

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE ARTROPATÍAS SERONEGATIVAS

Gerencia Central de Prestaciones de Salud

Gerencia de Prestaciones Hospitalarias

Febrero 2011

DR. FELIX RAFAEL ORTEGA ÁLVAREZ

Presidente Ejecutivo de EsSalud

DR. JAVIER ROSAS SANTILLANA

Gerente General de EsSalud

DR. ALFREDO BARREDO MOYANO

Gerente Central de Prestaciones de Salud

DR. TOMÁS PÁRRAGA ALIAGA

Gerente de Prestaciones Hospitalarias

**TÍTULO ORIGINAL: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE
ARTROPATÍAS SERONEGATIVAS**

SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD

GERENCIA CENTRAL DE PRESTACIONES DE SALUD

Jr. Domingo Cueto N° 120 Jesús Maria - Lima 11 – Perú

DERECHOS DE AUTOR:

Este documento no puede reproducirse total o parcialmente por ningún método gráfico, electrónico o mecánico, incluso los sistemas de fotocopiado, registro magnetofónico o alimentación de datos; sin previo permiso de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud - EsSalud.

EQUIPO TÉCNICO PARA LA ELABORACIÓN, ADAPTACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE ARTROPATÍAS SERONEGATIVAS:

RED ASISTENCIAL REBAGLIATI:

Dr. Felipe Becerra Rojas – Médico Jefe del Servicio de Reumatología

Dr. Eduardo Rhor López – Médico Asistente del Servicio de Reumatología

RED ASISTENCIAL ALMENARA:

Dr. Mariano Cucho Venegas – Médico Asistente del Servicio de Reumatología

Dr. José Alfaro Lozano – Médico Asistente del Servicio de Reumatología

RED ASISTENCIAL SABOGAL:

Dr. Manuel Zamora Chávez – Médico Asistente del Servicio de Reumatología

COORDINADOR – GCPS:

DR. TOMÁS PÁRRAGA ALIAGA

Gerente de Prestaciones Hospitalarias

RESOLUCIÓN QUE APRUEBA LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

RESOLUCIÓN DE GERENCIA CENTRAL DE PRESTACIONES DE SALUD N° 19 -GPCS-ESSALUD-2011

Lima, 04 FEB 2011

VISTA:

La Carta N° 076 -GPH-GPCS-ESSALUD-2011, de la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, mediante la que se sustenta la selección y priorización para elaboración de los proyectos de las Guías de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino, Osteoporosis, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Artropatías Seronegativas; y

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 366-PE-ESSALUD-2010, de fecha 20 de Agosto del 2010, se aprueba la Estructura Orgánica y el Reglamento de Organización y Funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud;

Que son funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, conducir la formulación e implantación de normas y procedimientos para la atención integral de salud en los Servicios Finales, Servicios Intermedios, Servicios de Cuidados Críticos, estrategias sanitarias, y organización y articulación de los mismos con criterios de costo-efectividad, basados en evidencias y acorde con las prioridades sanitarias institucionales; a fin de garantizar la oportunidad, pertinencia y continuidad de las prestaciones de salud con los estándares de calidad y eficiencia requeridos; y promover el uso de instrumentos que mejoren la gestión de los servicios, la gestión clínica, intervenciones costo-efectivas y uso de la medicina basada en evidencias

Que, en el artículo 24° del Reglamento de Organización y Funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, se establece como unidad orgánica de línea a la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias;

Que, es función de la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, de acuerdo a lo señalado en el literal c) del artículo 34°, del Reglamento de Organización y Funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud el elaborar y proponer las intervenciones y actividades de la Cartera de Servicios, Guías de Práctica Clínica y Planes de Salud en el ámbito de la consulta ambulatoria y hospitalización con criterios de costo-efectividad, basadas en evidencias y acorde con las prioridades sanitarias;

Que, en el ejercicio de sus atribuciones, la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias ha conducido la elaboración de las **Guías de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino, Osteoporosis, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Artropatías Seronegativas**; con el concurso de Médicos Especialistas de los Hospitales Nacionales Guillermo Almenara Irigoyen, Edgardo Rebagliati Martins y el Hospital IV Alberto Sabogal Sologuren; acorde a las normas institucionales y sectoriales vigentes, así como a estándares internacionales para la elaboración de GPC Basadas en Evidencias;

Por lo expuesto y por ser de interés Institucional, es necesario aprobar los documentos técnico normativo mencionados en el considerando precedente;

Estando a lo propuesto y de conformidad a la delegación conferida:

SE RESUELVE:

1. **APROBAR**, las Guías de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino, Osteoporosis, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Artropatías Seronegativas; que forman parte de la presente Resolución.
2. **ENCARGAR**, a la Oficina de Apoyo a la Gestión e Información a través de la Oficina de Gestión de Iniciativas e Información, la difusión e implementación de las indicadas Guías.
3. **ENCARGAR**, a la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, a través de la Sub Gerencia de Servicios Finales, conducir el proceso evaluación y actualización periódica de las indicadas Guías Clínicas.
4. **ENCARGAR**, a los Gerentes / Directores de las Redes Asistenciales, la implementación e implantación de las Guías mencionadas, en los Centros Asistenciales de su jurisdicción, según nivel de complejidad y competencia.
5. **ENCARGAR**, a la Gerencia de Prestaciones Primarias de Salud, Gerencia de Control de Prestaciones y Gerencia de Operaciones de Salud, de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, según sus ámbitos de competencia; la realización de las actividades de monitoreo y control de la implementación y adherencia a las indicadas Guías referidas en el Numeral 1.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

Dr. ALFREDO BARRERO MOYANO
Gerente Central de Prestaciones de Salud
ESSALUD

ÍNDICE

RESUMEN

TITULO CIE – 10

	<u>Página</u>
I. INTRODUCCION	15
II. OBJETIVOS, DEFINICION DEL PROBLEMA Y POBLACION OBJETIVO	15
III. MANEJO	
3.1 ACTIVIDADES DE PROMOCION, PREVENCION Y DETECCION	17
3.2 CRITERIOS DE DIAGNOSTICO Y ACTIVIDADES DE TRATAMIENTO	17
IV. ACTIVIDADES DE TRATAMIENTO	22
V. FLUJOGRAMA Y ALGORITMOS DE LAS DECISIONES CLINICAS	42
VI. CRITERIOS DE ALTA, REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA	42
VII. NIVELES DE ATENCION	43
VIII. RECURSOS HUMANOS, INFRAESTRUCTURA Y EQUIPAMIENTO	44
IX. DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE CONFLICTO DE INTERESES	45
X. DIFUSION Y ACTUALIZACIÓN DE LA GUIA	45
XI. BIBLIOGRAFIA	46
XII. ANEXOS	61

RESUMEN: 1

GUIA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO	
TITULO: Espondilitis Anquilosante	
CIE-10: M45.X, M46.X	
DEFINICION	La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta predominantemente a sacroilíacas y columna vertebral y que se asocia al antígeno de histocompatibilidad HLA B27. Ann Rheum Dis 2010 69: 949-954
ETIOPATOLOGIA	Causa desconocida. El gen HLA-B27 tiene un rol importante. Igualmente existe la posibilidad que otros genes estén involucrados en la transmisión hereditaria de la enfermedad.
NIVEL DE ATENCIÓN	Promoción y Prevención: niveles I, II y III. Diagnóstico y Tratamiento: multidisciplinario y que cuenten con Reumatólogo (I, II, III Nivel, Hospital IV, Hospital Nacional e Institutos).
FACTORES DE RIESGO	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios radiográficos estructurales en columna (Eval. Inicial). • Compromiso de cadera. • Edad de inicio joven. • Dactilitis, mala respuesta a AINE. • Actividad de enfermedad persistente, incluyendo RFA Rheumatology 2008;47:355–361
CLASIFICACION	Con compromiso axial predominante: sacroiliacas, vértebras y caderas. Con compromiso periférico: rodillas, hombros, tobillos, manos, pies y entesitis. Ann Rheum Dis 2009;68;770-776
CRITERIO DIAGNOSTICO	Se utilizan los Criterios de Nueva York modificados en 1984* Se utilizarán los Criterios de ASAS en EA temprana.
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	<ul style="list-style-type: none"> • Artritis psoriásica • Artritis reumatoide seronegativa • Espóniloartropatías indiferenciadas • Artritis infecciosa (especialmente brucella, tuberculosis) • Artritis reactiva • Lumbalgia mecánica
TRATAMIENTO	Terapia Farmacológico: <ul style="list-style-type: none"> • Antiinflamatorios no esteroideos • Corticoides locales (formas periféricas) • Drogas modificadoras de enfermedad (DARME: sulfazalacina, metotrexato, leflunomida) • Terapia Biológica: fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT): etanercept ó infliximab. Terapia No Farmacológico: Terapia Física y Ocupacional Cirugía Ortopédica: Sinovectomía ó reemplazo articular (cuando hay daño articular severo).

CRITERIOS DE HOSPITALIZACION	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes con actividad sostenida e incapacidad física que requieran procedimientos diagnósticos o terapéuticos médicos o quirúrgicos especiales.• Pacientes con manifestaciones extraarticulares severas que requieran manejo especializado.
CRITERIOS DE REFERENCIA	<ul style="list-style-type: none">• Todo paciente con sospecha de Espondiloartropatia seronegativa (criterios ASAS) debe ser derivado de inmediato a un reumatólogo• Todo paciente que requiera inicio de terapia con DARME biológico será derivado a Nivel III (Hospital Nacional o Instituto Especializado).
CRITERIOS DE ALTA	a) Cuando el paciente ha logrado remisión por más de un año sin medicación.
SEGUIMIENTO Y CONTROL	b) Seguimiento de por vida en nivel III. (Hospital IV, Hospital Nacional e Institutos con servicios especializados) ó en CAS donde exista reumatólogo.

RESUMEN: 2

GUIA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO	
TITULO: Artritis Psoriásica CIE-10: M07.0 - M07.3	
DEFINICION	Artritis inflamatoria erosiva habitualmente seronegativa asociada a psoriasis cutánea.
ETIOPATOLOGIA	Causa desconocida. Sin embargo, se conoce la importancia que juegan las citocinas, en especial el factor de necrosis tumoral, en la patogénesis.
NIVEL DE ATENCIÓN	Detección de casos probables: todos los niveles Diagnóstico y Tratamiento: Niveles I y II que cuenten con Reumatólogo. Nivel III (Hospital IV , Hospital Nacional e Institutos)(RGG N° 549 – 2007).
FACTORES DE RIESGO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Psoriasis, principalmente: lesiones de cuero cabelludo, psoriasis ungueal, lesiones intergluteas. ✓ Presencia de HLA B27 ✓ Inicio poliarticular ✓ Artritis persistente ✓ Presencia de erosiones articulares por estudio de imágenes. ✓ Reactantes de fase aguda elevados en forma persistente
CLASIFICACION	Clasificación de Moll y Wright: oligoartritis asimétrica, poliarticular simétrica, compromiso predominante de IFD, artritis mutilans y espondilitis.
CRITERIO DIAGNOSTICO	Recomendamos usar los criterios de CASPAR con alta sensibilidad 91.4% y especificidad 98.7%.
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Artritis Reumatoide ✓ Otra EASN: EA, Are, ✓ Gota
TRATAMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Compromiso Periférico: leve a moderado: AINES + DARMES. Moderad a Severa con falla a DARMES: Anti TNF alfa. ✓ Compromiso Axial: Leve: AINE + terapia fisica. Moderado a Severo: AINE + Anti TNF alfa ✓ Entesitis: leve: AINE. Moderado a severo: Anti TNF alfa
TRATAMIENTO ALTERNATIVO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La medicina alternativa sólo es útil como tratamiento sintomático. No debe reemplazar en ninguna circunstancia a la terapia establecida.
CRITERIOS DE REFERENCIA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes con actividad sostenida e incapacidad física que requieran procedimientos terapéuticos médicos o quirúrgicos.
CRITERIOS DE ALTA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Todo paciente que requiera inicio de terapia con DARMES biológico será derivado a Nivel III (Hospital Nacional o Instituto Especializado). ▪ Cuando el paciente ha logrado remisión por más de un año sin medicación.
SEGUIMIENTO Y CONTROL	Seguimiento de por vida en nivel III.(Hospital IV, Hospital Nacional e Institutos con servicios especializados) ó en CAS donde exista reumatólogo.

RESUMEN: 3

GUIA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO	
TITULO:	Artritis Reactiva CIE-10:M02.1, M02.3, M02.8 y M02.9.
DEFINICION	Afección inflamatoria articular aséptica que aparece en pacientes predispuestos genéticamente, y con una infección bacteriana en un órgano distante.
ETIOPATOLOGIA	No existe etiología definida.
NIVEL DE ATENCIÓN	Detección de casos probables: todos los niveles Diagnóstico y Tratamiento: Niveles I y II que cuenten con Reumatólogo. Nivel III (Hospital IV , Hospital Nacional e Institutos)(RGG N° 549 – 2007).
FACTORES DE RIESGO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Edad: 20-40 años. ✓ HLA B27+ ✓ Predomina sexo masculino ✓ Infecciones bacterianas previas: especialmente entéricas y genito-urinarias
CLASIFICACION	No existe.
CRITERIOS DE DIAGNOSTICO	Criterios de Berlin de 1999.
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Otra EASN: ESI, EA, Aps ✓ EDTC: Artritis Reumatoide ✓ Gota ✓ Infecciosas: artritis séptica, Fiebre reumática, endocarditis bacteriana
TRATAMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ AINES y analgesicos ✓ DARMES: Sulfazalazina, Metrotexate. En los pacientes refractarios y/o con intolerancia a los tratamientos con AINE, o con afectación crónica o enfermedad erosiva, se debe instaurar tratamiento con DARMES. ✓ Anti TNF alfa: infliximab, etanercept cuando hay falla a DARME ✓ Antibioticoterapia: infección aguda genitourinaria o con infección previa documentada y no tratada por Chlamydia. En otras circunstancias pero no se recomienda su empleo en la Are establecida.
CRITERIOS DE HOSPITALIZACION	✓ Pacientes con actividad sostenida e incapacidad física que requieran procedimientos terapéuticos médicos o quirúrgicos.
CRITERIOS DE REFERENCIA	Todo paciente que requiera inicio de terapia con DARMES biológico será derivado a Nivel III (Hospital Nacional o Instituto Especializado).
CRITERIOS DE ALTA	Cuando el paciente ha logrado remisión por más de un año sin medicación
SEGUIMIENTO Y CONTROL	Seguimiento de por vida en nivel III.(Hospital IV, Hospital Nacional e Institutos con servicios especializados) ó en CAS donde exista reumatólogo.

RESUMEN: 4

GUIA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO	
TITULO: Espondiloartropatia Seronegativa Indiferenciada CIE-10: M46.X	
DEFINICION	Presencia de criterios de espondiloartritis definidos por el Grupo ASAS, sin completar los criterios diagnósticos de cualquiera de las otras entidades que componen el grupo.
ETIOPATOLOGIA	Causa desconocida. Sin embargo, se conoce la importancia que juegan las citocinas, en especial el factor de necrosis tumoral, en la patogénesis.
NIVEL DE ATENCIÓN	Detección de casos probables: todos los niveles Diagnóstico y Tratamiento: Niveles I y II que cuenten con Reumatólogo. Nivel III (Hospital IV , Hospital Nacional e Institutos)(RGG N° 549 – 2007).
FACTORES DE RIESGO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Presencia de HLA B27 ✓ Varon y con edad de inicio joven. ✓ Lumbalgia inflamatoria ✓ Oligoartritis, Entesitis y dactilitis ✓ Cambios radiográficos estructurales en columna (Eval. Inicial). ✓ Antecedente familiar de EASN ✓ Presencia de psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, infección previa. ✓ Reactantes de fase aguda elevados
CLASIFICACION	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Compromiso predominante axial ✓ Compromiso predominante periférico
CRITERIO DIAGNOSTICO	Recomendamos usar los criterios del grupo ASAS (compromiso axial y periférico)
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Artritis Reumatoide ✓ Otra EASN: EA, Are, artritis psoriasica ✓ Gota ✓ Artritis infecciosa
TRATAMIENTO	<p>Terapia Farmacológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiinflamatorios no esteroideos: sintomas • Corticoides locales (formas periféricas/ sacroiliacas) • Drogas modificadoras de enfermedad (DARME: sulfazalacina, metotrexato, leflunomida) • Terapia Biológica: fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT): etanercept ó infliximab. <p>Terapia No Farmacológico: Terapia Física y Ocupacional</p>
TRATAMIENTO ALTERNATIVO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La medicina alternativa sólo es útil como tratamiento sintomático. No debe reemplazar en ninguna circunstancia a la terapia establecida.
CRITERIOS DE REFERENCIA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes con actividad sostenida e incapacidad física que requieran procedimientos terapéuticos médicos o quirúrgicos.

CRITERIOS DE ALTA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Todo paciente que requiera inicio de terapia con DARMes biológico será derivado a Nivel III (Hospital Nacional o Instituto Especializado). ▪ Cuando el paciente ha logrado remisión por más de un año sin medicación.
SEGUIMIENTO Y CONTROL	Seguimiento de por vida en nivel III.(Hospital IV, Hospital Nacional e Institutos con servicios especializados) ó en CAS donde exista reumatólogo.

CIE 10:

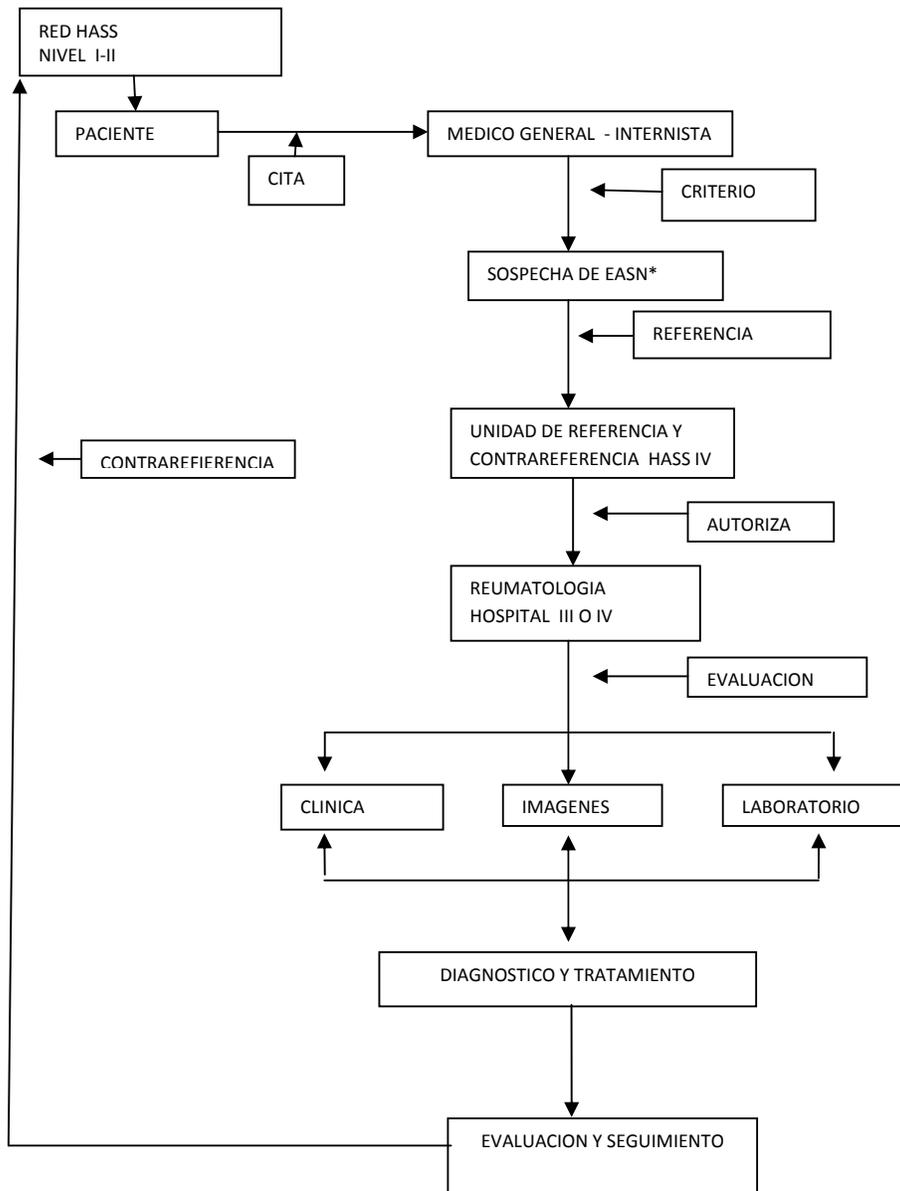
M45.X ESPONDILITIS ANQUILOSANTE:

- M46.X Otras espondiloartropatías inflamatorias
(*incluye: espondiloartropatías indiferenciadas y espondiloartropatías de tipo juvenil*)
- M46.0 Entesopatias vertebrales
- M46.1 Sacroiliitis no clasificada en otra parte
- M46.4 Discitis no especificada
- M46.8 Otras Espondilopatías Inflamatorias Especificadas
- M46.9 Espondilopatías Inflamatorias No Especificadas

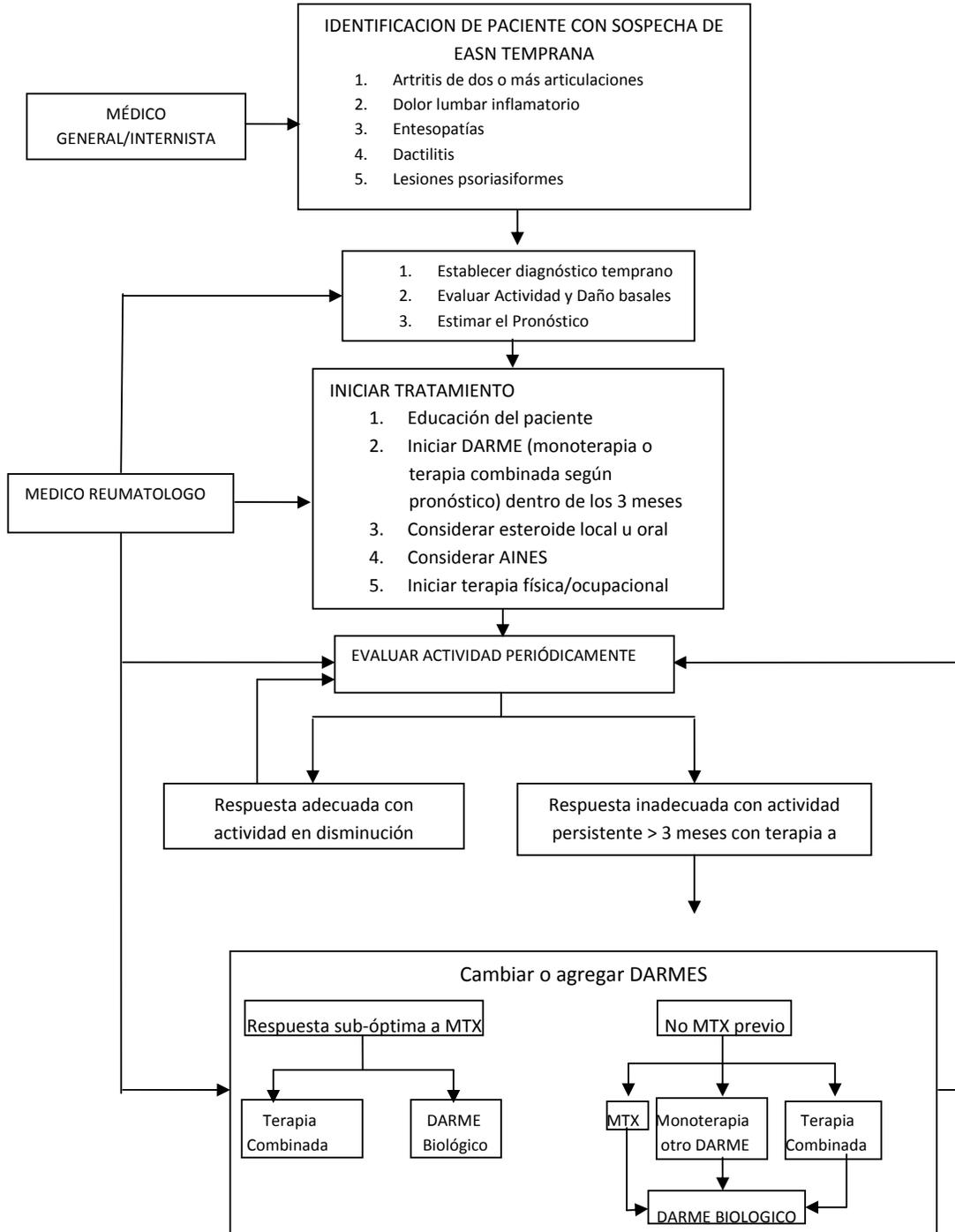
M07.X ARTROPATIAS PSORIASICAS Y ENTEROPATICAS:

- M07.0 Artropatía Psorásica Interfalángica Distal
- M07.1 Artritis Mutilante
- M07.2 Espondilitis Psorásica
- M07.3 Otras Artropatías Psorásicas
- M07.4 Artropatía de la Enfermedad de Crohn – Enteritis Regional
- M07.5 Artropatía em La Colitis Ulcerativa
- M07.6 Otras Artropatías Enteropáticas.

FLUJOGRAMA DEL PROCESO DE ATENCION Y ALGORITMOS DE LAS DESICIONES CLINICAS



MAPA GLOBAL TERAPEUTICO ESPONDILOARTROPATIA SERONEGATIVA



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE ESPONDILOARTROPATIAS SERONEGATIVAS “EASN”

I. INTRODUCCIÓN

Las EASN, comprenden las siguientes entidades:

- a) Espondilitis Anquilosante (EA)
- b) Artritis Psoriásica (APs)
- c) Artropatías Enteropáticas (AE)
- d) Artritis Reactivas (ARe) y
- e) Espondiloartropatía seronegativa no definida (EASNND)¹⁻¹⁰.

Las espondiloartropatías seronegativas (EASN), constituyen un grupo de enfermedades reumáticas que comparten aspectos clínicos, laboratoriales, imagenológicos, terapéuticos y genéticos. Se caracterizan por el compromiso del esqueleto axial y periférico, con ausencia de factor reumatoideo, del cual se desprende la denominación “seronegativa” y la asociación especialmente al HLA B27, al B40¹¹⁻¹⁸ y a otros antígenos de reacción cruzada.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Generales

- Uniformizar criterios y procedimientos para el manejo integral de las EASN, en la población asegurada mayor de 18 años, para reducir la morbi – mortalidad y la discapacidad.
- Promover el diagnóstico temprano en todos los niveles de atención ambulatoria y la prescripción racional de medicamentos.
- Promover la educación en la población asegurada en el reconocimiento de las EASN, con las estrategias de acuerdo al nivel de atención correspondiente.

2.2 Objetivos Específicos

- Difundir pautas de diagnóstico temprano y referencia oportuna para su aplicación en las redes asistenciales.
- Tratamiento temprano de acuerdo a los niveles de atención.
- Actualizar el manejo terapéutico de este grupo de enfermedades, de acuerdo a la MBE y estudios fármaco-económicos.

2.3 Definición del Problema

Las EsAs son condiciones crónicas, progresivas, destructivas y discapacitantes, que conllevan una tasa alta de morbilidad y mortalidad. Estas enfermedades tienen un serio impacto sobre la calidad de vida, con costos directos, indirectos e intangibles elevados;

generando obvias repercusiones a nivel personal, familiar, social y laboral. Se han realizado pocos estudios encaminados a cuantificar el impacto final en costos de las EASN.

Un estudio realizado en 1999 por Ward en Palo Alto (Estados Unidos), publicado en 2002, de tipo prospectivo longitudinal, y en el que se incluyeron 241 pacientes con EA, que recibieron DARMES pero no terapia biológica, estimó que los costos anuales fueron en promedio de \$6.720 dólares americanos. Los costos directos constituyeron 26,4% del total y los indirectos o de productividad el 73,6% restante, explicable porque las tasas de empleo en EA están por debajo de 70%, los días de licencia anual por enfermedad para cada paciente variaban de 6 a 46 días e incapacidad laboral fue de 40%. Es de anotar que no se tiene un estimado de costos intangibles. Los costos derivados de la pérdida de capacidad funcional fueron los que tuvieron más impacto en el costo total, situación a tener muy presente en el momento de tomar decisiones terapéuticas tempranas encaminadas a evitar daños irreversibles o secuelas.¹⁹⁻²⁰

En el Perú, en el año 2007, la Dra. R.Gamboa et al., usando el modelo COPCORD determinaron la prevalencia de enfermedades reumáticas en una comunidad urbano-marginal de Lima con una población de 11000 habitantes, y encontraron una prevalencia para Espondiloartropatías de 0.4% (CI95% 0.2-0.7%)²¹.

En un estudio realizado por el Dr. José Chávez encuentra que en 60 pacientes con espondiloartropatías 65% fueron de sexo masculino y 35% de sexo femenino. En 53% de casos el diagnóstico principal fue Espondilitis Anquilosante.²²

El tratamiento inicial de las EASN se basa en el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y terapia física, con una eficacia demostrada en el control de los síntomas axiales y periféricos²³.

Hay poca evidencia científica de que los denominados fármacos modificadores de enfermedad (DARMES), como el metotrexato, sulfasalazina, leflunomida, sales de oro, antimaláricos, etc., sean eficaces en la EA. La sulfasalazina ha demostrado ser efectiva en estudios controlados, aunque de forma modesta en las manifestaciones periféricas de la EA²⁴ y su utilidad en las formas axiales es controvertida²⁵⁻²⁷.

Algunos DARMES como el metotrexato, la ciclosporina A, la sulfasalazina y la leflunomida, son eficaces en el tratamiento sintomático de las formas periféricas de la APs. No se ha demostrado, sin embargo, que estos tratamientos sean beneficiosos en la progresión del daño estructural axial de pacientes con APs²⁸. Un número notable de pacientes con distintas formas de EASN no responde a los AINE y los DARMES.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) se encuentra implicado en la patogénesis de diversas espondiloartropatías. Esta afirmación se sustenta en importantes hallazgos inmunológicos, genéticos y patológicos, además de los evidentes resultados clínicos favorables de las terapias anti-TNF α . En pacientes con EA, pueden demostrarse niveles de anti-TNF α más elevados que en controles, con dolor lumbar de origen no inflamatorio²⁹.

Distintos estudios controlados en pacientes con EA, APs y otras EASN han demostrado el beneficio clínico de los agentes antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α): los anticuerpos monoclonales anti-TNF α infliximab y el receptor soluble del TNF α , etanercept.

2.4 Población Objetivo

Pacientes adscritos a EsSalud debidamente acreditados, con dolor esquelético axial crónico de tipo inflamatorio, artralgias, dolor entesítico o periarticular y con un perfil de enfermedad descrito en los acápite II, 3.2 y 4.2

3. MANEJO

3.1 Actividades de Promoción, Prevención y Detección

Promover la práctica de estilos de vida saludables a través de acciones de educación en salud, que aborden los ejes temáticos establecidos en la Cartera de Servicios de Atención Primaria de acuerdo al documento técnico: "Lineamientos para el abordaje de ejes temáticos de Promoción de la Salud por etapas de vida y escenarios de Intervención en EsSalud -2010". Se enfatizara el abordaje de los ejes temáticos alimentación saludable y habilidades para la vida; así como educar al paciente, familia, y profesionales de la salud, en lo referente a las medidas no farmacológicas u otras acciones complementarias en la prevención.

Programa Básico:

- Educación del paciente y la familia.
- Apoyo psicológico.
- Apoyo social.
- Educación sexual.
- Apoyo laboral (adecuación, reubicación, rehabilitación ocupacional, etc.)
- Medicina Física y Rehabilitación.
- Promoción de la salud: brindar información a población general sobre aspectos relacionados a identificación temprana de signos de EASN, en adición a la Cartera de Servicios de Atención Primaria, aprobada por Resolución de Gerencia General N° 109-GG-EsSalud-2008.

3.2 Criterios de Diagnóstico y Actividades de Tratamiento

Los criterios de clasificación de las EASN tienen como intención el identificar a los pacientes con esta patología desde los estadios iniciales, en los que muchos todavía no cumplen los criterios establecidos de alguna de las enfermedades del grupo. Existen diversos criterios de clasificación para EASN como los criterios de Amor, ESSG y ASAS. Teniendo en cuenta la sensibilidad y especificidad de los criterios ASAS se recomienda el uso de éstos, para el diagnóstico temprano de las EASN tanto con compromiso axial como periférico.

A. CRITERIOS ASAS PARA EASN ³⁰⁻³¹

Grupo ASAS: Criterios de clasificación de las EASN con **compromiso axial** (Spondylitis Assessment Study).

En pacientes con dolor lumbar > o = a 3 meses y < de 45 años de edad:

Sacroilitis en Imagen
+
≥ 1 hallazgo de EASN

HLA B27
+
≥ 2 hallazgos de EASN

ó

Sacroilitis en Imagen
Inflamación Activa (aguda) en RMN altamente
sugestiva a sacroilitis
Sacroilitis radiográfica definida por criterios de NY

Hallazgos EASN:

- **Dolor Lumbar inflamatorio***
- Artritis
- Entesitis de Aquiles
- Uveítis
- Dactilitis
- Colitis/Chron
- Buena respuesta a AINES
- Historia Familiar de EASN
- HLAB27
- Elevación de PCR

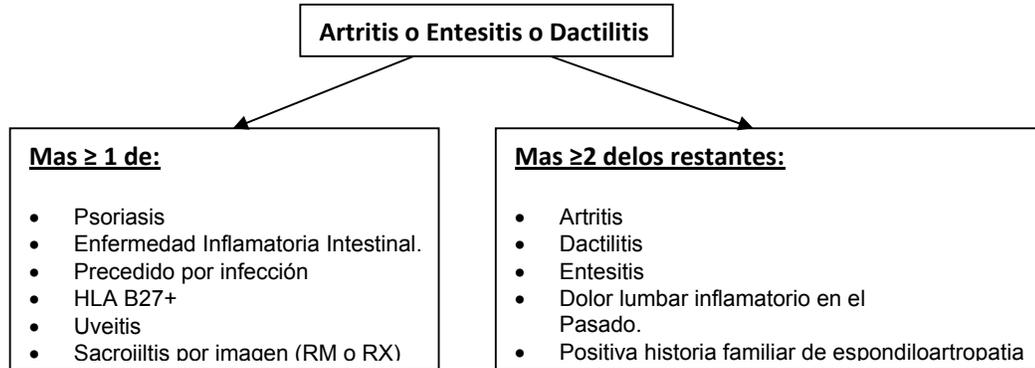
Sensibilidad 83.3% y Especificidad de 84.9%

***Parámetros para el dolor lumbar inflamatorio grupo ASAS ³²**

- Edad de inicio menor de 40 años
- Inicio insidioso
- Mejoría con el ejercicio
- No mejoría con el reposo.
- Dolor nocturno (con mejoría al levantarse)

Si al menos 4 de los 5 parámetros están presentes, su sensibilidad es de 77% y la especificidad de 91.7%.

Grupo ASAS: Criterios de Clasificación de EsA predominantemente periférica en pacientes con edad de inicio de los síntomas <45 años³³



Sensibilidad de 77.8% y Especificidad de 82.2%

Combinando los criterios ASAS axial y periférico: Sensibilidad 79.5% y Especificidad de 83.3%

B. ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA)

A pesar de sus limitaciones para el diagnóstico precoz, se recomienda utilizar los criterios de Nueva York modificados para establecer el diagnóstico de la EA [NE II, GR B].

Los criterios de Nueva York modificados se utilizan para establecer el diagnóstico de EA en la práctica clínica. Estos criterios tienen una sensibilidad del 83% y una especificidad del 98%.

Criterios de clasificación (New York 1966 modificados 1984)³⁴

- Lumbalgia de al menos 3 meses de duración que mejora con el ejercicio pero que no es aliviada por el reposo.
- Limitación de la movilidad de la columna lumbar en los planos sagital y frontal.
- Expansión torácica disminuida en relación a los valores normales para la edad y sexo.
- Sacroiliitis bilateral grado 2-4
- Sacroiliitis unilateral grado 3-4

Condiciones requeridas:

- 1) EA definida sacroiliitis unilateral grado 3-4 o bilateral grado 2-4
- 2) y al menos 1 criterio clínico
- 3) Criterios no validados
- 4) Sistema de graduación radiográfica de la articulación sacroiliaca ³⁵:
 - Grado 0: Normal

- Grado 1: sacroiliitis sospechosa
- Grado 2: sacroiliitis mínima, áreas pequeñas localizadas con erosión o esclerosis sin alteración del espacio articular
- Grado 3: sacroiliitis moderada o severa con una o más erosiones, evidencia de esclerosis, espacio articular ensanchado, estrechamiento de espacio articular o anquilosis parcial
- Grado 4: Anormalidad severa, anquilosis total

Pero el uso de los criterios de New York modificados, para diagnosticar EA en estadios precoces está muy limitado, no tanto porque la limitación de la movilidad lumbar y la disminución de la expansión torácica suelen ser fenómenos tardíos, sino fundamentalmente por la sacroiliitis radiológica, que puede tardar mucho tiempo en objetivarse en la radiografía simple, siendo éste un criterio obligado para el diagnóstico.

De hecho, se estima que entre el 50-70% de los pacientes que desarrollan EA, la sacroiliitis radiológica tarda en objetivarse entre 5 y 10 años, y en el 15-25% de los mismos aún más tiempo ³⁶⁻³⁷.

C. ARTRITIS PSORIASICA

Se recomienda seguir el criterio clínico del reumatólogo o los criterios CASPAR para el diagnóstico de la Aps (si la afectación es predominantemente periférica) y los criterios del grupo GRAPPA para el diagnóstico de la afectación axial (*recomendamos usar los criterios de CASPAR con alta sensibilidad 91.4% y especificidad 98.7%*)

1) Criterios CASPAR para la clasificación de la artritis psoriásica ³⁸:

1. Enfermedad inflamatoria articular (periférica, espinal o entesítica) con 3 o más puntos obtenidos de las siguientes categorías:	
CATEGORÍAS	PUNTUACIÓN
a) Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis	
- Presencia actual definida como psoriasis en la piel o cuero cabelludo	2
- Evaluado por un reumatólogo o dermatólogo	
- La historia personal es la historia de psoriasis obtenida del paciente, dermatólogo, médico de cabecera, reumatólogo u otro personal sanitario cualificado.	1
- La historia familiar es la historia de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado referido por el paciente.	1
b) Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicólisis, <i>pitting</i> e hiperqueratosis, observados en la exploración actual.	1
c) Factor reumatoide negativo, determinado por cualquier método excepto el láter preferible ELISA o nefelometría. Los valores serán los del laboratorio.	
d) Historia actual de dactilitis, definida como inflamación de todo el dedo o una historia de dactilitis recogida por un reumatólogo	1
e) Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación (manos y pies): osificación mal definida (excluidos osteofitos)	1

2) Criterios elaborados por el grupo GRAPPA para el diagnóstico de la afectación axial en la Aps ³⁹.

El diagnóstico de afectación axial se debe basar en la presencia de 2 de los siguientes criterios:	
Dolor lumbar inflamatorio	Edad de inicio < 45 años, duración >3 meses, rigidez matutina >30 minutos, inicio insidioso, mejoría con el ejercicio, dolor alternante en nalgas.
Limitación funcional	Limitación en la movilidad cervical, dorsal o lumbar en el plano sagital y frontal. Notar las diferencias con la EA, por ejemplo que habitualmente la limitación en el movimiento es menor y más asimétrica.
Radiológico	Sacroiliitis unilateral ≥ grado 2 en radiografía simple, presencia de sindesmofitos, en RM de sacroiliacas: edema de médula ósea, erosiones o disminución del espacio articular.

D. ARTRITIS REACTIVA (Are)

Recomendamos el uso de los criterios diagnósticos de Berlín 1999 ⁴⁰. [NE II, GR B].

Criterios mayores:

- 1) Artritis (2 de 3): Asimétrica, mono u oligoartritis, en miembros inferiores.
- 2) Clínica de infección previa (1 de 2):
 - Enteritis (diarrea de al menos un día de duración, y de 3 días a 6 semanas antes de la artritis)
 - Uretritis (disuria/secreción de al menos un día de duración, y de 3 días a 6 semanas antes de la artritis)

Criterios menores:

- 1) Evidencia de infección desencadenante (1 de 3):
 - Coprocultivos positivos para enterobacterias relacionadas con las Are (*Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*)
 - Detección de *Chlamydia trachomatis* en orina de la mañana, líquido cefaloraquídeo o en el exudado uretral/cervical)
 - Considerar como causa de artritis reactiva posible en casos de antecedente de infección por *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *mycoplasma hominis*, *Clostridium difficile*
- 2) Evidencia de infección sinovial persistente (inmunohistología) con detección de PCR para *Chlamydia trachomatis*.

Are probable: 2 criterios mayores ó 1 criterio mayor + 1 criterio menor.

Are definida: 2 criterios mayores + 1 criterio menor.

Criterios de exclusión: Se deben excluir otras enfermedades reumáticas definidas mediante historia clínica y exámenes complementarios específicos.

4. ACTIVIDADES DE TRATAMIENTO INCLUYENDO TODOS LOS RECURSOS TERAPEUTICOS CON EFICACIA DEMOSTRADA, ADEMÁS DE LOS FARMACOLÓGICOS.

- a. El tratamiento de las EsA, debe ajustarse a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, gravedad de los síntomas, otros hallazgos clínicos, a factores pronósticos, así como a las características generales (edad, sexo, comorbilidad, etc.) preferencias y expectativas del paciente **[NE V, GR D]**.
- b. El manejo óptimo de los pacientes con EsA requiere la combinación de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos que deben instaurarse lo antes posible. **[NE V, GR D]**.
- c. El objetivo del tratamiento de las EsA es la remisión de la enfermedad, o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos (inflamación articular, dolor, rigidez axial y periférica, etc.), preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural. **[NE V, GR D]**
- d. La menor actividad clínica posible idealmente correspondería a un índice BASDAI ≤ 2 y una VGP < 2 , lo que indicaría la práctica ausencia de dolor y rigidez articular. No obstante, se considera aceptables un BASDAI y una VGP y del dolor axial nocturno < 4 cm en la EVA.

4.1 Tratamiento no Farmacologico ⁴¹⁻⁵¹

- a. Se recomienda informar al paciente con EASN de todos los aspectos relacionados con su enfermedad incluyendo la evolución de la misma, así de cómo todo lo relacionado con el tratamiento **[NE IV, GR C]**.
- b. Se recomienda a los pacientes con EASN el abandono del hábito tabáquico. **[NE IV, GR C]**.
- c. Los programas de ejercicios deben ser una parte importante del tratamiento de las EASN ya que mejoran la función física, la sensación global de bienestar y la flexibilidad **[NE I, GR A]**.
- d. La evidencia científica demuestra que un programa de ejercicios en casa o supervisado es mejor que la no intervención y que la combinación de ambas es mejor que una sola, y mejora los aspectos en dolor, función física y evaluación global del paciente.

En la selección de los ejercicios influyen un gran número de variables:

- **Tipo de ejercicio:** flexibilizantes, posturales, aeróbicos, respiratorios, de fortalecimiento muscular, etc.
- **Objetivos del ejercicio:** 1) mantener/mejorar la flexibilidad vertebral y articular; 2) mantener/mejorar la expansión torácica; 3) mantener/mejorar la postura; 4) mantener/mejorar la fuerza muscular; 5) mantener/mejorar la forma física (capacidad aeróbica); 6) disminuir la fatiga y aumentar la tolerancia al esfuerzo; 7) mejorar la función respiratoria; 8) prevenir o tratar la osteoporosis; 9) mejorar la limitación funcional; 10) disminuir el dolor; 11) mejorar la depresión; 12) aumentar la autoestima y la autoeficacia; 13) mejorar el sueño; 14) mejorar la sensación global de bienestar; 15) mejorar la imagen corporal; 16) mejorar la calidad de vida.

4.2 Tratamiento Farmacológico:

- **Analgésicos y Antiinflamatorios No Esteroideos⁵²⁻⁶³ (AINE)**

Los AINE se recomiendan (si no existe contraindicación) como tratamiento de primera línea para el control del dolor, la rigidez y mejorar la función en pacientes con EASN **[NE I, GR A]**. Una vez alcanzado el objetivo terapéutico se recomienda mantener la mínima dosis eficaz.

Antes de considerar un AINE como ineficaz este debe haberse administrado durante al menos 2-4 semanas a las dosis máximas recomendadas o toleradas. **[NE IV, GR C]**.

Los AINE recomendados son los siguientes:

- Ibuprofeno 400 - 800 mg c/8-12h
- Naproxeno 250 - 500 mg c/12h
- Indometacina 25-50mg c/8hrs

4.3 Tratamiento Farmacológico por entidades de EASN

A. ESPONDILITIS ANQUILOSANTE⁶⁴⁻⁶⁶:

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta predominantemente a sacroliliacas y columna vertebral, y que se asocia al antígeno de histocompatibilidad HLA B27.

El objetivo del tratamiento de la EA es la remisión de la enfermedad, o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos (inflamación articular, dolor, rigidez axial y periférica, etc.), preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural.

El tratamiento de la EA debe ajustarse a distintos parámetros e incluye recursos farmacológicos como los AINE, glucocorticoides (GC), DARME y las terapias biológicas, pero también no farmacológicos, como el reposo, los programas de ejercicios físicos, la fisioterapia, la cirugía y una adecuada formación e información de los pacientes.

Con esto presente, una vez realizado el diagnóstico, los AINE pasan a ser el tratamiento de elección inicial de los pacientes con formas axiales y periféricas, en los que deben utilizarse al menos dos AINE con potencia antiinflamatoria demostrada durante un período mínimo de tres meses a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto que exista evidencia de toxicidad o contraindicación de los AINE.

Los analgésicos como el paracetamol o los opiáceos, pueden ofrecerse a pacientes con EA que no consiguen controlar el dolor con los AINE, o si estos últimos están contraindicados o son mal tolerados (nivel de evidencia 5)

En la EA se recomienda las infiltraciones de GC locales en pacientes refractarios a AINE [1c, A, 90%]. Sólo en situaciones excepcionales con gran componente inflamatorio se recomienda el uso de GC sistémicos [2b, B, 90%]⁶⁷⁻⁷⁰.

Se recomienda valorar el uso de los DARME en pacientes con EA refractarios a AINE [1a, A, 84,3%], antes de iniciar terapia biológica.

1) Drogas Antireumáticas Modificadoras de Enfermedad (DARME) sintéticos ^{64-66, 71}:

- **Sulfasalazina:** (SSZ) (NE Ia y GR A) ⁷²⁻⁷⁷
No se recomienda el uso rutinario de la SSZ en las EA para el tratamiento de los síntomas axiales, pero sí en casos de afectación periférica (NE I, GR A) y otras manifestaciones extraarticulares como la uveítis (NE I, GR A). En caso de enfermedad temprana un estudio demostró eficacia en los síntomas axiales (**NE II**).

La dosis recomendada es 40 mg/kg/peso c/24h ó 2 a 3 gr c/24h. En caso de terapia combinada la dosis mínima puede ser de 1gm/d.

- **Metotrexato:** (MTX) (NE II. GR B) ⁷⁸⁻⁸⁶
Se recomienda valorar individualmente el uso de MTX, en aquellos pacientes con EA refractaria a todas las terapias de eficacia demostrada disponibles (sobretudo en las formas periféricas y entesitis) y en las manifestaciones extraarticulares como la uveítis y EII.

El Metotrexate (MTX) se usa de 15 a 25 mg c/ semana de preferencia administrada en un sólo día en dosis única o fraccionada, oral o parenteral. La vía parenteral (subcutánea, endovenosa, intramuscular) se usa en caso de intolerancia oral, o falta de eficacia a la medicación oral. Por esta vía puede usarse dosis de hasta 25 mg semanales.

- **Leflunomida** (LEF) (NE III, GR D) ⁸⁷⁻⁸⁸ (*su uso esta restringido al tratamiento de Artritis Reumatoide*)
Se recomienda valorar individualmente el uso de la LEF en pacientes con EA (sobretudo en las formas periféricas y entesitis), y manifestaciones extrarticulares refractarios a todas las terapias de eficacia demostrada disponibles.

La Leflunomida (LEF) es otro DARME de reconocida eficacia y extenso uso en la AR. Sin embargo, son escasos los ensayos clínicos realizados en EA. En general, no está claro su posible papel en la EA donde sólo hay publicado un ensayo clínico randomizado placebo-control, en el que la LEF a dosis de 20 mg/día no mostró diferencias estadísticamente significativas en el ASAS20,

dolor, BASG, BASDAI, BASFI, BASMI, o PCR, sí en la VSG. En otro estudio abierto, la LEF (20mg/día) se mostró eficaz para la artritis periférica, pero no para controlar los síntomas axiales. La dosis es de 100mg/d por 3 días, seguido de una dosis de 20mg/d.

- **Ciclosporina A (CsA) (Nivel de evidencia II)⁸⁹**
Se recomienda valorar individualmente el uso de la CsA en pacientes con EA (sobretudo en las formas periféricas y entesitis), refractarios a todas las terapias de eficacia demostrada disponibles, y valorar su uso en las manifestaciones extrarticulares [NE II, GR B] especialmente dactilitis, entesitis (NE V, GR D) y uveítis (NE). La dosis recomendada es 3-5 mg/kg/día.
- **Pamidronato (Nivel de evidencia III)⁹⁰⁻⁹⁶**
Puede ofrecerse en casos seleccionados a pacientes con EA refractarios a los tratamientos convencionales y en los que existe alguna contraindicación para el inicio de terapia con anti-TNF alfa.

Los bisfosfonatos son fármacos que además de su acción antiosteoclástica poseen un efecto antiinflamatorio (suprimen las citoquinas proinflamatorias, tales como IL1, IL6 y TNF).

En la EA y otras EsA, la osteoporosis es una complicación conocida, que puede estar presente desde su inicio. Además, existe evidencia de un aumento de la actividad de los osteoclastos en los pacientes con EA en comparación con controles sanos. Estos argumentos han servido para probar la potencial utilidad de los bisfosfonatos en la EA. De los diferentes bisfosfonatos disponibles, hasta la fecha solo se ha utilizado el pamidronato, porque su forma de administración es intravenosa, lo que permite una concentración más alta en suero en comparación con los bisfosfonatos orales.

Destacar que no existen publicados ensayos controlados con placebo ni existe comparación con otros fármacos por lo que resulta muy complicado establecer objetivamente la eficacia de este fármaco. La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios presentaban una EA activa y eran refractarios a AINE, y prácticamente todos recibieron 6 ciclos de pamidronato intravenoso (60 miligramos/mes). De los resultados se puede inferir que el pamidronato puede ser eficaz en algunos pacientes tanto en la forma axial y periférica. Si bien la eficacia sobre la sinovitis activa no ha sido confirmada en todos los estudios, parece que el pamidronato es más efectivo en el tratamiento de la enfermedad axial. La mejoría clínica fue por lo general moderada y lenta, apareciendo tras la tercera infusión. Los mejores resultados se obtuvieron con las dosis más altas de pamidronato o utilizando intervalos más cortos de administración. Después de finalizar el tratamiento, algunos pacientes presentan una rápida reactivación de la enfermedad.

Factores de Mal Pronóstico en EA⁹⁷:

- a. Edad temprana de inicio de síntomas
- b. Genero: masculino
- c. Compromiso de caderas
- d. Compromiso de 3 de los sgtes:
 - VSG > 30
 - No respuesta a AINE
 - Limitación de movimientos de columna lumbar
 - Dactilitis
 - Oligoartritis
- e. Tabaco
- f. Manifestaciones extraarticulares.

2) Drogas antireumaticas modificadoras de enfermedad (DARME) biológicos:

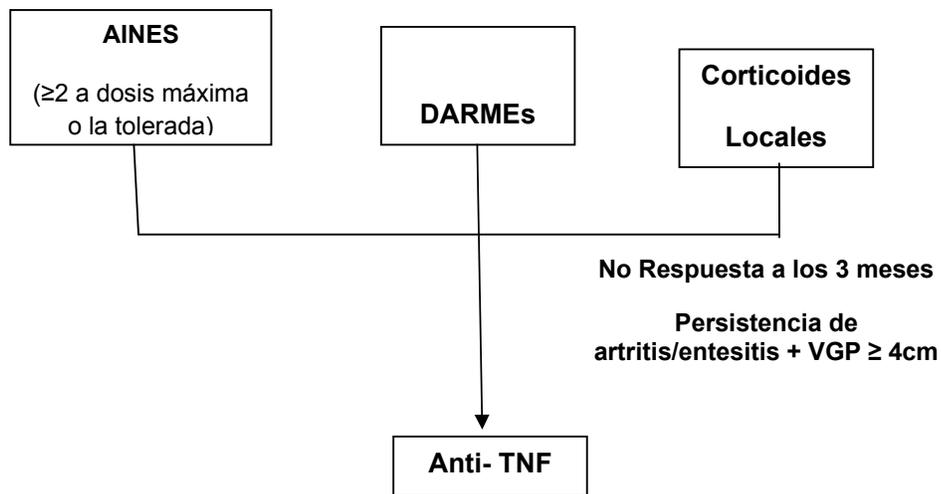
El uso de los agentes biológicos (DARME BIOLOGICOS) requiere de:

- a. Aprobación de su uso por Junta Médica, de acuerdo a las Guías de Práctica Clínica/Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento aprobados.
- b. Se debe contar con una sala especial de aplicación de medicamentos (Tópico del Servicio u Hospitalización).
- c. Se debe contar con refrigeradora para mantener la cadena de frío, tanto en almacén, farmacia, como en el tópico de procedimientos.
- d. Enfermera entrenada para la aplicación de los mismos (diferentes formas de administración y vigilancia epidemiológica).
- e. Nivel de Complejidad del Establecimiento (Hospital Nacional o Instituto de Especialidades Médicas) para poder responder ante cualquier evento adverso o complicaciones ocurridas por su administración.
- f. Los siguientes agentes biológicos disponibles en nuestro medio (etanercept, infliximab), pueden ser usados como medicamentos de primera línea en el manejo de aquellos pacientes con criterios de mal pronóstico (**Ver Anexo**) ó refractarios a terapia con DARME no biológicos.
- g. El tratamiento biológico con anti-TNF normalmente se debe iniciar con el medicamento menos costoso (teniendo en cuenta los costos de la administración de la droga, la dosis requerida y el precio del producto por dosis). Esto puede variar para cada paciente debido a las diferencias en el método de administración del medicamento y esquemas de tratamiento.

3) Inhibidores de la actividad del factor de necrosis tumoral α (tnf α) (NE I, GR A)⁶⁴⁻⁶⁵

En los pacientes con **EA de predominio axial**, están indicados los anti-TNF α si, a los 3 meses de tratamiento con AINE, persiste un BASDAI ≥ 4 junto con al menos uno de los siguientes criterios: a) VGP ≥ 4 ; b) dolor nocturno ≥ 4 ; c) elevación de los reactantes de fase aguda (RFA). Es fundamental en cualquier caso la opinión de un reumatólogo o médico experto en EA.

En las formas **predominantemente periféricas** de las EA, están indicados los anti TNF α si, a pesar de tratamiento con al menos 2 AINES, SSZ u otros DMARDs y tratamientos locales, persisten durante ≥ 3 meses: artritis, o entesitis, además de una VGP ≥ 4 y/o una VSG/PCR elevados.



ABREVIATURAS:

AINE=antiinflamatorio no esteroideo; SSZ=sulfasalacina; VGP=valoración global del paciente de la enfermedad; RFA=reactantes de fase aguda; cm=centímetro; gr=gramo.

➤ **Infliximab** (Nivel de evidencia I) ⁹⁸⁻¹¹⁰

Los ensayos clínicos controlados realizados hasta el momento han puesto de manifiesto la eficacia del IFX (en comparación con el placebo) en pacientes con enfermedad activa y refractaria a AINE y/o DARME en relación al: dolor, función y actividad de la enfermedad evaluados de diferentes maneras incluyendo el BASDAI, BASFI, BASMI, ASAS20, calidad de vida, y se ha visto que esta respuesta se mantiene hasta al menos los 2 años de tratamiento¹¹⁷. Esto se ha constatado principalmente para la afectación axial. Además, se ha objetivado mejoría de la actividad inflamatoria en sacroiliacas y entesitis espinales valorado por RMN a los 3 meses, 4 meses o incluso a los 8 meses de tratamiento, y en parámetros de laboratorio. Finalmente, también se ha descrito mejoría de la discapacidad laboral, densidad mineral ósea, con el uso de IFX, así como que se obtiene mayor beneficio con su uso continuo en comparación con su uso a demanda.

La dosis recomendada es 5mg/Kg/vez en las semanas 0-2-6 y luego cada 8 semanas. Puede ser necesario incrementar dosis de acuerdo a respuesta o disminuir el intervalo de dosis. **(NE I. GR A)**

➤ **Etanercept** (Nivel de evidencia I) ¹¹¹⁻¹¹⁶

Los ensayos clínicos realizados con ETN a dosis de 25 mg 2 veces por semana han mostrado que, en pacientes con EA activa y refractaria a AINE y/o FAME, en comparación con el placebo, es más eficaz para: el dolor espinal, función, rigidez matutina, movilidad espinal, entesitis, y actividad de la enfermedad evaluados a través de índices como el BASDAI, BASFI, ASAS20/50/70, parámetros de laboratorio (VSG, PCR), o calidad de vida. En la RM se ha constatado mejoría en la inflamación espinal a los 3 meses de tratamiento con dosis estándar.

También se ha visto que su efecto es rápido, con tratamientos desde 12 semanas hasta los 6 meses, aunque al suspender la medicación se producen muchas recaídas. Además hay constancia de que puede ser efectivo en adultos con EA de inicio temprano. Finalmente, al menos dos estudios de 12 semanas de duración han puesto de manifiesto que la eficacia clínica del ETN a dosis de 50 mg semanales era similar a la de 25 mg 2 veces por semana.

La dosis recomendada es 25mg subcutáneo dos veces por semana o 50mg/semana.
(NE I. GR A)

4.4 Monitorización de respuesta a terapia Biologica

Se considerará que un paciente con EA y afectación axial responde a anti - TNF α si tras 3 meses de tratamiento se consigue la remisión de la enfermedad o se produce una disminución relativa del BASDAI del 50% (o una disminución absoluta de 2 puntos respecto a los valores previos) y una disminución relativa del 50% (o absoluta de 2 puntos respecto a los valores previos) en al menos uno de los siguientes: VGP, dolor axial nocturno (si ambos previo al tratamiento eran >4), o disminución de VSG y/o PCR (si previamente estaban elevadas).

4.5 Criterios de enfermedad activa

Se considera enfermedad activa si se cumplen los siguientes requisitos durante un período \geq 3 meses:

1) **En las formas axiales:**

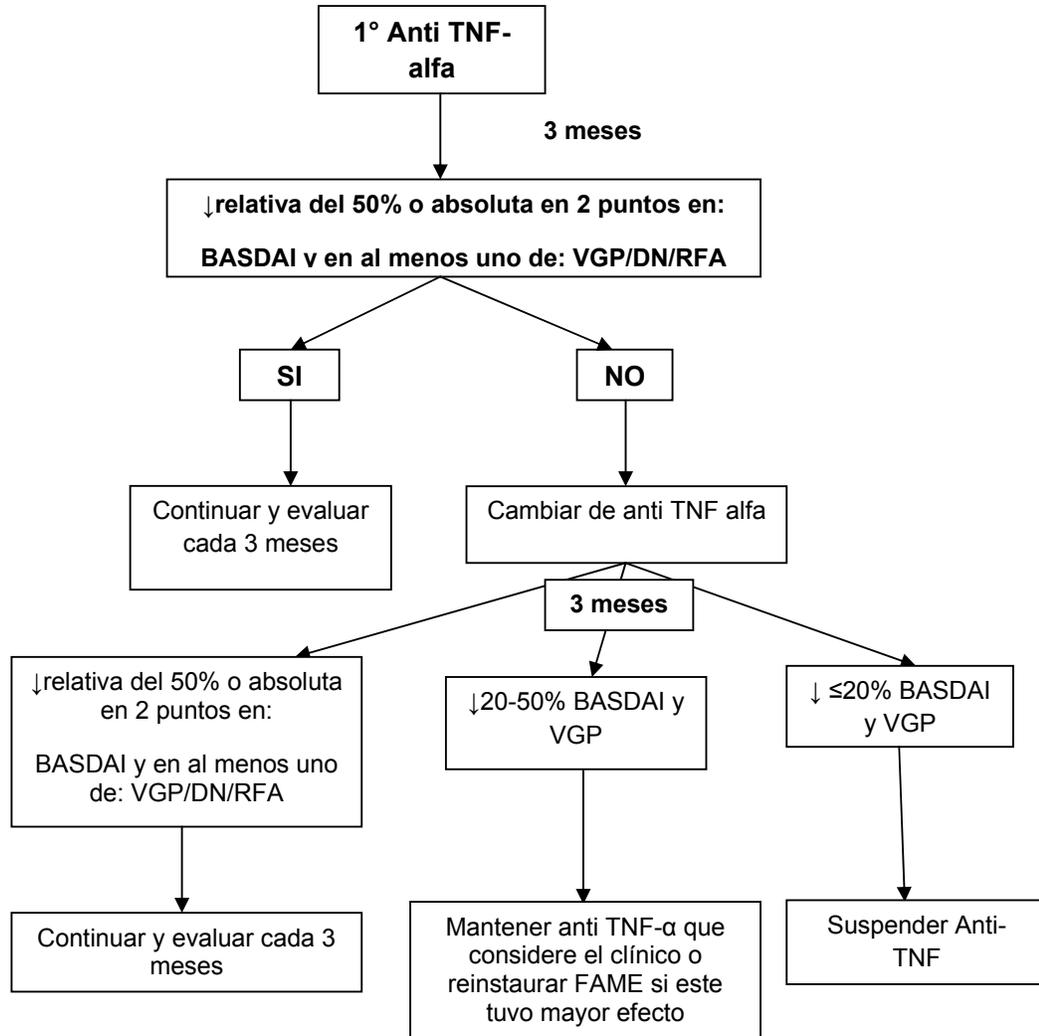
- BASDAI \geq 4, junto con al menos uno de los tres siguientes:
- Valoración general de la enfermedad por el paciente \geq 4 cm
- Dolor espinal nocturno \geq 4 cm
- Elevación de reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR)

2) **En las formas periféricas:**

- Artritis y/o entesitis en una o más localizaciones, junto con al menos uno de:
 - Valoración global de la enfermedad por el paciente \geq 4 cm
 - Elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR)

Abreviaturas: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

ALGORITMO DE EVALUACIÓN DE LA TERAPIA CON ANTI TNF-A EN LA AFECTACIÓN AXIAL



ABREVIATURAS:

- BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.
- VGP: Valoración global del paciente de la enfermedad.
- DN: Dolor espinal nocturno.
- RFA: Reactantes de fase aguda.
- FAME: Fármaco modificador de la enfermedad.

4.6 Actividades para el seguimiento y control

Todo paciente con EA debe ser monitorizado así ¹¹⁷:

- Al inicio debe realizarse IDR con PPD, radiografía de tórax, hemograma, transaminasas, examen de orina.
- Evaluación global del paciente (guiado por una escala visual análoga o numérica con rango de 0 a 10).
- Evaluación del dolor (guiado por una escala visual análoga o numérica con rango de 0 a 10).
- Evaluación de movilidad espinal: test de schober.
- BASDAI (índice de actividad de Bath en espondilitis anquilosante).
- Número de articulaciones inflamadas (*versión ASDAS*)
- VSG (velocidad de sedimentación globular) y/o PCR (proteína C reactiva).

Falla a la terapia biológica:

Se considerará que el tratamiento con el primer agente biológico no es eficaz, si después de 12 semanas no se encuentra una mejoría igual o mayor a 50% del promedio del BASDAI inicial (ver grafico). En ese caso, se sugiere cambiar a otro anti TNF.

Tabla de la evidencia de los tratamientos de la EA

FÁRMACO O ACTUACIÓN	NE	GR	COMENTARIOS
Analgésicos	5	D	La amplia experiencia y baja toxicidad avalan su uso
AINE	1b	A	Tanto para la afectación axilar, periférica y entesitis
Infiltración local de GC			
Sacroiliitis	1b	A	La experiencia clínica avala su uso en casos seleccionados de artritis periférica y entesitis.
Artritis periférica	5	D	
Entesitis	5	D	
SZZ			
Artritis periférica	1a	A	Se ha demostrado eficacia para la forma periférica. No se ha mostrado claramente eficacia en la afectación axial ni en entesitis.
Uveitis	2c	B	
MTX			
Uveitis	2c	B	No se ha mostrado claramente eficacia en la afectación axial periférica, ni en entesitis, sí en las uveitis.
Bisfosfonatos***	2b	B	No hay evidencia suficiente que avale su eficacia para ser recomendado como uso rutinario.
Talidomida	2b	B	
Anti-TNF α	1b	A	Ninguno de los tres ha demostrado ser claramente superior a los otros.
Fisioterapia	1b	A	De elección en todos los pacientes con EA.
Ejercicios en casa	2a	B	Aún siendo eficaces, lo son menos que la fisioterapia.
Radiosinovioortesis	2c	B	Se ha estudiado principalmente en artritis muy refractaria
Cirugía	2c	B	La cirugía se ha mostrado eficaz en relación con la prótesis de cadera, menos definida en la de columna.

*** Unicamente esta Incluido Alendronato

ABREVIATURAS:

- NE: Nivel de evidencia
- GR: Grado de recomendación
- AINE: Antiinflamatorio no esteroideo
- GC: Glucocorticoides
- SSZ: Salazopirina
- MTX: Metrotexato
- LEF: Fieflunomida
- EA: Espondilitis anquilosante

B. ARTRITIS PSORIASICA

La Aps es una artritis inflamatoria erosiva habitualmente seronegativa asociada a psoriasis¹¹⁸⁻¹²². Suele debutar de forma insidiosa en la década de los 40 años, con ligero predominio en varones en las formas axiales, y de mujeres en las formas articulares periféricas. En pacientes con psoriasis la prevalencia de artritis inflamatoria varía del 6-42%. En un 70% de los casos la psoriasis cutánea precede a la artritis, generalmente en varios años, mientras que un 15% presenta antes el cuadro articular lo que provoca un diagnóstico difícil incluso erróneo.

a) Clasificación de Moll y Wright V¹²³

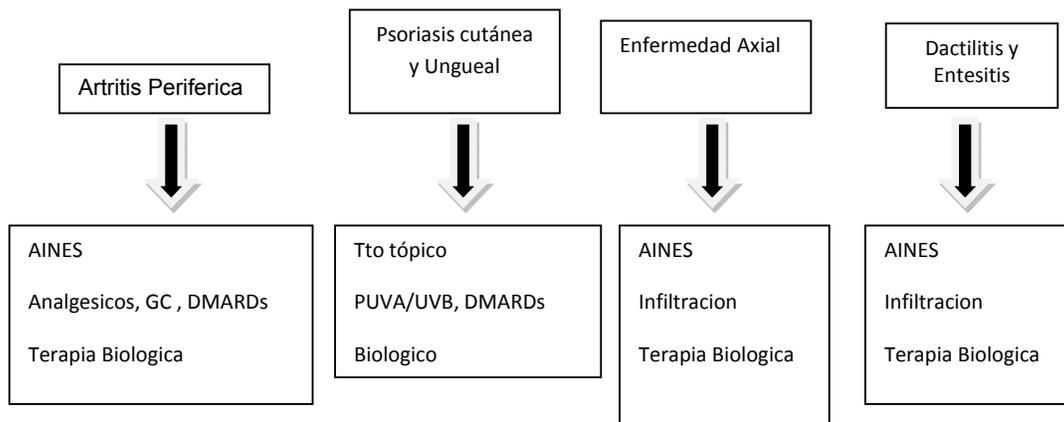
Subtipo	%	Compromiso
Oligoarticular asimétrico	70	IFD, IFP, MCF, MTF, rodillas, cadera, tobillos, dedos salchicha
Poliarticular Simétrica (Seudoreumatoide)	15	IFD y FR- ayudan diferenciar de AR
Compromiso predominante IFD	5	IFD, cambios en uñas invariables, patrón clásico
Artritis mutilante	5	IFD IFP, sacroilitis frecuente, jóvenes
Axial Espondilitis	5	Vertebral, SI, disociación clin-Rx

b) Factores pronóstico en la artritis psoriásica.¹²²

En relación con el **curso y pronóstico** de la Aps, aunque tradicionalmente se ha considerado la Aps como una forma de artritis menos grave que la AR, toda la información procedente de los estudios en estos últimos años no indica precisamente ello. Al igual que sucede con la EA y otras EsA, el curso es muy variable de unos enfermos a otros.

FACTOR	PRONOSTICO
1. Sexo masculino	√
2. HLA-B27, B39, DQw3, DRB1	x
1. HLA-DR7, B22	√
4. Uso previo de mucha medicación	X
5. > 5 articulaciones inflamadas en la primera visita	x
6. Inicio poliarticular	x
7. < número de articulaciones inflamadas al inicio	√
8. Mejor clase funcional al inicio	√
9. VSG normal	√

c) Tratamiento Farmacologico¹²⁴



*Recomendaciones elaboradas por el GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis)

Abreviaturas: FAME: Fármacos modificadores de la enfermedad; CsA: Ciclosporina.

d) Tabla de evidencia de las distintas opciones terapéuticas con su nivel de evidencia (NE) y grado de la recomendación (GR) según el grupo GRAPPA ¹³⁸

	GRAVEDAD	FÁRMACO	NE	COMENTARIOS
Artritis periférica	Leve	AINE	A	Para el control del dolor
		Infiltración GC	D	En artritis persistentes, evitar placas de psoriasis, repetir en función de la clínica
	Moderada o grave	SSZ, LEF***	A	Valorar en enfermedad leve refractaria. No hay evidencia de que los FAME sean mejores que los anti-TNF. El tamaño del efecto es mayor con los anti-TNF
		MTX, CsA	B	
		Anti-TNF	A	Para pacientes que han fallado a ≥ 1 FAME, y son efectivos para la artritis periférica y daño radiológico.
Afectación axial	Leve a moderada	AINE	A	
		Fisioterapia	A	
		Educación, analgesia e infiltración	A	
	Moderada a grave	Anti-TNF	A	Los pacientes con Aps parecen responder igual que en la EA
Entesitis	Leve	AINE, fisioterapia, GC	D	
	Moderada	FAME	D	
	Grave	Anti-TNF	A	
Dactilitis	No aplicable	AINE	D	Usualmente empleado inicialmente
	No aplicable	Corticoides	D	Pueden responder luego de infiltración
	Resistente	DARMEs	D	En el contexto de una enfermedad activa
	No aplicable	Infliximab	A	Alguna evidencia favorable

ABREVIATURAS: Aps: Artritis psoriásica.

*** Su uso está restringido al tratamiento de Artritis Reumatoide.

e) Severidad de la Enfermedad

	LEVE	MODERADO	SEVERO
Artritis Periférica	<5 artic. No daño sobre Rx No PFF Mínimo impacto sobre CV Pt evaluación leve	≥ 5 artic. (T o D) Daño sobre la Rx IR a leve rpta. Moderada PFF Moderado impacto en CV. Pt moderada evaluación	≥5 artic (T o D) Severo daño sobre RX IR a leve-moderada rpta Severa PFF Severo impacto sobre la CV Pt severa evaluación
Compromiso Piel	BSA<5, PASI<5, asintomático	No rpta a tópicos. DLQI, PASI<10	BSA>10, DLQI>10, PASI>10
Compromiso Axial	Leve dolor	Perdida de función o BASDAI>4	Falta de respuesta
	Sin pérdida de la función		
Entesitis	1-2 áreas No pérdida de la función	>2 áreas o pérdida de función	Perdida de función o >2 áreas y falta de respuesta
Dactilitis	Dolor ausente o leve Función normal	Enfermedad erosiva o pérdida de función	Falta de respuesta

ABREVIATURAS: T: tumefacta; D: dolorosa; PFF: pérdida de la función física; CV: calidad de vida; Rx: radiografía; BSA: superficie de área corporal; PASI: score de severidad de actividad de psoriasis; DLQI: índice de calidad de vida dermatológica; IR: inadecuada respuesta.

➤ **AINE (Nivel de evidencia I; Grado de Recomendación A)**¹²⁵⁻¹³⁰

Se recomienda el uso de AINE para el control de los síntomas en los pacientes con Aps y artritis periférica (NEI, GRA), así como si hay afectación axial (NE I, GR A), entesitis (NE III, GRD), y dactilitis (NEV, GRD).

Estos fármacos han sido muy utilizados para el tratamiento sintomático de la artritis periférica, de la que disponemos evidencia de EC, en los que se han mostrado superiores al placebo en cuanto a la mejoría de los recuentos de las articulaciones dolorosas y tumefactas, y escala del dolor. Sin embargo, no hay datos que sugieran que modifiquen el curso de la enfermedad. Tampoco disponemos de suficiente evidencia sobre el uso de los inhibidores de la cox-2 en estos pacientes. También se ha visto eficaces para el tratamiento de los pacientes con Aps y afectación axial, entesitis, y la experiencia nos indica que pueden ser útiles en dactilitis.

➤ **Glucocorticoides (GC) (NE V; GR D)**

En las Aps se recomienda el uso de GC sistémicos en casos muy seleccionados de afectación articular grave, y las infiltraciones con GC en pacientes con mono, oligoartritis o poliartritis con una o dos articulaciones especialmente sintomáticas, y en las entesitis.

➤ **DARMEs:**

• **Sulfazalazina (SSZ) (NE I ; GR A)** ¹³¹⁻¹³⁷

Se recomienda el uso de SSZ en la Aps para el tratamiento de la artritis (NE I, GR A) y dactilitis, no para la entesitis, ni en la afectación axial.

En la Aps, la SSZ se ha mostrado eficaz tanto clínica como analíticamente en aquellos con artritis periférica y dactilitis, aunque su efecto en estos estudios es modesto. Sin embargo, no se ha visto efecto beneficioso en las formas axiales, ni en la entesitis. Tampoco queda muy claro su posible efecto sobre el daño radiológico.

En la Aps, la SSZ se ha mostrado eficaz tanto clínica como analíticamente en aquellos con artritis periférica y dactilitis, aunque su efecto en estos estudios es modesto. Sin embargo, no se ha visto efecto beneficioso en las formas axiales, ni en la entesitis. Tampoco queda muy claro su posible efecto sobre el daño radiológico.

• **Metotrexato (MTX) (NE II, GRB)** ¹³⁸⁻¹⁴³

Se recomienda el uso de MTX en pacientes con Aps para la artritis periférica (NEII, GRB), entesitis refractarias y dactilitis (NEV, GR D).

Señalar que el MTX es un DARME muy utilizado en la Aps. Su eficacia (a dosis entre 7,5-15 mg/semana) para el control de la artritis y parámetros de laboratorio se ha visto demostrada en distintos artículos. Sin embargo, aunque no parecía muy claro su efecto en la progresión radiológica de la enfermedad, un estudio reciente sugiere que actualmente utilizamos más dosis de MTX, en pacientes con Aps y menor evolución y daño radiológico, con lo que parece que la magnitud del efecto es mayor (en comparación con décadas anteriores) y que sí parece haber menor progresión radiológica. No disponemos de evidencia clara sobre su uso en la afectación axial. Tampoco en relación con la dactilitis ni entesitis pero la experiencia médica avala su valoración para el tratamiento de las mismas.

• **Leflunomida (FN) (NE I;GR A)** ¹⁴⁴⁻¹⁴⁹ (su uso esta restringido al tratamiento de Artritis Reumatoide)

Se recomienda valorar el uso de LEF en las Aps con artritis periférica y dactilitis (NE I, GRA), valorar en casos de entesitis refractarias (NE V, GR D)

En la Aps, en un ensayo clínico randomizado placebo-control, la LEF a dosis de 20 mg/día demostró ser más eficaz en relación al PsACR (y sus componentes de forma individual), la dactilitis y el ASAS20 modificado. Varios estudios de cohortes y series de casos han observado que la LEF (a dosis de 10-30 mg/día) es eficaz en la afectación periférica (NAD, NAT, dolor). Sin embargo, actualmente no hay datos que indiquen beneficio en la enfermedad axial en estos pacientes. No disponemos de evidencia clara sobre su uso en la afectación axial ni en las entesitis.

➤ **ANTI TNF ALFA (Nivel de Evidencia I; Grado de Recomendación A)** ¹⁵⁰⁻¹⁵¹

Cuando esté indicado el uso de un anti-TNF, la elección de uno u otro dependerá del criterio médico y las manifestaciones y circunstancias particulares de cada paciente.

Actualmente disponemos de tres antagonistas del TNF- α : ETN, IFX y ADA, con indicación registrada para la Aps. Para ver su indicación, posología, eventos adversos y monitorización. Los tres agentes biológicos son efectivos en la Aps, y parecen seguros a menos a corto plazo, pero no hay datos que avalen la superioridad de un antagonista del TNF- α sobre otro, por lo que la elección concreta dependerá del criterio médico y las circunstancias particulares de cada paciente. También necesitamos más evidencia sobre la seguridad de estos fármacos en estos pacientes más a largo plazo.

Finalmente, señalar que no hay suficiente evidencia disponible sobre el uso de terapias en general (incluyendo los anti-TNF) para el tratamiento de la afectación axial en los pacientes con Aps. Por ello actualmente extrapolamos la evidencia de la EA a la Aps.

- **Etanercept, infliximab**¹⁵²⁻¹⁷⁸ se recomiendan para el tratamiento de adultos con artritis psoriásica activa y progresiva cuando se cumplan los siguientes criterios:
 - La persona tiene artritis periférica con tres o más articulaciones dolorosas y tres o más articulaciones tumefactas y Cuando la artritis psoriásica no ha respondido adecuadamente a por lo menos dos DMARDs, administrados de forma individual o en combinación.
 - Tratamiento biológico con anti TNF normalmente se debe iniciar con el medicamento menos costoso (teniendo en cuenta la dosis requerida y el precio del producto por dosis). Esto puede variar para cada paciente debido a las diferencias entre los esquemas de administración y tratamiento.
(*Guía NICE: www.nice.org.uk/guidance/TA199. Issue date: August 2010. Review date: June 2013*)

Valoración del Tratamiento:

- ✓ Siempre que no se alcanza el objetivo terapéutico en la Aps hay que tomar una decisión en relación al mismo.
- ✓ Se recomienda continuar con el tratamiento pautado a la dosis mínima eficaz si los pacientes con Aps alcanzan el objetivo terapéutico.
- ✓ Se recomienda considerar que no hay respuesta al tratamiento en las Aps con afectación periférica si a los 3 meses de tratamiento a dosis plenas/máxima toleradas de (AINE y DARME, GC locales), persiste la artritis/entesitis y la VGP ≥ 4 y/o hay aumento de los reactantes de fase aguda.
- ✓ Se recomienda considerar que no hay respuesta al tratamiento en la Aps con afectación axial si a los 3 meses de tratamiento a dosis plenas/máxima toleradas de al menos 2 AINE el BASDAI es ≥ 4 y (uno de los siguientes): VGP ≥ 4 , dolor nocturno ≥ 4 y/o hay aumento de los reactantes de fase aguda.
- ✓ Se recomienda evaluar la respuesta al agente anti-TNF α en la Aps cada 3 meses teniendo en cuenta el DAS28, BASDAI, la VGP, dolor espinal nocturno, y reactantes de fase aguda. (→ mismo cuadro de EA).

Actividades para el seguimiento y control:

Todo paciente con PsA debe ser monitorizado según si el compromiso es predominantemente axial o periférico de la siguiente manera:

- Al inicio debe realizarse IDR con PPD, radiografía de tórax, hemograma, transaminasas, examen de orina.
- Evaluación global del paciente (guiado por una escala visual análoga o numérica con rango de 0 a 10).
- Evaluación del dolor (guiado por una escala visual análoga o numérica con rango de 0 a 10).
- Evaluación de movilidad espinal: test de schober.
- BASDAI (índice de actividad de Bath en espondilitis anquilosante).
- Número de articulaciones inflamadas (*versión ASDAS*)
- VSG (velocidad de sedimentación globular) y/o PCR (proteína C reactiva).
- Compromiso cutáneo sera evaluado por dermatólogo a través de índice PASI.

C. ARTRITIS REACTIVA (Are)

La Are se caracteriza por una afección inflamatoria articular aséptica que aparece en pacientes predispuestos genéticamente, y con una infección bacteriana en un órgano distante¹⁷⁹.

Aunque los cultivos de muestras sinoviales son negativos, se han encontrado productos de degradación y DNA bacteriano en las membranas sinoviales de estos pacientes¹⁸⁰. La Are puede producirse principalmente tras una infección intestinal por *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, o una tras infección genital por *Chlamydia*¹⁸¹, pero existen descritos casos con otros agentes¹⁸². Se ha estimado que puede desarrollarse artritis aséptica siguiendo casos de infección gastrointestinal o genitourinaria hasta en un 1-20% de los mismos¹⁸³. Se considera una EsA por sus características clínicas y asociación con el HLA-B27¹⁸⁴. Típicamente cursa con una artritis mono u oligoartritis en extremidades inferiores. La afectación axial no es frecuente pero puede darse en algunos casos. Las Are pueden, además, acompañarse de una gran variedad de síntomas extraarticulares. Se ha estimado una incidencia anual de Are de unos 4-28 casos/100.000 habitantes¹⁸⁵⁻¹⁸⁶, siendo en general más frecuente en varones. La sospecha clínica se puede establecer ante la presencia de manifestaciones clínicas compatibles en un paciente que ha presentado una infección. El dato más relevante para el diagnóstico es la aparición de una artritis aguda tras 1 día - 4 semanas de padecer una infección genitourinaria o entérica¹⁸⁷.

El cuadro típico es una oligoartritis asimétrica en extremidades inferiores que puede acompañarse de otras manifestaciones como dactilitis, entesitis, uretritis inespecífica, queratodermia blenorragica, balanitis circinada, conjuntivitis y uveítis. En la mayoría de pacientes la artritis remite en un período de pocas semanas a 6 meses. Algunos casos pueden presentar recidivas o incluso evolucionar de forma crónica. El pronóstico generalmente es bueno, y el proceso remite en semanas. La evolución crónica así como los episodios recidivantes de artritis agudas se han asociado a la presencia de HLAB27. Una pequeña parte de pacientes presentan un cuadro crónico

(mayor de 6 meses), y algunos incluso pueden evolucionar a una EA, sobre todo en los casos HLA-B27 positivos¹⁸⁸. Por último, la presencia de HLA-B27 también se ha asociado a mayor riesgo de otras manifestaciones extraarticulares como la afectación cardiaca.

Tratamiento:

- ✓ En el tratamiento de las Are se recomiendan los AINE en las fases agudas [NE II; GR B), valorando el uso GC orales/infiltraciones si existe un gran componente inflamatorio [NE V; GR5).¹⁸⁹⁻¹⁹²
- ✓ En los pacientes refractarios y/o con intolerancia a los tratamientos mencionados, o con afectación crónica o enfermedad erosiva, se debe instaurar tratamiento con DARMes [NE II, GR B). Si a pesar de ello persiste el cuadro clínico valorar tratamiento con anti-TNF α .
- ✓ La SSZ ha demostrado un efecto beneficioso, aunque tampoco está del todo claro en los síntomas articulares de la Are¹⁹³⁻²⁰⁰. El MTX, CSA y la AZA pueden ser eficaces aunque han sido poco estudiados.
- ✓ El TNF α parece estar implicado en la patogenia de la Are y puede ser detectado en la sinovial de pacientes con Are precoz²⁰¹⁻²⁰⁷. Recientemente, se ha sugerido que el tratamiento con IFX y ETN pueden ser útiles en pacientes con Are refractaria. Distintas publicaciones han puesto de manifiesto que los anti-TNF α pueden ser eficaces en pacientes con Are refractaria a AINE y DARME sin que se produzcan exacerbaciones de las infecciones desencadenantes, pero hasta la fecha la evidencia que disponemos proviene de series de casos, por lo que estos resultados deberán ser corroborados con estudios de mayor calidad.

Uso de Antibiótico:

- En las Are, el tratamiento antibiótico está indicado en pacientes con infección aguda genitourinaria por *Chlamydia*, o con infección previa documentada y no tratada, pero no se recomienda su empleo en la Are establecida.
- Ya que la Are es desencadenada por una infección y hay evidencia de que los gérmenes pueden permanecer en los tejidos por largos periodos de tiempo, es lógico que se haya considerado la posibilidad del tratamiento antibiótico (AB)²⁰⁸. Sin embargo, no existe una recomendación clara sobre su uso. Si persiste la infección el uso de AB es admisible, pero en la mayoría de los casos la infección inicial ha pasado y los gérmenes desencadenantes no son detectables. La conclusión de los estudios de Are por infecciones entéricas es que el tratamiento AB en fases agudas no reduce el riesgo de desarrollo de la Are²⁰⁹⁻²¹⁰. Sin embargo, en la Are post-infección urogenital el tratamiento AB precoz y adecuado reduce el riesgo de desarrollo de la Are.
- Cuando ya están presentes los síntomas articulares las pautas cortas con AB no son efectivas. Se ha planteado si el tratamiento AB prolongado podría ser efectivo al reducir la persistencia de los gérmenes en los tejidos y así romper el mecanismo inmunológico de mantenimiento de la Are. El resultado de las pautas largas parece ser también pobre. El tratamiento con limeciclina durante 3 meses

disminuyó la duración de la artritis en pacientes infectados con *Chlamydia trachomatis*, pero no fue efectiva en otro tipo de pacientes con Are. Otros estudios de tratamiento prolongado con ciprofloxacino y azitromicina no han encontrado un efecto beneficioso²¹¹⁻²¹². En un estudio del desenlace tras 4-7 años, en pacientes con Are, que fueron tratados durante la fase aguda 3 meses con ciprofloxacino, se encontró una reducción en la proporción de pacientes que desarrollaron una artropatía crónica²¹³⁻²¹⁵. Otro estudio en ESI crónica, ha encontrado efectiva la combinación de doxiciclina y rifampicina durante 9 meses en comparación con doxiciclina sola²¹⁶. En otro estudio añadir estudio de doxiciclina + rifampicina vs azitromicina + rimfapicina

- En resumen, está indicado el tratamiento antibiótico en pacientes con infección aguda genitourinaria por *Chlamydia trachomatis*, o con infección previa documentada y no tratada. La evidencia clínica actual sobre la utilidad de los AB a largo plazo es insuficiente y existe controversia. Los datos actuales no apoyan su empleo en la Are establecida.

D. ESPONDILOARTROPATIA INDEFERENCIADA (ESI)

Se considera que un paciente tiene una espondiloartritis indiferenciada si cumple los criterios de espondiloartritis definidos por el Grupo ASAS, sin completar los criterios diagnósticos de cualquiera de las otras entidades que componen el grupo. No hay datos clínicos patognomónicos de ESI, aunque el dolor lumbar de carácter inflamatorio, la artritis periférica y menos frecuentemente la entesitis son los rasgos clínicos más característicos²¹⁷.

Los pacientes con ESI habitualmente no tienen las alteraciones radiográficas de las articulaciones sacroilíacas típicas de la EA, aunque a veces pueden encontrarse sindesmofitos. A veces se ha interpretado que las espondiloartritis indiferenciadas serían formas poco agresivas de EA. Sin embargo, series recientes, entre las que se encuentra la del REGISPONSER, han permitido establecer que a igual tiempo de evolución, la agresividad y las manifestaciones clínicas y analíticas son parecidas en pacientes con EA y con ESI²¹⁸.

No se dispone de datos del retraso en la clasificación de una espondiloartritis, pero sí del que se produce para diagnosticar una espondiloartritis anquilosante (EA) (según los criterios de Nueva York modificados), que se sitúan entre los 8 y los 11 años después del inicio de la enfermedad. Este período es inadmisibles y claramente condiciona la evolución de la enfermedad. La introducción de los criterios de Amor, del Grupo de Estudio Europeo de Espondiloartropatías (ESSG), y más recientemente del grupo ASAS, han mejorado este retraso pero aun así el problema no se ha resuelto, probablemente debido a:

- Déficit de reconocimiento de lumbalgia inflamatoria entre no reumatólogos y, por tanto, retraso en la derivación al reumatólogo. La lumbalgia inflamatoria (LI), es el síntoma guía más importante en estas

enfermedades, así como el mejor predictor de evolución hacia formas axiales definidas, las más frecuentes de las formas clínicas de la espondiloartropatía.

- Retraso en la definición de sacroileítis radiográfica: el criterio objetivo más importante y la condición precisa para poder diagnosticar una EA, o incluso para clasificarla. Dicho retraso está agravado, además, por la gran variabilidad intraobservador (0-35%)²¹⁹; entre un 15 y un 25% de las radiografías de sacroilíacas se evalúan erróneamente, sobre todo en lo referente a los grados 1 y 2.

En cuanto a la evolución de la ESI, hay básicamente dos subgrupos: los que progresan a EA y los que permanecen siempre como indiferenciados. Los pacientes que progresan a EA pueden hacerlo rápidamente o más habitualmente tardar años en mostrar las alteraciones estructurales en articulaciones sacroilíacas que la definen. Hay factores, tanto clínicos como de técnicas de imagen (RM), que ayudan a identificar en estadios iniciales a los pacientes que con mayor probabilidad desarrollarán EA. Por este motivo, para definir este subgrupo como parte del espectro clínico de la EA, se ha acuñado el término de espondiloartritis indiferenciada con afectación predominantemente axial, o más específicamente espondiloartritis axial.

La **importancia** de la enfermedad es sustancial desde estadios iniciales.

- Permite comenzar precozmente un tratamiento adecuado.
- La evolución es más favorable.
- Se produce la certeza diagnóstica frente al paciente.
- Los fármacos anti-TNF-alfa son más eficaces en estadios tempranos (inflamación > destrucción).

Tratamiento:

El reumatólogo que, al día de hoy, pretende tratar a un paciente con ESI, se enfrenta a dos problemas fundamentales. Por un lado, existe poca evidencia de calidad sobre qué fármacos serían los más apropiados en estos casos, y por otro, que no todos los pacientes progresan hacia enfermedad establecida o grave²²⁰⁻²²¹, no siendo posible identificar a estos pacientes previamente de forma segura.

- ✓ En pacientes con ESI, el control de la inflamación y del dolor desde el inicio de los síntomas es fundamental, por lo que se recomienda que se traten y monitoree la respuesta al tratamiento de forma individualizada con fármacos que han demostrado eficacia en las formas establecidas de EsA [GR 5, NE D].
- ✓ En cuanto a los **AINE** no existen ensayos clínicos, pero sí han demostrado su eficacia en pacientes con formas establecidas para el control de los síntomas⁵⁶⁻⁶² por lo que constituyen una opción válida para el tratamiento de estos pacientes. Lo mismo ocurre con los **GC**. Señalar que en la ESI existen datos aislados sobre el posible beneficio de la infiltración con GC de articulaciones sacroilíacas²²²

- ✓ En relación con los **DARMEs**, existe un ensayo clínico con 230 pacientes con ESI en el que se observó que la SSZ no fue eficaz para controlar los síntomas y signos de la enfermedad, pero sí fue mejor que el placebo en el subgrupo de pacientes con dolor lumbar inflamatorio sin artritis periférica⁷⁶. Estos estudios vuelven a aportar evidencia sobre el posible beneficio de la SZZ en las formas axiales precoces de las EsA. Del MTX disponemos de un caso clínico en el que una mujer diagnosticada de ESI y con una panartritis nodosa cutánea asociada, mejoró drásticamente con dosis bajas semanales de MTX²²³. No se dispone de más información en relación con otros DARMEs.
- ✓ Siguiendo en las **terapias biológicas**, en el caso del IFX, en un estudio prospectivo 6 pacientes con ESI activa y refractaria o con intolerancia a la SZZ fueron tratados con 3 infusiones a dosis de 3 o 5 mg/kg. A los 3 meses se constató una mejoría en el BASDAI, BASFI, dolor, entesitis, artritis y calidad de vida, siendo mayor en el grupo de pacientes con dosis de 5 mg²²⁴. En un segundo estudio prospectivo en 10 pacientes con ESI de similares características tratados con 3 infusiones de 5 mg, también se objetivó mejoría clínica y analítica a los 3 meses aunque sólo 3 pacientes consiguieron una respuesta ASAS20²²⁵. Estudios recientes en pacientes con ESI, con Sacroiliitis definida por RM asociado a dolor lumbar inflamatorio y HLA B27+, demostraron una reducción en la actividad inflamatoria en sacroiliacas, medidas por RM con el uso de Infliximab²²⁶. En base a lo previamente descrito, la magnitud del efecto del IFX en la ESI parece menor que la observada por ejemplo en la EA, pero parece que el fármaco puede ser eficaz en relación con el dolor, BASDAI, BASFI, ASAS20, entesitis, artritis, o calidad de vida, siendo este efecto mayor con la dosis de 5mg/kg que con la de 3 mg/kg. Más estudios son necesarios para confirmar estos resultados.
- ✓ Por otro lado, 3 estudios prospectivos con ETN a dosis de 25 mg 2 veces/sem objetivaron, a los 6 meses, mejoría en el BASDAI, BASFI, dolor, función, entesitis, artritis, calidad de vida y lesiones inflamatorias evaluadas mediante RM, sugiriéndose una magnitud de efecto similar a la descrita en la EA²²⁷⁻²²⁹. Y a los 2 años parece continuál al menos el efecto beneficioso en la artritis periférica²³⁰.
- ✓ Existen algunos datos que sugieren un posible efecto beneficioso de los antibióticos en la ESI²¹⁵⁻²¹⁶, pero necesitamos más estudios para poder sacar conclusiones definitivas.
- ✓ Por último, existen estudios con bifosfonados que han incluido pacientes con ESI, pero dado que son poblaciones mixtas y el escaso número de pacientes con ESI analizados no se pueden establecer afirmaciones concluyentes⁹⁰⁻⁹².
- ✓ Por todo ello, se recomienda tratar a estos pacientes de forma individualizada lo antes posible con los fármacos habitualmente utilizados en las enfermedades establecidas. Y en cuanto a la monitorización del tratamiento se recomienda seguir las mismas pautas recomendadas para otras entidades establecidas, en función de la clínica que presente el paciente.

- ✓ De la misma manera que con el tratamiento farmacológico, recomendamos extrapolar los datos de otras formas de EsA en lo referente al tratamiento no farmacológico (educación, programa de ejercicios, etc.).

Nota.- Al momento de la prescripción, se debe verificar que el medicamento este incluido en el Petitorio Farmacológico, así mismo, las condiciones de uso (especialidad autorizada y restricción de uso).

5. FLUJOGRAMA DEL PROCESO DE ATENCION Y ALGORITMOS DE LAS DECISIONES CLINICAS

Ver ANEXO 3

6. CRITERIOS DE ALTA, REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

6.1 Criterios de Alta

Cuando el cuadro clínico y el control de laboratorio se haya controlado, y el paciente se encuentre estable puede ser dado de alta.

6.2 Criterios de Referencia

➤ Referencia del I al II Nivel de atención¹:

Todo paciente con sospecha de artropatía inflamatoria: Sacroiliitis en radiografías, oligoartritis periférica asimétrica, Factor reumatoide negativo, HLA-B27 positivo, Agregación familiar, Afectación extraarticular (p. ej. uveítis); debe ser derivado **lo mas pronto posible** a un Centro Asistencial de Nivel II si este cuenta con Reumatólogo. En caso contrario debe ser referido directamente a un centro asistencial del Nivel III.

Criterios de derivación desde AP al reumatólogo de los pacientes con EsA precoz

- 1) Edad < 45 años
- 2) Evolución >3 meses y < 24 meses de alguno de:
 - a) Lumbalgia inflamatoria, definida como dolor lumbar y al menos 2 de:
 - comienzo insidioso

¹ El Primer nivel de atención incluye las Postas Médicas (CAP I) Los Centros Médicos (CAP II) y los Policlínicos (CAP III). El segundo nivel de atención incluye Hospitales I y II; y el tercer nivel de atención a los hospitales III 1 y 2 (Hospitales IV, Nacionales e Institutos Especializados).

- rigidez matutina espinal >30 minutos
- mejoría con la actividad y no con el reposo
- b) Artritis asimétrica, preferentemente en miembros inferiores
- c) Raquialgia o artralgiás + 1 de:
 - psoriasis
 - EII
 - uveítis anterior
 - historia familiar de EsA, psoriasis, EII o uveítis anterior
 - sacroiliitis radiográfica
 - HLA B27 +

ABREVIATURAS: AP = Atención Primaria.

➤ **Referencia del Nivel II al III nivel de atención:**

Todo paciente con enfermedad persistentemente activa o refractaria a AINE y/o DARMES, o con presencia de factores de mal pronóstico, y/o requiera el soporte de un manejo multidisciplinario de acuerdo a capacidad resolutive.

6.3 Criterios de Contrarreferencia

Los pacientes con EASN deben ser tratados en Centros Asistenciales de niveles de atención I, II y III que cuenten con Reumatólogo. De no contar con reumatólogo en el Centro de Adscripción, la referencia deberá ser renovada con la periodicidad que determine el médico tratante y de acuerdo a la normatividad institucional vigente.

Sólo podrán ser contrarreferidos al Centro de Adscripción aquellos con menor compromiso y menor requerimiento terapéutico siempre que el establecimiento pertenezca al nivel I/II y cuente con Reumatólogo. Los pacientes que se encuentren estables, pero que requieran medicamentos biológicos, deberán continuar en el III Nivel de atención.

7. NIVELES DE ATENCION

7.1 Nivel de atención:

Nivel de atención II y III.

7.2 Consulta Ambulatoria:

- Los pacientes pueden ser atendidos en los niveles II y III, siempre que cuente con reumatólogo de acuerdo a lo establecido en la Red.
- Aquellos pacientes que por la agresividad del curso de la enfermedad y falta de respuesta a la terapia convencional, es decir AINES (anti-inflamatorios no esteroides) y DARMES (Drogas antireumáticas modificadoras de enfermedad), y

que requieran el uso de Agentes o Medicamentos biológicos, deberán ser referidos al nivel de atención III (más información en los puntos de referencia y contrarreferencia).

- Manejo integral encabezado por Reumatólogo, que incluye a Servicio Social, Psicología, Traumatología, Cirugía de Mano, Oftalmología y Medicina Física y Rehabilitación. De acuerdo a las manifestaciones clínicas puede ser necesario el concurso de las especialidades de cardiología, neumología, infectología y nefrología.

7.3 Hospitalización:

- Pacientes con actividad sostenida e incapacidad física que requieran procedimientos terapéuticos médicos o quirúrgicos.

7.4 Mapas Globales de los Procesos

Descritos en los anexos 4 y 5

8. RECURSOS HUMANOS, DE LA INFRAESTRUCTURA Y EQUIPAMIENTO

9.1 Consulta externa

Recursos Humanos:

- Personal Médico: Reumatólogos
- Personal de Enfermería especializado y Técnico del Servicio
- Secretaria, Módulo de citas.
- Personal de Oficina de Referencias.
- Médicos de diferentes Especialidades a ser Interconsultados.

Infraestructura:

- Consultorios Funcionales, en doble horario.
- Tópico de la Especialidad.

Equipamiento:

- Bomba de infusión
- Coche de Paro

9.2 Hospitalización:

Recursdos Humanos

- Personal Médico: Reumatólogos
- Personal de Enfermería y Técnico del Servicio.
- Personal de Oficina de Admisión.

- Médicos de diferentes Especialidades a ser Interconsultados.

Infraestructura

- Ambientes de Hospitalización.

Equipamiento:

- Bomba de infusión.
- Coche de Paro.

9. DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores certificamos no tener afiliación pasada o presente o cualquier compromiso con cualquier organización o entidad con un interés financiero directo, en los temas o en los datos analizados en la revisión de la presente Guía de Práctica Clínica.

Declaramos no ser empleados, directores ni accionistas de Laboratorios o Compañías proveedores de EsSalud, certificando la ausencia de conflictos de intereses de todos los participantes en la elaboración de la presente GPC.

10. DIFUSION Y ACTUALIZACIÓN DE LA GUIA

La Oficina de Apoyo a la Gestión e Información de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, a través de la Oficina de Gestión de Iniciativas e Información; será la responsable de la difusión de la presente Guía de Práctica Clínica y la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, será la responsable de la actualización cada dos años o en función de nuevas evidencias disponibles, en el marco de las políticas y requerimientos institucionales.

AGRADECIMIENTO

Presentamos la guía de práctica clínica de Artropatías Seronegativas en Essalud, desarrollada por un equipo de profesionales que participan día a día en el manejo de esta enfermedad en nuestra Institución. Mención especial tiene el equipo médico del Servicio de Reumatología del Hospital Rebagliati y Sabogal, cuyas guías clínicas sirvieron de base como material de trabajo para el desarrollo de la presente. Hemos tenido además en consideración, referentes importantes de guías nacionales como internacionales aceptadas en el mundo científico.

Nuestro profundo agradecimiento a todos los profesionales de los Hospitales Edgardo Rebagliati Martins, Guillermo Almenara Irigoyen y Alberto Sabogal Soluguren que participaron en la elaboración y validación de la presente Guía Clínica, que con su aporte han hecho posible la realización de este documento técnico, que deberá ser usado como guía en el manejo del Artropatías Seronegativas en nuestra Institución.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Calin A, Taurog J. Spondylarthritides. New York: Oxford 3Univ Pr; 1998:1-347.
2. Van der Linden SJ, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:663-915. [PMID; 9891705]
3. Yu D. Spondylarthropathies. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000:1039-53.
4. Khan MA, ed. *Spondyloarthropathies*. Philadelphia: WB Saunders; 1992.
5. Moll JM, Wright V. Association between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behçet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974;53:343-64. [PMID: 4604133]
6. Cassidy JT, Petty RE, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
7. Khan MA. Spondyloarthropathies. In: Hunder G, ed. *Atlas of Rheumatology Philadelphia: Current Science*; 1998:5.1-5.24.
8. Khan MA, van der Linden SM. A wider spectrum of spondyloarthropathies. *Semin Arthritis Rheum*. 1990;20:107-13. [PMID: 2251505]
9. Zeidler H, Mau W, Khan MA. Undifferentiated spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992;18:187-202. [PMID: 1561402]
10. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, Ciancio G, Padula A. Ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathies: a clinical review and description of a disease subset with older age at onset. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:280-4. [PMID: 11555728].
11. Francois RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2011-24. [PMID: 11014351]
12. Braun J, Khan MA, Sieper J. Enthesitis and ankylosis in spondyloarthropathy: what is the target of the immune response? *Ann Rheum Dis*. 2000;59:985-94. [PMID: 11087703]
13. Francois RJ, Braun J, Khan MA. Enteses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:255-64. [PMID: 11555725]
14. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11:244-50. [PMID: 10411377]
15. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, Calin A, Darke C, Bell J, et al. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:268-70. [PMID: 8733445]
16. Alharbi SA, Mahmood FF, Al Awadi A, Al Jumma RA, Khodakhast F, Alsulaiman SM. Association of MHC class I with spondyloarthropathies in Kuwait. *Eur J Immunogenet*. 1996;23:67-70. [PMID: 8834924]
17. al-Arfaj A. Profile of Reiter's disease in Saudi Arabia. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:184-6. [PMID: 11326481]
18. Khan MA, Khan MK. Diagnostic value of HLA-B27 testing ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *Ann Intern Med*. 1982;96:70-6. [PMID:7053711]
19. Bakker C, Hidding A, van der Linder S, van Doorslaer E. Cost effectiveness of group physical therapy compared to individualized therapy for ankylosin spondylitis: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1994; 21: 264-268.
20. Ward MM. Functional disability predicts total cost in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 223-231

21. R.Gamboa, Arthritis and Rheum 2007, abstrac suplement 56 (9): 816
22. Tesis para obtener titulo en segunda especialización en Reumatología - UNMSM. Espondiloartritis en Hospital E Rebagliati – EsSalud, Lima-Peru: características clinicas de un estudio transversal
23. Koehler L, Kuipers JG, Zeidler H. Managing seronegative spondarthritides. Rheumatology.2000;39:360-8
24. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. Arthritis Rheum. 1999;42:2325-9
25. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2006;65:1147-53.
26. Leirisalo-Repo M. Prognosis, course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am 1998; 24: 737-751.
27. Braun J, Sieper J. Therapy of Ankylosing Spondylitis and other spondyloarthritides establish medical treatment anti TNF α therapy and other novel approaches. Arthritis Res 2002; 4: 307-321.
28. Mease PJ. Recent advances in the management of psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2004;16:366-70.
29. Gratacos J, Collado A, Filella X, et al. Serum Cytokines (IL6, TNF α , IFNI) in ankylosig spondylitis: a close correlation between serum IL6 and disease activity and severity. Br J Rheumatol 1994; 33: 927-931.
30. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The Development of Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. Ann Rheum Dis. 2009 Mar 17.
31. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The Development of Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. Ann Rheum Dis. 2009 Mar 17.
32. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, BurgosVagas 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 Jun;68(6):784.
33. M Rudwaleit, D van der Heijde, R Landewé. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011;70:25–31.
34. 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;27:361–8.

35. Bennett P, Burch T. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam, The Netherlands: Excerpta Medica Foundation, 1968: 456–7
36. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1000-8.
37. Gofton JP, Lawrence JS, Bennett PH, Burch TA. Sacroiliitis in eight populations. *Ann Rheum Dis.* 1966 Nov;25(6):528-33.
38. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665–73
39. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Sep;68(9):1387–94
40. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. *J Rheumatol.* 2000 Sep;27(9):2185-92.
41. Harper BE, Reveille JD. Spondyloarthritis: clinical suspicion, diagnosis, and sports. *Curr Sports Med Rep.* 2009 Jan-Feb;8(1):29-34.
42. Van der Linden S, van Tubergen A, Hidding A. Physiotherapy in ankylosing spondylitis: what is the evidence? *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S60-4.
43. Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Aguila-Maturana AM, Isabel-de-la-Lave-Rincon A, Molero-Sanchez A, Miangolarra-Page JC. Exercise and ankylosing spondylitis-which exercises are appropriate? a critical review. *Crit Rev Phys Rehabil Med.* 2006;18:39-61.
44. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD002822
45. 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.* 2008 Dec 10.
46. 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.* 2008 Nov 5.
47. Karapolat H, Akkoc Y, Sari I, Eyigor S, Akar S, Kirazli Y, et al. Comparison of group-based exercise versus home-based exercise in patients with ankylosing spondylitis: effects on Bath Ankylosing Spondylitis Indices, quality of life and depression. *Clin Rheumatol.* 2008 Jun;27(6):695-700.
48. Cagliyan A, Kotevoglou N, Onal T, Tekkus B, Kuran S. Does group exercise program add anything more to patients with ankylosing spondylitis? *J Back Musculoskeletal Rehabil.* 2007;20:79-85.
49. Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Alguacil-Diego IM, Miangolarra-Page JC. One-year follow-up of two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006 Jul;85(7):559-67.
50. Ince G, Sarpel T, Durgun B, Erdogan S. Effects of a multimodal exercise program for people with ankylosing spondylitis. *Phys Ther.* 2006 Jul;86(7):924-35.

51. Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med.* 2000 Oct 23;160(19):2969-75.
52. Dougados M, Revel M, Khan MA. Management of spondyloarthritis. In: van de Putte LBA, Williams HJ, van Riel P, Furst DE, eds. *Therapy of Systemic Rheumatic Disorders.* New York: Marcel Dekker; 1998:375-406.
53. Khan MA. Ankylosing spondylitis. In: Rakel RE, ed. *Conn's Current Therapy.* Philadelphia: WB Saunders; 1999:994-6.
54. Dougados M, Dijkmanns B, Khan MA, Maksymowych W, van der Linden S. Conventional therapies for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2002 [In press].
55. Batlle-Gualda E, Figueroa M, Ivorra J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: a multicenter controlled clinical trial. *Aceclofenac Indomethacin Study Group. J Rheumatol.* 1996 Jul;23(7):1200-6.
56. Gossec L, van der Heijde D, Melian A, Krupa DA, James MK, Cavanaugh PF, et al. Efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Nov;64(11):1563-7.
57. Dougados M, Nguyen M, Caporal R, Legeais J, Bouxin-Sauzet A, Pellegrini-Guegnault B, ET al. Ximoprofen in ankylosing spondylitis. A double blind placebo controlled dose ranging study. *Scand J Rheumatol.* 1994 1994;23(5):243-8.
58. Bird HA, Rhind VM, Pickup ME, Wright V. A comparative study of benoxaprofen and indomethacin in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl.* 1980;6:139-42.
59. Nahir AM, Scharf Y. A comparative study of diclofenac and sulindac in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil.* 1980 Aug;19(3):189-98.
60. Zeidler H, Kaltwasser JP, Leonard JP, Kohlmann T, Sigmund R, Degner F, et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice: postmarketing observational cohort study of 13,307 patients in Germany. *J Clin Rheumatol.* 2002 Dec;8(6):305-15.
61. Miceli-Richard C, Dougados M. Tratamiento médico de la espondilitis anquilosante. En: *Espondilitis anquilosante. Diagnóstico y tratamiento.* In: Group TaF, ed. Edición española. Taylor and Francis Group 2006 ed: Edición española 2007:6.
62. Fransen M, Neal B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3):CD001160.
63. Bori G, Hernández B, Gobbo M, Lanás A, Salazar M, Terán L, et al. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin.* 2009;5:3-12.
64. Gossec L, Dougados M, Phillips C, Hammoudeh M, de Vlam K, Pavelka K, et al. Dissemination and evaluation of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis: results of a study among 1507 rheumatologists. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jun;67(6):782-8.
65. Kain T, Zochling J, Taylor A, Manolios N, Smith MD, Reed MD, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis of ankylosing spondylitis: results from the Australian 3E initiative in rheumatology. *Med J Aust.* 2008 Feb 18;188(4):235-7.
66. Lavie F, Pavy S, Dernis E, Goupille P, Cantagrel A, Tebib J, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for

- clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2000 Jul;74(4):346-52.185-188
67. Ejstrup L, Peters ND. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Dan Med Bull*. 1985 Aug;32(4):231-3.
 68. Mintz G, Enriquez RD, Mercado U, Robles EJ, Jimenez FJ, Gutierrez G. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1981 May;24(5):734-6.
 69. Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 1992;21(3):134-8.
 70. 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 Jul;53(1):51-9.
 71. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Apr;65(4):442-52
 72. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2006 Apr;33(4):722-31.
 73. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999 Nov;42(11):2325-9.
 74. Muñoz-Fernandez S, Hidalgo V, Fernandez-Melon J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a oneyear period. *J Rheumatol*. 2003 2003 Jun;30(6):1277-9.
 75. Klotz U, Maier K, Fischer C, Heinkel K. Therapeutic efficacy of sulfasalazine and its metabolites in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1980 Dec 25;303(26):1499-502.
 76. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep;65(9):1147-53.
 77. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996 Dec;39(12):2013-20.
 78. Altan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydinler S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2001;30(5):255-9.
 79. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)*. 2002 2002 Nov;41(11):1330-2.
 80. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Munoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1568-74.
 81. Kirnap M, Demir H, Sigan YT, Koc H, Ozsoy O. Efficacy and side effects of low dose methotrexate treatment in the patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2000;27 (Suppl 59):57.

82. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2000;29(3):160-2.
83. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, Pacor ML, Maleknia T, Bambara LM. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. *Clin Rheumatol.* 2000;19(2):114-7.
84. Creemers MC, Franssen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW, van Riel PL. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study. *J Rheumatol.* 1995 Jun;22(6):1104-7.
85. Tchepeleva SN, Loukina GV, Sigidin YA. Assessment of sulphasalazine (SS) and methotrexate (MT) efficacy in treatment of ankylosing spondylitis (AS). (Preliminary data). *EULAR.* Prague 2001.
86. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD004524
87. Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Dec;64(12):1761-4.
88. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jan;64(1):124-6.
89. Geher P, Gomor B. Repeated cyclosporine therapy of peripheral arthritis associated with ankylosing spondylitis. *Med Sci Monit.* 2001 Jan-Feb;7(1):105-7
90. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClercq S, Chiu P, Yan A, et al. A sixmonth randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drugrefractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):766-73.
91. Maksymowych WP, Jhangri GS, Leclercq S, Skeith K, Yan A, Russell AS. An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1998 Apr;25(4):714-7.
92. Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS, Leclercq S, Chiu P, Wong B, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol.* 2001 2001 Jan;28(1):144-55.
93. Haibel H, Brandt J, Rudwaleit M, Soerensen H, Sieper J, Braun J. Treatment of active ankylosing spondylitis with pamidronate. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Aug;42(8):1018-20.
94. Cairns AP, Wright SA, Taggart AJ, Coward SM, Wright GD. An open study of pulse pamidronate treatment in severe ankylosing spondylitis, and its effect on biochemical markers of bone turnover. *Ann Rheum Dis.* 2005 Feb;64(2):338-9.
95. Toussirot E, Le Huède G, Lohse A, Cedoz JP, Wendling D. Transient efficacy of pulse pamidronate treatment in active spondylarthropathies: an open study of 35 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 May-Jun;24(3):348.
96. García-Poma A, Montero-Jauregui M, Terrazas H, Miraval T, Becerra F, Segami MI. Pamidronato endovenoso en espondilitis anquilosante refractaria a antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y sulfasalazina. *Anales de la Facultad de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos.* 2007;55:55-60
97. Pradeep Ds; Keat A *Rheum* 2008; 47 (7):942.

98. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002 Apr 6;359(9313):1187-93
99. Haibel H, Niewerth M, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J, et al. [Measurement of quality of life in patients with active ankylosing spondylitis being treated with infliximab—a comparison of SF-36 and SF-12]. *Z Rheumatol*. 2000 Oct;63(5):393-401.
100. 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 Feb;52(2):582-91.
101. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):175-82.
102. 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 Apr;48(4):1126-36.
103. Barkham N, Keen H, Coates L, O'Connor P, Hensor E, Fraser A, et al. A Randomised Controlled Trial of Infliximab shows clinical and MRI efficacy in patients with HLA B27 positive very early ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56 (Suppl 9).
104. Braun J, Landewe R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1646-52.
105. 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 Nov;64(11):1568-75.
106. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jun;63(6):665-70.
107. 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 Apr;67(4):511-7.
108. van der Heijde D, Han C, DeVlam K, Burmester G, van den Bosch F, Williamson P, et al. Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug 15;55(4):569-74.
109. 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 Jan;58(1):88-
110. 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 Sep;47(9):1358-63.

111. 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 Dec;63(12):1594-600
112. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jun;48(6):1667-75.
113. Gorman JD, Sack KE, Davis JCJ. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*. 2002 May 2;346(18):1349-56.
114. 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 Nov;48(11):3230-6.
115. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1216-23.
116. Inman RD, Clegg DO, Davis JC, Whitmore JB, Solinger A. Etanercept in adult patients with early onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1634-6.
117. Lukas C, Landewe R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18–24
118. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78.
119. Cats A. Psoriasis and arthritis. *Cutis*. 1990 Oct;46(4):323-9.
120. O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994 May;8(2):245-61
121. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum*. 1998 Jun;41(6):1103-10.
122. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum*;40(10):1868-72
123. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73.
124. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1387-94
125. Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, Panni B, Caruso I. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(1 Suppl 22):S17-20.
126. Ritchlin CT. Therapies for psoriatic enthesopathy. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33(7):1435-8.
127. Meyerhoff JO. Exacerbation of psoriasis with meclofenamate. *N Engl J Med*. 1983 Aug 25;309(8):496.
128. Ben-Chetrit E, Rubinow A. Exacerbation of psoriasis by ibuprofen. *Cutis*. 1986 Jul;38(1):45.

129. Helliwell PS. Therapies for dactylitis in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006 Jul;33(7):1439-41.
130. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(3):CD000212
131. Farr M, Kitas GD, Waterhouse L, Jubb R, Felix-Davies D, Bacon PA. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol.* 1990 Feb;29(1):46-9.
132. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ, et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 1995 May;22(5):894-8.
133. Fraser SM, Hopkins R, Hunter JA, Neumann V, Capell HA, Bird HA. Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1993 Oct;32(10):923-5.
134. Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Liote F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol.* 1996 Jul;35(7):664-8.
135. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, doubleblind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1995 May;38(5):618-27.
136. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996 Dec;39(12):2013-20.
137. Rahman P, Gladman DD, Cook RJ, Zhou Y, Young G. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinic experience. *J Rheumatol.* 1998 Oct;25(10):1957-61.
138. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Farewell VT. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol.* 1995 Feb;22(2):241-5.
139. Helliwell PS, Taylor WJ. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs -- comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheumatol.* 2008 Mar;35(3):472-6.
140. Black RL, O'Brien WM, Vanscott EJ, Auerbach R, Eisen AZ, Bunim JJ. Methotrexate Therapy in Psoriatic Arthritis; Double-Blind Study on 21 Patients. *JAMA.* 1964 Sep 7;189:743-7.
141. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):376-81.
142. Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG, Gutierrez F, Jara LJ, Silveira LH, et al. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy. *J Rheumatol.* 1992 Jun;19(6):872-7.
143. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol.* 2008 Mar;35(3):469-71.
144. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun;50(6):1939-50.

145. Helliwell PS. Therapies for dactylitis in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006 Jul;33(7):1439-41.
146. Liang GC, Walter G Barr WG. Long term follow-up of the use of leflunomide (LF) in recalcitrant psoriatic arthritis (PA) and psoriasis (PS). *Arthritis & Rheumatism.* 2001;44:S121.
147. Scarpa R, Manguso F, Oriente A, Peluso R, Oriente P. Leflunomide in psoriatic polyarthritis: an Italian pilot study. *Arthritis & Rheumatism.* 2001;44:S92.
148. Malesci D, Tirri R, Buono R, La Montagna G. Leflunomide in psoriatic arthritis: a retrospective study of discontinuation rate in daily clinical practice compared with methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2007 Nov-Dec;25(6):881-4.
149. van der Horst-Bruinsma IE, Clegg DO, Dijkmans BA. Treatment of ankylosing spondylitis with disease modifying antirheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S67-70.
150. Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2008 May;35(5):883-90.
151. *Guía NICE: www.nice.org.uk/guidance/TA199. Issue date: August 2010. Review date: June 2013*
152. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2006 Sep;10(31):iii-iv, xiii-xvi, 1-239.
153. Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Sep-Oct;24(5):587-93.
154. Gladman DD. Adalimumab, etanercept and infliximab are equally effective treatments for patients with psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008 Oct;4(10):510-1.
155. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005 Aug;64(8):1150-7.
156. Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, et al. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Apr;65(4):471-7.
157. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol.* 2008 May;35(5):869-76.
158. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler A, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis.* 2006 Aug;65(8):1038-43.
159. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2007 Apr;66(4):498-505.
160. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active

- psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2698-707.
161. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1227-36.
 162. Feletar M, Brockbank JE, Schentag CT, Lapp V, Gladman DD. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. *Ann Rheum Dis.* 2004 Feb;63(2):156-61.
 163. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2006 Sep;10(31):iii-iv, xiii-xvi, 1-239.
 164. Anandarajah AP, Schwarz EM, Totterman S, Monu J, Feng CY, Shao T, et al. The effect of etanercept on osteoclast precursor frequency and enhancing bone marrow oedema in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Mar;67(3):296-301.
 165. Vlam K, Lories RJ. Efficacy, effectiveness and safety of etanercept in monotherapy for refractory psoriatic arthritis: a 26-week observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Mar;45(3):321-4.
 166. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004 Jul;50(7):2264-72.
 167. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005 Jun;152(6):1304-12.
 168. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2006 Sep;10(31):iii-iv, xiii-xvi, 1-239.
 169. Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A, Talamonti M, Zangrilli A, Giunta A, et al. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patient previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Aug;57(2):269-75.
 170. Papoutsaki M, Costanzo A, Chimenti MS, Chimenti S. Adalimumab for the treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2008 Mar;8(3):363-70.
 171. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jan;58(1):106-15.
 172. Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2):163-8.
 173. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol.* 2007 May;34(5):1040-50.

174. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct;52(10):3279-89.
175. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):702-9.
176. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2007 Feb;56(2):476-88.
177. Bongiorno MR, Pistone G, Doukaki S, Arico M. Adalimumab for treatment of moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther.* 2008 Oct;21 Suppl 2:S15-20.
178. Anandarajah AP, Ory P, Salonen D, Feng C, Wong RL, Ritchlin CT. Effect of adalimumab on joint disease features of patients with psoriatic arthritis detected by Magnetic Resonance Imaging. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb 9.
179. Dougados M. [The concept of reactive arthritis]. *Presse Med.* 1997 Feb 22;26(5):204-6.
180. Granfors K, Jalkanen S, Lindberg AA, Maki-Ikola O, von Essen R, Lahesmaa-Rantala R, ET al. Salmonella lipopolysaccharide in synovial cells from patients with reactive arthritis. *Lancet.* 1990 Mar 24;335(8691):685-8.
181. Flores D, Marquez J, Garza M, Espinoza LR. Reactive arthritis: newer developments. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003 Feb;29(1):37-59, vi.
182. Leirisalo-Repo M. Enteric infections and arthritis: clinical aspects. In: Calin A, Taurog JD, eds. *The Spondyloarthritides*. Oxford, UK: Oxford University Press 1998:59.
183. Toivanen A, Toivanen P. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004 Oct;18(5):689-703.
184. Kvien TK, Glennas A, Melby K, Granfors K, Andrup O, Karstensen B, et al. Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentation. *J Rheumatol.* 1994 Jan;21(1):115-22.
185. Hannu T, Mattila L, Rautelin H, Pelkonen P, Lahdenne P, Siitonen A, et al. Campylobacter-triggered reactive arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2002 Mar;41(3):312-8.
186. Michet CJ, Machado EB, Ballard DJ, McKenna CH. Epidemiology of Reiter's syndrome in Rochester, Minnesota: 1950-1980. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):428-31.
187. Cush JJ, Lipsky PE. Reiter's syndrome and reactive arthritis. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions*. 14th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins 2001:1324-44.
188. Leirisalo M, Skylv G, Kousa M, Voipio-Pulkki LM, Suoranta H, Nissila M, et al. Followup study on patients with Reiter's disease and reactive arthritis, with special reference to HLAB27. *Arthritis Rheum.* 1982 Mar;25(3):249-59.
189. Toivanen A. Managing reactive arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Feb;39(2):117-9

190. Flores D, Marquez J, Garza M, Espinoza LR. Reactive arthritis: newer developments. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003 Feb;29(1):37-59, vi.
191. Cush JJ, Lipsky PE. Reiter's syndrome and reactive arthritis. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions.* 14th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins 2001:1324-44.
192. Rihl M, Klos A, Kohler L, Kuipers JG. Infection and musculoskeletal conditions: Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Dec;20(6):1119-37.
193. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR, Jr., et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996 Dec;39(12):2021-7.
194. Mielants H, Veys EM, Joos R. Sulphasalazine (Salazopyrin) in the treatment of enterogenic reactive synovitis and ankylosing spondylitis with peripheral arthritis. *Clin Rheumatol.* 1986 Jan;5(1):80-3.
195. Zwillich SH, Comer SS, Lee E, Erdman WA, Lipsky PE. Treatment of the seronegative spondyloarthropathies with sulfasalazine. *J Rheumatol Suppl.* 1988 Sep;16:33-9.
196. Trnavsky K, Peliskova Z, Vacha J. Sulphasalazine in the treatment of reactive arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1987;17 (Suppl 67)(6):76-9.
197. Egsmose C, Hansen TM, Andersen LS, Beier JM, Christensen L, Ejstrup L, et al. Limited effect of sulphasalazine treatment in reactive arthritis. A randomised double blind placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 1997 Jan;56(1):32-6.
198. Mielants H, Veys EM. HLA-B27 related arthritis and bowel inflammation. Part 1. Sulfasalazine (salazopyrin) in HLA-B27 related reactive arthritis. *J Rheumatol.* 1985 Apr;12(2):287-93.
199. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum.* 1999 Nov;42(11):2325-9.
200. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, doubleblind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1995 May;38(5):618-27.
201. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol.* 2003 Feb;30(2):407-11.
202. Gill H, Majithia V. Successful use of infliximab in the treatment of Reiter's syndrome: a case report and discussion. *Clin Rheumatol.* 2008 Jan;27(1):121-3.
203. Oili KS, Niinisalo H, Korpilahde T, Virolainen J. Treatment of reactive arthritis with infliximab. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(2):122-4.
204. Schafranski MD. Infliximab for reactive arthritis secondary to Chlamydia trachomatis infection. *Rheumatol Int.* 2009 May 23.
205. Flagg SD, Meador R, Hsia E, Kitumnuaypong T, Schumacher HR, Jr. Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis: an open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug 15;53(4):613-7.
206. Meador RJ, Hsia EC, Kitumnuaypong T, Schumacher HR. Is etanercept (Enbrel) effective in the treatment of reactive and undifferentiated arthritis?. *Arthritis & Rheumatism.* 2001;44 (Suppl 9):S348.

207. Sanchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N. Use of adalimumab in poststreptococcal reactive arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007 Jun;13(3):176
208. Fryden A, Bengtsson A, Foberg U, Svenungsson B, Castor B, Karnell A, et al. Early antibiotic treatment of reactive arthritis associated with enteric infections: clinical and serological study. *BMJ*. 1990 Dec 8;301(6764):1299-302.
209. Locht H, Kihlstrom E, Lindstrom FD. Reactive arthritis after Salmonella among medical doctors--study of an outbreak. *J Rheumatol*. 1993 May;20(5):845-8.
210. Bardin T, Enel C, Cornelis F, Salski C, Jorgensen C, Ward R, et al. Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. *Arthritis Rheum*. 1992 Feb;35(2):190-4.
211. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Mottonen T, Hakola M, Korpela M, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the outcome of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Jul;59(7):565-70.
212. Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, Butrimiene I, Dijkmans BA, Leirisalo-Repo M, et al. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2004 Sep;63(9):1113-9.
213. Wakefield D, McCluskey P, Verma M, Aziz K, Gatus B, Carr G. Ciprofloxacin treatment does not influence course or relapse rate of reactive arthritis and anterior uveitis. *Arthritis Rheum*. 1999 Sep;42(9):1894-7.
214. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Mottonen T, Hakola M, Korpela M, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Sep;62(9):880-4.
215. Sieper J, Fendler C, Laitko S, Sorensen H, Gripenberg-Lerche C, Hiepe F, et al. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1999 Jul;42(7):1386-96.
216. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Doxycycline versus doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthropathy, with special reference to chlamydia-induced arthritis A prospective, randomized 9-month comparison. *J Rheumatol*. 2004 Oct;31(10):1973-80.
217. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology*. 2005;44:1483-91.
218. Mulero J, Collantes E, Muñoz-Gomariz E, Batlle E, Fernandez Sueiro JL, Gonzalez CM, et al. Early spondyloarthritides. Clinical and radiological characteristics in a cross-sectional spanish register (Regisponser). *EULAR Meeting*; 2006.
219. Van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G, Landewé R, Wijers R, Van der Heijden D, et al. Radiographic assessments of sacroiliitis by radiologist and rheumatologist: does training improves quality? *Ann Rheum Dis*. 2003;62:519-25
220. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Dec;44(12):1483-91.
221. Hulsemann JL, Zeidler H. Undifferentiated arthritis in an early synovitis out-patient clinic. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 Jan-Feb;13(1):37-43.
222. Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, Haberle HJ, Eggens U, Mertz A, et al. Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with

- spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 1996 Apr;23(4):659-64.
223. Queiro R, De Dios JR. Successful treatment with low-dose weekly methotrexate in a case of undifferentiated spondyloarthropathy coexisting with cutaneous polyarteritis nodosa. *Clin Rheumatol.* 2002 Aug;21(4):304-5.
224. Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J, Braun J. Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab. *J Rheumatol.* 2002 Jan;29(1):118-22.
225. Schnarr S, Huelsemann JL, Merkesdal S, Brandt J, Braun J, Prudlo-Winkler W, et al. Antitumor necrosis factor-alpha therapy with the chimeric monoclonal antibody infliximab in severe undifferentiated spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 (Suppl1):422.
226. Nick Barkam. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 60, No. 4, April 2009, pp 946–954
227. Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Sieper J, Braun J. Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2005 Sep;64(9):1305-10
228. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Rudwaleit M, et al. Successful short term treatment of patients with severe undifferentiated spondyloarthritis with the antitumor necrosis factor-alpha fusion receptor protein etanercept. *J Rheumatol.* 2004 Mar;31(3):531-8.
229. Flagg SD, Meador R, Hsia E, Kitumnuaypong T, Schumacher HR, Jr. Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis: an open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug 15;53(4):613-7.
230. Kruithof E, De Rycke L, Roth J, Mielants H, Van den Bosch F, De Keyser F, et al. Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joint synovitis in the spondylarthropathies. *Arthritis Rheum.* 2005 Dec;52(12):3898-909.

12. ANEXOS

ANEXO 1

NIVELES DE EVIDENCIA

Clasificación de la evidencia según tipo de estudio Criterios de Sackett

- Nivel I:** Fuerte evidencia a partir de al menos una revisión sistemática de múltiples ensayos clínicos aleatorios bien diseñados.
- Nivel II:** Fuerte evidencia de al menos un ensayo clínico aleatorio bien diseñado, con tamaño de la muestra adecuado y realizado en el entorno clínico apropiado
- Nivel III:** Evidencia de ensayos clínicos bien diseñados sin aleatorización cohortes pre y post-tratamiento.
- Nivel IV:** Evidencia a partir de estudios no experimentales bien diseñados, realizados por más de un centro o grupo investigador.
- Nivel V:** Reportes de casos. Opiniones de autoridades respetadas, estudios descriptivos o comités de consenso.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

- A** Evidencia categoría 1.
- B** Evidencia categoría 2 o recomendación extrapolada de evidencia de categoría 1.
- C** Evidencia categoría 3 o recomendación extrapolada de evidencia de categoría 1 ó 2.
- D** Evidencia categoría 4 o recomendación extrapolada de evidencia de categoría 2 ó 3.

ANEXO 2

Escala recomendada para la valoración del dolor

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ningún dolor					Máximo dolor					

Escala recomendada para la valoración global de la enfermedad del paciente

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No activa					Muy active					

BASDAI

Bath Ankylosing Spondylitis
Disease Activity Index.

Por favor, marque con una **X** el recuadro que representa su respuesta. Todas las preguntas se refieren a los **últimos 7 días**.

1. ¿Cómo describiría el grado global de fatiga / cansancio que ha experimentado?
Ausente 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Muy intensa
2. ¿Cómo describiría el grado global de dolor en cuello, espalda o caderas debido a su enfermedad?
Ausente 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Muy intensa
3. ¿Cómo describiría el grado global de dolor-hinchazón en otras articulaciones fuera de cuello, espalda o caderas?
Ausente 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Muy intensa
4. ¿Cómo describiría el grado global de malestar que ha tenido en zonas dolorosas al tacto o a la presión?
Ausente 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Muy intensa
5. ¿Cómo describiría el grado global de rigidez matutina que ha tenido al despertar?
Ausente 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Muy intensa
6. ¿Cuánto tiempo dura su rigidez matutina tras despertarse?
Ausente 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Muy intensa

$$\text{Puntuación BASDAI} = \frac{A+B+C+D + \left(\frac{E+F}{2} \right)}{5}$$

H. A. Q. MODIFICADO (Health Assessment Questionnaire)

CUESTIONARIO DE EVALUACION DE SALUD – VERSION PERUANA

	0	1	2	3
1.- VESTIDO Y ARREGLO PERSONAL:				
a) ¿Puede sacar la ropa del ropero (closet) y de los cajones?				
b) ¿Puede vestirse solo(a), incluso abotonarse, usar cierres, abrocharse?				
c) ¿Puede lavarse el cabello?				
d) (Sólo si es mujer): ¿Puede abrocharse el brasier? (con el broche a la espalda) (Sólo si es hombre): ¿Puede sacar la billetera?				
2.- LEVANTARSE: ¿Puede Ud. Levantarse desde una silla recta sin usar sus brazos de apoyo?				
3.- ALIMENTARSE: a) ¿Puede cortar carne?				
b) ¿Puede llevar a su boca una taza o vaso lleno?				
c) ¿Puede exprimir un limón?				
4.- CAMINAR: a) ¿Puede caminar fuera de casa en terreno plano?				
b) ¿Puede subir cinco escalones?				
5.- HIGIENE: a) ¿Puede lavarse y secarse todo el cuerpo?				
b) ¿Puede abrir y cerrar el caño?				
c) ¿Puede sentarse y levantarse?				
d) ¿Puede enjabonarse la espalda?				
6.- ALCANZAR: a) ¿Puede peinarse?				
b) ¿Puede bajar un paquete de 2 kilos ubicado más alto que su cabeza?				
7.- AGARRAR: a) ¿Puede abrir puertas de carro con botones de presión?				
b) ¿Puede abrir frascos con tapa rosca? (abiertos previamente)				
c) ¿Puede escribir con lápiz o lapicero? No sé escribir _____				
8.- ACTIVIDADES: ¿Puede manejar un carro? No manejo _____				
b) ¿Puede hacer mandados e ir de compras a tiendas?				
9.- SEXO:**				
¿Puede tener relaciones sexuales con su pareja? No tengo pareja				
PUNTAJE				

El HAQ se evalúa: de 0 a 3 (0 = sin dificultad, 1= con ALGUNA dificultad, 2 = con MARCADA dificultad ó con AYUDA, 3 = NO PUEDO).

La suma total se divide entre el número de respuestas dadas y sale el puntaje del HAQ, donde 0 es el equivalente a ningún grado de compromiso funcional Y 3 es el máximo grado de incapacidad funcional.

Formula ASDAS

- ✓ ASDAS-CRP (version preferida):

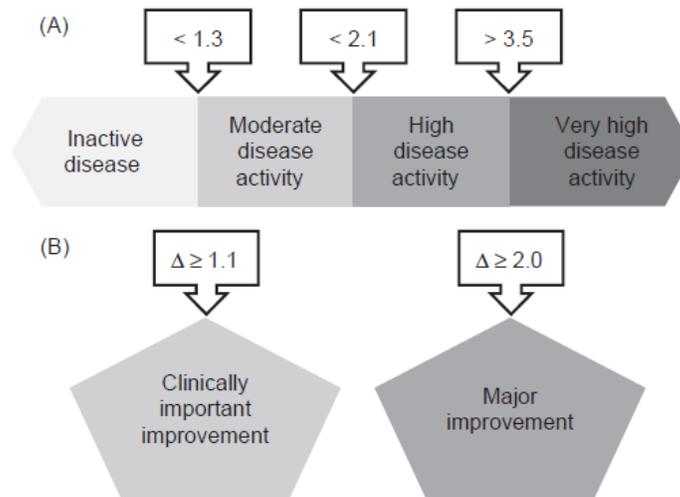
$$0.12 \times (\text{dolor lumbar}) + 0.06 \times (\text{Duracion de rigidez matutina}) + 0.11 \times (\text{Evaluacion Global del Paciente}) + 0.07 \times (\text{Periferico dolor/tumefacción}) + 0.58 \times \ln(\text{CRP}+1)$$

- ✓ ASDAS-VSG (version alternativa):

$$0.08 \times (\text{dolor lumbar}) + 0.07 \times (\text{Duracion de rigidez matutina}) + 0.11 \times (\text{Evaluacion Global del Paciente}) + 0.09 \times (\text{Periferico dolor/tumefacción}) + 0.29 \times \sqrt{\text{VSG}}$$

PCR es en mg/litro, VSG es en mm/h; el rango de otras de las variables es de 0 to 10; Ln representa el logaritmo natural; $\sqrt{\quad}$ representa raíz cuadrada.

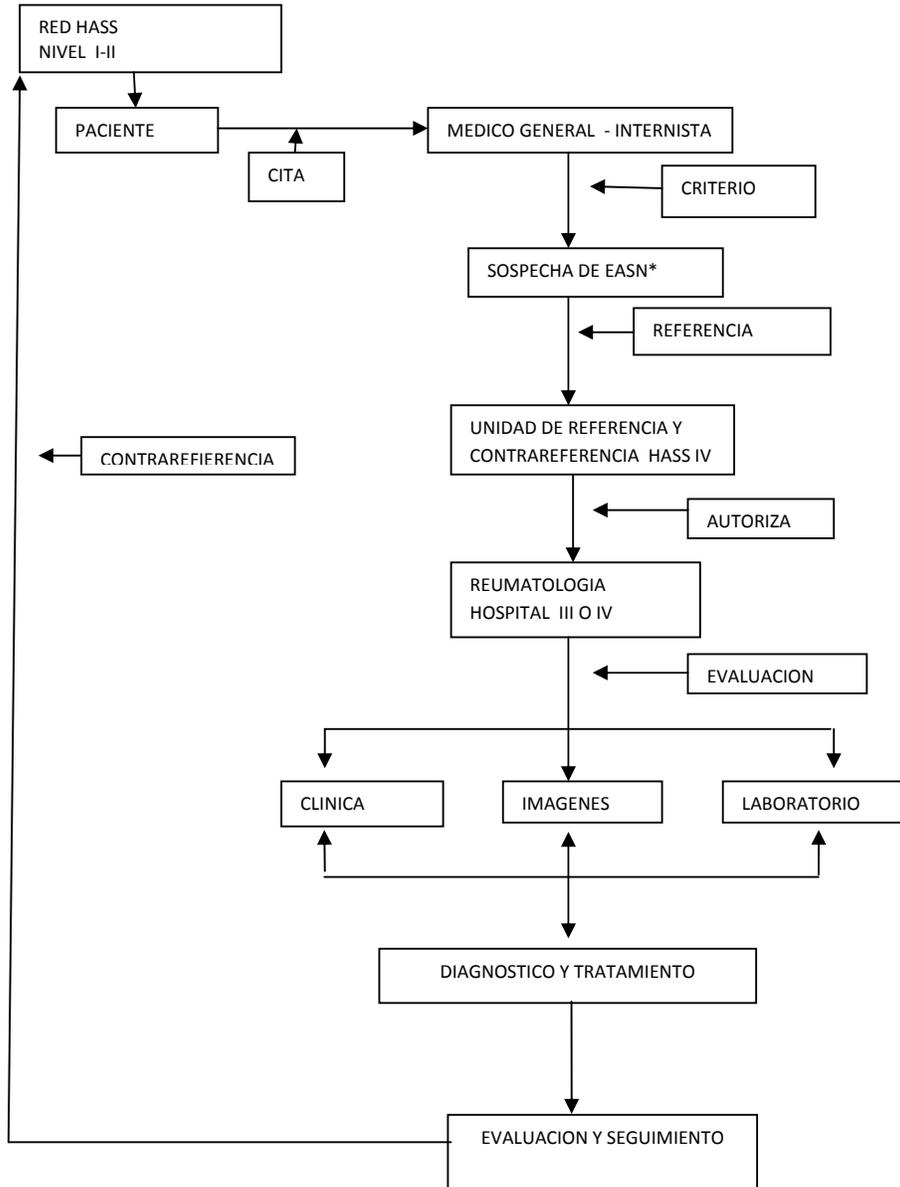
Puntos de Cortes seleccionados: (A) establece actividad de la enfermedad y (B) Resultados de mejoría de acuerdo con la Espondilitis Anquilosante Disease Activity Score (ASDAS). Cada mejoría más allá de la "mejoría mínima clínicamente importante" es una "mejoría clínicamente importante".



Pedro Machado, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defini ning cut-off values for disease activity states and improvement scores Ann Rheum Dis 2011 70: 47-53

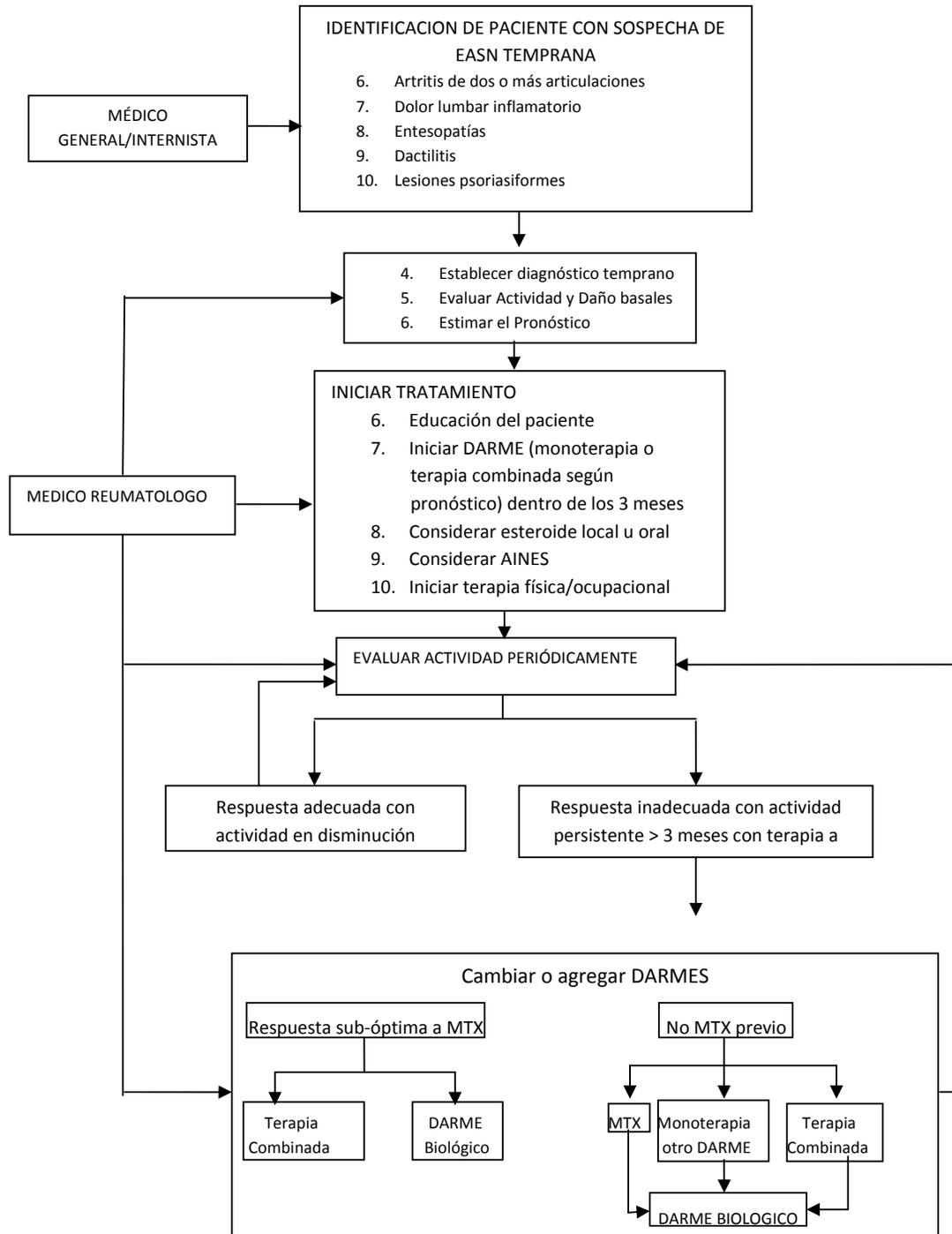
ANEXO 3

FLUJOGRAMA DEL PROCESO DE ATENCION Y ALGORITMOS DE LAS DESICIONES CLINICAS



ANEXO 4

MAPA GLOBAL TERAPEUTICO ESPONDILOARTROPATIA SERONEGATIVA



ANEXO 5

MAPA GLOBAL DE PROCESO DE CONSULTA EXTERNA

