0.92 a 1.03)	26 menos por 1,000 (de 74 menos a 24 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Respuesta al tratamiento (seguimiento: mediana 24 semanas; evaluado con: Proporción de pacientes que logran ASAS 40)										
1 ECA	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	296/416 (71.2%)	175/232 (75.4%)	RR 0.94 (0.86 a 1.04)	43 menos por 1,000 (de 108 menos a 29 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Respuesta al tratamiento (seguimiento: mediana 24 semanas; evaluado con: Proporción de pacientes con ASAS5/6)										
1 ECA	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	262/416 (63.0%)	156/232 (67.2%)	RR 0.94 (0.83 a 1.05)	43 menos por 1,000 (de 112 menos a 35 más)	⊕⊕⊕○ Moderada

Evaluación de certeza						Nº de pacientes		Efecto		Calidad
Nº de estudios Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HS016	Adalimumab	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Actividad de la enfermedad (seguimiento: mediana 24 semanas; evaluado con: Proporción de pacientes con mejoría en BASDAI>50%)										
1 ECA	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	318/416 (76.4%)	182/232 (78.4%)	RR 0.97 (0.89 a 1.06)	20 menos por 1,000 (de 83 menos a 49 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos (seguimiento: mediana 24 semanas; evaluado con: Proporción de pacientes con eventos adversos emergentes del tratamiento)										
1 ECA	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	352/416 (84.6%)	200/232 (86.2%)	RR 0.98 (0.91 a 1.04)	16 menos por 1,000 (de 70 menos a 41 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos (seguimiento: mediana 24 semanas; evaluado con: Proporción de pacientes con eventos adversos serios)										
1 ECA	no serio	no serio	no serio	serio ^b	ninguno	18/416 (4.3%)	6/232 (2.6%)	RR 1.67 (0.67 a 4.15)	17 más por 1,000 (de 8 menos a 82 más)	⊕⊕⊕○ Moderada

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. Estudio único; IC del 95% incluye la posibilidad de que no haya diferencias.
b. Estudio único; IC del 95% amplio e incluye la posibilidad de que no haya diferencias.

IBI303 en comparación con adalimumab, 24 semanas

Evaluación de certeza						Nº de pacientes		Efecto		Calidad
Nº de estudios Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IBI303	Adalimumab	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Respuesta de la enfermedad (seguimiento: mediana 24 semanas; evaluado con: Proporción de pacientes que alcanzaron ASAS20)										
1 ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	165/220 (75.0%)	158/218 (72.5%)	RR 1.03 (0.92 a 1.15)	25 más por 1,000 (de 54 menos a 114 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Respuesta de la enfermedad (seguimiento: mediana 24 semanas; evaluado con: Proporción de pacientes que alcanzan ASAS40)										
1 ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	137/220 (62.3%)	134/218 (61.5%)	RR 1.01 (0.87 a 1.17)	8 más por 1,000 (de 77 menos a 107 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Respuesta de la enfermedad (seguimiento: mediana 24 semanas; evaluado con: Proporción de pacientes que alcanzaron ASAS 5/6)										
1 ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	144/220 (65.5%)	140/218 (64.2%)	RR 1.02 (0.89 a 1.17)	12 más por 1,000 (de 72 menos a 109 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Respuesta de la enfermedad (seguimiento: mediana 24 semanas; evaluado con: Proporción de pacientes con ASAS respuesta parcial)										
1 ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	65/220 (29.5%)	74/218 (33.9%)	RR 0.87 (0.66 a 1.15)	44 menos por 1,000 (de 115 menos a 50 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos (seguimiento: mediana 24 semanas; evaluado con: Eventos adversos emergentes del tratamiento)										
1 ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	174/220 (79.1%)	178/218 (81.7%)	RR 0.97 (0.88 a 1.06)	25 menos por 1,000 (de 96 menos a 51 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos (seguimiento: mediana 24 semanas; evaluado con: Eventos adversos serios)										
1 ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio ^a	ninguno	7/220 (3.2%)	8/218 (3.7%)	RR 1.59 (0.59 a 4.27)	22 más por 1,000 (de 15 menos a 120 más)	⊕⊕⊕○ Moderada

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. Estudio único; IC 95% incluye la posibilidad de que no haya diferencias

PREGUNTA PICO 18

En pacientes adultos con EspAax estable en tratamiento con un biológico, ¿la disminución gradual de la dosis del biológico es más efectiva que no disminuirla para mejorar los resultados?

Tratamiento estándar vs. desescalonado con TNFi (etanercept): F/Ua largo plazo para mejorar los resultados en adultos con espondiloartritis estable (evidencia directa) Cantini 2013²

N° de participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Evaluación de la certeza					Resumen de las conclusiones				
		Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos previstos	
							Con tratamiento desescalonado	Con TNFi Estándar		Riesgo con el tratamiento desescalonado	Diferencia de riesgo con TNFi estándar
Tiempo hasta la recaída de la enfermedad											
43(1 ECA)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕○○ Baja	21	22	-	-	DM 2 más bajo (3.42 más bajo a 0.58 más bajo)
Recaída											
43(1 ECA)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^d	ninguno	⊕⊕○○ Baja	2/21 (9.5%)	3/22 (13.6%)	O 1,50 (0,22 a 10,02)	95 por cada 1.000	41 más por cada 1.000 (73 menos a 418 más)
Remisión											
43(1 ECA)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^d	ninguno	⊕⊕○○ Baja	19/21 (90.5%)	19/22 (86.4%)	O 0,67 (0,10 a 4,45)	905 por cada 1.000	41 menos por cada 1.000 (418 menos a 72 más)
cambio medio BASDAI, 2 años											
43(1 ECA)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕○○ Baja	21	22	-	-	DM 0.1 más alto (0.31 más bajo a 0.51 más alto)
cambio medio BASFI, 2 años											
43(1 ECA)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕○○ Baja	21	22	-	-	DM 0 (0,71 inferior a 0,71 superior)
cambio en BASMI, 2 años											
43(1 ECA)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕○○ Baja	21	22	-	-	DM 0.1 más alto (0.56 más bajo a 0.76 más alto)
Test de Schober modificada, 2 años											
43(1 ECA)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕○○ Baja	21	22	-	-	DM 0.2 más alto (0.86 más bajo a 1.26 más alto)
Distancia de la yema del dedo al piso, 2 años											
43(1 ECA)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕○○ Baja	21	22	-	-	MD 0.1 más alto (1.38 más bajo a 1.58 más alto)
Expansión del pecho, 2 años											
43(1 ECA)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕○○ Baja	21	22	-	-	DM 0 (0,31 más bajo a 0,31 más alto)
Infecciones urinarias, 2 años											
43(1 ECA)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^d	ninguno	⊕⊕○○ Baja	1/21 (4.8%)	2/22 (9.1%)	O 2,00 (0,17 a 23,86)	48 por cada 1.000	43 más por cada 1.000 (39 menos a 496 más)
Infecciones de las vías respiratorias superiores, 2 años											
43(1 ECA)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^d	ninguno	⊕⊕○○ Baja	5/21 (23.8%)	7/22 (31.8%)	O 1,49 (0,39 a 5,74)	238 por cada 1.000	80 más por cada 1.000 (129 menos a 404 más)

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; MD: diferencia de medias.

Explicaciones

- a. Estudio no cegado. La mayoría de las metodologías no se explican claramente.
- b. No aplica; estudio único.
- c. Resultados de un solo estudio con inscripción pequeña.

- d. Estudio único. IC muy amplio del 95% incluye la posibilidad de que no haya diferencias.
- e. Estudio único. IC del 95% incluye la posibilidad de que no haya diferencias.
- f. Tasa de eventos muy baja; IC muy amplio incluye la posibilidad de que no haya diferencias.

ETN 50 mg/semana en comparación con 25 mg/semana, 6 meses para adultos con espondiloartritis estable (evidencia directa) Yates 2015¹

Evaluación de la certeza							Resumen de las conclusiones				
N° de participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos del estudio (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos previstos	
							Con 25 mg/semana, 6 meses	Con ETN 50 mg/semana		Riesgo con 25 mg/semana, 6 meses	Diferencia de riesgo con ETN 50 mg/semana
ASAS20, 6 meses											
47(1 ECA)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕○○ Baja	20/24 (83.3%)	14/23 (60.9%)	O 0,31 (0,08 a 1,21)	833 por cada 1.000	225 menos por cada 1.000 (548 menos a 25 más)
Remisión parcial de ASAS, 6 meses											
47(1 ECA)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^d	ninguno	⊕⊕○○ Baja	7/24 (29.2%)	1/23 (4.3%)	OR 0,11 (0,01 a 0,99)	292 por cada 1.000	248 menos por cada 1.000 (288 menos a 2 menos)
BASDAI50, 6 meses											
47(1 ECA)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^d	ninguno	⊕⊕○○ Baja	16/24 (66.7%)	8/23 (34.8%)	O 0,27 (0,08 a 0,89)	667 por cada 1.000	316 menos por cada 1.000 (529 menos a 26 menos)
Respuesta clínica completa, 6 meses											
47(1 ECA)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^d	ninguno	⊕⊕○○ Baja	20/24 (83.3%)	12/23 (52.2%)	O 0,22 (0,06 a 0,84)	833 por cada 1.000	310 menos por cada 1.000 (603 menos a 26 menos)
Cambio en la PCR (mg/l), 6 meses											
47(1 ECA)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕○○ Baja	24	23	-	-	MD 0.2 más bajo (0.78 más bajo a 0.39 más alto)
Eventos adversos serios, 6 meses											
47(1 ECA)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^e	ninguno	⊕⊕○○ Baja	0/24 (0.0%)	0/23 (0.0%)	no estimable	0 por cada 1.000	No estimable

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; MD: diferencia de medias.

Explicaciones

a. Estudio no cegado. b. No aplica; estudio único. c. Estudio único; pequeña matrícula. IC del 95% abarca una línea sin diferencia. d. Estudio único; pequeña matrícula. e. No se registraron eventos.

Tratamiento estándar vs. desescalado con TNFi (etanercept/infliximab/adalimumab) para mejorar los resultados en adultos con espondiloartritis estable (evidencia directa). Lawson 2021⁵; Chen 2018⁴

Intervenciones: etanercept 50 mg/semana en comparación con 50 mg cada 2 semanas o 25 mg cada semana; adalimumab 40 mg cada 2 semanas a adalimumab 40 mg cada 3 semanas; infliximab 5 mg/kg en las semanas 4, 6 y 10 (carga), luego 5 mg/kg cada 6 semanas a 5 mg/kg en las semanas 4, 6 y 10 (carga), luego 5 mg/kg a demanda solo si recae

Evaluación de la certeza							Resumen de las conclusiones				
N° de participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos previstos	
							Con estándar	Con reducción ETN/ADA/INF		Riesgo con reducción	Diferencia de riesgo con el estándar
ASDAS											
(1 ECA) ¹	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕○○ Baja	24	23			MD 0.52 más alto (0.15 más alto-0.87 más alto)
ASAS 40 (Yates 2015, Landewé 2018, Gratacós 2019)*											
(3 ECA)	serio ^a	no serio	no serio	no serio	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado	181/300	95/238	RR 0,62 (0,49-0,78)	62 por cada 100	285 menos por 1000(390 menos a 165 más)
BASDAI (Breban 2008, Cantini 2013, Li 2016)*											
(3 ECA)	serio ^a	no serio	no serio	no serio	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado	162	110			MD 0.35 más alto (0.10 menos a 0.60 más)
Recaída (Breban 2008, Cantini 2013, Gratacós 2019, Landewé 2018)*, Chen2018 ⁴											
(4 ECA)	serio ^a	serio	no serio	no serio	ninguno	⊕⊕○○ Baja	96/389	62/333	RR 1. 32 (0,99, 1,76)	132 por 1000	240 más por cada 1000 (8 menos a 570 más)

Evaluación de la certeza							Resumen de las conclusiones				
N° de participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos previstos	
							Con estándar	Con reducción ETN/ADA/INF		Riesgo con reducción	Diferencia de riesgo con el estándar
Cualquier contagio (Breban 2008, Cantini 2013, Gratacós 2019, Landewé 2018, Yates 2015, Li 2016)*											
(6 ECA)	serio ^a	no serio	no serio	no serio	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado	130/397	125/347	TIR 0.98 (0.76, 1.25)	98 por cada 100	15 menos por cada 1000 (180 menos a 188 más)

*Estudios provenientes de la RSL de Lawson et al. 2021⁵

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; MD: diferencia de medias.

Explicaciones

a. Estudio no cegado. c. Estudio único; pequeña matrícula. Ic del 95% abarca una línea sin diferencia. d. Estudio único; pequeña matrícula. e. No se registraron eventos. f. resultados inconsistentes entre estudios.

Disminución gradual de Etanercept al 50% vs. disminución del 25% en pacientes con espondiloartritis axial que lograron remisión clínica (evidencia directa). Lian 2018¹⁹

Evaluación de la certeza							Resumen de las conclusiones				
N° de participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos previstos	
							Con reducción del 50%	Con reducción del 25%		Riesgo con una reducción del 50%	Diferencia de riesgo con la reducción gradual del 25%
Mantenimiento de LDA o remisión, dos años											
(1 estudio de cohorte)	Muy serio ^{a, d}	no serio ^b	no serio	serio ^e	ninguno	⊕○○○ Muy baja	71/88	103/107	RR 1,72 (1,42 a 2,09)	172 por 1000	540 más per 1000 (315 más a 817 más)
(LDA) o remisión clínica, primer año											
(1 estudio de cohorte)	Muy serio ^{a, d}	no serio ^b	no serio	serio ^e	ninguno	⊕○○○ Muy baja	49/88	90/107	RR 1.19 (1.07 a 1.33)	119 por 1000	142 más por cada 1000 (53 más a 248 más)
BASDAI a dos años											
(1 estudio de cohorte)	Muy serio ^{a, d}	no serio ^b	no serio	serio ^e	ninguno	⊕○○○ Muy baja	88	107			MD -2.0 (-2.47 menos a -1.53 más alto)
ASDAS-CRP a los dos años											
(1 estudio de cohorte)	Muy serio ^{a, d}	no serio ^b	no serio	serio ^e	ninguno	⊕○○○ Muy baja	88	107			MD -0.30 (-0.52 menos a -0.08 más alto)

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia de medias; LDA: baja actividad de la enfermedad.

Explicaciones

- a. Estudio no cegado. Faltan detalles metodológicos.
- b. No aplica; estudio único.
- c. Estudio único; matrícula muy limitada.
- d. Estudio no aleatorizado
- e. Estudio único



**Estándar TNFi en comparación con el tratamiento gradual largo plazo para mejorar los resultados en adultos con espondiloartritis estable (evidencia indirecta).
Plasencia 2015¹⁰; Zavada 2016¹¹**

Evaluación de la certeza							Resumen de las conclusiones					
N° de participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos previstos		
							Con tratamiento desescalado: largo plazo	Con TNFi Estándar		Riesgo con el tratamiento gradual: largo plazo	Diferencia de riesgo con TNFi Estándar	
cambio medio BASDAI, 2 años												
253(2 estudios observacionales)	serio ^a	no serio	no serio	no serio	ninguno	⊕○○○ Muy baja	126	127	-	-	MD 0.03 más alto (0.22 más bajo a 0.28 más alto)	
cambio medio BASFI, 2 años												
136(1 estudio observacional)	serio ^a	no serio ^b	no serio	no serio	ninguno	⊕○○○ Muy baja	83	53	-	-	MD 0.02 más alto (0.4 más bajo a 0.44 más alto)	
Brotos de la enfermedad												
117(1 estudio observacional)	serio ^a	no serio ^b	no serio	serio ^c	ninguno	⊕○○○ Muy baja	8/43 (18.6%)	22/74 (29.7%)	O 1,85 (0,74 a 4,62)	186 por cada 1.000	111 más por cada 1.000 (41 menos a 328 más)	

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; MD: diferencia de medias.

Explicaciones

- a. Uno de los 2 estudios observacionales fue retrospectivo.
- b. No aplica; estudio único.
- c. IC amplio del 95% incluye una línea sin diferencia.

Datos observacionales adicionales (evidencia indirecta)

Autor, año	Tipo de estudio	Duración	Descripción de la población	Tratamiento dado a la población relevante	Resultados
Chen 2018	Observacional	1 año	N=450 pacientes (120 con espondilitis anquilosante; 330 con AR)	Reducción o interrupción de la terapia biológica con FARME (adalimumab, etanercept, golimumab, tocilizumab, abatacept y rituximab) <u>Evidencia indirecta:</u> No hay comparación directa del tratamiento desescalado con el no desescalado.	SF-36 y Calidad de Vida Global (GQL): La reducción o interrupción de los FARME resultó en disminuciones significativas en todos los dominios de SF-36 y GQL en los grupos de espondilitis anquilosante y AR. Tasa de recaída: 50% para los pacientes con espondilitis anquilosante; 90% para los pacientes con AR
Almirall 2016	Observacional	Media 42 meses (±18,8 meses)	N=20 pacientes con espondiloartritis axial que perma necieron en baja actividad de la enfermedad > 1 año después de disminuir el efecto de infliximab o adalimumab	Reducción de dosis de infliximab a 3 mg/kg cada 8 semanas; extensión del intervalo entre dosis de adalimumab a 40 mg cada 3 semanas <u>Evidencia indirecta:</u> No hay comparación directa del tratamiento desescalado con el no desescalado.	Los datos podrían apoyar la disminución de los fármacos biológicos en pacientes con baja actividad de la enfermedad. 18/20 tenían niveles terapéuticos de fármacos, ningún paciente tenía anticuerpos anti-fármaco, ningún paciente tuvo sacroiliitis activa en la resonancia magnética
Fong 2011	Observaciones retrospectivas	24 semanas	N=48 pacientes con espondilitis anquilosante (n=33) o PsA (n=15) que alcanzaron la enfermedad estable en tratamiento con TNFi	Reducción de la dosis de TNFi en aproximadamente un tercio; la dosis se redujo o el intervalo entre las dosis se extendió TNFi utilizados: adalimumab, etanercept, infliximab o certiluzimab <u>Evidencia indirecta:</u> No hay comparación directa del tratamiento desescalado con el no desescalado.	Aproximadamente 60% de los pacientes con espondilitis anquilosante severa o PsA que logran una baja actividad de la enfermedad pueden reducir la dosis de TNFi en un tercio durante una media de 1 año. Actividad de la enfermedad a 24 semanas similar en pacientes con espondilitis anquilosante que habían reducido la dosis en comparación con los pacientes que eran elegibles, pero no tenían TNFi reducido: BASDAI 2,3 ± 1,8 vs 2,4 ± 1,0, respectivamente (p = 0,811). 19 de 33 (58%) pacientes con espondilitis anquilosante y 9 de 15 (60%) pacientes con PsA mantuvieron una reducción de la dosis de TNFi durante un promedio de 1,0 ± 0,8 años. El restablecimiento de la dosis estándar de TNFi recuperó la baja actividad de la enfermedad en todos los pacientes que no lograron la reducción de la dosis.

Autor, año	Tipo de estudio	Duración	Descripción de la población	Tratamiento dado a la población relevante	Resultados
Park 2016	Estudio de cohorte retrospectivo	2 años	165 pacientes con espondilitis anquilosante	Etanercept o adalimumab Dosis estándar (n=49) vs. dosis desescalada (n=116) <u>Evidencia directa:</u> Reducción gradual de dosis individualizada en todos los pacientes a discreción del médico. Reclutamiento restringido a pacientes con radiografías cervicales y lumbares.	Características basales entre dos grupos comparables, excepto por un BASDAI más alto para el grupo de dosis estándar (7,1 vs. 6,3, p = 0,003). <u>Progresión de mSASSS:</u> similar para los grupos de dosis estándar y desescalada; el subgrupo de pacientes con sindesmofitos basales progresó significativamente más rápido en el grupo de desescalamiento, después del ajuste por estado basal (1,23 vs. 1,72 unidades mSASSS/año, p = 0,023).
Arends 2015	Seguimiento observacional	24 meses	58 pacientes con espondilitis anquilosante	Reducción de la dosis individualizada de etanercept (n = 39), infliximab (n = 10) o adalimumab (n = 9) <u>Evidencia directa:</u> No hay comparación directa del tratamiento desescalado con el no desescalado. Las reducciones de dosis fueron a discreción de los médicos.	El 74%, el 62% y el 53% mantuvieron la dosis reducida o la frecuencia de dosificación después de 6, 12 y 24 meses, respectivamente. El 94% de los pacientes tuvieron BASDAI < 4 después de mantener la reducción de la dosis durante 24 meses.
De Stefano 2014	Cohorte prospectiva	48 semanas	N=21 pacientes que alcanzaron la remisión parcial con etanercept de 50 mg/semana (ETN)	Reducción de la dosis de ETN de 25 mg, 2x/sem (12w) a 1x/sem <u>Evidencia directa:</u> No hay comparación directa del tratamiento desescalado con el no desescalado.	<u>24 semanas:</u> 20/21 pacientes (95,2%) permanecieron en remisión a dosis reducida. <u>36 semanas:</u> 16/21 pacientes (76,2%) en remisión a las 24 semanas permanecieron en remisión a dosis reducida. <u>48 semanas:</u> 16/21 pacientes (76,2%) en remisión a las 24 semanas permanecieron en remisión a dosis reducida.
Morck 2013	Observacional prospectivo	2 años	N=18 pacientes que completan 56 semanas de tratamiento con IFX	Reducción de la dosis y extensión del intervalo de IFX Reducido a 3 mg/kg cada 8 semanas después de 5 mg/kg cada 6 semanas <u>Evidencia directa:</u> No hay comparación directa del tratamiento desescalado con el no desescalado.	<u>BASDAI:</u> No hay aumento significativo en la mediana de BASDAI 2.1 (IQR 0.6 a 3.6) vs. 3.2 (0.4 a 4.2) después de la reducción de la dosis, <u>PCR (mg/L):</u> mediana 8 (IQR 8 a 8) vs. 8 (5 a 8) después de la reducción de la dosis
Paccou 2012	Observacional retrospectivo	Media 43,5 meses (±17.9)	N=65 pacientes con espondilitis anquilosante que lograron la remisión	Reducción de la dosis de adalimumab, etanercept o infliximab <u>Evidencia directa:</u> No hay comparación directa del tratamiento desescalado con el no desescalado.	El ajuste de la dosis y la reducción de la frecuencia del tratamiento fueron efectivos para mantener la remisión. Seguimiento a 6 meses después del ajuste de la dosis: ADA: remisión mantenida en 5 de 5 pacientes (100%) ETN: remisión mantenida en 12 de 17 pacientes (70,6%) IFX: remisión mantenida en 26 de 27 pacientes (96,3%) La probabilidad acumulada de continuar con TNFi después del ajuste de la dosis fue 79% a 12 meses, 70,5% a 24 meses y 58,8% a 36 meses.
Navarro-Compan 2011	Serie de casos	Media 26,1 meses	16 pacientes cambiaron a dosis bajas de etanercept	Reducción de la dosis con etanercept (de 50 mg/semana) a dosis más baja, variable entre los pacientes. <u>Evidencia directa:</u> No hay comparación directa del tratamiento desescalado con el no desescalado.	Puntuaciones medianas y (rangos) al iniciar el régimen de dosis baja y 6 meses después, respectivamente: <u>BASDAI:</u> 1,6 (0,9 a 2,4) y 1,4 (0,3 a 3,2) <u>BASFI:</u> 2,2 (0,8 a 3,9) y 2,5 (0,8 a 3,2) <u>Evaluación global del paciente:</u> 15 (10 a 30) y 10 (2,5 a 20) Los pacientes con seguimiento a 12 meses (n = 12), 24 meses (n = 7) o más (n = 5) permanecieron en remisión clínica con valores de BASDAI <2 y valores normales de PCR (<5 mg / L). No se informaron eventos adversos serios.
Lee 2008	Estudio observacional prospectivo	6 meses	N=18 pacientes con espondilitis anquilosante activa que alcanzaron la remisión con 50 mg/semana de etanercept (ETN)	ETN 25 mg/semana; Dosis anterior: 50 mg/semana durante 3 meses <u>Evidencia directa:</u> No hay comparación directa del tratamiento desescalado con el no desescalado.	25 mg/semana de etanercept por semana es eficaz para mantener la remisión. Valores al finalizar 50 mg/semana y después de 25 mg/semana <u>BASDAI:</u> de 2,1 ± 1,0 a 2,1 ± 1,3 <u>VSG (mm/h):</u> de 8,7 ± 9,9 a 6,7 ± 5,5 <u>PCR (mg/dl):</u> de 0,2 ± 0,7 a 0,2 ± 0,2



PREGUNTA PICO 19

En pacientes adultos con EspAax estable en tratamiento con un biológico, ¿la interrupción del biológico es más eficaz que no interrumpir para mejorar los resultados?

Eficacia de diferentes estrategias de reducción o interrupción de etanercept en una cohorte de espondiloartritis axial (evidencia directa)

Evaluación de la certeza							Resumen de las conclusiones				
N° de participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos previstos	
							Reducción gradual 25 o 50%	Descontinuación		Riesgo con la reducción del 25 o 50%	Diferencia de riesgo con la interrupción
Recaída a los 6 meses											
(1 estudio de cohorte)	Muy serio ^{a, d}	no serio ^b	no serio	serio ^e	ninguno	⊕○○○ Muy baja	11/195	12/63	RR 3,37 (1.56 a 7.27)	337 por cada 1000	1000 más por cada 1000 (420 más a 1000 más)
(LDA) o remisión clínica, dos años											
(1 estudio de cohorte)	Muy serio ^{a, d}	no serio ^b	no serio	serio ^e	ninguno	⊕○○○ Muy baja	139/195	30/63	RR 0,66 (0,50 a 0,87)	66 por cada 100	255 menos por cada 1000 (375 menos a 98 menos)

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia de medias; LDA: baja actividad de la enfermedad.

Explicaciones

- a. Estudio no cegado. Faltan detalles metodológicos.
- b. No aplica; estudio único.
- c. Estudio único; matrícula muy limitada.
- d. Estudio no aleatorizado
- e. Estudio único

Retiro de terapia con adalimumab en el mantenimiento de la remisión en pacientes con espondiloartritis axial

Evaluación de la certeza							Resumen de las conclusiones				
N° de participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos previstos	
							Continuación de adalimumab	placebo		Riesgo con una reducción del 50%	Diferencia de riesgo con la reducción gradual del 25%
Proporción de pacientes que no experimentaron un brote (definido como ASDAS $\geq 2 \cdot 1$ en dos visitas consecutivas), 68 semanas											
1 (ECA)	serio	no serio ^b	no serio	No es serio	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado	107/152	72/153	RR 1,49 (1,22 a 1,82)	149 por 1000	368 más por cada 1000 (165 más a 615 más)

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia de medias.

Explicaciones

- a. Faltan detalles metodológicos.
- b. No aplica; estudio único.
- c. Estudio único; matrícula muy limitada.
- d. Estudio no aleatorizado
- e. Estudio único



Eficacia de interrupción de infliximab en espondiloartritis axial (evidencia directa)

Autor, año	Tipo de estudio	Duración (semanas)	Riesgo de sesgo	Desenlace principal	Indirecto	Imprecisión	Consistencia	Calidad de la evidencia	N	Bengala/Recaída %	Duración (años)
Moreno 2019	Observacional	48	serio	remisión clínica sin brotes	sin control	No es serio	No es serio	Bajo	36	21/58	6 meses

Resumen de datos observacionales (toda la evidencia indirecta)

Autor, año	Tipo de estudio	Duración (semanas)	Riesgo de sesgo	Estimación del punto principal	Indirecto	Imprecisión	Consistencia	Calidad de la evidencia	N	Bengala/Recaída %	Duración (años)
Breban 2002	Observacional	24	serio	GAP/ASAS20	sin control	Serio (faltan medidas de dispersión en múltiples estudios)	No es serio	Muy bajo	48	73	Mediana 13
Brandt 2003	Observacional	36	serio	BASDAI	vs. línea de base; pacientes no estables				26	100	14.9
Baraliakos 2004	Observacional	48	serio	BASDAI	vs. línea de base, sin control				42	98	15
Deng 2013	ECA	52	serio	BASDAI	Comparado con DMARD, sin continuación de TNFi				111	79	9
Heldmann, 2011	Observacional	Media 64	serio	BASDAI					14	64	-----
Sebastián 2017	Observacional	36+	serio	BASDAI	vs. línea de base, sin control				54	74	N/A
Zhao 2017	Observacional	52	serio	BASDAI	vs. línea de base, sin control				35	46	7.7
								Total/Media	330 Pacientes	76.3%	7.7

Resúmenes descriptivos de estudios (toda la evidencia indirecta)

Autor, año	Tipo de estudio	Duración	Descripción de la población	Tratamiento dado a la población relevante	Resultados
Sebastián 2017	Estudio observacional	9 a 40 meses	65 pacientes con espondiloartritis axial	Interrupción del tratamiento con TNFi tras lograr baja actividad de la enfermedad	Recaída: 40 pacientes (74% de los pacientes con baja actividad de la enfermedad tuvieron un aumento de la actividad después de una media de 14 semanas La baja actividad de la enfermedad se recuperó en todos los pacientes después de una media de 7 semanas tras reiniciar el tratamiento con TNFi.
Zhao 2017	Seguimiento observacional	3 años	35 pacientes con espondilitis anquilosante que lograron la remisión de ASAS 20 con etanercept	Interrupción de etanercept después de la remisión	Recaída: 21 de los 35 (60.0%) pacientes recayeron después de la retirada de etanercept Mediana del tiempo de recaída: 15 meses (IQR, rango de 3,7 a 26,3 meses)
Deng 2013	Ensayo aleatorizado	1 año máx.; seguimiento promedio 5.1 ± 3.9 meses.	111 pacientes con espondilitis anquilosante que logran una respuesta ASAS20 después del tratamiento con etanercept	Talidomida (150 mg/día); sulfasalazina (1 g, 2 veces al día); o AINE	Independientemente del tratamiento de mantenimiento, la mayoría de los pacientes que terminaron el tratamiento con etanercept experimentaron recurrencia de la enfermedad. Tasas de recurrencia: AINE: 33 de 37 pacientes (89,2%). Sulfasalazina: 28 de 33 (84,8%) Talidomida: 18 de 30 (60%)
Heldmann 2011	ECA/observacional	Media 1,3 años	103 pacientes (n=14 con tratamiento retirado)	Interrumpir/continuar IFX	9 de 14 pacientes (64,3%) a los que se les retiró infliximab después del estudio primario experimentaron recaída de la espondilitis anquilosante
Baraliakos 2005	Estudio observacional de un solo brazo	1 año de seguimiento después de la interrupción	42 pacientes con espondilitis anquilosante	Interrupción de infliximab después de 3 años de tratamiento	El aumento de BASDAI después de la interrupción del fármaco al tiempo o la recaída fue de 3,6 (± 1,7). El tiempo medio entre la interrupción y la recaída fue de 17,5 semanas (±7,9 rango de 7 a 45) y la mediana de tiempo fue 15 semanas. A las 3 semanas después de que el último paciente alcanzara la recaída, 41 de los 42 pacientes habían reanudado el tratamiento con infliximab (el primer paciente recayó a las 7 semanas; el último paciente más de 52 semanas). 41 pacientes que fueron reinfundidos respondieron bien al reinicio del tratamiento con infliximab. BASDAI mejoró de 6,1 ± 1,4 a 3,2 ± 2,6 a las 6 semanas después y a 2,9 ± 2,1 a 12 semanas después de la reinfusión.

Autor, año	Tipo de estudio	Duración	Descripción de la población	Tratamiento dado a la población relevante	Resultados
Brandt 2003	ECA/ Observacional	24 semanas (fase observacional)	38 pacientes con espondilitis anquilosante activa	Interrupción de etanercept (ETN); todos los pacientes retirados de ETN después de 12 semanas de tratamiento con ETN	Recaída: 18 de estos 24 pacientes (75%) experimentaron una recaída después del cese del tratamiento con ETN. El tiempo medio (DE) hasta la recaída fue de 6,2 (3,0) semanas. Los 6 pacientes restantes (25%) recayeron más tarde.
Breban 2002	Estudio observacional	6 meses	50 pacientes con espondilitis anquilosante activa	Infliximab (3 infusiones 5mg/kg en las semanas 0, 2 y 6)	La recaída, definida como pérdida igual o superior al 50% de la mejoría máxima de GAP, ocurrió en 73% de los pacientes que completaron el tratamiento. Mediana de retraso de 14 semanas después de la última perfusión.

PREGUNTA PICO 20

En adultos con EspAax, ¿son los glucocorticoides sistémicos más efectivos que no usarlos para mejorar los resultados?

Glucocorticoides orales vs. placebo

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
Participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados	
							Con placebo	Con glucocorticoides		Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con glucocorticoides
Eficacia; seguimiento: media ≤24 semanas; evaluado con: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI 50)											
90 (2 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado	4/46 (8.7%)	16/44 (36.4%)	RR 4.18 (1.51 a 11.52)	87 por 1000	277 más por 1000 (de 44 más a 915 más)
Eficacia; seguimiento: media ≤24 semanas; evaluado con ASAS 20											
90 (2 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado	11/46 (23.9%)	21/44 (47.7%)	RR 2.00 (1.10 a 3.64)	239 por 1000	239 más por 1000 (de <24 más a 631 más)
Eficacia; seguimiento: media ≤24 semanas; evaluado con: ASAS 40											
90 (2 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado	7/46 (15.2%)	16/44 (36.4%)	RR 2.38 (1.08 a 5.24)	152 por 1000	210 más por 1000 (de 12 más a 645 más)
Estado de salud: Dolor (media de seguimiento 4,5 meses; rango de puntuaciones: 0-100; Mejor indicado por valores más bajos)											
15 (2 estudios observacionales)	muy serio ^c	no es serio	no es serio	muy serio ^c	ninguno	⊕○○○ Muy baja					DM 34 más baja (no se puede calcular el IC)
Eventos adversos; seguimiento: media ≤24 semanas											
90 (2 ECA)	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio		⊕⊕⊕⊕ Alta	Se reportaron efectos secundarios menores como retención de líquidos, facies cushingoide, aumento de peso o hiperglicemia, y sin efectos adversos graves.				

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. intervalos de confianza amplios b. Estudio sin aleatorización, recolección de datos retrospectiva c. Serie de casos

PREGUNTA PICO 21

En pacientes adultos con EspAax, ¿es más efectivo el tratamiento con glucocorticoides parenterales administrados localmente que no usarlos para mejorar los resultados?

Inyección de glucocorticoides en la articulación sacroilíaca

Evaluación de la calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	GC local para la sacroileitis	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Estado de salud: Dolor (media de seguimiento 1,5 meses; rango de puntuaciones: 0-100; Mejor indicado por valores más bajos)											
2	ensayos aleatorios	Serio ^a	no serio	serio ^b	serio ^c	Ninguno	11	13	-	DM 20 más baja (no se puede calcular el IC)	⊕○○○ Muy baja
Estado de salud: Dolor a los 9 meses (media de seguimiento 18 meses; rango de puntuaciones: 0-100; Mejor indicado por valores más bajos)											
2	estudios observacionales	muy serio ^a	no serio	no serio	no serio	Ninguno	85	-	-	media 45 más baja (no se puede calcular el IC)	⊕○○○ Muy baja

GC: glucocorticoides.

Explicaciones:

- a. Muestras pequeñas; no cegado
- b. Los pacientes tienen espondiloartritis axial, pero no está claro que todos los pacientes cumplan con mNYCC. Personas con SAHOS excluidas.
- c. La medida no está estandarizada

PREGUNTA PICO 22

En pacientes adultos con EspAax y uveítis, ¿son algunos medicamentos biológicos más efectivos que otros para disminuir las recurrencias de uveítis?

Autor, año	Tipo de estudio	Período de observación	Población	Tratamiento	Resultados
Lee 2019	Cohorte retrospectiva	10 años	54 pacientes con espondiloartritis con al menos un episodio de uveítis anterior: 39 previo al TNFi 15 después del TNFi	39 previo al tratamiento con TNFi: ADA 25 pacientes IFX 7 pacientes ETN 6 pacientes GOL 1 paciente 15 después del tratamiento con TNFi: ETN 5 pacientes ADA 3 pacientes IFX 6 pacientes GOL 1 paciente	Uveitis (episodios por 100 pacientes-año) En pacientes con uveítis previo al inicio del TNFi (antes/después): ADA, 59.78 ± 61.11 vs. 7.53 ± 14.63 (P = 0.001) IFX, 39.78 ± 33.29 vs. 8.93 ± 14.44 (P = 0.046) ETN, 102.25 ± 92.21 vs. 71.95 ± 23.83 (P = 0.465) El tratamiento con TNFi-α dio lugar a una tasa de supervivencia libre de recaída significativamente mayor que con ETN (ADA vs. ETN, P < 0,001; IFX vs. ETN, P = 0,048). No se observaron diferencias entre ADA e IFX (P = 0,506). En pacientes sin uveítis previo al inicio del TNFi (después): El inicio de la AU ocurrió dentro de 1 año después del inicio del anti- TNF en 4 de 5 pacientes (80%) tratados con ETN y 2 de 10 pacientes (20%) tratados con TNFi-α (P = 0,089).

Autor, año	Tipo de estudio	Período de observación	Población	Tratamiento	Resultados
Choi 2020	Cohorte retrospectiva	Tres años	175 pacientes con espondiloartritis con tratamiento con TNFi (ADA, ETN, IFX, and GOL) por más de 6 meses	ADA 62 pacientes IFX 49 pacientes ETN 37 pacientes GOL 27 pacientes 23 pacientes (37,1%) tenían antecedentes de uno o más episodios de uveítis antes de recibir ADA, 11 (29,7%) antes de ETN, 14 (28,6%) antes de IFX y 7 pacientes (25,9%) antes de GOL (p= 0,54).	Tasa de uveítis IFX: 4,8% a 1 año, del 13,8% a los 2 años y 23,1% a los 3 años ETN: 3,0% a 1 año, 3,8% a 2 años, y 18,5% a los 3 años ADA + GOL: 2,4% a 1 año, 4,3% a 2 años, y 11,9% a los 3 años HR ajustado para uveítis vs. ADA + GOL: ETN 1.53 [0.51-3.58]; p = 0.44 IFX [0.85-4.15] ; p = 0.011
Lindström 2021	Cohorte retrospectiva	Dos años	Pacientes con espondiloartritis que reciben tratamiento con secukinumab o un TNFi (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab o infliximab)	SEC 456 pacientes ADA 1006 pacientes IFX 783 pacientes ETN 1800 pacientes GOL 500 pacientes CTZ 306 pacientes	Uveítis (episodios por 100 pacientes-año) SEC 6.8 ADA 4.0 IFX 2.9 ETN 7.5 GOL 6.8 CTZ 4.5 HR ajustado para uveítis vs. ADA SEC 2.32 (1.16–4.63) IFX 0.99 (0.49–1.96) ETN 1.82 (1.13–2.93) GOL 1.59 (0.90–2.80) CTZ 1.12 (0.44–2.83)

ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab; GO: golimumab; CTZ: certolizumab; SEC: secukinumab; HR: hazard ratio.

PREGUNTA PICO 23

En pacientes adultos con EspAax y enfermedad inflamatoria intestinal (EII), ¿ciertos medicamentos biológicos son más efectivos que otros para mejorar los resultados?

Evaluación de la calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Infliximab	Etanercept	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Brotos de EII (seguimiento de 14-156 semanas; medido con: brote o inicio de EII; mejor indicado por valores más bajos)											
1	ensayos aleatorios ^a	muy serio ^b	muy serio ^c	muy serio ^d	muy serio ^e	sesgo de reporte ^d	366	419	-	media 2 más baja (0 a 9 más alta)	⊕○○○ Muy baja

Explicaciones

a. Datos agrupados de 8 ECA (1 agregado más tarde para adalimumab) + 2 estudios abiertos.

b. Se incluyeron estudio doble-ciego y abiertos

c. Revisión de la literatura - múltiples estudios de calidad desconocida

d. Parte de la justificación se basa en la escasa eficacia observada de estos agentes en la EII sin EA. No está claro si este efecto se traduce en resultados para la EII en el contexto de la EA.

e. El análisis post hoc (Gao) publicado con el apoyo de la compañía farmacéutica que comercializa adalimumab cambió sustancialmente el resultado de adalimumab. Estos resultados revisados sugieren que adalimumab produjo resultados entre infliximab y etanercept, pero no fue estadísticamente diferente de ninguno de los dos.

Resumen de estudios observacionales

Autor, año	Tipo de estudio	Período de observación	Población	Tratamiento	Resultados
Üsküdar 2018	Cohorte retrospectiva	De 1998 a 2016	420 pacientes con EA según los criterios modificados de Nueva York de 1984 154 (36,7%) expuestos a TNFi 266 (63,3%) no expuestos	Con TNFi Etanercept: 52 (33,8%) Infliximab 50 (32,5%) Adalimumab 41 (26,6%) Golimumab 11 (7,1%) Sin TNFi AINE 131 (49,2%) Sulfasalazina y AINE 132 (49,6%) Ningún medicamento 3 (0,7%)	La incidencia de EII (todos los casos eran enfermedad de Crohn) en toda la población de pacientes fue del 2,4%. 7 pacientes eran del grupo de pacientes con TNFi (4,5%) 3 pacientes eran del grupo sin TNFi (1,1%) En el grupo de TNFi, de 7 pacientes con EII de nueva aparición, 3 estaban en etanercept, 3 en infliximab y 1 en adalimumab. Incidencia de EII de novo Etanercept 1,6 por 100 pacientes-año Infliximab 1,59 por 100 pacientes-año Adalimumab 0,8 por 100 pacientes-año.
Korzenic 2019	Cohorte retrospectiva	Desde 2004 hasta 2018	Pacientes con enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, psoriasis / artritis psoriásica, espondiloartritis, otros): 17.018 expuestos a TNFi 63.308 no expuestos	Infliximab 7344 (43,2%) Etanercept 9072 (53,3%) Adalimumab 8355 (49,1%) Golimumab 1973 (11,6%) Certolizumab pegol 2503 (14,7%)	Riesgo de enfermedad de Crohn durante el tratamiento (HR ajustado): Infliximab 1.3 (0.8-2.2) Etanercept 2.0 (1.4-2.8) Adalimumab 1.2 (0.8-1.8) Golimumab 2.0 (1.0-3.9) Certolizumab pegol 2.2 (1.0-4.9) Riesgo de colitis ulcerativa durante el tratamiento (HR ajustado): Infliximab 1.0 (0.6-1.6) Etanercept 2.0 (1.5-2.8) Adalimumab 0.6 (0.3-1.0) Golimumab 1.0 (0.4-2.6) Certolizumab pegol 1.3 (0.5-3.4)
Onac 2021	Cohorte retrospectiva	3 años	Se analizaron 306 pacientes que iniciaron tratamiento con secukinumab: 124 (40,5%) con espondiloartritis y 182 (59,5%) con artritis psoriásica.	Secukinumab	4/24 pacientes tenían EA gastrointestinales consistentes con diagnóstico definitivo de EII, y todos ellos tenían antecedentes de EA. Con un tiempo de seguimiento total de 331 personas-año, la incidencia de EII fue de 1,3 por 100 personas-año (IC95%: 0,9, 2,0). Dos de estos pacientes tenían EII conocida y dos eran casos de novo, que desarrollaron síntomas de EII a los 5 y 12 meses de duración del tratamiento, respectivamente. Un paciente diagnosticado con EC requirió tratamiento quirúrgico (drenaje de un absceso perianal) y el otro se sometió a tratamiento médico para la CU. Todos los casos definitivos de EII interrumpieron el tratamiento con secukinumab. En total, siete de los 24 EA gastrointestinales fueron casos probables de EII. Entre estos, secukinumab se interrumpió en seis pacientes. Estos incluyeron tres pacientes con EA.



PREGUNTA PICO 24

En pacientes adultos con EspAax, ¿alguna forma de fisioterapia es más eficaz que ninguna fisioterapia para mejorar el estado de salud y el estado funcional?

Evidencia de fisioterapia vs. no fisioterapia en pacientes con espondiloartritis axial radiográfica activa^{1,2}

Evaluación de calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad de la evidencia
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cualquier fisioterapia	Control: No fisioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Estado de salud: BASDAI (media seguimiento 12 semanas; Mejor indicado por menores valores)											
1	ensayos aleatorizados	Serio ^a	no serio	no serio	no serio	ninguno	46	49	-	DM 14.3 menos (22.64 a 5.96 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada
Estado funcional: BASFI (media seguimiento 12 semanas; Mejor indicado por menores valores)											
1	ensayos aleatorizados	Serio ^a	no serio	no serio	no serio	ninguno	46	49	-	DM 6 menos (12.82 menos a 0.82 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Estado funcional: SF-36 físico – rol físico (media seguimiento 12 semanas; Mejor indicado por mayores valores)											
1	ensayos aleatorizados	Serio ^a	no serio	no serio	no serio	ninguno	46	49	-	DM 11.8 más (2.02 a 21.58 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Estado de salud: BAS-G (media seguimiento 12 semanas; Mejor indicado por menores valores)											
1	ensayos aleatorizados	Serio ^a	no serio	no serio	no serio	ninguno	46	49	-	DM 6.4 menos (14.8 menos a 2 más)	⊕⊕⊕○ Moderada

Explicaciones

a. Pequeñas muestras.

² Ocultamiento de la asignación poco claro, pequeña muestra a conveniencia.

Evidencia de fisioterapia vs. no fisioterapia en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica activa^{3,4}

Evaluación de calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad de la evidencia
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cualquier fisioterapia	Control: No fisioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Estado de salud: BASDAI - diferencia de medias (media seguimiento 3 semanas; Mejor indicado por menores valores)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	muy serio ^a	ninguno	25	18	-	DM 18 menos (26.65 a 9.35 menos)	⊕⊕○○ Baja
Estado de salud: Dolor (media seguimiento 2 semanas; Mejor indicado por menores valores)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	muy serio ^a	ninguno	12	12	-	DM 22.7 menos (38.48 a 6.92 menos)	⊕⊕○○ Baja
Estado funcional: BASFI - diferencia de medias (media seguimiento 3 semanas; Mejor indicado por menores valores)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	muy serio ^a	ninguno	25	18	-	DM 1 menos (1.76 a 0.24 menos)	⊕⊕○○ Baja

Evaluación de calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad de la evidencia
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cualquier fisioterapia	Control: No fisioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Estado funcional: HAQ-S - diferencia de medias (seguimiento 3 semanas; Mejor indicado por menores valores)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	muy serio ^a	ninguno	25	18	-	DM 0.11 menos (0.46 menos a 0.24 más)	⊕⊕○○ Baja
Estado de salud: BAS-G diferencia de medias (media seguimiento 2 semanas; Mejor indicado por menores valores)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	muy serio ^a	ninguno	25	18	-	DM 17 menos (28.42 a 5.58 menos)	⊕⊕○○ Baja

Explicaciones

a. Tamaño de muestra limitado.

Evidencia de fisioterapia vs. no fisioterapia en pacientes con espondiloartritis axial estable⁵⁻¹⁵

Evaluación de calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad de la evidencia
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cualquier fisioterapia	Control: No fisioterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Estado de salud: BASDAI - diferencia de medias (media seguimiento 13.5 semanas; Mejor indicado por menores valores)											
4	ensayos aleatorizados	serio ¹	serio	no serio	no serio	ninguno	450	433	-	DM 0.67 menos (1.2 a 0.14 menos)	⊕⊕○○ Baja
Estado de salud: Dolor - diferencia de medias (media seguimiento 13.75 semanas; Mejor indicado por menores valores)											
4	ensayos aleatorizados	serio ¹	serio	no serio	no serio	ninguno	432	424	-	DM 1.26 menos (2.8 menos a 0.28 más)	⊕⊕○○ Baja
Estado de salud: ASQOL - diferencia de medias (media seguimiento 24 semanas; Mejor indicado por menores valores)											
2	ensayos aleatorizados	no serio	serio	no serio	no serio	ninguno	410	399	-	DM 0.31 menos (1.48 menos a 0.86 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Estado funcional: BASFI - diferencia de medias (seguimiento 13.5 semanas; Mejor indicado por menores valores)											
4	ensayos aleatorizados	serio ¹	serio	no serio	no serio	ninguno	503	486	-	DM 0.47 menos (0.90 a 0.04 menos)	⊕⊕○○ Baja
Estado funcional: SF-36 función física (media seguimiento 12 semanas; Mejor indicado por mayores valores)											
1	ensayos aleatorizados	serio ¹	no serio	no serio	no serio	ninguno	25	18	-	DM 0.18 más (0.07 a 0.29 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Estado funcional: BASMI - diferencia de medias (media seguimiento 7 semanas; Mejor indicado por menores valores)											
3	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguno	103	98	-	DM 0.26 menos (0.36 a 0.15 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Estado de salud: Patient global disease activity - diferencia de medias (media seguimiento 24 semanas; Mejor indicado por menores valores)											
1	ensayos aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguno	381	375	-	DM 0.39 menos (0.71 a 0.07 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta

Explicaciones

¹ 1 estudio con asignación al azar poco clara y cegamiento del evaluador

² 1 estudio utilizó un diseño de 3 brazos comparando 2 intervenciones con un grupo de control

³ Tamaño de muestra pequeño, seguimiento breve

PREGUNTA PICO 25

En pacientes adultos con EspAax, ¿las intervenciones de fisioterapia acuática son más efectivas que las intervenciones de fisioterapia en tierra para mejorar el estado de salud y el estado funcional?

Evaluación de calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Fisioterapia acuática	Control: fisioterapia en tierra	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Estado de salud: BASDAI (media de seguimiento 4 semanas; Mejor indicado por valores más bajos)											
5	Ensayos aleatorizados	No serio	No serio	Serio ^a	No serio	ninguno	185	140	-	DM 0.37 menos (0.69 a 0.04 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada
Estado de salud: Dolor - (media de seguimiento 3.5 semanas; Mejor indicado por valores más bajos)											
2	Ensayos aleatorizados	No serio	serio	No serio	No serio	ninguno	108	66	-	DM 0.51 menos (1.52 menos a 0.49 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Estado de salud: ASQOL - diferencia de medias (media de seguimiento 3 semanas; Mejor indicado por valores más bajos)											
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No serio	No serio	No serio	ninguno	29	28	-	DM 2.07 menos (3 a 1.14 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Estado de salud: Patient global disease activity - diferencia de medias (media de seguimiento 3 semanas; Mejor indicado por valores más bajos)											
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No serio	No serio	No serio	ninguno	28	26	-	DM 0.54 menos (1 a 0.08 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Estado funcional: BASFI (media de seguimiento 4 semanas; Mejor indicado por valores más bajos)											
5	Ensayos aleatorizados	No serio	No serio	Serio ^a	No serio	ninguno	185	140	-	DM 0.22 menos (0.51 menos a 0.07 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Estado funcional: HAQ-S - diferencia de medias (media de seguimiento 4 semanas; Mejor indicado por valores más bajos)											
1	Ensayos aleatorizados	No serio	No serio	Serio ^a	No serio	ninguno	80	80	-	MD 0.24 menos (0.33 a 0.15 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada

Explicaciones

- a. Un estudio fue un estudio de 3 brazos que comparó 2 tipos de terapia de spa vs. grupo de control.



PREGUNTA PICO 26

En pacientes adultos con EspAax ¿los ejercicios aeróbicos son más efectivos que la fisioterapia para mejorar el estado de salud y el estado funcional?

Evaluación de certeza						Resumen de los resultados				Certeza general de la evidencia
Participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto	
						Con control	Con Ejercicio /Actividad física/rehabilitación			
Actividad de la enfermedad intervención: ejercicio aeróbico vs fisioterapia 1 (seguimiento: rango 3 semanas a 12 semanas; evaluado con: BASDAI)										
300 (6 [ECA])	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	152	148	-	DM 0.25 menor (0.83 menor a 0.32 más alto.)	⊕⊕○○ Baja
Mejoría funcional intervención: ejercicio aeróbico vs fisioterapia 1 (seguimiento: rango 3 semanas a 12 semanas; evaluado con: BASFI)										
300 (6 [ECA])	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	152	148	-	DM 0.41 menor (1.09 menor a 0.27 más alto.)	⊕⊕○○ Baja

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo de medición alto. b. Intervalos de confianza amplios.

PREGUNTA PICO 27

En pacientes adultos con EspAax, ¿los ejercicios de alta intensidad son más efectivos que ningún ejercicio de alta intensidad para mejorar el estado de salud y el estado funcional?

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados			
Participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos Diferencia de riesgo con la intervención
							Con control	Con la intervención		
Actividad de la enfermedad intervención: ejercicio de alta intensidad vs control¹ (seguimiento: rango 1 mes a 3 meses evaluado con: BASDAI)										
97 (1 ECA)	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta	49	48	-	DM 0.95 menor (1.61 menor a 0.29 menor)
Adherencia: ejercicio de alta intensidad vs control^{1,2} (seguimiento: rango 1 mes a 3 meses evaluado con: porcentaje de personas que asistieron al 80% de las actividades)										
117 (2 ECA)	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta	Sveaas 2019 reportó adherencia del 76% (38) en el grupo de ejercicio. Análisis por protocolo incluyó [n = 38], del grupo experimental y [n = 44]) del grupo control. Esto no cambió ninguno de los resultados. Sveaas 2017, reportó adherencia del 100%			
Mejora funcional: ejercicio de alta intensidad vs control² (seguimiento: rango 1 mes a 3 meses evaluado con: Cambio en el BASFI)										
117 (2 ECA)	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta	59	58	-	DM 1.15 menor (1.86 menor a 0.44 menor)

PREGUNTA PICO 28

En pacientes adultos con EspAax, ¿un programa de ejercicio (plan casero de ejercicios, pilates, o cualquier ejercicio con parámetros de prescripción) es más efectivo que ningún programa de ejercicio para mejorar el estado de salud y el estado funcional?

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados			
Participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia de riesgo con la intervención
							Con control	Con programa de ejercicios		
Actividad de la enfermedad intervención: programa de ejercicio (plan casero de ejercicios, pilates, o cualquier ejercicio con parámetros de prescripción) vs control (seguimiento: rango 1 mes a 3 meses evaluado con: BASDAI)										
534 (11 [ECA])	serio	no es serio	no es serio	serio	ninguno	⊕⊕○○ Baja	256	278	-	DM 0.85 menor (1.09 menor a 0.61 menor)
Mejora funcional intervención: programa de ejercicio (plan casero de ejercicios, pilates, o cualquier ejercicio con parámetros de prescripción) vs control (seguimiento: rango 1 mes a 3 meses evaluado con: BASFI)										
421 (11 [ECA])	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕○○ Baja	199	222	-	DM 0.66 menor (0.95 menor a 0.88 menor)
Dolor: programa de ejercicio (plan casero de ejercicios, pilates, o cualquier ejercicio con parámetros de prescripción) vs control (seguimiento: rango 1 mes a 3 meses evaluado con: Escala visual análoga)										
399 (11 [ECA])	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕○○ Baja	193	206	-	DM 1.02 menor (1.5 menor a 0.55 menor)

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo de medición alto. b. Intervalos de confianza amplios.

PREGUNTA PICO 29

En los adultos con EspAax estable, ¿los ejercicios de espalda sin supervisión son más efectivos que ningún ejercicio para mejorar el estado de salud y el estado funcional?

Evaluación de calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad de la evidencia
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ejercicio no supervisado	Control: No ejercicio	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Estado de salud: BASDAI - diferencia de medias (media seguimiento 4.5 semanas; Mejor indicado por menores valores)											
2	ensayos aleatorizados	Serio ^a	no serio (NC)	no serio	no serio	ninguno	104	111	-	DM 0.33 más (0.09 menos a 0.74 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Estado de salud: Self Efficacy Scale Pain - diferencia de medias (media seguimiento 6 meses; Mejor indicado por menores valores)											
1	ensayos aleatorizados	Serio ^a	no serio	no serio	no serio	ninguno	75	80	-	DM 0.1 más (0.38 menos a 0.58 más)	⊕⊕⊕○ Moderada

Evaluación de calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad de la evidencia
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ejercicio no supervisado	Control: No ejercicio	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Estado funcional: BASFI - diferencia de medias (media seguimiento 13.5 semanas; Mejor indicado por menores valores)											
2	ensayos aleatorizados	Serio ^a	no serio (NC)	no serio	no serio	ninguno	104	111	-	DM 0.58 más (1.17 menos a 2.33 más)	⊕⊕⊕○ Moderada
Estado de salud: BAS-G - diferencia de medias (media seguimiento 6 meses; Mejor indicado por menores valores)											
1	ensayos aleatorizados	Serio ^a	no serio	no serio	no serio	ninguno	75	80	-	DM 0.14 más (0.72 menos a 1 más)	⊕⊕⊕○ Moderada

Explicaciones

a. No se abordó la asignación al azar y el ocultamiento de la asignación; cegamiento no discutido.

PREGUNTA PICO 30

En adultos con EspAax activa o estable y fusión espinal u osteoporosis espinal avanzada, ¿la manipulación espinal (quiropática u osteopática) es más efectiva que ninguna manipulación espinal para mejorar el estado de salud y el estado funcional?

Esta PICO no fue abordada directamente por ningún ECA. Varias revisiones sistemáticas han identificado eventos adversos asociados con la manipulación espinal (Ernst 2007¹, Hebert 2013², Carnes 2010³) y algunas series de casos (Rinsky 1976⁴, Liao 2007⁵) han informado eventos adversos resultantes de la manipulación espinal en pacientes con espondiloartritis.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

PREGUNTA PICO 31

En adultos con EspAax, ¿una estrategia *treat-to-target* con objetivo de ASDAS <1,3 (o <2,1) es más eficaz que una estrategia de tratamiento basada en los síntomas para mejorar los resultados?

Estrategia *treat-to-target* con control estricto en comparación con manejo usual, para pacientes con espondiloartritis activa, 48 semanas (evidencia directa¹)

Evaluación de certeza							N° de pacientes		Efecto		Certeza
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	treat-to-target*	manejo usual*	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Estado funcional (seguimiento: mediana 48 semanas; evaluado con: Porcentaje de pacientes que lograron mejora ≥30 % en ASAS-HI)											
1	ensayos aleatorizados ^a	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	34/72 (47.2%)	26/72 (36.1%)	RR 1.3080 (0.8832 a 1.9360)	111 más por 1,000 (de 42 menos a 338 más)	⊕⊕○○ Baja
Actividad de la enfermedad (seguimiento: mediana 48 semanas; evaluado con: Porcentaje de pacientes que lograron baja actividad de la enfermedad ASDAS)											
1	ensayos aleatorizados ^a	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	55/72 (76.4%)	43/72 (59.7%)	RR 1.279 (1.017 a 1.608)	167 más por 1,000 (de 10 más a 363 más)	⊕⊕○○ Baja
Actividad de la enfermedad (seguimiento: mediana 48 semanas; evaluado con: Porcentaje de pacientes que logran ASDAS enfermedad inactiva)											
1	ensayos aleatorizados ^a	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^{c,d}	ninguno	18/72 (25.0%)	13/72 (18.1%)	RR 1.3850 (0.7344 a 2.6110)	70 más por 1,000 (de 48 menos a 291 más)	⊕⊕○○ Baja

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	treat-to-target*	manejo usual*	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Respuesta de la enfermedad (seguimiento: mediana 48 semanas; evaluado con: Proporción de pacientes que alcanzan ASAS20)											
1	ensayos aleatorizados ^a	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^{c,d}	ninguno	66/72 (91.7%)	61/72 (84.7%)	RR 1.0820 (0.9593 a 1.2200)	69 más por 1,000 (de 34 menos a 186 más)	⊕⊕○○ Baja
Respuesta de la enfermedad (seguimiento: mediana 48 semanas; evaluado con: Proporción de pacientes que alcanzan ASAS40)											
1	ensayos aleatorizados ^a	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^{c,d}	ninguno	30/72 (41.7%)	20/72 (27.8%)	RR 0.6667 (0.4200 a 1.0580)	93 menos por 1,000 (de 161 menos a 16 más)	⊕⊕○○ Baja
Actividad de la enfermedad (seguimiento: mediana 48 semanas; evaluado con: Porcentaje de pacientes que mejoran ≥30% en BASDAI)											
1	ensayos aleatorizados ^a	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio		ninguno	57/72 (79.2%)	31/72 (43.1%)	RR 1.839 (1.375 a 2.459)	361 más por 1,000 (de 161 más a 628 más)	⊕⊕○○ Baja

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

*La estrategia Treat-to-target se realizó con seguimiento estricto, las visitas se programaron cada 4 semanas y la estrategia se pre-especificó, según las recomendaciones vigentes para el manejo de SpA axial, con objetivo ASDAS <2.1. En el grupo de manejo usual, las visitas para evaluar los resultados del estudio se programaron cada 12 semanas y todas las decisiones de tratamiento, incluida la frecuencia del seguimiento, se dejaron a discreción del investigador.

Explicaciones

- a. estudio pragmático, abierto, aleatorizado por grupos.
- b. el grupo control fue un enfoque estándar de atención según el reumatólogo tratante.
- c. estudio único.
- d. el intervalo de confianza incluye la posibilidad de no diferencia.

Tratamiento con infliximab a demanda comparado con tratamiento continuo, para pacientes con espondiloartritis activa, 58 semanas (evidencia indirecta)³

Certeza de la evidencia										Certeza global de la evidencia
Nº de participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Tasa de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos Diferencia de riesgo con tratamiento a demanda	
						Con tratamiento continuo	A demanda			
ASAS20 (58 semanas)										
247 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^c	ninguno	93/124 (75.0%)	56/123 (45.5%)	OR 0.28 (0.16 a 0.48)	293 menos por 1,000 (426 menos a 160 menos)	⊕⊕○○ Baja
Respuesta ASAS40, 58 semanas										
247 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^c	ninguno	63/124 (50.8%)	37/123 (30.1%)	OR 0.42 (0.25 a 0.70)	206 menos por 1,000 (303 menos a 88 menos)	⊕⊕○○ Baja
Remisión parcial, 58 semanas										
247 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^c	ninguno	34/124 (27.4%)	9/123 (7.3%)	OR 0.21 (0.10 a 0.46)	201 menos por 1,000 (238 menos a 126 menos)	⊕⊕○○ Baja
Dolor (evaluación en escala 0-10), 58 semanas										
247 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^c	ninguno	124	123	-	DM 1.7 más (1.03 más a 2.37 más)	⊕⊕○○ Baja
Cambio en PGA patient global assessment (escala 0-10), 58 semanas										
247 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^c	ninguno	124	123	-	DM 1.3 más (0.64 más a 1.96 más)	⊕⊕○○ Baja

Certeza de la evidencia										Certeza global de la evidencia
N° de participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Tasa de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos Diferencia de riesgo con tratamiento a demanda	
						Con tratamiento continuo	A demanda			
BASDAI (cambio), 58 semanas										
247 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^c	ninguno	124	123	-	DM 1.2 más (0.65 más a 1.75 más)	⊕⊕○○ Baja
BASFI (cambio), 58 semanas										
247 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^c	ninguno	124	123	-	DM 1.2 más (0.66 más a 1.74 más)	⊕⊕○○ Baja
Muerte, 58 semanas										
247 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^e	ninguno	0/124 (0.0%)	1/123 (0.8%)	OR 3.05 (0.12 a 75.57)	0 menos por 1,000 (0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ Baja
Cáncer										
247 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^d		1/124 (0.8%)	1/123 (0.8%)	OR 1.01 (0.06 a 16.30)	0 menos por 1,000 (8 menos a 109 more)	⊕⊕○○ Baja
Infección severa, 58 semanas										
247 (1 ECA)	no serio	no serio ^a	serio ^b	serio ^e	ninguno	3/124 (2.4%)	4/123 (3.3%)	OR 1.36 (0.30 a 6.19)	8 more por 1,000 (17 menos a 109 more)	⊕⊕○○ Baja

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; MD: diferencia de medias.

Explicaciones

a. No aplica; estudio único b. Comparación indirecta c. estudio único d. estudio único. El IC del 95 % se superpone a la línea sin diferencia e. estudio único; muy baja tasa de ocurrencia. IC del 95% muy amplio y se superpone a la línea sin diferencia

PREGUNTA PICO 32

En pacientes adultos con EspAax, ¿es más efectivo el uso a intervalos regulares y el monitoreo de BASDAI, ASDAS u otro índice, que la atención habitual sin control de ningún índice para mejorar resultados?

Esta pregunta PICO no fue abordada directamente por ningún estudio. Cuatro ECA incluidos en una revisión sistemática¹ utilizaron las medidas BASDAI y ASDAS como un punto de decisión para determinar el tratamiento posterior, pero esto no fue un uso de intervalo regular. Muchos estudios han evaluado la validez de estas medidas. Más recientemente, Hong Ki Min et al.², compararon varios PRO (patient report outcomes), incluido ASAS HI, en un estudio observacional, considerado con serio riesgo de sesgo, que incluyó 453 pacientes con espondiloartritis axial radiográfica y no radiográfica. El ASAS HI mostró una correlación importante con instrumentos de autorreporte como el instrumento de evaluación de calidad de vida, EQ-5D-TTO (Rho =0.71, p < 0.001) y el de evaluación funcional en espondiloartritis, BASFI (Rho=0.65, p<0.001). Además, se presentaron correlaciones positivas entre 0,53 y 0,58 con otros instrumentos de autorreporte como BADAI, ASDAS, PGA y la evaluación médica global (PhyGA). El ASAS HI fue más alto en pacientes con espondiloartritis axial radiográfica que en aquellos con no radiográfica.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

PREGUNTA PICO 33

En pacientes adultos con EspAax, ¿es más efectivo el uso a intervalos regulares y el monitoreo de los niveles de proteína C reactiva (PCR) o velocidad de sedimentación globular (VSG) que la atención habitual sin control regular de PCR o VSG para mejorar resultados?

Esta pregunta PICO no fue abordada directamente por ningún estudio. Dos ECA utilizaron estas medidas como un punto de decisión para determinar la terapia posterior, pero sin uso de intervalo regular¹. Muchos estudios han evaluado la validez de estas medidas.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

PREGUNTA PICO 34

En pacientes adultos con EspAax estable, ¿realizar una resonancia magnética (RM) de la columna o de la pelvis para confirmar la inactividad es más eficaz que no obtener una RM para mejorar el resultado?

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados			
Participantes (estudios)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos, diferencia de riesgo con IRM
							Control	RM en pacientes que recibieron TNFi		
Actividad de la enfermedad (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) score en Columna vertebral)										
293 (3 [ECA])	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado	145	148	-	DM 4.85 menor (10.99 menor a 1.28 más alto.)
Actividad de la enfermedad (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) score en articulaciones sacroilíacas)										
307 (3 [ECA])	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado	152	155	-	DM 3.19 menor (4.8 menor a 1.58 menor)
Actividad de la enfermedad; evaluado con: Spondylitis spine Magnetic Resonance Imaging activity (ASpiMRI-a) (seguimiento: rango 12 semanas a 14 semanas)										
115 (2 [ECA])	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado	34	81	-	DM 1.67 menor (5.2 menor a 1.87 más alto)
Actividad de la enfermedad; evaluado con: Spondylitis spine Magnetic Resonance Imaging activity (ASpiMRI-a) (seguimiento: media de 2 años)										
115 (2 [ECA])	no es serio	serio ^a	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕○○ Baja	34	81	-	DM 1.34 más alto. (6.3 menor a 8.98 más alto.)

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia de medias.

Explicaciones

- a. Un estudio favorece al control y otro al experimental
- b. intervalos de confianza amplios

PREGUNTA PICO 35

En pacientes adultos con EspAax en cualquier tratamiento, ¿es más efectivo obtener radiografías repetidas de la columna en un intervalo programado (p. ej., cada 2 años) que no obtener radiografías programadas para mejorar los resultados?

Resumen de la progresión de mSASSS en EspA axial

Autor, año	Duración	Descripción de población	Tasa mSASSS unidad/año	% progresión ≥2 mSASSS a 2 años	% progresión ≥5 mSASSS a 2 años
Park 2017	2 años	N=31 pacientes; 20 hombres con EspA axial; 11 controles pareados por sexo y edad	1.25 (mediana)	35	-----
Maas 2016	4, 6, 8, 10 años F/U	N=210 pacientes con EspA axial activa, que iniciaron TNFi; los números más grandes informados a los 4 años F/U (los resultados en esta tabla se refieren a este punto de tiempo)	0.88	25	-----
Podubnyy 2016	10 años	N=60 pacientes; de 2 extensiones abiertas a largo plazo de ensayos clínicos de TNFi	0.6	-----	-----
Ramiro 2013	12 años (cada 2 años)	N=186 pacientes con EspA axial (n=68 completaron a 12 años); 95% de los pacientes fueron tratados con AINE y 22% TNFi (5% expuestos antes del año 8).	0.98	48 (1ª 2 años F/U) 29 (todos 2 años F/U)	25 (1ª 2 años F/U)
Podubnyy 2012	2 años	N=210 pacientes con EspA axial (Cohorte GESPIC)	0.95	20	-----

mSASSS, Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score

Datos observacionales adicionales en EspA axial

Autor, año	Duración	Descripción de población	Tratamiento en población relevante	Resultados
Sepriano 2016	Media 4.4 años	357 pacientes con dolor de espalda crónico o síntomas periféricos no diagnosticados	Radiografías pélvicas	62 de 357 (17,4 %) cumplen los criterios de SpA axial al inicio vs. 80 de 357 (22,4 %) en el seguimiento. 36/62 (58,1 %) considerados mNY positivos al inicio fueron mNY negativos en el seguimiento.
Podubnyy 2011	2 años	N=210 pacientes con SpA axial	Radiografías de las articulaciones sacroilíacas	115 pacientes (54,8 %) cumplieron los criterios de NY modificados para SpA axial; 95 pacientes (45,2%) fueron clasificados como no radiográficos. La tasa de progresión de espondiloartritis axial no radiográfica a radiográfica fue del 11,6 % en 2 años. La tasa promedio de progresión de la sacroilitis radiográfica a los 2 años fue baja: 0,07 (IC 95 % -0,05 a 0,19) y 0,09 (IC 95 % -0,03 a 0,21) grados para las articulaciones sacroilíacas izquierda y derecha, respectivamente

