

Universitat Autònoma de Barcelona



Facultat de Medicina

Departament de Medicina

Programa de doctorat en Medicina Interna

Tesis Doctoral

Cambios psicológicos en pacientes con espondiloartritis axial tratados con infliximab

Rosa M. Morlà Novell

Barcelona, 2015

Directores: Dr. Xavier Juanola Roura, Dr. César Díaz López y Dr.
Joan Miquel Nolla Solé

Dr. Xavier Juanola Roura, Dr. César Díaz López y Dr. Joan Miquel Nolla Solé,
como Directores de la Tesis Doctoral:

CERTIFICAN:

Que el trabajo “CAMBIOS PSICOLÓGICOS EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS AXIAL TRATADOS CON INFLIXIMAB” realizado por Rosa M. Morlà Novell ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universitat Autònoma de Barcelona.

Fdo: Dr. D. Xavier Juanola Roura
Director Tesis Doctoral

Fdo: Dr. D. César Díaz López
Director Tesis Doctoral

Fdo: Dr. D. Joan Miquel Nolla Solé
Director Tesis Doctoral

Barcelona, 1 de septiembre de 2015

A qui pateix una espondiloartritis,

Al meu pare, en record a ell,

AGRADECIMIENTOS

Als tres co-directors de la Tesi, pel seu temps i dedicació; junts han estat un “bon engranantge” amb el que treballar. Al Dr. Xavier Juanola, pel disseny de l’estudi i tota la seva ajuda en els continguts gràcies a la seva expertesa en espondiloartritis; al Dr César Díaz, per la seva col.laboració i les xerrades entranyables del què representa fer una tesi doctoral; al Dr. Joan Miquel Nolla, per l’enriquidora correcció del text, així com per les acertades indicacions que han estat clau pel desenvolupament del treball.

Als companys reumatòlegs dels hospitals participants, que han col.laborat de forma voluntària en la recollida de dades; ells són (per ordre alfabètic): l’Hèctor Corominas, la M.Victòria Hernández, la Mireia Moreno, la Vera Ortiz, la Patrícia Reyner, la Georgina Salvador, el Miquel Salas, l’Agustí Sellas, l’Elena Sirvent i el Vicenç Torrente.

A la Societat Catalana de Reumatologia, que a l’any 2007 va concedir la Beca de col.laboració de Centres al Projecte que ara es presenta com a Tesi Doctoral.

A la Dra. Cristina Masuet, metgessa especialista en Epidemiologia i Medicina Preventiva de l’Hospital Universitari de Bellvitge, qui m’ha ajudat a treballar l’anàlisi estadística i ha fet que em resultés entenedora.

A la Clara Pallarés, psicòloga clínica, qui m’ha assessorat en la comprensió i l’entrellat que comporta l’utilització de tests psicològics.

A la meva estimada família; a la meva mare per l’empenta que sempre m’ha transmés, al meu germà Jordi per la seva estimació i pel seu suport incondicional, junt a la meva cunyada Teresa; i molt especialment a les meves nebodes, la Teresa i la Judit, dues petites-grans dones de les que aprenc molt cada dia i que han estat el meu màxim estímul per a dur a terme aquesta Tesi. Al Dídac pels “arregaments” informàtics i al Marc pels musicals... També a l’Elvira i en Vicente, entre d’altres coses, per aquella primera subscripció al N Eng J Med.

A la resta de família i amistats, pels que he tingut menys temps en aquests mesos de redacció de la Tesi, us agraeixo que sempre hi sigueu.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADA: Adalimumab

AEII: Artritis relacionada con la enfermedad inflamatoria intestinal

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

APso: Artritis psoriásica

ARe: Artritis reactiva

ASAS: *Assessment of SpondyloArthritis International Society*

ASDAS: *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

AsQoL: *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*

AZA: Azatioprina

B: Basal

BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

BASFI: *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*

BASMI: *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*

BDI: Inventario de depresión de Beck

Cat: Categórico

COXIB: Inhibidor selectivo de la COX-2 (ciclooxigenasa-2)

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

CZP: Certolizumab pegol

Dec: Decatipo

DLI: Dolor lumbar inflamatorio

DSM-IV: Manual de diagnóstico y estadístico revisado de la Asociación Americana de Psiquiatría

E: Estado

EA: Espondilitis anquilosante

EGP: Evaluación global de la enfermedad percibida por el paciente

EGM: Evaluación global de la enfermedad percibida por el médico

EPN: Escala de puntuación numérica

ERAP: Aminopeptidasa del retículo endoplásmico

EsP: Espondiloartritis

EsP ax: Espondiloartritis axial

EsP ax nr: Espondiloartritis axial no radiológica

EsP Indif: Espondiloartritis indiferenciada

EsP Indif ax: Espondiloartritis indiferenciada axial

EsPJ: Espondiloartritis juvenil

ETN: Etanercept

EULAR: *European League Against Rheumatism*

EuroQol: *European Quality of Life measurement*

EVA: Escala visual analógica

FAME: Fármaco antirreumático modificador de la Enfermedad

GOL: Golimumab

GRESSER: Grupo Estudio de Espondiloartritis de la SER

HADS: *Hospital Anxiety Depression Scale*

HADA: subescala de HADS para ansiedad

HADD: subescala de HADS para depresión

HAM: Escala de depresión de Hamilton

HPA axis: eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal

HAQ-S: *Health Assessment Questionnaire-Spondylitis*

IDO: Indoleamina 2,3 dioxigenasa

IFX: Infliximab

IFX bs: Infliximab biosimilar

LEF: Leflunomida

LES: Lupus eritematoso sistémico

MTX: Metotrexato

NAT: Número de articulaciones tumefactas

OMERACT: *Outcome Measures In Rheumatology Clinical Trials*

PCR: Proteína C reactiva

hsPCR: Proteína C reactiva de alta sensibilidad

R: Rasgo

RM: Resonancia magnética

mSASSS: *Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score* modificado

Scl: Esclerodermia

SER: Sociedad Española de Reumatología

SF-36: *Short Form-36*

SNC: Sistema nervioso central

SSp: Síndrome de Sjögren primario

SSZ: Salazopirina

STAI o STAI-E/R: *State-Trait Inventory Anxiety* Estado / Rasgo

STAI-E: *State-Trait Inventory Anxiety-Estado*

STAI-R: *State-Trait Inventory Anxiety-Rasgo*

STIR: *Short Tau Inversion Recovery*

TAC: Tomografía axial computerizada

TNF α : Factor de necrosis tumoral α

VSG: Velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE GENERAL

I.- MOTIVACIÓN Y JUSTIFICACIÓN	21
II.- INTRODUCCIÓN.....	25
1. ESPONDILOARTRITIS. GENERALIDADES.....	27
1.1. Definición	29
1.2. Historia	30
1.3. Epidemiología	32
1.4. Etiopatogenia	33
1.5. Anatomía patológica	35
1.6. Manifestaciones clínicas	36
1.7. Signos físicos	39
1.8. Manifestaciones extraesqueléticas y complicaciones	39
1.9. Laboratorio	42
1.10. Radiología	43
1.11. Diagnóstico	44
1.12. Diagnóstico diferencial	50
1.13. Pronóstico	52
1.14. Medidas de desenlace e instrumentos de valoración	53
1.14.1. Dolor	54
1.14.2. Función física	54
1.14.3. Movilidad espinal	56
1.14.4. Rigidez espinal	58
1.14.5. Evaluación global de la actividad percibida por el enfermo	58
1.14.6. Artritis periférica y entesitis	58

1.14.7. Reacción de fase aguda	59
1.14.8. Fatiga	59
1.14.9. Actividad	60
1.14.10. Radiología	63
1.15. Calidad de vida	68
2. TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN LAS ESPONDILOARTRITIS	71
2.1. Tratamiento de las Espondiloartritis. Visión global	73
2.2. Tratamientos farmacológicos previos a la terapia biológica: AINE y FAME	74
2.3. Terapia biológica en las Espondiloartritis	77
2.3.1. Generalidades	77
2.3.2. Fármacos biológicos anti-TNF α indicados en el tratamiento de las Espondiloartritis	79
2.3.3. Indicación y objetivo del tratamiento con anti-TNF α en las Espondiloartritis	83
2.3.4 Manejo de la terapia biológica en las Espondiloartritis	86
2.4. Terapias futuras	89
2.4.1. Tratamientos biológicos no anti-TNF α	89
2.4.2. Moléculas pequeñas	91
3. TRASTORNOS PSICOLÓGICOS EN LAS ESPONDILARTRITIS.....	93
3.1. Dolor crónico y aspectos emocionales	95
3.2. Instrumentos de valoración del estado psicológico	98
3.2.1. Cuestionarios para estudio de depresión	99
3.2.1.1. <i>Center for Epidemiological Studies Depression Scale</i>	99
3.2.1.2. <i>Minnesota Multiphasic Personal Inventory</i>	99

3.2.1.3. <i>Arthritis Impact Measurement Scales</i>	100
3.2.1.4. Escala de depresión de Hamilton	100
3.2.1.5. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>	101
3.2.1.6. Inventario de depresión de Beck	103
3.2.1.7. <i>Inventory of Depressive Symptomatology y Quick Inventory of Depressive Symptomatology</i>	104
3.2.1.8. <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>	104
3.2.1.9. <i>Zung Self-rating Depression Scale</i>	104
3.2.2. Cuestionarios para estudio de ansiedad	105
3.2.2.1. <i>State-Trate Anxiety Inventory</i>	105
3.3. Trastornos psicológicos en enfermedades reumáticas	107
3.3.1. Artritis reumatoide	107
3.3.1.1. Depresión	108
3.3.1.2. Ansiedad	109
3.3.2. Otras enfermedades reumáticas	110
3.3.2.1. Lupus eritematoso sistémico	110
3.3.2.2. Síndrome de Sjögren	111
3.3.2.3. Fibromialgia	112
3.3.2.4. Vasculitis	112
3.3.2.5. Sarcoidosis	113
3.3.2.6. Esclerodermia	113
3.3.2.7. Artritis psoriásica	114
3.3.3. Espondiloartritis	115
3.3.3.1. Depresión y ansiedad	115
3.3.3.2. Otras alteraciones emocionales	118

III.- HIPÓTESIS.....	121
IV.- OBJETIVOS.....	125
V.- PACIENTES Y MÉTODOS.....	129
1. PACIENTES	131
1.1. Criterios de inclusión	133
1.2. Indicación de terapia biológica. Tratamiento con infliximab	133
1.3. Distribución de pacientes. Hospitales participantes	134
2. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	137
3. VARIABLES.....	143
3.1. Variables sociodemográficas	145
3.1.1. Edad	145
3.1.2. Género	145
3.1.3. Situación afectiva	145
3.1.4. Nivel de estudios	145
3.1.5. Actividad laboral	145
3.2. Variables clínicas	146
3.2.1. Edad de inicio de la enfermedad	146
3.2.2. Tiempo de evolución de la enfermedad	146
3.2.3. Formas de presentación de la enfermedad	146
3.2.4. Tipos de espondiloartritis	146
3.2.5. Dolor vertebral nocturno, total y EGP	146
3.2.6. Número de articulaciones tumefactas	147

3.3. Variables analíticas	148
3.3.1. VSG	148
3.3.2. PCR	148
3.3.3. HLA B27	148
3.4. Variables de actividad y función física	149
3.4.1. BASDAI	149
3.4.2. BASFI	150
3.5. Variables metrológicas	150
3.5.1. Prueba de Schöber modificada	150
3.5.2. Prueba de distancia <i>dedo-suelo</i>	151
3.6. Variables psicológicas	151
3.6.1. STAI	152
3.6.2. HADS	153
4. ANALISIS ESTADÍSTICO	155
VI.- RESULTADOS	159
1. ESTUDIO DESCRIPTIVO	161
1.1. Variables sociodemográficas	163
1.1.1. Edad	163
1.1.2. Género	163
1.1.3. Situación afectiva	163
1.1.4. Nivel de estudios	163
1.1.5. Actividad laboral	164

1.2. Variables clínicas	166
1.2.1. Edad media de inicio de la enfermedad	166
1.2.2. Tiempo de evolución de la enfermedad	166
1.2.3. Formas de presentación clínica de la enfermedad	166
1.2.4. Tipos de espondiloartritis	166
1.2.5. Dolor vertebral nocturno, total y EGP	166
1.2.6. Número de articulaciones tumefactas	167
1.3. Variables analíticas	167
1.3.1. VSG	167
1.3.2. PCR	167
1.3.3. HLA B27	168
1.4. Variables de actividad y función física	168
1.4.1. BASDAI	168
1.4.2. BASFI	168
1.5. Variables metrológicas	168
1.5.1. Prueba de Schöber modificada	168
1.5.2. Prueba de distancia <i>dedo-suelo</i>	169
1.6. Variables psicológicas	171
1.6.1. STAI	171
1.6.2. HADS	171
2. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS PSICOLÓGICAS ENTRE PACIENTES CON EA Y CON EsP INDIF AX.....	173
3. ESTUDIO PREVIO ESTADISTICO DE STAI-R.....	177

4. ESTUDIO BIVARIADO.....	181
5. SUBESTUDIO COMPARATIVO DE HADS.....	189
6. ESTUDIO MULTIVARIADO.....	193
VII.- DISCUSIÓN.....	197
VIII.- CONCLUSIONES.....	215
IX.- BIBLIOGRAFÍA.....	219
X.- ANEXOS	
XI.- APORTACIONES CIENTÍFICAS	

I.- MOTIVACIÓN PERSONAL y JUSTIFICACIÓN

Desde que cursé la especialización en Reumatología, el estudio de las espondiloartritis y fundamentalmente de la espondilitis anquilosante ha tenido para mí un especial interés. En las dos últimas décadas, la calidad y el número de publicaciones en este grupo de enfermedades han sido relevantes, circunstancia que ha acrecentado mi dedicación específica a este ámbito de la especialidad. En 2009 entré a formar parte del Grupo de Estudio de Espondiloartritis de la Sociedad Española de Reumatología (GRESSER) y como integrante de este grupo, he tenido la posibilidad de participar en sus proyectos, así como en otros promovidos por la *Societat Catalana de Reumatologia*.

Durante los años académicos 2011-2012 y 2014-2015, he realizado las dos partes de las que consta el “Máster de Espondiloartritis y enfermedades relacionadas” que organiza la Universidad Europea de Madrid en colaboración con la Sociedad Española de Reumatología (SER).

El tema sobre el que he realizado el Trabajo de Final de Máster ha seguido la misma línea de investigación en la que se enmarca la presente Tesis Doctoral, el de las manifestaciones emocionales en las espondiloartritis y su posible cambio tras la instauración de tratamiento biológico.

Las alteraciones psicológicas constituyen manifestaciones clínicas muy relevantes en los pacientes que sufren enfermedades crónicas, especialmente en las que como ocurre en las enfermedades reumáticas, provocan dolor y limitación funcional.

Mi práctica diaria, como reumatóloga clínica, ha tenido como área de especial dedicación, la atención a los pacientes afectos de espondiloartritis. Tras la

observación reiterada de los síntomas referidos por los pacientes, mi impresión es que se constata la presencia de trastornos que claramente pertenecen a la esfera psíquica y que este tipo de manifestaciones tienen una especial importancia para los enfermos.

En los últimos años, parece observarse un cierto incremento del interés acerca de este tema, evidenciándose un ligero aumento de publicaciones respecto a períodos previos. Sin embargo, continúa constatándose una alarmante escasez de trabajos originales, notoriamente inferior y que hacen referencia a otros aspectos clínicos de las espondiloartritis.

Por otra parte, cabe destacar que la terapia con fármacos biológicos se ha utilizado a lo largo de la última década con elevada efectividad y seguridad en el tratamiento de estas enfermedades. La eficacia de estos fármacos se ha demostrado en varios aspectos de éstas, desde las manifestaciones clínicas hasta la calidad de vida, pasando por la mejoría funcional que claramente experimentan los pacientes y que es posible medir mediante pruebas objetivas. Sin embargo, apenas existen publicaciones en las que se evalúe el impacto de estos tratamientos en las manifestaciones psicológicas de los pacientes.

El planteamiento del estudio que se presenta como Tesis Doctoral, se justifica por la suma de dos preocupaciones fundamentales. Por una parte, el interés por aumentar el conocimiento acerca de las repercusiones psicológicas de las espondiloartritis, tema poco estudiado y, sin embargo, de gran interés para quienes sufren la enfermedad; y, por otra, analizar el posible efecto de la terapia anti-TNF α en la dimensión emocional de los pacientes afectados de espondiloartritis.

II.-

INTRODUCCIÓN

1. ESPONDILOARTRITIS. GENERALIDADES

1.1. Definición

La espondilitis anquilosante (EA), término que proviene del griego *spondylos* (vértebra) y *ankylos* (rigidez) es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida que afecta fundamentalmente al esqueleto axial, especialmente a las articulaciones sacroilíacas; puede observarse compromiso de las articulaciones periféricas y algunos pacientes desarrollan manifestaciones extraarticulares.

Las principales alteraciones se producen en las zonas de inserción de los tendones y de los ligamentos en el hueso (entesis), en la membrana sinovial y en el cartílago articular.

La EA se incluye dentro de las Espondiloartritis (EsP), un grupo de enfermedades con un espectro clínico mayor que el que tradicionalmente se había considerado. En la actualidad, en el seno de las EsP además de la EA, se incluyen la espondiloartritis juvenil (EsPJ), la artritis reactiva (ARe), la artritis psoriásica (APso), la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (AEII), tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa (figura 1). En las EsP se afecta el esqueleto axial, especialmente las articulaciones sacroilíacas, si bien, tal como ocurre en la EA, puede observarse también compromiso de articulaciones periféricas (oligoartritis de predominio en extremidades inferiores,

entesopatía) y manifestaciones extraarticulares. Más allá de las manifestaciones clínicas comunes, las EsP comparten características inmunogenéticas, radiológicas y evolutivas.

1.2. Historia

La que se considera primera referencia histórica de la enfermedad aparece en la literatura médica en el año 1559 cuando Realdo Colombo realizó una descripción de dos esqueletos con características de EA en su obra *De Re Anatomica*¹. Aproximadamente un siglo más tarde, en 1691, el médico irlandés Bernard Connor publica un trabajo sobre un esqueleto que presenta una fusión de las vértebras, las costillas y los huesos del sacro e ílion². En años posteriores se realizan descripciones similares, pero hasta finales del siglo XIX no aparecen publicaciones acerca de las características clínicas de pacientes con EA. Los primeros trabajos se atribuyen a von Betcherew en Rusia³ y a Strumpell en Alemania⁴, pero poco después los médicos franceses Pierre Marie y Leri realizan una pormenorizada descripción anatomoclínica de la enfermedad⁵.

En los años 30 y 40 del pasado siglo se establecieron las bases para la consolidación de la enfermedad y se describieron las alteraciones radiológicas de las articulaciones sacroilíacas. En la década de los 50, cuando en Europa el concepto de EA estaba ya plenamente establecido, muchos autores americanos seguían considerando a esta enfermedad como una variante de la artritis reumatoide (AR) que denominaban “espondilitis reumatoide”⁶. La introducción de los primeros criterios diagnósticos y sobre todo el

descubrimiento de la íntima relación existente entre la EA y el antígeno de histocompatibilidad⁷ HLA B27 supusieron la definitiva consolidación de la enfermedad como entidad propia.

En 1961 se desarrollaron los primeros criterios de clasificación de la EA y en 1966 los criterios de New York, que se modificaron en 1984 y que son los que rigen actualmente como criterios diagnósticos de EA⁸. De acuerdo con estos criterios, un paciente puede ser diagnosticado como afecto de EA si presenta un criterio clínico más el criterio radiológico que incluye una sacroilitis bilateral grado II o unilateral grado III o IV. La aplicación de estos criterios ha permitido una unificación de la clasificación de esta enfermedad pero ha hecho que en muchos casos el diagnóstico se demore más de 7 o 8 años. Esto se debe a diversas causas, pero la principal es la aparición tardía de sacroilitis definida en la radiografía.

En los últimos años se ha definido el denominado grupo de las EsP. Los criterios de clasificación de Amor⁹ y del *European Spondyloarthritis Study Group* (ESSG)¹⁰ son los que permiten incluir a un paciente en este grupo. Algunos pacientes presentan signos clínicos característicos de EsP pero no pueden ser asignados a ninguna enfermedad específica del grupo; a éstos enfermos se les considera afectados de EsP indiferenciada (EsP Indif).

La generalización del uso de la resonancia magnética (RM) ha permitido una detección precoz de sacroilitis. Por otra parte, la evidencia de la eficacia de los fármacos biológicos en estadios tempranos de la enfermedad y por ello, la necesidad de identificar a estos pacientes en estadios más iniciales, han promovido el desarrollo de un nuevo sistema de criterios de clasificación que proporcionen herramientas que posibiliten la clasificación precoz.

A diferencia de los criterios de Amor y del ESSG que incluía en el mismo grupo a los pacientes que presentaban síntomas de predominio axial y periférico, los criterios ASAS (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study*) proponen separar en dos subgrupos a los pacientes con EsP, de acuerdo con la forma de presentación clínica (axial o periférica). Además, se introduce el término de espondiloartritis axial no radiológica (EsP ax nr) con el que se hace referencia a pacientes con clínica predominantemente axial en los que no se detecta, mediante radiología, daño estructural en las articulaciones sacroilíacas y que, por tanto, no pueden ser diagnosticados de EA con los criterios de New York modificados de 1984^{11,12,13,14,15}, como se explicará con más detalle en el apartado 1.11.

1.3. Epidemiología

La prevalencia de la EA y de las EsP, en general, varía según la zona geográfica, la etnia analizada y existe una estrecha relación con la prevalencia del HLA B27 en la población. Se considera que sólo entre un 1-8% de individuos HLA B27 positivos desarrollará la enfermedad. Dado que la frecuencia de este antígeno de histocompatibilidad en la población de raza blanca oscila entre un 4% y un 16% se estima que la prevalencia de EA se sitúa en 2-10 casos por mil habitantes y de un 1,9% en las EsP. En algunas tribus de indios americanos donde la prevalencia de HLA B27 es del 50%, la EA está presente hasta en el 5% de los varones¹⁶.

Con los trabajos iniciales se estimó que la incidencia de la EA era muy superior en hombres, con una relación de 10:1. En los estudios poblacionales posteriores se ha confirmado una mayor frecuencia en hombres pero con una

relación hombre/mujer que oscila entre 2,5 :1 y 5 :1¹⁷. Recientemente se han publicado estudios en los que la relación hombre-mujer sería similar, o incluso ligeramente superior la EsP ax precoz en mujeres¹⁸. Además, el género puede ser un elemento diferenciador para diferentes aspectos de la enfermedad¹⁹.

La EA suele comenzar alrededor de los 20 años; es raro observar un inicio antes de los 9 y después de los 40. Algunos autores indican que parece estar constatándose un aumento de la incidencia de la enfermedad en pacientes de edad avanzada. Se han sugerido diferencias en la forma de presentación de la EA en pacientes de edad avanzada respecto a los adultos jóvenes; la forma periférica o mixta parece ser más frecuente que la axial²⁰.

1.4. Etiopatogenia

Se desconoce la etiología y la patogenia de la EA. No obstante, existen evidencias claras acerca de la participación de factores genéticos y ambientales.

La estrecha asociación entre el HLA B27 y la enfermedad supone un dato definitivo sobre el componente genético en el desarrollo de la EA. En nuestro entorno, el 90-95% de los pacientes con EA son HLA B27 positivos; sin embargo, en otras razas esta asociación no es tan estrecha, por lo que se supone que sólo determinados subtipos de B27 están asociados a la enfermedad. No obstante, el hecho de que sólo una pequeña parte de individuos con HLA B27 desarrolle la enfermedad (cifra que aumenta hasta el 20% si hay un familiar afecto), junto a la escasa concordancia en la mitad de los gemelos monozigotos, parece indicar que otros factores, hasta ahora desconocidos deben también jugar un papel en la etiopatogenia del proceso²¹.

Todavía se desconoce el mecanismo de la asociación entre HLA B27 y la EA pero parece que está en relación a su estructura y su función. El agrupamiento de siete aminoácidos constantes en todos los subtipos de HLA B27 en la hendidura de unión al péptido (región $\alpha 1$ y $\alpha 2$) se considera que representa el elemento de susceptibilidad a la enfermedad, ya que su estructura permitiría a ciertos antígenos artritogénicos unirse a la molécula de HLA B27²².

En los últimos años, el reconocimiento de una serie de polimorfismos o repertorios peptídicos asociados a la EA (HLA B27*02, HLA B27*04 y HLA B27*07) ha sido un avance paralelo al de posibles teorías fisiopatogénicas²³. La primera de ellas relaciona la presencia de un péptido artritogénico con un mecanismo de mimetismo molecular. La segunda se basa en un mal plegamiento del HLA B27 o *misfolding*, que se vería al inicio del proceso inflamatorio. Por último, la tercera teoría se fundamenta en la inmunomodulación. La presencia de homodímeros de cadena pesada expresados en la superficie celular serían susceptibles a ser reconocidos por receptores leucocitarios²⁴.

Han resultado de gran interés en la última década, las investigaciones basadas en las aminopeptidasas del retículo endoplásmico (ERAP), enzimas cuya función es clave en el recorte de los productos proteosómicos, hasta tener un tamaño óptimo para la presentación de los péptidos en su unión al HLA clase I²⁵.

También los factores ambientales se han relacionado con el desarrollo de la EA, fundamentalmente algunos tipos de bacterias. En distintos estudios se ha detectado un aumento de *Klebsiella pneumoniae* en heces y una elevación del título de anticuerpos *anti-Klebsiella* en pacientes con EA activa²⁶. En estudios

posteriores²⁷ se ha relacionado la presencia de anticuerpos IgM frente a *Klebsiella pneumoniae*, indicativos de infección reciente, con la existencia de una EA periférica y la presencia de anticuerpos IgG indicativos de infección antigua con la EA axial. Se ha destacado también la analogía molecular existente entre una secuencia peptídica del B27 y la enzima nitrogenasa de la *Klebsiella pneumoniae*. Este hecho constituye el pilar de la teoría del mimetismo molecular, que asume que una respuesta inmune, dirigida inicialmente contra un antígeno bacteriano, al reaccionar de forma cruzada con el B27, provocaría una reacción de autoinmunidad contra el propio individuo.

Recientemente y en el contexto de esta teoría, se ha propuesto la presencia de virus humanos con secuencias que mimetizan los péptidos de unión al HLA B27. Mediante análisis bioinformático, se ha estudiado el proteoma viral y péptidos de unión al HLA B27, algunos con presencia en proteínas del cartílago y del hueso, artritogénicos, altamente similares a los virus de infecciones crónicas. Se sugiere que la presencia de estas secuencias de aminoácidos compartidas entre péptidos de HLA B27 y virus humanos pueden jugar un rol en la patogenia de la EA²⁸.

1.5. Anatomía Patológica

La entesitis, es decir la inflamación de las inserciones de los tendones, de los ligamentos, de la cápsula o de la fascia en el hueso, se considera el signo más característico de la EA y del resto de EsP. En estudios recientes se ha puesto de manifiesto que el fibrocartílago de la entesis constituye el principal foco de inflamación²⁹.

En relación a las articulaciones sacroilíacas, mediante estudios con biopsia realizados en pacientes y en controles se han podido conocer los cambios que de manera más precoz aparecen en esta localización y que corresponden a la presencia de sinovitis leve pero destructiva y a una degeneración mixoide de la médula ósea subcondral. Con posterioridad, se destruyen los tejidos articulares adyacentes y a continuación aparece la cicatrización ósea y la neoformación cartilaginosa. Finalmente, el cartílago original y el nuevo son reemplazados por hueso originándose la fusión de las articulaciones sacroilíacas³⁰.

En estudios histopatológicos se ha constatado que los infiltrados inflamatorios y la destrucción no están limitados a las entesis de los discos intervertebrales, sino que puede afectar a la totalidad del anillo fibroso³¹. La introducción de la resonancia magnética ha permitido establecer la localización primaria de la inflamación en las Esp. Inicialmente se observa una osteítis con edema de la médula ósea en la interfase cartílago/hueso que se correlaciona con la infiltración de células mononucleares³². Estas células, predominantemente linfocitos T, proceden de la médula ósea e invaden el cartílago. El antígeno al que se dirigen las células inflamatorias no se ha identificado aún pero se supone que es un derivado del cartílago.

La inflamación en la entesis como unidad histológica-anatómica-funcional a la que se llama también Complejo Organo-Enteso-Sinovial es el punto de partida u órgano diana en este modelo fisiopatogénico propuesto por McGonagle y Benjamin. La inflamación acaba por producir fibrosis, osificación y formación del hueso provocando así la presencia de entesofitos y la consiguiente anquilosis ósea^{33,34}.

En los últimos años, han sido varias las publicaciones para intentar conocer más sobre los procesos de inflamación y de posible reparación con neoformación ósea en la EA. Actualmente, la cuestión de saber si la inflamación (entesitis, osteftis y sinovitis) repercute en la progresión del daño estructural (anquilosis) no está todavía resuelta^{35,36}.

1.6. Manifestaciones clínicas

La EA suele iniciarse en la segunda década de la vida. En una serie³⁷ constituida por un número importante de enfermos, el 90% de los pacientes tienen entre 15 y 40 años en el momento del inicio de los síntomas; en el 4% la enfermedad comienza antes de los 15 años y en un 6% después de los 40. Se observan ciertas diferencias clínicas en relación a la edad de los pacientes, así los jóvenes presentan una superior frecuencia de alteraciones en la columna cervical y en las articulaciones periféricas, mientras que los mayores presentan sindesmofitos más frecuentemente. En la forma juvenil de la enfermedad, la afección de articulaciones periféricas y, fundamentalmente de las caderas puede ser muy importante³⁸.

Habitualmente la enfermedad tiene un inicio insidioso, lo que suele provocar una demora en el diagnóstico. El paciente suele referir un dolor profundo en las nalgas o en la región lumbar baja que se acompaña de marcada rigidez matutina; suele mejorar con el movimiento y reaparecer con el reposo. Es frecuente que los pacientes refieran empeoramiento del dolor durante la noche. El dolor vertebral constituye la forma de inicio más frecuente; se localiza en la mayor parte de los casos en la columna lumbar. De forma característica, el dolor aparece con el reposo, fundamentalmente de madrugada y despierta al

paciente. La actividad física, los cambios de postura en la cama o el hecho de levantarse pueden ser maneras de aliviar los síntomas.

El síndrome sacroilíaco es otra de las formas de presentación clásica de la EA. Aparece dolor en el cuadrante superointerno de la nalga, que en ocasiones se refiere por la cara posterior del muslo a modo de ciatalgia. Puede ser bilateral, y al igual que el dolor lumbar aparece con mayor frecuencia en reposo y de madrugada³⁹.

En la mayoría de los pacientes la enfermedad suele tener una evolución poco agresiva. En un 20% de los casos, sin embargo, evoluciona de forma grave y provoca un importante grado de discapacidad.

La afección de las articulaciones condroesternales, esternoclaviculares y manubrioesternal provoca dolor torácico; puede constituir una forma de inicio de la EA aunque es más frecuente que aparezca durante su evolución.

En estudios recientes⁴⁰ se ha puesto de manifiesto que la prevalencia de la afección de la pared torácica anterior en los pacientes con dolor lumbar inflamatorio es relativamente frecuente y que se asocia a sacroilitis radiológica, afección espinal torácica, entesitis y mayor gravedad de la enfermedad. La gammagrafía ósea es la prueba que resulta más sensible para diagnosticar esta manifestación de la enfermedad y la RM puede detectar la afección en fases iniciales.

El compromiso de las articulaciones periféricas, predominantemente de las extremidades inferiores, se observa en aproximadamente la mitad de los casos. La afección suele ser oligoarticular y puede constituir la forma de presentación de la enfermedad.

La afección de las caderas es frecuente, precoz y generalmente bilateral; suele asociarse a una mayor afección axial y constituye un factor de mal pronóstico⁴¹.

Otras articulaciones periféricas que se afectan con frecuencia son los hombros, las rodillas, los tobillos y los pies.

La dactilitis o “dedo en salchicha”, se define como una tumefacción difusa de un dedo (mano o pie). Se considera uno de los signos diferenciales propios de las EsP y, sobre todo, de la APso, aunque se puede encontrar en otras entidades clínicas como la sarcoidosis, la tuberculosis o las artritis microcristalinas. La apariencia de tumefacción en el dedo afecto de dactilitis se debe a la presencia de tenosinovitis de los flexores del dedo junto con edema de partes blandas peritendinosas. El examen físico basta para el diagnóstico. Actualmente no existen herramientas validadas para su correcta valoración⁴².

Finalmente, cabe destacar la importancia que pueden tener las entesitis en la clínica de la EA. Las talalgias, por tendinitis aquilea o por fascitis plantar son frecuentes y pueden en algunos casos provocar una marcada limitación funcional.

1.7. Signos físicos

El principal signo que aparece en la exploración física es la limitación de la movilidad lumbar con disminución de la extensión, de la flexión y de la lateralización. Suele observarse una restricción de la expansión torácica, así como dolor a la presión de las articulaciones sacroilíacas. Puede objetivarse inflamación de las articulaciones periféricas.

La expresividad clínica de la enfermedad es muy variable. Oscila entre una limitación leve de la movilidad hasta una anquilosis por fusión vertebral total. En

los casos graves de larga evolución suele producirse una progresiva desaparición de la lordosis fisiológica lumbar, un aumento de la cifosis dorsal, una flexión de las caderas y de las rodillas, y una inclinación del cuello y la cabeza hacia delante.

1.8. Manifestaciones extraesqueléticas y complicaciones

Con relativa frecuencia se observan manifestaciones constitucionales como fatiga, pérdida de peso y febrícula.

La uveítis anterior aguda o iridociclitis aparece en el 25-30% de los pacientes y constituye la manifestación extraesquelética más frecuente¹⁹. Clínicamente se manifiesta por un enrojecimiento ocular, dolor y fotofobia. Suele ser unilateral, episódica y remitir sin dejar secuelas entre las 4 y 8 semanas, siempre que se instaure de forma precoz un tratamiento adecuado. En aquellos casos en que se produce un retraso en el inicio de la terapéutica o cuando ésta es inadecuada pueden aparecer sinequias y si evoluciona, posteriormente glaucoma. La presencia de HLA B27 se halla en la mitad de los casos de uveítis anterior aguda y es más frecuente si hay antecedentes familiares de uveítis^{43,44}.

Clásicamente la afección pulmonar en la EA se ha considerado poco frecuente y que suele producirse en pacientes con una enfermedad de larga evolución. Sin embargo, en una revisión sistemática reciente se muestra que las alteraciones pulmonares en la Tomografía Axial Computerizada (TAC) pulmonar de alta resolución pueden llegar a un 61%⁴⁵. Característicamente, puede producirse una fibrosis en los lóbulos pulmonares superiores con

evolución hacia lesiones quísticas produciendo cavidades que pueden ser invadidas por *Aspergillus* con formación de micetomas, que clínicamente puede manifestarse por disnea, tos y hemoptisis⁴⁶. Los pacientes con EA suelen mantener un funcionalismo pulmonar correcto debido a la compensación que ejerce la musculatura diafragmática, aunque en algún estudio muestra la existencia de un patrón restrictivo asociado a la reducción de la caja torácica y de la movilidad espinal⁴⁷. La capacidad vital y la capacidad pulmonar total pueden estar discretamente reducidas por la limitación del movimiento de la capacidad torácica, mientras que el volumen residual y la capacidad residual funcional suelen estar aumentadas.

Las manifestaciones cardiovasculares incluyen aortitis ascendente, insuficiencia de la válvula aórtica, alteraciones de la conducción, pericarditis o cardiomegalia. Estas alteraciones suelen ser más frecuentes en los pacientes con artritis periférica⁴⁸. Como enfermedad reumática inflamatoria crónica, la EA se asocia a una aterosclerosis acelerada y secundariamente a un incremento del riesgo cardiovascular. En la actualidad, se está analizando el papel de las adipoquinas relacionadas con el síndrome metabólico que pueden asociarse a la EA como marcadores de enfermedad cardiovascular⁴⁹.

La afección neurológica puede ser consecuencia de fracturas en la columna cervical incluso en casos de traumatismos menores. Puede constatarse subluxación atloaxoidea, atlantooccipital o del axis en forma ascendente que provocan, en algunos casos, compresión de la médula espinal. La osificación del ligamento longitudinal posterior, las lesiones destructivas del disco intervertebral o la estenosis del canal raquídeo pueden también ser causa de compresión medular. La aparición de aracnoiditis en fases avanzadas de la

enfermedad puede dar lugar a un síndrome de la cola de caballo que se manifiesta en forma de dolor y disminución de la sensibilidad en el territorio del nervio lumbosacro; no es rara la aparición de manifestaciones intestinales, incontinencia urinaria, impotencia, disminución de la sensibilidad rectal y vesical y en ocasiones, abolición del reflejo aquileo⁵⁰.

La nefropatía por depósitos de IgA se ha descrito en pacientes con EA con cifras elevadas de esta inmunoglobulina. Hasta un 35% de los pacientes presentan hematuria y proteinuria microscópica, aunque su significado es incierto⁵¹.

La amiloidosis es una posible complicación de la EA, aunque se observa con menor frecuencia que en la AR. La aparición de proteinuria o de insuficiencia renal debe hacer sospechar la existencia de una amiloidosis renal. La amiloidosis es más frecuente en pacientes con enfermedad activa y evolucionada y con artritis periférica, persistente y erosiva y parece que la terapia con anti-TNF α (factor de necrosis tumoral- α) puede contribuir a reducir la proteinuria, ya que esta citoquina aumenta la producción de proteína amiloidótica⁵².

Los pacientes con EA presentan un aumento en la prevalencia de fracturas vertebrales⁵³ debido a la aparición de osteoporosis que puede ponerse de manifiesto en fases precoces de la enfermedad mediante estudios densitométricos⁵⁴.

La presencia de inflamación intestinal macro o microscópica en pacientes con EsP llega a cifrarse en un 20-70% de casos; puede presentarse en forma aguda o crónica, con agregados linfoides o distorsión de criptas, que puede evolucionar a una enfermedad de Crohn. En los últimos años, se han publicado

trabajos que intentan explicar la relación de la afectación articular y la intestinal. La teoría más aceptada sería que en individuos predispuestos, debido a estímulos externos e internos (alteraciones en el microbioma intestinal y estrés biomecánico local), se provocaría un aumento de permeabilidad intestinal local. Esta alteración comportaría una disregulación de la expresión citoquímica de IL-23, con diferenciación y activación de TH17 y de otras células de la inmunidad innata, desencadenándose el proceso inmune adaptativo y la enfermedad crónica autoinmune^{13,55}.

1.9. Laboratorio

No existe ninguna prueba analítica definitiva para el diagnóstico. En nuestro medio, el 90-95% de los pacientes son portadores del antígeno de histocompatibilidad HLA B27⁵⁶.

Durante los periodos activos de la enfermedad, los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) suelen estar aumentados, aunque en algunos estudios se ha constatado una escasa correlación entre los valores séricos y la actividad de la enfermedad⁵⁷. La determinación de PCR de alta sensibilidad (hsPCR) ha mostrado una correlación muy buena con el *Anklosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)*⁵⁸.

Recientemente, se ha demostrado que calprotectina y hsPCR son buenos biomarcadores séricos de actividad clínica con una elevada sensibilidad al cambio de tratamiento en EsP ax y EsP periférica⁵⁹.

En ocasiones, se observa la presencia de anemia normocítica, normocroma y una discreta elevación de las fosfatasas alcalinas, especialmente en las formas graves de la enfermedad; es frecuente también la elevación sérica de la IgA. En los casos de artritis periférica, el líquido sinovial tiene características inflamatorias.

1.10. Radiología

La evidencia de sacroilitis es el signo radiológico más importante y determinante para el diagnóstico aunque en ocasiones se precisa de una larga evolución de la enfermedad para que sea evidente. En fase iniciales, suele existir un borramiento de los límites articulares que provoca una falsa impresión de ensanchamiento articular. Posteriormente, se observa esclerosis y se hace evidente la presencia de erosiones articulares. En fases más tardías, aparecen puentes óseos que unen el hueso ilíaco y el sacro hasta que finalmente desaparece la solución de continuidad entre estos dos huesos.

En los extremos anteriores de los cuerpos vertebrales pueden aparecer lesiones erosivas en relación con la inflamación del anillo fibroso y con la osteítis; el intento de reparación de estas lesiones da lugar a una imagen de cuadratura de los cuerpos vertebrales característico de la enfermedad. En fases posteriores, la osificación gradual del anillo fibroso y el establecimiento de puentes óseos entre distintas vértebras o sindesmofitos puede dar lugar a una fusión completa de la columna vertebral denominada columna “en caña de bambú”. En ocasiones, las erosiones del anillo discal afectan la totalidad de la plataforma vertebral dando lugar a una imagen de discitis aséptica. Las articulaciones interapofisarias pueden afectarse y tienen una gran tendencia a

fusionarse entre sí, sobre todo en columna cervical, contribuyendo con ello a la disminución de la movilidad. En las inserciones, la presencia de entesitis puede provocar erosiones y esclerosis en el hueso subyacente.

1.11. Diagnóstico

El diagnóstico de la EA se basa en los datos clínicos y en la evidencia radiológica de sacroilitis. Actualmente siguen utilizándose los criterios diagnósticos de Nueva York modificados⁸ de 1984 que poseen una sensibilidad del 83% y una especificidad del 98%, pero que son poco útiles para el diagnóstico precoz. Son los siguientes:

- Criterios clínicos:

- Dolor lumbar de al menos 3 meses de duración que mejora con el ejercicio y no se alivia con el reposo.
- Limitación de la movilidad de la columna lumbar en los planos frontal y sagital.
- Limitación de la expansión torácica respecto a los valores normales para edad y sexo.

- Criterio radiológico:

- Sacroilitis bilateral grado II a IV o sacroilitis unilateral grado III a IV.

Los grados de sacroilitis son: a) Grado I: corticales mal definidas con imagen de pseudoensanchamiento; b) Grado II: esclerosis y focos de resorción ósea o erosiones; c) Grado III: fusión ósea parcial con la aparición de puentes óseos entre el hueso ilíaco y el sacro; d) Grado IV: fusión ósea completa.

Se considera el diagnóstico de EA si aparece sacroilitis unilateral grado III o IV, o bilateral grado II a IV junto con la presencia de cualquier criterio clínico.

En el año 1990, los criterios de Amor⁹ se publicaron para tratar de cubrir todo el espectro de enfermedades del grupo de EsP y para evitar las limitaciones del criterio obligado de la sacroilitis radiológica de los criterios de Nueva York de la EA; estos criterios lo incluyeron, pero sin que fuese de obligado cumplimiento. Son los siguientes, con las puntuaciones correspondientes para cada uno:

- Signos clínicos, historia clínica:

- Dolor lumbar/dorsal nocturno, rigidez matutina lumbar/dorsal o ambos: 1
- Oligoartritis asimétrica: 2
- Dolor difuso, no bien precisado, en regiones glúteas; dolor difuso en región glútea derecha o izquierda, alterno: 1 o 2
- Dactilitis: 2
- Talalgia u otra entesopatía: 2
- Iritis: 2
- Antecedente de uretritis no gonocócica/cervicitis, un mes antes de inicio de artritis: 1
- Antecedente de diarrea un mes antes del inicio de la artritis: 1
- Presencia o antecedente de psoriasis, balanitis, enteropatía crónica o todas ellas: 2

- Signos radiológicos:

- Sacroilitis (si bilateral grado 2 o superior, unilateral grado 3 o superior): 3

- Predisposición genética:

- HLA B27 positivo, antecedentes familiares de EA, síndrome de Reiter, psoriasis, uveítis o enteropatía: 2

- Respuesta al tratamiento

- Mejoría franca de los síntomas en 48 horas con el empleo de AINE, recaída rápida (48 horas) de las molestias con su interrupción, o ambos factores: 2

Se clasifica un paciente de EsP si la suma de los puntos de los 12 criterios es \geq 6 puntos.

En el año 1991, los criterios de clasificación de EsP¹⁰ descritos por el ESSG fueron los siguientes:

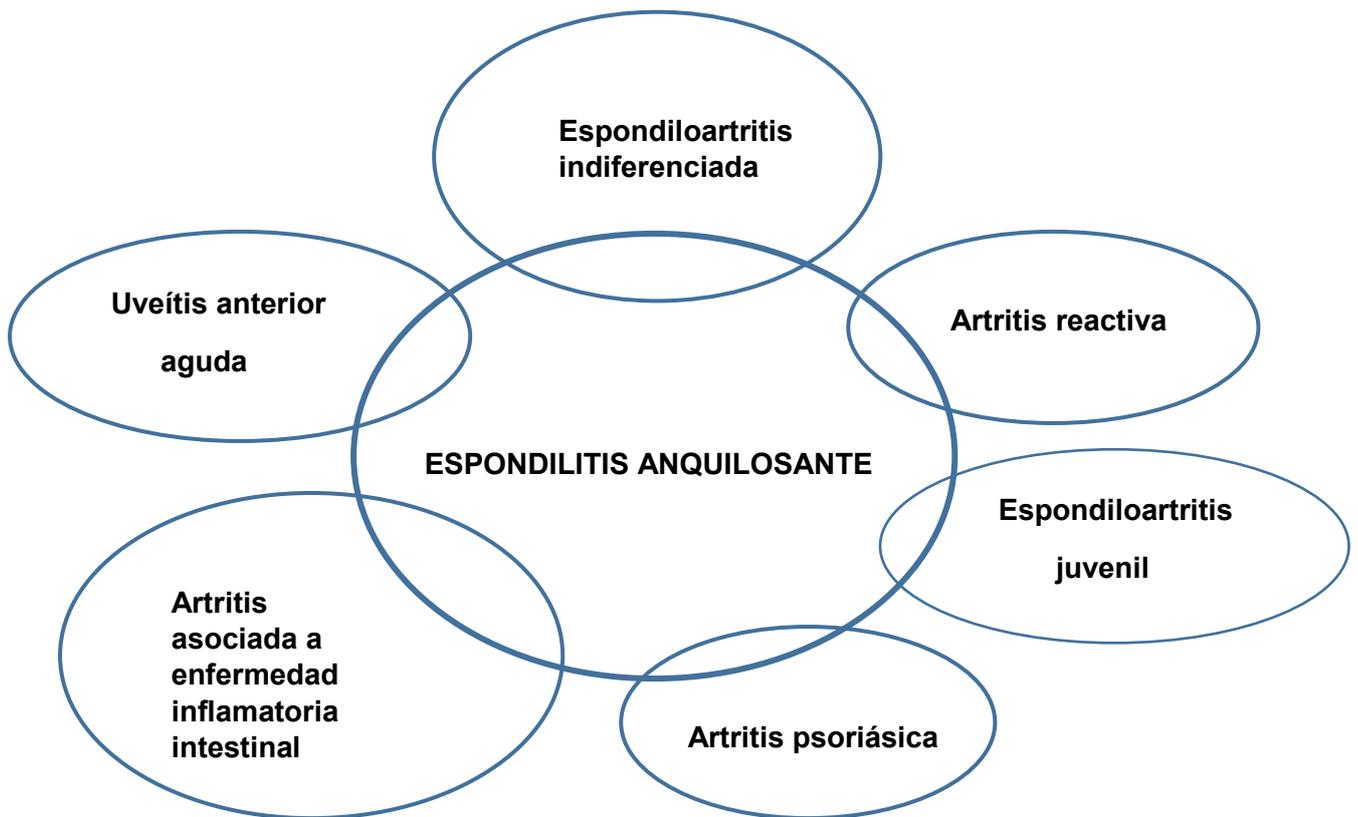
- Dolor de columna lumbar de tipo inflamatorio o sinovitis (sobre todo en miembros inferiores).

y uno o más de los siguientes elementos:

- Historia familiar positiva.
- Psoriasis.
- Enfermedad inflamatoria del intestino.
- Uretritis o cervicitis o diarreas agudas en el mes anterior al inicio de la artritis.
- Dolor en las regiones glúteas alternando entre el lado izquierdo y el derecho.
- Entesopatía.
- Sacroilitis.

Se clasifica un paciente en el grupo de EsP si se cumple el primer criterio y al menos uno de los elementos restantes. A los pacientes que no se puede asignar ninguna enfermedad específica del grupo, se les considera afectados de EsP Indif, como se ilustra en el gráfico representativo de la figura 1.

Figura 1. Representación del conjunto de enfermedades englobadas en el concepto de EsP, adaptada de ASAS slide-educational kit ([www: asas-group.org/education.php](http://www.asas-group.org/education.php))



En 2009 se publicaron los criterios ASAS para la clasificación de EsP^{12,13,60}, tal como se ha mencionado anteriormente, con la propuesta de dividir a los pacientes en dos subgrupos de acuerdo con la forma de presentación clínica:

- 1• EsP ax, que incluyen las formas de presentación axial tengan o no afectación radiográfica de sacroilíacas, que incluirían a la EA y las formas iniciales (EsP ax nr).

2• EsP periférica en los que se incluyen los pacientes con afectación articular periférica característica, entesitis o dactilitis y en la que se englobaría a la APso, la ARe y la AEII.

Para la consideración de radiografía positiva, se han utilizado los mismos criterios que para los criterios de EA de New York de 1984 o sea una sacroilitis bilateral grado II o unilateral grado III o IV.

Para la consideración de RM positiva en las imágenes se debe poner de manifiesto la existencia de edema óseo, en secuencia *short tau inversion recovery* (STIR), en áreas subcondrales o periarticulares de las articulaciones sacroiliacas¹¹. La presencia aislada de sinovitis, capsulitis, entesitis o lesiones estructurales sin edema óseo no constituye motivo suficiente para establecer el diagnóstico. La visualización de una única lesión requiere confirmación en dos o más cortes consecutivos; la visualización de varias lesiones en un corte no precisa de confirmación adicional.

Los criterios clínicos que se han definido para incluirse en la clasificación de EsP ax, son las siguientes:

- Dolor lumbar inflamatorio (DLI): cumplimiento como mínimo de 4 de las 5 siguientes características: inicio antes de los 40 años, mejoría con el ejercicio, dolor nocturno, inicio insidioso y no mejoría con el reposo⁶¹.
- Artritis: sinovitis, pasada o presente, diagnosticada por un médico.
- Historia Familiar: presencia en familiares de primer o segundo grado de alguna de las siguientes enfermedades: EA, psoriasis, uveítis aguda, ARe y enfermedad inflamatoria intestinal.

- Psoriasis: presencia o historia de psoriasis diagnosticada por un médico.
- Enfermedad inflamatoria intestinal: presencia o historia de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa diagnosticada por un médico.
- Dactilitis: presencia o historia de dactilitis diagnosticada por un médico.
- Entesitis (entesitis de talón): presencia o historia de dolor espontáneo o tumefacción a la exploración en el lugar de inserción del tendón de Aquiles o fascia plantar en calcáneo.
- Uveítis: presencia o historia de uveítis anterior diagnosticada por un oftalmólogo.
- Buena respuesta a antiinflamatorio no esteroideo (AINE): a las 24-48 horas, tras administrar una dosis máxima, el dolor lumbar desaparece o mejora mucho.
- HLA B27: resultado positivo según las técnicas de laboratorio estándares.
- PCR elevada: Proteína C reactiva por encima del valor normal en presencia de dolor lumbar, tras exclusión de otras causas que aumenten su concentración sérica.

Así pues, los pacientes que presentan historia de dolor lumbar crónico de más de 3 meses de evolución antes de los 45 años, es la circunstancia de partida y que debe acontecer en todos los casos para que se incluyan en estos criterios de clasificación. A partir de aquí, si el paciente presenta sacroilitis radiográfica o inflamación activa de las articulaciones sacroilíacas en la RM junto con un criterio o más clínico puede ser clasificado de EsP ax por criterios ASAS por el llamado “brazo de la imagen”; si el paciente presenta HLA B27 positivo junto con dos o más criterios clínicos, se clasifica de EsP ax por ASAS por el llamado “brazo clínico”.

Tras la clasificación de EsP ax, el paciente puede tener afectación radiográfica característica de articulación sacroilíaca y en este caso se podrá diagnosticar de EA. Para los casos en los que no existan datos de afectación radiográfica definitiva de articulaciones sacroilíacas, se ha definido el concepto de EsP ax

nr. Para los autores de los criterios ASAS, éstos no definen un nuevo grupo de pacientes con EsP sino que mejoran la clasificación de estos pacientes. Estos criterios tienen una sensibilidad del 82,9% y una especificidad del 84%^{12,13}, superiores en los dos casos a los criterios de clasificación establecidos con anterioridad^{9,10}.

1.12. Diagnóstico diferencial

La lumbalgia es una de las causas más frecuentes de consulta médica. Constituye el síntoma principal para establecer el diagnóstico de EA⁶².

El dolor lumbar puede ser de origen propiamente vertebral o bien ser consecuencia de una alteración neurológica, vascular, visceral o psicógena. Dentro de las causas de dolor lumbar de causa vertebral deben diferenciarse las de naturaleza mecánica y las de naturaleza inflamatoria. La lumbalgia mecánica mejora, característicamente, con el reposo y empeora con el ejercicio. Entre las lumbalgias mecánicas destacan las de causa degenerativa (artrosis intervertebral, artrosis interapofisarias), estructural (cifoescoliosis dorsolumbar, hernia discal) y traumática (fractura vertebral o sacra). En el grupo de las lumbalgias inflamatorias se incluyen, además de las EsP, las infecciones (piógena, brucelar o tuberculosa) y las neoplasias tanto benignas (osteoma osteoide) como malignas (mieloma y metástasis, entre otras).

La afección sacroilíaca bilateral no debe considerarse sinónimo de EA si no se acompaña de síntomas característicos. Existen varios procesos que pueden provocar cambios en las articulaciones sacroilíacas y que deberán considerarse con atención. Especialmente deberá diferenciarse la sacroilitis de

la osteítis condensante del ilíaco, más frecuente en mujeres multíparas y que puede no causar síntomas.

La presencia de sindesmofitos en el estudio radiológico tiene también un gran valor en el diagnóstico diferencial. En ocasiones resulta difícil establecer una diferenciación con osteofitos degenerativos o con las calcificaciones del ligamento vertebral anterior, signo radiológico característico de la hiperostosis anquilosante vertebral.

En algunos pacientes la afección articular periférica predomina sobre la afección axial y en estos casos el diagnóstico diferencial puede ser más complejo. La diferenciación con la AR es relativamente fácil en base a la distribución articular, a las erosiones radiológicas, a la positividad del factor reumatoide, a la presencia de nódulos reumatoides y a la afección multisistémica que pueden presentar estos pacientes. Algunas formas evolutivas de artropatía microcristalina (gota o condrocalcinosis) pueden en ocasiones presentarse de forma similar a las EsP con afección periférica. La historia clínica, el estudio del líquido articular y los hallazgos radiológicos permitirán establecer un diagnóstico correcto.

El diagnóstico diferencial entre la EA y otras enfermedades del grupo de las EsP puede resultar especialmente difícil, ya que tienen un patrón de distribución articular similar (oligoartritis de predominio en extremidades inferiores, entesopatía y afección uni o bilateral de sacroilíacas). La constatación de la existencia de elementos diferenciales (enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea, uretritis, y psoriasis entre otros) será de gran utilidad para establecer el diagnóstico definitivo.

1.13. Pronóstico

Establecer con precocidad un pronóstico repercute positivamente sobre el paciente al permitirle una mejor adaptación a los cambios sociales, económicos, laborales y emocionales. Además, posibilitará que el médico elija con mayores garantías la estrategia terapéutica teniendo en cuenta el riesgo-beneficio de cada uno de los fármacos.

La EA es una enfermedad crónica, heterogénea y sin un patrón predecible de progresión. Datos procedentes de un estudio prospectivo realizado con pacientes afectos de una EA de reciente instauración, parecen indicar que en los primeros diez años de la enfermedad se establece el patrón predictivo de la evolución futura⁶³. Entre los factores que ayudan a establecer el pronóstico de la enfermedad se encuentran la afección de caderas, el género, la VSG, la respuesta a los AINE⁶⁴, la presencia del antígeno de histocompatibilidad HLA B27³⁷, la asociación con uveítis⁶⁵ y el nivel educativo⁶⁶.

En los últimos años, se han realizado estudios para tratar de mejorar la habilidad en el pronóstico de los pacientes con EA y para tratar de identificar características demográficas, clínicas e inmunogenéticas asociadas a la severidad radiológica en cohortes de pacientes. Se ha demostrado que en pacientes masculinos con DLI precoz, la concurrencia de inflamación activa y lesiones estructurales en articulaciones sacroilíacas en RM constituye un riesgo significativo de aparición de sacroilitis radiológica⁶⁷.

Los datos obtenidos del estudio de 635 pacientes afectos de EA incluidos en dos ensayos clínicos con IFX indica que la combinación de factores pronósticos conocidos como edad, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI),

entesitis, PCR y HLA B27 permite predecir adecuadamente el tratamiento con anti-TNF α ⁶⁸.

1.14. Medidas de desenlace clínico e instrumentos de valoración

El grupo ASAS junto con la Liga Europea de Reumatología o *European League Against Rheumatism* (EULAR) y el Organismo “*The Outcome Measures In Rheumatology Clinical Trials* (OMERACT)” han trabajado de forma conjunta con el objetivo global de conseguir valorar mejor el estado de la enfermedad, facilitando el diagnóstico precoz, desarrollando y validando instrumentos de valoración y analizando las modalidades de tratamiento^{69,70}. Se han consensuado los dominios de evaluación de la enfermedad con sus correspondientes medidas de desenlace: a) dolor, b) función física, c) movilidad de la columna, d) rigidez espinal, e) evaluación global de la actividad de la enfermedad percibida por el paciente, f) presencia de artritis o entesitis periférica, g) reacción de fase aguda, h) fatiga i) actividad y j) estudio radiológico.

1.14.1. Dolor

El dolor vertebral de naturaleza inflamatoria se considera una manifestación de actividad de la enfermedad. Clásicamente, para la valoración del dolor, se ha recomendado la utilización de la Escala Visual Analógica (EVA), con puntuaciones de 0 a 100, dónde 0 significa “no dolor” y 100 el “máximo dolor imaginable”. Existen escalas que hacen referencia específicamente al dolor

nocturno experimentado por el paciente en la última semana y otras al dolor de día y de noche percibido en la última semana.

Sin embargo, se ha demostrado que algunas modificaciones de la EVA clásica con línea continua, como la utilización de una escala con descriptores numéricos o escala de puntuación numérica (EPN), poseen igual validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio, además de que pueden mejorar su reproducibilidad en personas con bajos niveles de estudios⁷¹. Su utilización está aprobada y recomendada por el grupo ASAS en la valoración del dolor, en los mismos casos que la EVA, y también para el resto de cuestionarios que se recomiendan para el uso en medidas de desenlace, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) y BASFI^{70,72}. La valoración de puntuación en escala EPN se realiza en valores de 0 a 10 colocados en recuadros que el paciente debe marcar con una cruz, con la equivalencia de 0 a la valoración de 0 en escala EVA (“no dolor”) y la de 10 a la de 100 en EVA (“máximo dolor imaginable”).

1.14.2. Función física

La función física incluye aspectos relacionadas con la movilidad y la capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria y es un área fundamental de la calidad de vida. El instrumento recomendado por ASAS es el BASFI⁷³. El BASFI es un cuestionario autoadministrado que se desarrolló originalmente en lengua inglesa. Consta de un total de diez preguntas, de las que ocho están relacionadas con la capacidad funcional de diferentes regiones anatómicas y las otras dos, con la capacidad para realizar actividades cotidianas. Cada pregunta se contesta sobre una EPN de 0 a 10 en cuyo extremo izquierdo

representa la ausencia de dificultad para realizar la actividad ("fácil"), mientras que el otro extremo representa la máxima dificultad ("imposible"). El enfermo debe realizar una cruz en uno de puntos de la EPN, que crea que mejor refleja su situación en el momento de responder.

Para puntuar el cuestionario, la puntuación global es el promedio de las puntuaciones de cada una de las diez preguntas.

Se ha demostrado que el BASFI presenta excelentes propiedades en cuanto a validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio. Es viable su aplicación en la práctica clínica diaria, ya que resulta de fácil comprensión por los pacientes y el tiempo empleado en responderlo se sitúa en torno al minuto y medio en la versión original.

Ha sido adaptado a otros idiomas, como el alemán, el finlandés, el sueco y el español⁷⁴. La versión validada en nuestro país presenta propiedades similares a las de la versión original.

El BASFI presenta una capacidad discriminativa y una sensibilidad al cambio ligeramente superiores a otro índice de funcionalidad, el Índice Funcional de Dougados⁷⁵ y la comprensión por parte del paciente, medida por el porcentaje de preguntas sin contestar, también parece ser mejor.

Puede afirmarse que el BASFI es, en la actualidad, el instrumento fundamental de evaluación de la capacidad funcional en la EA.

1.14.3. Movilidad espinal

Las medidas disponibles para evaluar la movilidad espinal⁷⁶ y concretamente las que publicó el grupo ASAS en sus últimas recomendaciones⁷⁰ son las siguientes: a) la distancia *occipucio-pared*, b) la rotación cervical, c) la

expansión torácica. d) la prueba de Schöber modificada, e) la flexión lateral espinal y f) el *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI).

La distancia *occipucio-pared* se mide estando el paciente de pie con las nalgas tocando la pared, las rodillas rectas y la cabeza lo más hacia atrás posible para tocar la pared. Se reporta la mejor de dos valoraciones y se expresa en cm.

La rotación cervical se realiza con el paciente sentado en una silla, con las manos en las rodillas. Se coloca un goniómetro en la parte de arriba de la cabeza, alineado con la nariz. Se pide al paciente que realice una rotación máxima del cuello a la izquierda, seguida del goniómetro y que vuelva a la posición inicial. Se realiza la maniobra dos veces y se recoge el ángulo en grados entre las dos posiciones. Después, se realiza la misma maniobra con la rotación a la derecha.

La expansión torácica se mide por la diferencia en el momento de la inspiración y la espiración máxima a nivel del cuarto espacio intercostal. Se realizan tres mediciones consecutivas y se registra finalmente la mejor de ellas, en cm.

La prueba de Schöber modificada que evalúa la flexión lumbar, se realiza estableciendo dos marcas, una en una línea imaginaria que conectara la parte superior de las dos espinas ilíacas superiores (al lado de los hoyuelos de Venus) y otra 10 cm por encima. Se pide, a continuación, al paciente que se doble hacia delante lo más posible manteniendo las rodillas rectas. Se realiza una nueva medición de la distancia entre las dos marcas y se registra la diferencia de la separación entre ellas que había en relación al principio, anotándose el mejor de dos registros, en cm.

La prueba de flexión lateral espinal se realiza con el paciente de espaldas a la pared, con los talones pegados a ella y son doblar las rodillas. Se realiza una

primera marca en el muslo y una segunda marca con lateralización del paciente en esta posición. Se valora la diferencia entre las dos marcas, recogándose la mejor de dos mediciones.

La prueba de distancia *dedo-suelo*, aunque no está incluida en las últimas recomendaciones ASAS, es una prueba sencilla y de utilidad en la práctica diaria. El paciente debe realizar una flexión anterior máxima del tronco intentando tocar el suelo con la punta de los dedos, manteniendo las rodillas extendidas. El resultado es la distancia, en cm, entre la punta del dedo medio y el suelo, anotándose el mejor de dos intentos.

Estas medidas simples son, sin embargo, poco sensibles al cambio y los tratamientos disponibles para la EA, suelen tener poco efecto sobre ellas. Además de la medición con estos índices simples, existen varias medidas compuestas de éstos, el más utilizado y, además, recomendado por el grupo ASAS es el BASMI. En el BASMI se incluyen cinco medidas de movilidad espinal: flexión lateral, distancia *trago-pared*, rotación cervical, prueba de Schöber modificada y distancia intermaleolar. La última versión realizada es el BASMI lineal⁷⁷ que presenta una sensibilidad al cambio y una factibilidad superior al BASMI inicial, que es de 3 puntos.

Se conoce que factores como el género, la edad y la altura pueden influir en el resultado de las evaluaciones metrológicas. Recientemente, en el estudio Mobility⁷⁸, se han establecido intervalos de referencia en percentiles para las medidas de movilidad espinal y así, determinar niveles de *cut-off* de “normalidad” con respecto “anormalidad”.

1.14.4. Rigidez espinal

La rigidez matutina espinal es una manifestación característica de la EA, que también se relaciona con la actividad de la enfermedad. Se había establecido que podía medirse, como se indicó inicialmente en OMERACT, en base a la duración de la rigidez matutina espinal (máximo de 120 minutos); pero en la actualidad se da preferencia a la evaluación a partir del promedio de las puntuaciones de las dos últimas preguntas del BASDAI.

1.14.5. Evaluación global de la actividad percibida por el enfermo

Se recomienda la utilización de una EVA o preferiblemente de una EPN para conocer la situación global del paciente en la última semana o evaluación global por el paciente (EGP). La pregunta indirecta que se plantea al paciente es: “Considerando todos los aspectos y maneras en los que le afecta su espondilitis marque una X el recuadro que indica como se encuentra durante la última semana”. En el extremo izquierdo de la línea aparecía la frase “muy bien” (puntuación 0) y en el extremo opuesto “muy mal” (puntuación 10).

1.14.6. Artritis periférica y entesitis

Para la valoración de la afección articular periférica se recomienda la evaluación del número de articulaciones tumefactas (NAT) basado en un recuento de 44 articulaciones que incluye esternoclaviculares, acromioclaviculares, hombros, codos, muñecas, rodillas, tobillos, 10 metacarpofalángicas, 10 interfalángicas proximales y 10 metatarsfalángicas.

Para la valoración de la afección de las entesis se han desarrollado diversos índices. El índice de Mander⁷⁹ es complejo y poco factible ya que valora

diferentes grados de dolor a la palpación en 66 regiones anatómicas. En el índice *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* (MASES)⁸⁰, el recomendado por el grupo ASAS, sólo se valoran 13 regiones y se suprime los diferentes grados de intensidad del dolor a la palpación, por lo que su factibilidad mejora considerablemente. Presenta buena correlación con el índice de Mander y ambos instrumentos tienen una similar correlación con el BASDAI, que en la cuarta cuestión hace referencia a síntomas correspondientes a entesitis. El MASES podría considerarse una buena alternativa para la valoración de las entesis.

1.14.7. Reacción de fase aguda

Tanto la VSG como la PCR parecen tener una utilidad similar en la valoración de la reacción de fase aguda y las dos cumplen parcialmente con las características de ser medidas verdaderas (válidas) y con capacidad discriminativa (fiables y sensibles al cambio). Ambas se relacionan en algunos pacientes con la actividad y con la gravedad de la enfermedad⁵⁷ Son herramientas útiles en la práctica clínica diaria y recomendables en estudios a largo plazo.

1.14.8. Fatiga

La fatiga es un síntoma muy frecuente en la EA, al que los pacientes conceden gran importancia^{81,82}. El método más habitual de medición se realiza con la primera pregunta del índice de actividad del BASDAI. Se utiliza una EVA de 0 a 100 mm o una EPN de 0 a 10 dónde 0 se identifica con ninguna sensación de fatiga y 100 o 10, con la máxima. Otra posibilidad es la aplicación de un

cuestionario específico como el Inventario Multidimensional de Fatiga (IMF)⁸³, el cual consta de cinco subdominios que incluyen fatiga general, física, mental, reducción de la actividad y disminución de la motivación.

1.14.9. Actividad

La actividad de la EA se considera que incluye diversos dominios definidos por ASAS que serían dolor, reactantes de fase aguda, rigidez matutina espinal y, en las formas periféricas, NAT y entesitis.

El BASDAI⁸⁴ es un cuestionario autoadministrado que se desarrolló para medir la actividad de la EA. Consta de seis preguntas que se refieren a diferentes dominios relacionados con la actividad de la enfermedad que incluyen fatiga, dolor en esqueleto axial, dolor e inflamación en articulaciones periféricas, malestar en regiones dolorosas al tacto o a la presión y rigidez matutina a la que se refieren dos preguntas, una acerca de su intensidad y la otra sobre su duración. Las cinco primeras preguntas se pueden responder sobre EVA de 0 a 100 mm o sobre EPN, de 0 a 10 puntos a cada cuestión según su situación durante la última semana, siendo 0=nada o 10=muy severa. La pregunta número 6 hace referencia a la duración de la rigidez matutina en horas; se contesta en EPN con los valores de 0 que corresponden a 0 horas, valores de 5 que corresponden a 1 hora y el valor de 10 que corresponde a 2 o más horas. El BASDAI global es el promedio de las puntuaciones de las cuatro primeras preguntas con la media resultante de la suma de cuestiones número 5 y 6, con valor final que puede estar entre 0 (no actividad) y 10 (máxima actividad).

El BASDAI ha demostrado ser un instrumento válido, fiable, sensible al cambio y viable tanto en estudios como en la práctica clínica diaria. El cuestionario no

ha estado exento de críticas por su naturaleza subjetiva ya que proporciona únicamente la valoración desde la perspectiva del paciente sin incorporar la valoración del médico ni tampoco datos de laboratorio, a diferencia de los índices de actividad aplicados en otras enfermedades reumáticas como la AR o el lupus eritematoso sistémico. Sin embargo cabe destacar que otros instrumentos empleados para medir desenlace, no sólo de la EA sino también de otras enfermedades reumáticas son, al igual que el BASDAI, cuestionarios autoadministrados que incorporan únicamente la perspectiva del paciente y han demostrado poseer todas las características del filtro OMERACT. El BASDAI además ha demostrado validez de contenido y la suma de sus componentes refleja adecuadamente la actividad de la EA⁸⁵. La determinación de los valores de laboratorio (VSG y PCR), que deben realizarse, constituyen un complemento del BASDAI en la evaluación que hace el médico de la actividad de la enfermedad.

El BASDAI se ha convertido en el instrumento más utilizado para medir la actividad de la EA y parece existir consenso en que con una puntuación superior a 40 sobre 100 en EVA o de 4 sobre 10 en EPN se podría considerar que la enfermedad está en fase de actividad. La puntuación en el BASDAI se considera también un criterio de consenso para la utilización y valoración de respuesta del tratamiento con agentes biológicos^{86,87}. Se ha traducido y adaptado a otros idiomas, incluyendo alemán, sueco, francés y español⁸⁸.

En el año 2009, el grupo ASAS desarrolló una medida integradora de actividad para la EsP ax, denominada ASDAS. Se trata de un índice compuesto basado en una fórmula en el que se incluyen 3 de las preguntas de BASDAI (preguntas

2, 3 y 6), la valoración global de enfermedad por parte del paciente y valores de la VSG o la PCR, tal como se indica en la siguiente fórmula⁸⁹.

$$\text{ASDAS para PCR} = 0,121 \times \text{Dolor espalda} + 0,058 \times \text{Duración de la rigidez matutina} + 0,110 \times \text{Evaluación Global del Paciente} + 0,073 \times \text{Dolor/Inflamación periférica} + 0,579 \times \text{Ln (PCR+1)}$$

Existe otra fórmula desarrollada que incluye VSG (ASDAS-VSG) en vez de PCR (ASDAS-PCR) como reactante de fase aguda, que es de menor utilidad.

Los puntos de corte establecidos para este índice son los siguientes: a) ausencia de actividad, de 0 a 1,3, b) actividad moderada, de >1,3 a 2,1, c) actividad alta, de >2,1 a 3,5 y d) actividad muy alta >3,5. Además, se establecen los grados de mejoría según la variación de la puntuación. Así, se considera una mejoría clínicamente significativa una disminución superior a 1,1 puntos y una mejoría grande si la disminución es superior a 2,1 puntos⁹⁰.

En la literatura reciente, se encuentra algún trabajo que compara los dos índices de actividad, ASDAS y BASDAI, en pacientes con EA con la finalidad de valorar su uso en la indicación de terapia biológica⁹¹.

1.14.10. Radiología

La radiología convencional sigue siendo una importante herramienta en el estudio de la EA y las Esp, en general. A diferencia de la RM, permite detectar

los cambios crónicos y ser superior en la detección de nueva formación ósea como son los sindesmofitos y la anquilosis. Las alteraciones radiológicas reflejan la historia de la enfermedad y permiten evaluar la extensión del daño estructural en base a diversos métodos validados.

En relación a las articulaciones sacroilíacas, el método de valoración más utilizado corresponde al incluido en los criterios de New York para la clasificación de la EA⁸. Por lo general, las lesiones suelen ser más evidentes en el tercio inferior de la articulación sacroilíaca y predominan en el lado del hueso ilíaco.

EL grupo ASAS recomienda la realización de radiografías de pelvis para permitir valorar también las caderas, que con frecuencia están afectadas en EsP.

Para la valoración de las radiografías de columna cervical, lumbar y caderas existen tres métodos validados, el *Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score* (SASSS)⁹², su forma modificada o m-SASSS y el *Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index* (BASRI)⁹³. El SASSS cuantifica el daño de la columna en proyección lateral valorando el margen anterior y posterior de las plataformas superior e inferior de cada uno de los cuerpos vertebrales de la columna lumbar, desde la plataforma inferior de D12 a la plataforma superior de S1. En total se valoran 24 localizaciones y la puntuación que se otorga a cada lesión va de 0 a 3 con una puntuación global máxima de 72. Este método presenta una moderada variabilidad intra e interobservador. Sus limitaciones radican fundamentalmente en la valoración de los bordes posteriores y en la no inclusión de la columna cervical. Por ello se definió el mSASSS, basado en el análisis de las esquinas vertebrales anteriores del segmento lumbar (desde

plataforma inferior de D12 hasta esquina superior de S1) y del segmento cervical (desde plataforma inferior de C2 hasta esquina superior de D1) por lo que también se incluyen 24 localizaciones. Las lesiones radiológicas se puntúan de igual manera que el SASSS original y la puntuación puede oscilar también entre 0 y 72. La mayor parte de las publicaciones actuales relacionadas con el tratamiento utilizan esta puntuación. El método preferido por el grupo ASAS⁷⁰ para la valoración de los cambios crónicos de la columna en estudios clínicos es el m-SASSS⁹⁴.

El BASRI fue descrito en columna vertebral (BASRI-s) y posteriormente se sumó la cuantificación del daño en caderas (BASRI-h) para constituir el BASRI total (BASRI-t). La cuantificación se realiza sobre la columna cervical en proyección lateral, la columna lumbar en antero-posterior y lateral, y las caderas en proyección anteroposterior. El intervalo de puntuación de la suma de columna, cadera y articulaciones sacroilíacas es de 2 a 16. La puntuación menor es 2 ya que es el mínimo daño radiológico observado en sacroilíacas para clasificar la enfermedad. Este método es rápido, sencillo de desarrollar, reproducible y con una buena variabilidad intra e interobservador; la sensibilidad al cambio se sitúa alrededor de los 2 años. Se considera una herramienta adecuada para el seguimiento de la enfermedad en la práctica clínica habitual.

La gammagrafía ósea se ha utilizado durante décadas para la detección de actividad inflamatoria en pacientes con EsP, pero su baja sensibilidad y especificidad han dado lugar a que se haya visto reemplazada por la RM⁹⁵.

En las últimas dos décadas, la introducción de la RM en el estudio de las EsP ha supuesto un gran avance. Una de las principales ventajas de la técnica es

su capacidad para visualizar inflamación en partes blandas y lesiones inflamatorias en el hueso, contribuyendo a una detección precoz y a un mejor conocimiento del curso de la enfermedad. Cada vez se publican más estudios que describen su utilidad diagnóstica, su sensibilidad en estadios iniciales, su fiabilidad, su valor pronóstico en la progresión del daño radiográfico y su capacidad para detectar determinadas complicaciones. No obstante, la radiografía simple continúa siendo fundamental en el diagnóstico.

La RM ha superado a la TAC en la evaluación de la actividad inflamatoria y el daño estructural, así como en la monitorización de la respuesta al tratamiento, tanto en la columna vertebral como en las articulaciones sacroilíacas. La RM es el “patrón-oro” para la detección precoz de sacroilítis activa^{96,97}. Las secuencias de alta resolución obtenidas con STIR permiten visualizar la actividad mediante los cambios inflamatorios agudos (edema óseo). Esta secuencia se ha mostrado sensible al cambio y aporta la posibilidad de monitorizar la respuesta al tratamiento⁹⁸. La administración de gadolinio en secuencias ponderadas T1 con supresión de grasa sirve para detectar un incremento de perfusión (osteítis). Ambas secuencias sirven para el estudio de actividad, mostrando un valor adicional, al utilizarse de forma conjunta. Las secuencias ponderadas en T1w se utilizan normalmente para evaluar cambios estructurales^{98,99,100}.

Para medir la actividad inflamatoria (edema u osteítis) por RM a nivel espinal y de sacroilíacas se dispone de diferentes métodos con índices correspondientes reconocidos por OMERACT 7¹⁰¹ aunque los dos métodos más utilizados son el *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC)*¹⁰² y el *Ankylosing Spondylitis Spine MRI (ASSpiMRI-a)*¹⁰³.

En diferentes estudios se ha demostrado la eficacia de los fármacos biológicos en la disminución de las lesiones de actividad de la enfermedad valoradas por RM^{104,105,106}.

Existen estudios en pacientes con EsP ax en los que se analiza la correlación de la actividad clínica medida por ASDAS y la actividad inflamatoria medida por RM, con resultados contradictorios^{107,108}. En otros trabajos se ha descrito una correlación entre las lesiones agudas en RM y diversos parámetros clínicos de la enfermedad como el dolor, la rigidez, así como con los niveles séricos de PCR o IL-6 en pacientes con EA tratados con anti-TNF α ¹⁰⁹.

La RM presenta, sin embargo, una baja especificidad para la detección de lesiones crónicas, el daño estructural y la proliferación ósea. En la actualidad, no existen ventajas de la RM sobre la radiología convencional o la TAC en la evaluación de estos cambios crónicos, dada su menor especificidad^{99,100,110,111}.

Además, en estudios más recientes, llevados a cabo con la práctica de una RM de sacroilíacas con secuencias T1, se ha objetivado una alta frecuencia de lesiones estructurales, sobre todo erosiones y depósitos de grasa, en pacientes con EsP precoz y sin hallazgos radiológicos, que se observan incluso en ausencia de osteítis. La RM puede ser una herramienta diagnóstica útil en la EsP precoz, sin embargo debe clarificarse su papel en la cuantificación del daño estructural y en la validación de los métodos descritos anteriormente¹¹².

En las EsP, las lesiones se localizan fundamentalmente en los bordes de los cuerpos vertebrales (lesión de Romanus) y en los discos intervertebrales (lesión de Anderson). Sin embargo, se puede observar una gran variedad de lesiones en los segmentos posteriores y laterales como en las articulaciones costovertebrales y costotransversas, los pedículos, las articulaciones facetarias

y las inserciones ligamentarias de las apófisis espinosas. La evaluación sistemática permite observar estas lesiones que parece que puedan ser tan frecuentes como las del segmento anterior.

La ecografía ha supuesto un avance importante en el conocimiento de las manifestaciones periféricas de las EsP, por la capacidad de visualizar la entesopatía y de reconocer la actividad. La definición de entesopatía que propone OMERACT es la siguiente: “una alteración hipoecoica (pérdida de la arquitectura fibrilar normal) y/o engrosamiento del ligamento o tendón en su inserción ósea (que puede contener ocasionalmente focos hiperecoicos sugestivos de calcificaciones) vista en dos planos perpendiculares, y que puede mostrar o no señal doppler y/o cambios óseos incluyendo entesofitos, erosiones o irregularidades”¹¹³. Se ha demostrado que el uso de la ecografía tiene una sensibilidad superior a la exploración clínica para la detección de entesitis¹¹⁴. Se han publicado propuestas de índices ecográficos para medir entesopatía inflamatoria, no validados pero que sí han demostrado ser muy útiles y aportar precisión en el estudio de las entesis de los pacientes de forma temprana¹¹⁵.

Se ha demostrado que la aplicación de la ecografía para la valoración de la actividad inflamatoria en las articulaciones sacroilíacas presenta una buena sensibilidad y especificidad frente a la clínica y a la exploración física. La experiencia acumulada es escasa y aún no se dispone de índices validados, pero puede ser una prueba de interés futuro¹¹⁶.

1.15. Calidad de vida

La definición de salud es, según el documento publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1948, el total bienestar social, psicológico y físico. Debe señalarse que este concepto de salud no está basado únicamente en la “ausencia de enfermedad”. Y además, la salud debe ser considerada como concepto tridimensional en la que se tiene en cuenta, junto con el concepto clásico de salud física, los componentes psíquico y social.

En los últimos años se ha empezado a incluir en los estudios otros parámetros que valoran además la funcionalidad, la influencia social, los trastornos psicológicos y la incidencia de los costes económicos entre otros parámetros y que tienen como finalidad considerar la percepción del paciente acerca de su enfermedad. El resultado de estas consideraciones ha supuesto la introducción del concepto de calidad de vida relacionada con la salud (CRVS).

Los cuestionarios genéricos proporcionan información sobre diversas dimensiones de la salud (física, psicológica y social) y permiten describir el nivel de salud de grupos de población o de enfermos con una misma, o diferentes enfermedades, y compararlos entre sí. Se utilizan sobretodo en estudios epidemiológicos y económicos. Son menos sensibles a los cambios de la enfermedad y tienen un contenido menos relevante para el clínico que los cuestionarios específicos. Uno de los más utilizados es el *European Quality of Life Measurement* (EURO-QOL- 5D)¹¹⁷, Consta de un perfil de salud compuesto por 5 preguntas sobre movilidad, aseo y cuidado personal, actividades cotidianas, dolor y ansiedad/depresión, y una escala visual de estado de salud.

Los cuestionarios específicos incluyen dimensiones de la salud que se ven más afectadas por las diversas enfermedades, como la discapacidad y el dolor. En algunos casos abordan también aspectos sociales y psicológicos. El más utilizado es el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), que aborda 5 dimensiones: malestar, discapacidad, toxicidad por fármacos, coste económico y muerte¹¹⁸. Esta escala consta de 20 preguntas que evalúan el grado de dificultad autopercibida para realizar 20 actividades de la vida diaria agrupadas en 8 áreas: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar/pasear, higiene personal, alcanzar, presión y otras actividades. Es probablemente el cuestionario de capacidad más utilizado en nuestro país. Existe una adaptación del HAQ para pacientes con espondiloartropatía o *Health Assessment Questionnaire-Spondyloarthritis* (HAQ-S), del que se dispone de una versión adaptada y validada en español.

Se han desarrollado 2 instrumentos más, que son específicos para medir la CVRS en sus diferentes dimensiones en pacientes con EA: el *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* (ASQoL) y el *Patient Generated Index* (PGI).

El ASQoL¹¹⁹ es un instrumento específico desarrollado en el Reino Unido y Holanda a partir de entrevistas a pacientes con EA. Consta de 18 preguntas relacionadas con diferentes áreas de la CVRS que se contestan de forma dicotómica (“sí” o “no”). El cuestionario ha demostrado validez y fiabilidad con excelente consistencia interna y buena reproducibilidad test-retest y también sensibilidad al cambio.

El PGI¹²⁰ es una medida individualizada de CVRS, desarrollado específicamente para la EA y que ha sido aplicada a otras enfermedades. El

paciente valora las 5 áreas de su vida que él mismo considera más afectadas por la enfermedad y aquellas que considera que su mejoría es más prioritaria.

Posteriormente, se ha propuesto un nuevo cuestionario, el *Evaluation of Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* (EASi-QoL) que mide diferentes aspectos de la CVRS (función física, bienestar emocional, actividad de la enfermedad y participación social) en pacientes con EA, y puede resultar útil como medida de desenlace¹²¹.

2. TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN LAS ESPONDILOARTRITIS

2.1. Tratamiento de las Espondiloartritis. Visión general

De forma global, las medidas generales imprescindibles que deberían considerarse para el paciente con EsP además de las farmacológicas, serían la práctica de algún deporte o de ejercicio físico adaptado a cada paciente, la información clara al enfermo y a sus familiares y la total abstención del hábito tabáquico. Además, en la estrategia terapéutica deben considerarse también las manifestaciones sistémicas y las complicaciones relacionadas con la enfermedad.

Las recomendaciones del grupo ASAS para el manejo de la EsP ax^{86,122,123,124} incluyen: tratamiento general, monitorización de la enfermedad, tratamiento no-farmacológico, tratamiento de manifestaciones extraarticulares y comorbilidades, tratamiento con AINE, analgesia, glucocorticoides, fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), tratamiento anti-TNF α , cirugía y por último, cambios en el curso de la enfermedad. Recientemente, en el año 2014 se han publicado unas recomendaciones por parte del grupo de trabajo Internacional (*International Task Force*) en las que se definen objetivos y directrices para el tratamiento de las EsP y que incluyen 11 recomendaciones de manejo basadas en el *treat-to-target* para la EsP con el objetivo de conseguir la remisión o inactividad de la enfermedad. Cabe destacar que establecen la importancia de un tratamiento individualizado para cada paciente, enfatizan que éste debe participar en la toma de decisiones de su enfermedad y resaltan la importancia de la progresión radiográfica en la toma de decisiones terapéuticas¹²⁵.

El ejercicio físico debe encaminarse, por un lado a aliviar el dolor y a disminuir los signos inflamatorios y por otro, a mantener una correcta movilidad axial y periférica, así como a evitar la aparición de posturas incorrectas. Aunque no existen trabajos que demuestren cuáles son los ejercicios más adecuados, parece existir consenso acerca de que los ejercicios de entrenamiento deben aplicarse a pacientes estabilizados. En varios trabajos de revisión se ha demostrado el efecto sinérgico de la combinación de ejercicio físico y terapia biológica. Se concluye que la combinación de rehabilitación con terapia anti-TNF α resulta más efectiva en términos de severidad de síntomas, actividad de la enfermedad, índices de calidad de vida y discapacidad, que la terapia anti-TNF α administrada de forma aislada¹²⁶. La práctica de yoga se ha recomendado en pacientes con artropatías inflamatorias crónica dado que se observa mejoría en la función física, la salud psicológica y la calidad de vida¹²⁷.

2.2. Tratamientos farmacológicos previos a la terapia biológica: AINE y FAME

Los AINE suelen ser efectivos para el control del dolor con pocas diferencias entre ellos, ya que producen una rápida mejoría del dolor (axial y periférico), de la función física y de la rigidez ayudando a mantener una adecuada calidad de vida^{128,129}.

Se considera que los AINE constituyen la “piedra angular terapéutica” en las EsP. Son la primera opción de tratamiento dada su eficacia en el control del dolor, de la rigidez vertebral y de las manifestaciones entesíticas y articulares periféricas¹³⁰. Se ha demostrado que con naproxeno, a dosis de 1000 mg/día,

se puede conseguir la remisión clínica en una tercera parte de pacientes con EA axial temprana¹³¹. En los últimos años, los inhibidores selectivos de la COX2 (coxibs): celecoxib o etoricoxib han demostrado una eficacia similar a los AINE clásicos, con menores efectos adversos gastrointestinales; según recomendación de la Guía para el manejo de pacientes con EsP pueden considerarse en los pacientes refractarios o con intolerancia o contraindicación a los AINE^{132,133}.

Ha resultado especialmente interesante, la demostración de una menor progresión radiológica (en radiología simple, método mSASSS) de la anquilosis en pacientes con EA que reciben un AINE (naproxeno y celecoxib) de forma continuada a largo plazo¹³⁴. Se necesitan más estudios para conocer si ello se debe a una supresión del proceso inflamatorio o si por el contrario es una acción totalmente independiente de la inflamación, consecuencia de una inhibición de la actividad osteoblástica¹³⁵.

Clásicamente, se ha permitido el uso de los glucocorticoides sistémicos por vía oral a dosis bajas, en casos de poliartritis y de forma local (infiltraciones intraarticulares con glucocorticoides de depósito) en casos de sinovitis o entesitis periférica localizada. Sin embargo, en un ensayo clínico reciente se estudiaron dosis de prednisona de 50 mg/día y 20 mg/día durante dos semanas en pacientes con EA activos a pesar del tratamiento con AINE. Los niveles de mejoría de BASDAI y del resto de parámetros estudiados se observaron en la dosis de 50 mg/día, con sólo leve respuesta a la dosis de 20 mg/día con respecto al grupo placebo¹³⁶.

La sulfasalazina (SSZ) resulta eficaz en casos en los que los AINE son insuficientes y es el único FAME recomendado por ASAS/EULAR para la EA

con artritis periférica y para la uveítis¹³⁷. Los pacientes con artritis periférica y con pocos años de evolución de la enfermedad son los que más se benefician de este tratamiento. La SSZ ha demostrado ser eficaz (disminución de la VSG y de la rigidez espinal) en formas periféricas de EsP, especialmente en la APso¹³⁸. No obstante, en la revisión de la Cochrane de 2014 se demuestra que no hay evidencia suficiente para apoyar el uso de SSZ en la reducción del dolor, actividad, progresión radiológica, mejoría de función física y movilidad espinal en la EA¹³⁹. La SSZ es el único FAME con el que se ha realizado un ensayo comparativo “cara a cara”¹⁴⁰ con un anti-TNF α , etanercept (ETN); éste resultó superior a SSZ en la mejoría de los síntomas y los signos a nivel de la afección axial y también de la periférica.

Los resultados de estudios sobre la eficacia de metotrexato (MTX) en la EA son contradictorios^{141,142}, ASAS/EULAR no recomienda su uso. En los dos últimos años, se han publicado 3 revisiones de la Cochrane y una revisión sistemática acerca del uso de MTX en la EA; la conclusión es que no existe suficiente evidencia para demostrar el beneficio de MTX en el tratamiento de la EA y que se precisan de más ensayos clínicos con muestras más amplias¹⁴³.

Con leflunomida (LFN) sólo hay dos estudios en la literatura en los que se ha demostrado su eficacia en la artritis periférica, sin controlar síntomas axiales. Su uso sólo se recomendaría de forma individualizada y en situación de refractariedad a las demás terapias con eficacia demostrada^{144,145}.

El uso de pamidronato o talidomida constituye una posible alternativa terapéutica, de eficacia no contrastada; aunque recientemente en un estudio en el que se administraron dosis altas de neridronato se observó una eficacia igual

a la de infliximab en los pacientes con EA, con beneficios adicionales en la masa ósea¹⁴⁶.

Otros FAME como ciclosporina A (CsA), azatioprina (AZA) o D-penicilamina se han estudiado con resultados dispares. En la Guía para el manejo de pacientes con Espondiloartritis (Espoguía)¹⁴⁷ de la Sociedad Española de Reumatología (SER), se recomienda su uso con valoración previa individualizada y siempre que no exista la posibilidad de uso de otros fármacos.

2.3. Terapia biológica en las Espondiloartritis

2.3.1. Generalidades

La introducción en los últimos años de los tratamientos biológicos ha supuesto un notable avance en el tratamiento de la EsP. De hecho, ha representado el evento terapéutico más importante en la última década en el ámbito de la EA y de las EsP, en general. Los fármacos anti-TNF α han demostrado fehacientemente su eficacia a corto plazo y constituyen el tratamiento de elección en los pacientes con EA refractaria.

Los anti-TNF α son componentes proteicos biotecnológicos diseñados para la intervención en la cascada inmunológica, cuya función es la de bloquear la citoquina TNF α . El TNF α es una citoquina proinflamatoria que posee acciones en procesos de repuesta inflamatoria en enfermedades mediadas por inmunidad en diferentes sistemas del organismo¹⁴⁸. La implicación del TNF α en la EA ha quedado demostrada por la sobreexpresión de TNF α -RNAm en articulaciones sacroilíacas¹⁴⁹ y por la elevación de niveles de TNF α en la circulación sanguínea de pacientes con EA¹⁵⁰.

Se ha demostrado que la respuesta es rápida y mantenida en el tiempo, con mayor supervivencia del fármaco que en la AR^{151,152}. Por las diferencias estructurales, de mecanismos de acción y de inmunogenicidad que existen entre diferentes fármacos anti-TNF α , la falta de respuesta clínica de uno, no indica la ineficacia de otro.

El tratamiento con anti-TNF de los pacientes que sufren una EA posibilita una mejoría en los síntomas y los signos de la enfermedad activa. En los diversos estudios se pone de manifiesto mejorías importantes, según valoraciones basadas en BASDAI 50 o ASAS 40 en hasta un 45% de los pacientes^{153,154,155,156}. Una forma de analizar la respuesta al tratamiento anti-TNF α en la práctica clínica diaria es la respuesta BASDAI 50; se define como una disminución del BASDAI del 50% con respecto a la evaluación basal o una disminución absoluta de más de 2 puntos. ASAS publicó una serie de recomendaciones acerca de los criterios de respuesta clínica a intervenciones terapéuticas en ensayos clínicos, basados en cuatro dominios fundamentales (función física, dolor, movilidad espinal y rigidez espinal) y dos más (EGP y PCR). Son los siguientes:

- ASAS 20: $\geq 20\%$ y ≥ 10 mm EVA, al menos en 3 de los 4 dominios ASAS fundamentales, sin empeoramiento de $\geq 20\%$ y ≥ 10 mm en el dominio restante.
- ASAS 40: $\geq 40\%$ y ≥ 20 mm EVA en 3 de los 4 dominios ASAS fundamentales, sin empeoramiento de $\geq 40\%$ y ≥ 20 mm EVA en el dominio restante.
- ASAS 4 de 5: mejoría de 5 de los 6 dominios, sin deterioro del sexto.
- ASAS remisión parcial: < 20 mm en EVA en cada uno de los 4 dominios fundamentales.

La respuesta de los anti-TNF en los pacientes con EA se ha constatado de forma fehaciente^{87,157,158} y se ha cifrado en hasta un 60–70% de los casos (criterios de respuesta ASAS y/o índices de respuesta BASDAI 50 a los 4 meses de tratamiento), aunque sólo en un 20–30% se observa una respuesta excelente (respuesta ASAS de remisión parcial, en la que el paciente está prácticamente asintomático)^{87,154,156, 159}.

Existe controversia sobre si la terapia anti-TNF α es capaz de modificar el daño estructural en la EA. En los ensayos clínicos que incluyen pacientes tratados con diferentes anti-TNF α como ETN, infliximab (IFX), adalimumab (ADA) no se ha demostrado que estos tratamientos comporten una reducción del daño estructural (anquilosis radiológica) respecto a pacientes con EA de cohortes históricas en tratamiento convencional^{161,162}. La teoría indica que el bloqueo del TNF α comportaría una reducción de los niveles de RANKL y DKK1, así como un predominio de la vía osteoformadora (Wnt/BmP), que parece que sería independiente de la actividad inflamatoria modulada por TNF α ¹⁶³.

En los últimos años, también se han incluido pacientes con Esp ax nr en ensayos clínicos con alguno de estos fármacos biológicos como ADA y certolizumab pegol (CZP), indicando una muy buena respuesta (alrededor de un 50% de pacientes alcanza la remisión parcial ASAS)^{164,165}.

2.3.2. Fármacos biológicos anti-TNF α indicados para el tratamiento de las Espondiloartritis

Existen actualmente 5 fármacos aprobados para uso terapéutico en las Esp: IFX, ETN, ADA, golimumab (GOL) y CZP, cuyas estructuras se pueden observar en la figura 2.

Infliximab (IFX) es un anticuerpo monoclonal (Ig G1 kappa) quimérico (región variable murina y constante humana) producido mediante tecnología de ADN recombinante y que se une al TNF α con una actividad constante de 1010 nmol/L, bloqueando su actividad y consiguiendo que éste pierda su actividad proinflamatoria¹⁶⁶. IFX está indicado en EA activa y grave en pacientes que no han mostrado respuesta a una terapia convencional con AINE o en APso activa y progresiva que no responde a fármacos modificadores de la enfermedad, en combinación con MTX o en monoterapia si presenta intolerancia o está contraindicado. La dosis de administración indicada en cada infusión es de 5 mg/kg, y se readministra a las 2 y 6 semanas y después cada 8 semanas. La eficacia y seguridad de IFX en la EA ha sido probada en el estudio ASSERT¹⁵³ en el que además se ha demostrado la mejoría de variables de actividad, función física y calidad de vida. En estudios de imagen con RM se ha demostrado que la reducción de inflamación espinal en pacientes con EA tratados con este fármaco^{102,103}.

ETN es una proteína de fusión humana IgG1 y p75 receptor que se une al TNF α , bloqueando su acción biológica. ETN está indicado en APso activa y progresiva cuando la respuesta a terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha sido insuficiente y en EA activa grave que no responde a terapia convencional¹⁵⁹. Se administra a dosis de 50 mg/semana o bien 25 mg dos veces a la semana.

ADA es un anticuerpo monoclonal (IgG1) humano que bloquea el TNF- α . En el estudio ATLAS¹⁶⁰, en el que se basa la aprobación para EA, se pone de manifiesto que ADA es eficaz en mantener la reducción de los signos y síntomas de la EA desde la semana 24. ADA está indicado en APso activa y

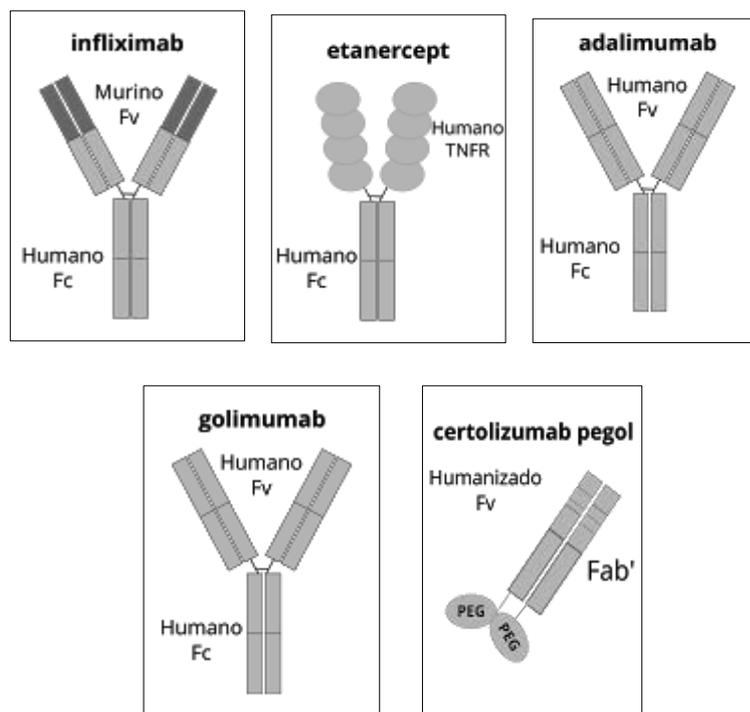
progresiva en adultos con respuesta insuficiente a terapia previa con FAME, EA activa grave con respuesta inadecuada a terapia convencional. Se administra a dosis de 40 mg cada 15 días. En el estudio ABILITY-1 se ha demostrado la efectividad clínica de ADA en pacientes con EsP ax-nr¹⁶⁴.

GOL es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF α humano (soluble y transmembranosa), impidiendo así la unión del TNF α a sus receptores. Está indicado sólo o en combinación con MTX en APso activa y progresiva cuando la respuesta a terapia previa con FAME no ha sido adecuada, y en EA activa, grave, con respuesta inadecuada al tratamiento convencional. Se administra de forma subcutánea a dosis de 50 mg, una vez al mes; en pacientes con peso > 100 kg y sin adecuada respuesta clínica tras 3-4 dosis, se puede considerar aumentar la dosis a 100 mg una vez/mes¹⁵⁶.

CZP es un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el TNF α expresado en *Escherichia coli* y conjugado con polietilenglicol. Se une de forma selectiva y neutralizante al TNF α . Cada jeringa precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml que se administra de forma subcutánea cada 15 días realizándose una dosis de carga de 400 mg cada 15 días el primer mes. El tratamiento subcutáneo con CZP está indicado para el tratamiento en adultos con EsP ax comprendiendo la EA y a EsP ax nr y los adultos con APso activa¹⁶⁵.

De las anteriores moléculas, las que están indicadas en el tratamiento en EsP ax nr, son únicamente, ADA¹⁶⁴, CZP¹⁶⁵ y ETN¹⁶⁷.

Figura 2. Diagramas simplificados de las estructuras moleculares de los 5 anti-TNF α (realizadas mediante el programa de gráficos Inkscape 0.48.4)



Fc: fracción constante de inmonoglobulina; Fv: fracción variable; PEG: polietilenglicol

Se denomina fármaco biosimilar (bs) al fármaco que se ha desarrollado con la finalidad de ser parecido a otro fármaco biológico ya autorizado. No es un fármaco genérico, ya que aunque sea la misma sustancia difiere en el proceso de producción que se realiza para su obtención, que resulta ser más abreviado. Esto comporta diferencias en su compleja naturaleza y acarrea un menor coste

de producción. Para que se autorice un fármaco bs tiene que haberse probado que cualquier variabilidad respecto al biológico innovador no tiene ningún efecto sobre la seguridad ni la eficacia del producto¹⁶⁸.

El estudio PLANETAS¹⁶⁹ se realizó con un bs de infliximab (CT-P13) en pacientes con EA activa. Se trata de un ensayo fase 1, randomizado, doble-ciego, multicéntrico, prospectivo llevado a cabo con 2 grupos paralelos de 125 pacientes cada uno. Se comparó la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de IFX con CT-P13. Los perfiles de eficacia y seguridad fueron comparables en los dos grupos a la semana 30.

En junio del 2013, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos autorizó el uso de los dos biosimilares de Remicade® (IFX) que son los que existen actualmente en el mercado: Remsima® e Inflectra®¹⁶⁸.

Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática en la que se incluía un metanálisis comparativo de un fármaco bs de IFX con el objetivo el comparar la eficacia y la seguridad de éste con otros biológicos (ADA, ETN, GOL, IFX). Todos los fármacos biológicos analizados, incluyendo IFX bs, presentaron una superior eficacia respecto a placebo y fueron comparables en cuanto a seguridad¹⁷⁰.

2.3.3. Indicación y objetivo del tratamiento con fármacos anti-TNF α en las Espondiloartritis

El grupo ASAS en el año 2003 publicó unas recomendaciones para la terapia anti-TNF α en EA⁸⁶, que se han actualizado posteriormente en tres ocasiones^{122,123,124}.

En las últimas recomendaciones ASAS disponibles, las del año 2011, se resaltan los siguientes 5 puntos en relación al tratamiento con anti-TNF α :

- a) La terapia con anti-TNF α debe considerarse en pacientes con actividad persistente de la enfermedad a pesar de tratamiento convencional.
- b) No existe evidencia que avale el uso de FAME antes o de forma concomitante con la terapia anti-TNF α en pacientes con enfermedad axial.
- c) No existe evidencia acerca de la existencia de diferencias en cuanto a eficacia entre los diferentes inhibidores de TNF α a nivel axial, articular o entésico; sin embargo, la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal debe tenerse en cuenta.
- d) El cambio a un segundo anti-TNF α puede ser especialmente beneficioso en pacientes con pérdida de respuesta.
- e) No existe evidencia para recomendar el uso de agentes biológicos distintos de los anti-TNF α en la EA.

El Panel de expertos en EsP de la SER elaboró en el año 2005 el primer documento de consenso sobre el uso de antagonistas del anti-TNF α en las EsP¹⁷¹. Posteriormente, se han realizado dos actualizaciones^{172,173} más, en los años 2007 y 2011. La finalidad de estas publicaciones ha sido la de elaborar un conjunto de recomendaciones para un uso adecuado del tratamiento de anti-TNF α en la EsP así como ayudar en la toma de decisiones

En este último documento de consenso se recomienda que el tratamiento con anti-TNF α se indique en pacientes con EsP activos y refractarios a la terapia convencional. Es decir, el paciente debe haber realizado previamente un tratamiento correcto con AINE (2 AINE durante período máximo de 4 semanas

cada AINE, a dosis plenas o máximas posibles) y/o SSZ e infiltraciones con glucocorticoides en las formas periféricas (entesitis, dactilitis, monoartritis u oligoartritis), sin haberse obtenido respuesta. El uso de los distintos anti-TNF α no viene definido por ninguna prioridad, excepto en las manifestaciones extrarticulares. En presencia de enfermedad de Crohn y de uveítis, deben indicarse los anticuerpos monoclonales anti-TNF α .

El objetivo ideal del tratamiento de la EsP que se marca en este documento de consenso es el de conseguir la remisión de la enfermedad, y en su defecto, el reducir al mínimo la actividad inflamatoria, que comporte una mejoría de síntomas y signos, preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida e, idealmente, controlar del daño estructural. La existencia de la actividad en la enfermedad axial se define como BASDAI ≥ 4 y evaluación global del médico (EGM) ≥ 4 , además de uno de los siguientes puntos: evaluación global de la enfermedad por el paciente (EGP) ≥ 4 , dolor nocturno ≥ 4 , elevación de reactantes de fase aguda (VSG, PCR), al menos, durante 3 meses. En la versión¹⁷³ de 2011 se sugiere la posibilidad de valorar actividad y respuesta al tratamiento según respuesta ASDAS, de uso en la práctica clínica. El concepto de remisión de la enfermedad en EsP no se ha definido, a diferencia de los que ocurre en AR, por la falta de un instrumento validado de evaluación. Actualmente, los dos conceptos más cercanos a remisión son, por una parte, la mínima actividad clínica que correspondería a BASDAI ≤ 2 , EGP ≤ 2 y EGM ≤ 2 ; y por otra, la clásica definición de remisión parcial de ASAS, como la valoración de al menos 2 puntos en varios estados de la enfermedad: dolor, función física, EGP y rigidez matutina. Cabe destacar que la definición de

enfermedad inactiva por el índice ASDAS (< 1.3), pueda ser en un futuro la que permita considerar la presencia de remisión¹⁷³.

2.3.4. Manejo de la terapia biológica en las Espondiloartritis

En la práctica clínica, en los pacientes que están en remisión clínica se intenta un alargamiento de intervalo de tratamiento con resultados no plenamente satisfactorios o bien una disminución en la dosis, con mejores resultados. A falta de literatura que lo sustente, la retirada del fármaco sólo se aconseja valorar si el paciente mantiene una mínima actividad clínica tras la disminución del tratamiento biológico, aconsejando una reevaluación del tratamiento alrededor de las 12 semanas¹⁷³. Son escasos los estudios que exploran la reducción de dosis de fármaco o la discontinuación de tratamiento en pacientes con EA. Los datos de que disponen hasta ahora sugieren que la suspensión de anti-TNF α en pacientes con EsP ax establecida comporta malos resultados, con una recaída al cabo de pocos meses y la necesidad de re-tratamiento, con una respuesta similar a la inicial^{174,175,176}.

En los últimos años, se han publicado estudios de discontinuación con ADA¹⁷⁷ y con ETN¹⁷⁸ con porcentajes elevados de recidiva que van del 69-79%. El estudio más amplio de re-tratamiento tras discontinuación con anti-TNF α mostró una tasa de retención media del 64% a 33 meses, con determinados factores predictores de discontinuación (género femenino, ausencia de artritis periférica, BASDAI elevado, bajas cifras de PCR y VSG)¹⁷⁹.

Por tanto, en estos momentos parece poderse sustentar la idea de que la reducción de las dosis de TNF α parece que puede ser posible sólo en pacientes seleccionados¹⁸⁰. La discontinuación de tratamiento con anti-TNF α es necesaria en el embarazo y en las infecciones graves.

Todos los anti-TNF α tienen en común la misma diana terapéutica. Sin embargo, la experiencia en la práctica clínica con el apoyo de varios estudios observacionales, sugieren que el cambio de fármaco o “*switching*” en pacientes que no responden o han dejado de responder con el tiempo a un determinado anti-TNF α , es una buena opción terapéutica¹⁸¹. En el último Consenso de la SER sobre el uso de terapias biológicas en EA¹⁷³ se contempla que en los pacientes con EsP que no han respondido a un primer anti-TNF α pueda realizarse un cambio a un segundo anti-TNF α , ya que se ha confirmado la eficacia en este cambio. Se indica también, que si con el cambio de fármaco biológico no se obtiene una respuesta terapéutica tal como se ha indicado anteriormente y se obtiene una mejoría superior al 20% en BASDAI, EGP y EGM, se debe mantener el tratamiento biológico que el clínico considere de elección.

En los estudios de cohortes amplias de pacientes de EA se observa que un 30% de pacientes precisan un cambio a un segundo biológico y hasta un 10%, a un tercero. La razón más frecuente para el cambio resulta ser la falta de respuesta, con cifras de hasta un 56%¹⁸². En la literatura se observa que el cambio a un segundo anti-TNF α tras la ineficacia de un primero con presencia de anticuerpos anti-fármaco, predice una buena respuesta a un segundo anti-TNF α , con cifras de continuidad del segundo de hasta un 73% a los 6 meses¹⁸³. La mejor estrategia de *switching* aún no está establecida. Parece ser

beneficioso el cambio de modo de acción del anti-TNF α y en el caso de presentar manifestaciones extraarticulares como la uveítis y la colitis de la enfermedad inflamatoria intestinal está clara la indicación de un anticuerpo monoclonal¹²⁴.

La inmunogenicidad constituye un aspecto clínicamente relevante en los pacientes que reciben anti-TNF α . La presencia de anticuerpos anti-fármaco, reduce la actividad de éste en suero y disminuye la eficacia con cifras de hasta en un 68%¹⁸⁴. La presencia de estos anticuerpos disminuye si se administra de forma concomitante un inmunosupresor como MTX o AZA, como puede verse en la AR; en los pacientes con EA, en los que el uso de MTX estaría sólo justificado en formas periféricas, está por demostrar su utilización con este objetivo. En un trabajo muy reciente del grupo de registro “*Antirheumatic therapy in Sweden*” (ARTIS) se ha observado una asociación entre la comedicación con FAME y la retención del primer anti-TNF α ¹⁸⁵ que ha sido posteriormente motivo de debate¹⁸⁶.

La evidencia creciente de este fenómeno de inmunogenicidad hace que deba considerarse en la práctica clínica. La monitorización de la inmunogenicidad debe ayudar a entender mejor la heterogeneidad clínica entre pacientes, representando una prometedora herramienta para optimizar e incluso personalizar la terapia biológica¹⁸⁴.

Además, la investigación actual y futura en biomarcadores y redes moleculares, pueden ayudar a entender mejor la respuesta variable a la terapia anti-TNF α ¹⁸⁷. En varios estudios se ha trabajado e identificado predictores independientes en relación al tratamiento anti-TNF α . Como predictores de respuesta se han descrito: reactantes de fase aguda, actividad intensa de la enfermedad, estado

funcional alterado, edad joven y HLA B27 positivo; en otros estudios, el sexo masculino y la presencia de artritis periférica se han descrito como predictores del tratamiento continuado con anti-TNF α ¹⁸⁸.

La esclerostina, cuyo rol se establece en la supresión de la formación ósea, es una proteína que podría considerarse también, predictor de actividad¹⁸⁹. Sin embargo, los predictores aislados parece que pueden tener una capacidad de predicción moderada para el paciente individual. Se ha demostrado que el valor predictivo de la combinación de biomarcadores (PCR, haptoglobina, propéptido aminoterminal del colágeno tipo I, osteocalcina, estromelina-1) es superior al de la elevación única de PCR^{190,191}.

LA SER, en el año 2011, publicó un Consenso sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas; se indican normas de uso previas y medidas de despistaje antes del inicio de un fármaco biológico, así como la monitorización y seguimiento para detectar y tratar correctamente situaciones de riesgo¹⁹².

En los últimos tres años, se han incrementado las publicaciones sobre aspectos de seguridad en la terapia anti-TNF α , aunque pocos con relevancia en EsP y en los que se pone de manifiesto un perfil de seguridad muy favorable. Los efectos adversos relevantes descritos con mayor frecuencia son las infecciones, aunque con menor incidencia que en AR y enfermedad de Crohn. En términos generales, el uso de anti-TNF α en pacientes con EA sería más seguro que en la AR^{124,193}.

2.4. Terapias futuras

El conocimiento de nuevas citoquinas y de nuevas moléculas de señalización, parece indicar que en el futuro podrían ser dianas terapéuticas. Los resultados iniciales de ensayos clínicos con nuevas terapias son prometedores. El desafío futuro estará en identificar cómo se integraran estos nuevos tratamientos en la práctica diaria^{187,194}.

2.4.1. Tratamientos biológicos no anti-TNF α

El único tratamiento biológico aprobado y utilizado para el tratamiento de EsP es el anti-TNF α . No obstante, se describen hasta un 30% de fallos terapéuticos primarios, es decir, debido a falta de eficacia o a efectos adversos¹⁹⁵. Es por ello, que en los últimos años se están estudiando y desarrollando otras posibles moléculas¹⁹⁴.

Se ha publicado algún estudio con abatacept (proteína de fusión compuesta por una inmunoglobulina unida al dominio extracelular del antígeno citotóxico de linfocito T CTLA-4, molécula capaz de ligarse a la proteína B7) que actúa como modulador de co-estimulación selectivo de células T. En los resultados preliminares se observa eficacia en las placas de psoriasis. Esto hace pensar que podría ser también eficaz en el tratamiento de la APso y por extensión, en la EA¹⁹⁶. En los pocos estudios publicados con rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico, Ig glucosilada con regiones constantes de IgG1 humanas y con secuencias murinas de la región variable, por donde se une al antígeno CD20 de los linfocitos B) se constata que podría ser eficaz en algún caso de EA refractaria a terapia convencional, pero no en la refractaria a anti-TNF α . Podría ser una alternativa en casos de contraindicación a terapia anti-

TNF α ¹⁹⁷. Con tocilizumab, un anticuerpo humanizado que se une al receptor de la interleuquina 6 (IL-6) se ha publicado algún caso aislado de éxito en pacientes con EsP refractaria a anti-TNF α , pero se han detenido los estudios en fase III por falta de eficacia¹⁹⁸.

En resumen, fármacos efectivos para la AR como abatacept, rituximab y tocilizumab, no parecen ser útiles en la EA, especialmente en pacientes que han fallado previamente a anti-TNF α ¹⁹⁹.

Existe cada vez más evidencia de que los fármacos frente a las citoquinas del eje TH17 se asocian a mejoría en la psoriasis y en APso. La importancia del eje IL-23/IL-17 en el desarrollo del proceso inflamatorio en las EsP abre nuevas expectativas con ustekinumab (anticuerpo monoclonal anti-IL-12/23 p40, que con esta función, impide su unión al receptor 12R β 1 en la superficie del linfocito T y demás células presentadoras de antígeno). No existen aún datos suficientes para valorar su eficacia en pacientes con EA, aunque sí en APso, en la que ya está aprobada su indicación. No obstante, los estudios con ustekinumab y terapias anti-IL-17 en EA sugieren que estos agentes podrían ser la primera opción de tratamiento alternativo a anti-TNF α ²⁰⁰.

El resto de nuevos fármacos frente a la ruta de IL-12/IL-23 son los inhibidores de IL-17A (secukinumab e ixekizumab), el inhibidor del receptor de la IL-17A (brodalumab) y los inhibidores de IL-23 (guselkumab y tildrakizumab). En los estudios recientes con estas moléculas se está demostrando que presentan una eficacia significativa en el tratamiento de la psoriasis, la APso y la EA. No está clara la posición que ocuparan estos nuevos fármacos, pero parece que puedan ser potenciales alternativas terapéuticas, especialmente en los

pacientes que no han obtenido a un beneficio terapéutico, han perdido efectividad o no pueden ser tratados con anti-TNF α ²⁰¹.

2.4.2. Moléculas pequeñas

Otro horizonte terapéutico radica en las moléculas pequeñas o “*small molecules*”, tofacitinib y apremilast, cuyas dianas terapéuticas se hallan en rutas de señalización intracelular. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición o interferencia de estas vías internas.

El papel de las *Janus tyrosin kinases* (JAK1 y JAK3) en las fases iniciales de la inmunorespuesta parece que puede contribuir al conocimiento de las enfermedades autoinmunes. Tofacitinib (anti-JAK3) tiene un rol pivotal en la regulación de la señal que conduce el linfocito. Su forma de administración es oral. Está ya aprobada por la FDA para su uso en AR, pero hasta la actualidad, no se ha demostrado que sea eficaz en la EA²⁰².

Se están llevando a cabo ensayos clínicos en fase II en EA activa con diferentes dosis de tofacitinib (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01786668>) y también en APso, en fase III (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01882439> y <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01976364>).

Apremilast se administra también por vía oral. Tiene como función la de inhibir la fosfodiesterasa 4 (PDE4), que se expresa en células inmunes y degrada el c-AMP. Como consecuencia, apremilast eleva el c-AMP intracelular, que disminuye la respuesta inflamatoria intracelular, con mecanismos como la inhibición de la expresión de citoquinas pro-inflamatorias y la inhibición de los medidores antiinflamatorios¹⁹⁹. Apremilast se ha aprobado en EE UU para el tratamiento de la APso activa²⁰³. En cambio, no existe aprobación en EA. Se

están realizando dos ensayos clínicos; uno en fase III, para conocer si apremilast puede mejorar los signos y los síntomas en la EA (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01583374>) y otro en fase II (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00944658>) diseñado para demostrar la inhibición de la progresión en la enfermedad axial y para medir la mejoría en los síntomas y signos de la enfermedad, así como para evaluar la seguridad en pacientes con EA.

3. TRASTORNOS PSICOLÓGICOS EN LAS ESPONDILOARTRITIS

3.1. Dolor crónico y aspectos emocionales

Los trastornos psicológicos asociados a enfermedades reumáticas han merecido escasa atención en la literatura médica. Este hecho es especialmente marcado en el ámbito de la EsP.

Las enfermedades reumáticas provocan, a lo largo de su evolución, discapacidad y dolor crónico que pueden influir en el desarrollo de trastornos psicológicos como la ansiedad y la depresión. La relación entre dolor crónico y ansiedad y depresión merece una revisión inicial que ayude a centrar el problema.

El dolor es una señal de alarma que cumple una función defensiva. Tiene una finalidad beneficiosa para el organismo y lo habitual es que remita cuando el proceso haya finalizado. Esto es válido fundamentalmente para el dolor agudo, pero en el caso de dolor crónico, que persiste durante meses o años, puede

condicionar la vida del paciente e incluso de las personas de su entorno con la aparición de consecuencias en la esfera psicológica y social²⁰⁴. El dolor crónico altera las relaciones laborales, familiares, sociales y de ocio.

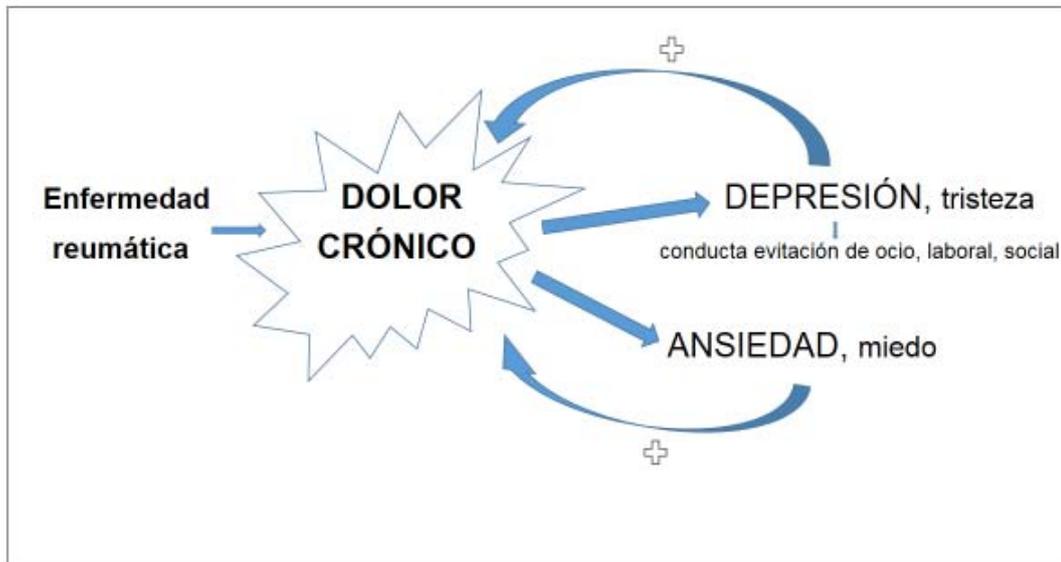
Existe una relación evidente entre estado emocional y dolor crónico que puede considerarse bidireccional. La experiencia algica puede generar cambios emocionales, pero ello no es impedimento para que ciertos cambios emocionales puedan incidir asimismo sobre el dolor. Las emociones más directamente relacionadas con el dolor crónico son el miedo y la tristeza que pueden caracterizarse clínicamente con los diagnósticos de ansiedad y depresión. Tanto uno como otro pueden producir un agravamiento del dolor. Cuando no hay un adecuado manejo de los cambios emocionales producidos por el dolor, la concurrencia de la ansiedad y la depresión afectan de un modo determinante a la percepción del dolor.

El dolor puede provocar ansiedad que conducirá a su vez a un aumento en la percepción del propio dolor. Sin embargo, cuando el miedo y la ansiedad no están provocados por el dolor sino que son consecuencia de otras circunstancias, la sensación de dolor puede disminuir. Esta conducta paradójica parece explicarse por el hecho de que las situaciones ajenas al dolor disminuyen el foco de atención sobre el dolor y por la liberación de opiáceos endógenos que se produce en ciertos casos de ansiedad²⁰⁵. La influencia de la ansiedad en la percepción del dolor se ha estudiado poco pero parece que el nivel de dolor referido por el paciente estaría en relación con el nivel de ansiedad inducido y con la situación de atención o distracción hacia el dolor²⁰⁶.

Respecto a la depresión, su relación con el dolor deber ser contemplada desde dos vertientes. Por un lado, la presencia de dolor en los pacientes deprimidos y por otro, la prevalencia de depresión en los pacientes con dolor crónico. Se ha señalado que el dolor es uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes deprimidos aunque los resultados son dispares oscilando entre el 59%-100%²⁰⁷. Debe indicarse que el tipo de dolor es variado e incluye cefaleas, dolores torácicos, osteomusculares y abdominales entre otros. También se ha señalado que los pacientes con dolor crónico que están deprimidos refieren mayores niveles de intensidad del dolor, más interferencia debida al dolor y mayor cantidad de conductas de dolor que los pacientes no deprimidos²⁰⁸. Por otro lado, el estado emocional que más frecuentemente aparece como consecuencia de los problemas de dolor crónico es la depresión. Ésta sería una consecuencia lógica del estilo de vida de los pacientes con dolor crónico: evitación de las actividades laborales, sociales o de ocio que incrementarían el dolor y disminuirían los reforzamientos o beneficios que con ellas obtendrían. La percepción del dolor en la depresión vendría dado por cuatro posibles factores: estrés emocional, apoyo social, dolor percibido y capacidad funcional²⁰⁹.

La influencia de la ansiedad y la depresión sobre el dolor tiene claros efectos sobre el riesgo de padecer el dolor, su mantenimiento y la facilidad para verse influido por la propia experiencia algica. En la figura 3 se esquematiza la relación bidireccional entre el dolor crónico y las alteraciones emocionales, así como un resumen de los factores que intervienen, según lo mencionado en los párrafos anteriores.

Figura 3. Esquema representativo de la relación bidireccional entre dolor crónico y alteraciones emocionales en los pacientes con enfermedad reumática



3.2. Instrumentos de valoración del estado psicológico

Cabe destacar en primer lugar que el diagnóstico, tanto de depresión como de ansiedad, requiere del uso de entrevistas estructuradas y del cumplimiento de criterios definidos previamente para establecer la categorización diagnóstica según el Manual Diagnóstico y Estadístico Revisado de la Asociación de Psiquiatría Americana (DSM-IV)²¹⁰.

Los tests psicométricos se desarrollaron por la necesidad de cuantificación de características psicológicas y de estados afectivos. Entre los tests de valoración de trastornos afectivos más utilizados cabe destacar los que analizan la existencia de un trastorno afectivo en general, como es el *General Health Questionnaire* de Goldberg (GHQ)²¹¹. Se ha utilizado en pacientes

afectos de trastornos somáticos. Esta posibilidad de superposición de los síntomas somáticos del trastorno psicológico y los correspondientes a enfermedad física, podía dar lugar a falsos positivos por contaminación. Además, las preguntas que valoran la esfera social podían interferir en la valoración de la enfermedad somática.

Con posterioridad se han diseñado otros tests más específicos cuyo objetivo es diferenciar entre ansiedad y depresión de forma conjunta, como en el *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), o por separado, como en el Inventario de depresión de Beck (BDI) que valora sólo depresión o el cuestionario *State-Trait Anxiety Index* (STAI) que valora únicamente ansiedad. Sobre la naturaleza de estos cuestionarios^{212,213} se profundizará más adelante en este capítulo.

3.2.1. Cuestionarios para evaluar depresión

3.2.1.1. *Center for Epidemiological Studies Depression Scale* (CES-D)

Es un cuestionario autoadministrado desarrollado por el *National Institute of Mental Health* y publicado por Radloff²¹⁴ en 1977, para detectar depresión clínica en adultos y adolescentes. Las preguntas son sencillas y fáciles de responder y cubren las diversas áreas incluidas en el diagnóstico de depresión. Posee una buena consistencia interna, una aceptable estabilidad test-retest y validez. Consta de 20 preguntas y para su cumplimentación se requieren unos 10 minutos. Las respuestas están codificadas en una escala de Likert de 4 puntos. A cada respuesta se le otorga una puntuación de 0 a 3 y la puntuación total se calcula con la suma de las respuestas de los 20 ítems. El intervalo de

puntuación oscila pues entre 0 y 60. Niveles elevados de puntuación indican niveles elevados de depresión. Además se ha establecido una puntuación de 16 como punto de corte o "*cut-off*" para dicotomizar entre "deprimidos" y "no deprimidos". Este cuestionario ha sido utilizado en diversos trabajos para el estudio de la depresión en pacientes con AR, sin embargo algunos autores han señalado que contiene los "criterios de contaminación".

3.2.1.2. *Minnesota Multiphasic Personal Inventory (MMPI)*

Es un test psicológico autoadministrado en el que el paciente responde como "verdadero" o "falso" a un conjunto de 556 preguntas y se utiliza para conocer la personalidad y las alteraciones psicológicas del individuo. Las variables del MMPI incorporan en 10 subescalas de acuerdo con el patrón de respuesta: hipocondriasis, depresión, histeria, desviación psicopática, problemas de género, paranoia, psicoastenia, esquizofrenia, hipomanía e introversión social. Una segunda versión, el MMPI-2 fue publicada posteriormente y revisada²¹⁵, en 1999. Para su total cumplimentación se requieren entre 60 y 90 minutos y para su interpretación correcta se precisa de la participación de psicólogos o psiquiatras entrenados.

3.2.1.3. *Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS)*

Es un instrumento autoadministrado, multidimensional diseñado para medir el estado de salud de pacientes con enfermedades reumáticas. Evalúa capacidad funcional, dolor y aspectos psicológicos y sociales. Consta de 45 cuestiones agrupadas en nueve escalas: movilidad, actividad física, destreza, actividades del hogar, actividades de la vida diaria, ansiedad depresión, interacción social y

dolor. Las diferentes escalas se han agrupado en tres componentes (físico, psicológico y dolor). Precisa de unos 20 minutos para cumplimentarse y su corrección es compleja. Existe una versión en español²¹⁶ realizada fuera de España y su aplicación en nuestro entorno plantea dudas.

3.2.1.4. Escala de depresión de Hamilton (HAM)

Es una escala que incluye valores de componentes conductuales y cognitivos de la depresión, con especial atención en la valoración de aspectos somáticos²¹⁷. Consta de 21 variables que incluyen diversas categorías de síntomas somáticos como musculares, cardiovasculares, respiratorios o gastrointestinales. No se utiliza para establecer el diagnóstico de depresión, sino para conocer su gravedad una vez que se ha establecido el diagnóstico.

3.2.1.5. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Es un cuestionario autoadministrado de fácil cumplimentación desarrollado específicamente para su utilización en pacientes con diversas enfermedades y se considera libre de criterios de contaminación y permite la detección de estados de ansiedad y depresión en pacientes hospitalarios externalizados. Consta de 14 preguntas divididos en dos subescalas, una para la ansiedad y otra para la depresión. Posee una buena correlación con aspectos de severidad de la enfermedad física y con otras medidas de la calidad de vida. El test de HADS es una medida de estado, por lo que en las instrucciones se hace especial hincapié en que el paciente debe centrarse a cómo se ha sentido en la última semana a la hora de contestar los ítems.

Fue diseñado por Zigmond y Snaith²¹⁸ en 1983, del Departamento de Psiquiatría del St. James' University Hospital de Leeds, en Yorkshire (Inglaterra). La finalidad fue la de detectar estados de ansiedad y depresión en servicios hospitalarios de consulta externa no psiquiátricos. La escala pretendía ser breve a fin que pudiera ser contestada en un espacio corto de tiempo, centrándose en los dos trastornos afectivos más comunes: ansiedad y depresión. Tejero *et al.*²¹², en 1986 realizaron un estudio para demostrar la validez en pacientes psiquiátricos estudiando la sensibilidad, fiabilidad y validez de HADS. Este estudio se realizó con pacientes psiquiátricos controlados a nivel ambulatorio excluyendo pacientes con trastornos de la esfera psicótica y excluyendo los síntomas físicos de la ansiedad, que pudieran ser confundidos con síntomas de enfermedad orgánica. Para el estudio de la validez de HADS se utilizaron como criterios externos, la subescala de STAI para la ansiedad²¹³ y para la depresión, el BDI²¹⁹. En el año 2003 se publicó la validación de HADS al español por Herrero *et al.*²²⁰ en pacientes externalizados del Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínic de Barcelona. El test mostró una buena consistencia interna y una validez externa con una buena sensibilidad y especificidad para la identificación de malestar psíquico (ansiedad y depresión) de acuerdo con la definición de diagnósticos psiquiátricos de DSM-IV²¹⁰. El HADS se ha traducido a varias lenguas europeas, al árabe, al hebreo, al urdú, al japonés y al chino.

Este cuestionario mide ansiedad y depresión de forma global, pero existe la posibilidad de utilizar por separado de las dos subescalas, una para ansiedad (HADA) y otra para depresión (HADD). Este instrumento proporciona una valoración cuantitativa de la ansiedad y de la depresión tras la suma de

diferentes puntuaciones de las dos subescalas por separado. La puntuación global máxima para HADS es de 42 puntos totales: 21 puntos (0-3 puntos escala Likert x 7 ítems pares) para HADD, que valoran estado depresivo, y 21 puntos (0-3 puntos x 7 ítems impares) para HADA, que valoran estado ansioso. Las puntuaciones de 7 y menores en el global de ambas subescalas no indican severidad alguna en estados depresivos, entre 8 y 10 corresponden a estados dudosos, y las puntuaciones entre 11 y más se obtienen en pacientes con sujetos con clara sintomatología ambos estados, con severidad que aumentaba también en puntuaciones de una o ambas escalas. El valor o punto de corte del HADS global para pacientes en curas paliativas es más elevado (> 20), porque se trata de pacientes con mayor estado de gravedad. En la medida por separado de las dos subescalas, los valores sugeridos en el estudio realizado por Herrero *et al.*²²⁰ para puntuar HADD positivo se encontraron entre 4 y 7 puntos (con una especificidad del 87% y una sensibilidad del 72%) y entre 7 y 10 puntos para la subescala HADA (con una especificidad del 85% y una sensibilidad del 80%).

Se ha demostrado que el estado psicológico valorado con este test tiene una relación muy estrecha con los indicadores de actividad, funcionalidad y calidad de vida como son: BASDAI BASFI, HAQ-S, EVA, AsQoL. Los resultados muestran una peor calidad de vida y una alta discapacidad en estos pacientes, siendo considerados como factores de riesgo independientes para estas alteraciones emocionales²²¹.

Hay estudios en los que se sugiere que los trastornos anímicos deben considerarse en el manejo de la enfermedad, incluso en el momento de identificar enfermos para terapias biológicas, ya que se relacionan con los

parámetros de actividad (BASDAI) y funcionalidad de la enfermedad (BASFI)²²².

3.2.1.6. Inventario de depresión de Beck (BDI)

Es un cuestionario autoaplicado, diseñado por Beck *et al.* en 1961 para medir la presencia y el grado de depresión en adolescentes y adultos²²³. Existen diversas versiones de la prueba. La original consiste en un inventario de 21 ítems que incluye cada uno de ellos de 4 a 6 manifestaciones autoevaluativas graduadas cuantitativamente de 0 a 3, correspondientes a grados crecientes de intensidad del síntoma depresivo. La fiabilidad, validez, consistencia interna y homogeneidad del BDI ha sido corroborada, en distintos trabajos²²⁴. Los diferentes intervalos obtenidos en los estudios iniciales permitieron establecer la posibilidad de diferenciación en diversos grados de depresión: a) depresión mínima o ausente de 0 a 9 puntos; b) depresión leve de 10 a 18 puntos; c) depresión moderada de 19 a 29 puntos y d) depresión grave de 30 a 63 puntos.

3.2.1.7. *Inventory of Depressive Symptomatology (IDS)* y *Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS)*

Son dos cuestionarios cuyos dominios de síntomas son designados por DSM-IV para el diagnóstico de episodio de depresión mayor. Cada escala se puede utilizar para valorar depresión, exactamente valora la severidad de la depresión en los últimos 7 días previos, así como cuestiones de subtipos de depresión como la melancolía o la depresión atípica.

Ambos cuestionarios fueron desarrollados de forma conjunta en el año 2000 por Rush *et al.*²²⁵. La utilidad clínica de los IDS-QIDS es la evaluación de objetivos en estudios con medicaciones, psicoterapia y terapia somática.

3.2.1.8. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*

Es una escala para ser utilizada en pacientes con depresión mayor. Su uso es básicamente en investigación psicofarmacológica y la versión de uso en clínica es la MADRS-c. Tiene máxima sensibilidad para evaluar cambios en la severidad de los síntomas debidos a la medicación. Fue diseñada en 1979 por Montgomery and Asberg²²⁶. Se autoadministra y se completa en 10-15 minutos. Es comparable al BDI en la habilidad de discriminar síntomas depresivos de ansiosos, pero es mejor en la diferenciación de síntomas de alteración de comportamiento.

3.2.1.9. *Zung Self-rating Depression Scale (Zung SDS)*

Fue diseñado por Zung en 1965, con modificaciones posteriores²²⁷ en 1972, para ser autoadministrado con la finalidad de medir la severidad de la depresión. La forma original contiene 10 ítems positivos y 10 ítems negativos, con 4 respuestas posibles por ítem.

Es una buena herramienta, de uso bastante generalizado, para valorar la severidad de síntomas depresivos en los pacientes con diagnóstico de enfermedad depresiva. Es un test que muestra una buena consistencia interna pero que la fiabilidad de medida es baja. Se ha utilizado como *screening* para depresión en atención primaria y en la comunidad, con un perfil muy parecido al BDI o al HADS. La desventaja que parece mostrar respecto al resto es que

cubre menos los síntomas de depresión atípica y por otra parte, muestra menor sensibilidad al cambio.

3.2.2. Cuestionarios para evaluar Ansiedad

3.2.2.1. *State -Trate Anxiety Inventory (STAI)*

Este test psicométrico conocido comúnmente como STAI, se utiliza para la valoración únicamente de ansiedad; se publicó en su primera versión por Levitt y Spielberg²¹³ en 1970.

El cuestionario STAI comprende escalas separadas de autoevaluación que miden dos conceptos independientes de la ansiedad, la ansiedad estado (STAI-E o ansiedad E) y la ansiedad rasgo (STAI-R o ansiedad R), por lo que de forma conjunta se nombra como STAI-E/R.

La ansiedad E hace referencia a un estado o condición emocional transitoria del organismo que se caracteriza por sentimientos subjetivos de tensión y aprensión, así como por una hiperactividad del sistema nervioso autónomo. Puede variar con el tiempo y fluctuar en intensidad. La ansiedad R indica una propensión ansiosa más estable por la que difieren los sujetos en su tendencia a percibir las situaciones como amenazadoras y a elevar consecuentemente su ansiedad estado.

La ansiedad E sería una manifestación en un momento puntual y con un grado de intensidad determinado, mientras que la ansiedad R indicaría diferencias en la predisposición para ocasionar un determinado tipo de reacción. En general los pacientes con ansiedad R positivo o STAI-R positivo (mayor ansiedad rasgo) presentarán una ansiedad E o STAI-E también positivo (mayor ansiedad estado), ya que perciben muchas más situaciones amenazadoras. Sin

embargo, el hecho que las personas que difieren en ansiedad R muestren unas correspondientes diferencias en ansiedad E, dependerá del grado en que la situación específica es percibida por un determinado individuo como peligrosa y estará influido por las experiencias pasadas.

La adaptación española²²⁸ se realizó en 1988, siguiendo un proceso de tipificación similar al original. La escala STAI-E consta de 20 frases con las que el sujeto puede describir como se siente “en un momento particular” mientras que la escala STAI-R, también con 20 frases, puede indicar como se muestra el sujeto “habitualmente”.

El STAI fue diseñado para ser autoadministrado y se requiere aproximadamente 15 minutos para su aplicación completa. Se recomienda aplicar primero la parte ansiedad E y después la parte ansiedad R. Los sujetos se evalúan en una escala que va de 0 a 3 puntos en cada elemento. Las correspondencias son las siguientes: a) STAI-E, 0: nada; 1: algo; 2: bastante; 3: mucho; b) STAI-R, 0: casi nunca; 1: a veces; 2: a menudo; 3: casi siempre. Las puntuaciones ansiedad E y ansiedad R pueden variar desde un mínimo de 0 puntos hasta un máximo de 60 puntos.

Aunque en los estudios originales se ha utilizado la escala T (media = 50, desviación = 10), en la tipificación española se ha creído más conveniente obtener las puntuaciones transformadas en las escalas de centiles y decatipos. Una vez obtenidas las puntuaciones directas mediante las plantillas correctoras, y aplicarse las fórmulas concretas para cada apéndice, tal como se detalla en el apartado 3.6.1, se utiliza finalmente la tabla de conversión de centiles a decatipos. El punto de corte es el mismo, establecido en ≥ 7 , considerándose como STAI positivo en este caso^{213, 228}.

3.3.Trastornos psicológicos en enfermedades reumáticas

3.3.1. Artritis reumatoide

En los últimos 40 años, las alteraciones psicológicas se han incluido dentro del espectro clínico de la AR y para algunos autores constituyen un apartado muy importante dentro de las manifestaciones de la enfermedad. Actualmente se acepta que los factores psicosociales se relacionan con diversos aspectos de la enfermedad como el dolor, la capacidad funcional e incluso la mortalidad²²⁹. Los estudios iniciales relacionaron la depresión observada en pacientes con AR a una determinada “personalidad reumatoide”, pero posteriormente la depresión fue atribuida al efecto invalidante de la enfermedad. Ahora se considera que el cuidado completo del paciente reumático debe incluir la atención de los aspectos psicológicos aunque la etiología precisa de la depresión está todavía lejos de aclararse.

3.3.1.1. Depresión

La prevalencia de la depresión en la AR ha ido disminuyendo con el paso de los años. En estudios iniciales se estableció un porcentaje de depresión cercano al 80%²³⁰, que se ha visto reducido sustancialmente debido sobre todo a una mejoría en los métodos de detección empleados.

En estudios publicados posteriormente^{231,232}, la prevalencia de depresión en la AR oscila entre el 15 y el 50% lo que significa una cifra dos o tres veces superior a la que se observa en la población general. En un estudio

multicéntrico de reciente publicación, realizado con el objetivo de conocer la prevalencia de comorbilidades en la AR, la presencia de depresión se consideró una comorbilidad importante, con un porcentaje del 15%²³³.

La definición de depresión, los métodos empleados y la población incluida son los factores que suelen justificar esta dispersión de resultados. Diversos estudios han comparado la prevalencia de depresión en la AR con otras enfermedades. Algunos comparan los pacientes con AR con pacientes con fibromialgia y en un metaanálisis²³⁴ se ha observado que éstos presentan niveles más elevados de depresión que los pacientes con AR. En relación a pacientes con lumbalgia crónica los niveles de depresión son similares, mientras que si el grupo control son pacientes con artrosis, la prevalencia de depresión es mayor²³⁵.

Clásicamente se había asumido que la depresión que ocurre en la AR es una reacción a la propia enfermedad, de forma similar a lo que ocurre en otras enfermedades físicas, circunstancia que se ha denominado “reacción psicológica a enfermedad física”. La evidencia de una relación directa entre la gravedad de la AR y la depresión proviene de estudios que indican que el incremento de la discapacidad o de la actividad de la AR estaba asociado a un incremento de la depresión, y que el tratamiento hospitalario de la AR se asociaba con mejoría de la depresión²³⁶. La depresión también está asociada con un aumento de la discapacidad funcional en pacientes con AR. Mediante estudios longitudinales se ha puesto de manifiesto que la depresión sigue al deterioro de la capacidad funcional; parece que la asociación causal entre depresión y discapacidad actuaría también en ambas direcciones.

En resumen, se puede concluir que la depresión es más frecuente en la AR que en la población general y que las variables relacionadas con la actividad de la enfermedad jugarían un escaso papel en su desarrollo. La sensación de dolor, la discapacidad y probablemente también algunos determinantes socioculturales intervendrían de manera más decisiva.

3.3.1.2. Ansiedad

Pocos estudios han incluido la valoración de la ansiedad diferenciada de la depresión dentro del estudio de los factores psicológicos aunque algunas escalas de valoración de la denominada “reacción psicológica a la enfermedad física” como el AIMS incluyen tanto a la depresión como también a la ansiedad. Mediante el tests de HADS, Chandarana *et al.*²³⁷ observaron una prevalencia similar de ansiedad (21%) y de depresión (19%) y en un estudio posterior en el que se utilizó la misma herramienta, se evidenció que los pacientes con AR presentan con mayor frecuencia este tipo de alteraciones psicológicas que los pacientes del grupo control. Otros autores han indicado que pacientes diagnosticados de depresión también presentan puntuaciones elevadas de ansiedad al igual que ocurre en las consultas médicas generales²³⁸. Mediante análisis de regresión se ha establecido que la ansiedad se correlaciona fundamentalmente con los niveles de dolor y de discapacidad, al igual que ocurre con la depresión, y que suele mantenerse con niveles muy estables con el paso del tiempo²³⁴. En otro estudio, la presencia de síntomas de ansiedad y de depresión se correlacionó significativamente con la capacidad funcional establecida por el HAQ; la ansiedad se correlacionó además con la rigidez matutina, con el género masculino²³⁹ y con la actividad física²⁴⁰.

3.3.2. Otras enfermedades reumáticas

3.3.2.1 Lupus eritematoso sistémico

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico (LES) pueden deberse a tres causas: a) impacto psicológico reactivo que la enfermedad ocasiona sobre la vida del paciente, fundamentalmente en forma de ansiedad y depresión b) manifestaciones por la afección directa del sistema nervioso central por parte de la enfermedad y c) efectos secundarios debidos a la utilización de determinados fármacos, fundamentalmente de los glucocorticoides. La diferenciación de cada una de las causas, que tendrá además importantes implicaciones terapéuticas, no es siempre sencilla.

En el LES, los trastornos psiquiátricos más frecuentes son de tipo ansioso y depresivo. La frecuencia de los síntomas psiquiátricos en el LES varía ampliamente según diversos estudios entre el 3% y el 82%; se atribuye a la disparidad de métodos utilizados en cada uno de los estudios tanto en lo referente a las muestras como a la evaluación de los síntomas²⁴¹. Estudios controlados con criterios diagnósticos operativos han indicado cifras de depresión de alrededor del 40%²⁴². Dentro de los trastornos depresivos, los grados leves o moderados supondrían las dos terceras partes, mientras que la depresión grave supondría sólo entre el 10 y el 33% de los casos²⁴³.

Se ha realizado algunas investigaciones de trastornos neuropsiquiátricos mediante captaciones hipermetabólicas en áreas cerebrales, sin conclusiones definitivas.

En un estudio prospectivo internacional con una amplia cohorte de pacientes con LES, los desórdenes emocionales han resultado ser la segunda causa de

afección neuropsiquiátrica. Pueden presentar un impacto negativo en la calidad de vida con escasa asociación a la actividad, al daño orgánico y a la presencia de anticuerpos propios de la enfermedad²⁴⁴.

3.3.2.2. Síndrome de Sjögren

Malinow *et al.*²⁴⁵ describieron pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp) que presentaban rasgos hipocondríacos y de histeria. Posteriormente, se describió que los pacientes con SSp presentan con frecuencia síntomas de ansiedad (48%) y de depresión (32%) y, además, mayor irritabilidad, cefaleas, síntomas gastrointestinales, y alteración de la concentración y de la memoria que los pacientes con AR²⁴⁶. En un estudio reciente²⁴⁷ se evaluó la ansiedad y la depresión, mediante escalas de depresión y ansiedad de Zung, a 89 personas con síndrome de ojo seco (diagnosticados por oftalmólogo, con sólo 13 de ellos que cumplían criterios de SSp) en comparación con sujetos sanos. En este caso, también se observó la mayor prevalencia de síntomas de depresión y ansiedad en el grupo de ojo seco, de forma global.

Al estudiar mediante un cuestionario neuropsicométrico, *the Profile of Fatigue-mental domain* (Prof-M), pacientes con SSp, se observó que el dolor y la depresión eran elementos confusores de la función cognitiva y, que la depresión y el empeoramiento de la memoria verbal eran aspectos independientes de la afectación neural que puede existir en el SSp²⁴⁸.

3.3.2.3 Fibromialgia

En esta enfermedad en la que intervienen, sin duda, multitud de factores somáticos y psicológicos, el dolor es la manifestación central al que suelen

acompañar la astenia, la debilidad muscular, la rigidez, el insomnio o el sueño no reparador.

Los pacientes con fibromialgia presentan incluso mayor morbilidad psiquiátrica que otras enfermedades reumáticas. En algunos trabajos la presencia de los trastornos depresivos llega al 70%. Los pacientes con fibromialgia presentan también mayor frecuencia de ansiedad y de trastornos de personalidad. Para algunos autores la fibromialgia se ha considerado una manifestación del espectro clínico de la depresión²⁴⁹.

Se conoce que el dolor generalizado y la fatiga son marcas fundamentales de la fibromialgia, entidad clínica que puede asociarse a enfermedades del tejido conectivo. Se han realizado trabajos con enfermedades de tejido conectivo, LES y SSp, que explican la existencia de diferentes causas constitucionales y fibromialgia asociadas que explican los síntomas de fatiga y dolor difuso²⁵⁰.

3.3.2.4. Vasculitis

Tanto la ansiedad como la depresión constituyen reacciones emocionales comunes en los pacientes diagnosticados de vasculitis que suelen estar relacionados con los cambios en el estilo de vida y la perspectiva vital²⁵¹. La depresión se asocia fundamentalmente a la cronicidad aunque en algunos casos puede observarse también en los episodios agudos. El superior rechazo que presentan estos enfermos a seguir un régimen terapéutico adecuado puede tener consecuencias graves. Al igual que ocurre en otras enfermedades, la depresión puede permanecer infradiagnosticada ya que la fatiga o la inapetencia por actividades habituales, son atribuidas a la propia enfermedad y no a la depresión asociada.

3.3.2.5. Sarcoidosis

Los pacientes con sarcoidosis presentan más ansiedad y depresión que la población general, y se ha descrito más importante en los jóvenes. Klonoff *et al.*²⁵² en un primer estudio que valoraba las alteraciones psicosociales de los pacientes con sarcoidosis, no observaron una asociación de la enfermedad con ninguna alteración psiquiátrica específica. Sin embargo, posteriormente otros estudios observaron que la calidad de vida de los pacientes con sarcoidosis está afectada y asociada a índices de depresión. Los predictores de depresión y ansiedad resultaron ser el número de órganos afectados (músculos, nervios y huesos, como los más importantes), las enfermedades concomitantes y el grado de disnea²⁵³.

3.3.2.6. Esclerodermia

Roca *et al.*²⁵⁴ observan que hasta dos tercios de los pacientes con esclerodermia (Scl) presentan síntomas depresivos que están en relación con la actividad de la enfermedad. En un estudio se utilizó el BDI en pacientes con Scl, observándose que la mitad de los pacientes estudiados presentaban síntomas depresivos en relación a la función física y la adaptación social. El dolor y la distorsión de la propia imagen corporal que suelen presentar los pacientes con Scl son factores que pueden influir también en el desarrollo de alteraciones psicológicas²⁵⁵. La presencia y el grado de depresión, así como el uso o no de tratamiento psicótropo oportuno en pacientes con Scl ha sido motivo de un estudio reciente con 309 pacientes. Se concluye que, debido a la

intensidad baja y autolimitada de los episodios de depresión, no estaría indicado el tratamiento antidepresivo²⁵⁶.

3.3.2.7. Artropatía psoriásica

Muchos pacientes con APso presentan problemas médicos adicionales que tienen impacto en la morbimortalidad. Las comorbilidades más comunes asociadas a la APso son la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico, la obesidad, la diabetes mellitus, la esteatosis hepática, la enfermedad de Crohn, la depresión y la ansiedad. Las implicaciones de éstas son tanto a nivel del pronóstico, como de la selección del tratamiento y la respuesta a éste²⁵⁷. El estudio de la prevalencia de síntomas de ansiedad y de depresión se ha estudiado también en pacientes con APso mediante el test de HADS (≥ 11), con cifras de síntomas de ansiedad sobre el 29,7% y de depresión del 17,6%^{257,258}.

En un trabajo muy reciente sobre comorbilidades de la psoriasis vulgar, se cifra la depresión en un porcentaje superior (22,1%) al de la artritis (17,1%)²⁵⁹.

3.3.3. Espondiloartritis

3.3.3.1. Depresión y ansiedad

Se dispone de escasa información acerca de la prevalencia de los trastornos psicológicos en las EsP y casi todos los estudios están realizados con pacientes con EA.

En general, clásicamente existía la idea de que los pacientes con EA presentaban una personalidad con menor tendencia a desarrollar depresión que los pacientes con AR²⁶⁰.

Existen pocos trabajos que analicen la prevalencia y los determinantes de la depresión en pacientes con EA. En el primer estudio de Barlow *et al.*²⁶¹ se incluyeron 177 pacientes (129 varones y 48 mujeres) y se utilizó el CES-D para determinar la depresión. Las mujeres presentaron con mayor frecuencia síntomas de depresión (46%) que los varones (26%) y ellas, los síntomas depresivos estuvieron relacionados con el dolor, la discapacidad y el control sobre la enfermedad. Posteriormente se han realizado otros estudios transversales, encaminados a establecer la prevalencia de síntomas de depresión en la EA. La prevalencia de depresión oscila entre el 22 y el 38%^{261,262,263,264} y la de ansiedad entre de 23% al 30%^{258,262}. En un estudio transversal más reciente, la prevalencia resultó ser más elevada, con cifras del 55,5% para la depresión y del 60% para la ansiedad²⁶⁵.

En el año 2011 se publicó un estudio transversal comparativo²²¹ entre 243 pacientes con EA y un grupo control de 118 individuos sanos, cuyo objetivo fue el de conocer el riesgo de depresión y ansiedad en pacientes con EA, así como su relación con la actividad de la enfermedad, la calidad de vida del paciente y el bienestar psicológico. Mediante la valoración con HADS se observaron valores elevados tanto de depresión (39,8%) como de ansiedad (36,5%) en los pacientes con EA, superiores a los observados en la población control (depresión 36,5%, ansiedad 9,6%). No se obtuvieron diferencias significativas para HADD y para HADS entre grupos de pacientes y controles, y sí en cambio

correlaciones significativas positivas con parámetros clínicos y de laboratorio (BASDAI, BASFI, EVA, EGM, EGP, HAQ-S y AsQoI).

En las publicaciones de la literatura de los últimos 5 años, se encuentran estudios longitudinales en pacientes con EA que han recibido tratamiento con anti-TNF α , (infliximab, en todos los casos excepto en dos pacientes en uno de los estudios que recibieron ADA) con el objetivo de conocer si existen cambios en los estados de depresión y/o ansiedad que se puedan atribuir al tratamiento. Por tanto, con objetivo “similar” al estudio que se presenta en este trabajo. Son estudios con pocos pacientes y en ninguno de ellos existe grupo comparativo de control.

El primero²⁶⁶ de ellos se realizó con 16 pacientes con EA activa (BASDAI \geq 4) a los que se evalúa mediante HADS y BDI, además de otros parámetros de actividad (BASDAI, VSG y PCR) y calidad de vida medida por SF-36, a nivel basal y a las 6 semanas. La depresión basal se cifraba en un 43,8% y la ansiedad en un 25% de los pacientes. Los cambios de HADS y BDI, significativos, se recogieron ya tras la segunda y tercera infusión de IFX, sin presentar correlación con VSG, PCR y BASDAI, apuntando la posible implicación del sistema nervioso central, del eje hipofisario-hipotalámico-adrenal (HPA).

En otro estudio²⁶⁷ llevado a cabo con sólo con 9 pacientes con EA activa a los que se realizó una entrevista previa de *screening* de enfermedad psiquiátrica abierta, se evaluó a las 6 semanas los parámetros de actividad, capacidad funcional y psicológicos. Los resultados de correlación de variables son dispares. Los cambios de actividad clínica medida por BASDAI no se correlacionaron con los cambios de valores HADS y sí con cambios en valores

de PCR. Así como HADA y HADD se relacionan positivamente con PCR y negativamente con la función física y vital de SF-36. Los autores concluyen que los cambios psicológicos objetivados a las 6 semanas deben explicarse a nivel de la acción de citoquinas (TNF α) a nivel del eje central, y sugieren que deberían realizarse mediciones de citoquinas, a las que indica como "posibles biomarcadores" de enfermedad psicológica.

Por último, el tercero²⁶⁸ de los estudios longitudinales publicados recientemente, se realizó con 29 pacientes afectados de EA activa (BASDAI \geq 4) con evaluación a nivel basal y a las 12 semanas de variables de su estado depresivo. Se analizaron el BDI, variables de actividad (PCR, VSG, ASDAS), estudios metrológicos (prueba de Schöber modificada, expansión torácica) y de actividad y capacidad funcional (BASDAI y BASFI). El 37.9% de pacientes presentó un estado depresivo basal que disminuyó en un 3,4%. El test BDI se correlacionó de forma positiva con el BASDAI y el BASFI a las 12 semanas; no se observó correlación, en cambio, con PCR, VSG ni con ASDAS.

Finalmente, la publicación de una revisión sistemática²⁶⁹ con el objetivo de conocer el efecto de los anti-TNF α en la depresión de los enfermos con enfermedades crónicas (AR, EA y psoriasis) ha permitido conocer que el tratamiento con anti-TNF α posee un efecto significativo, aunque pequeño, en la reducción de la depresión de los pacientes. El análisis de estos ensayos clínicos con grupo control, dos de los cuales son con pacientes afectados de EA^{121,270} y en los que el HADS ha sido el cuestionario más utilizado como evaluador de depresión, ha permitido inferir causalidad entre el uso de anti-TNF α y la mejoría del estado depresivo; sin embargo, no se puede concluir si

los cambios en la depresión ocurren de forma independiente o en relación a los cambios clínicos y a los marcadores de la enfermedad.

En este sentido, en los últimos años se ha incrementado el interés por conocer el papel de la inflamación en el desarrollo de la depresión en pacientes con enfermedades crónicas^{271,272}. La depresión se ha asociado a un incremento de biomarcadores de inflamación (PCR, IL-6, IL-1 y TNF α) en la población^{273,274,275} y se ha demostrado el rol del TNF α como biomarcador de depresión²⁷⁶, incluso en patologías no reumáticas²⁷⁷.

3.3.3.2. Otras alteraciones emocionales

La enfermedad en los pacientes con EA abarca varias dimensiones de su CVRS, desde la dimensión física y psíquica al entorno social, según definición general de la OMS. El empeoramiento de la calidad de vida que supone la enfermedad, EA, es similar al de otras enfermedades reumáticas y mayor que el de la población sana. La severidad de los síntomas espondilartríticos (entesitis, actividad de la enfermedad, dolor y fatiga) son los factores que contribuyen a un empeoramiento de la CVRS²⁷⁸.

Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática de la literatura en la que se pone de manifiesto que la actividad de la enfermedad es uno de los predictores principales del empeoramiento de la CVRS. Se encuentran cifras del 50-60% de depresión y ansiedad en las publicaciones de esta revisión; indican los autores que son factores que afectan de forma negativa a la CVRS del paciente con EA²⁷⁹. La mejoría en la CVRS, medida en la mayoría de estudios por el test SF-36, que experimentan los pacientes con EA activa al

ser tratados con terapia biológica ha sido publicada en la literatura con varios de estos fármacos^{280,281,282}.

Se ha descrito también que el estado depresivo está relacionado con la fatiga, con alteraciones del sueño, somatizaciones o con ansiedad fóbica y que pueden repercutir en la discapacidad para el trabajo en pacientes con EA^{282,283}.

El tratamiento con anti-TNF α en los pacientes con EA ha sido motivo para demostrar el beneficio del tratamiento sobre la fatiga; además que

Se conoce que en pacientes con EA tratados con anti-TNF α , el dolor y la actividad de la enfermedad son los factores que se asocian a la fatiga, más que la depresión y la ansiedad²⁸⁴.

Las alteraciones del sueño en los pacientes con EA se han estudiado con diferentes cuestionarios, el *Pittsburg Sleep Quality Index* (PSQI) y el HAM son los más utilizados. En los estudios estas alteraciones se han relacionado con otras variables de la enfermedad (BASDAI, BASFI, BASRI, SF-36) y con trastornos emocionales. Los problemas de sueño se cifran en un 64,5% de los pacientes con EA. El dolor y la depresión son los factores de riesgo independientes de esta alteración, por lo que se sugiere que el manejo correcto del dolor y de la depresión, puede mejorar la calidad del sueño en los pacientes con EA^{285,286}.

La presencia de disfunción sexual en los pacientes con EA está entre el 50,9% y el 66% de los pacientes, relacionándose con la disminución del movimiento en articulaciones axiales que comporta la propia enfermedad. En trabajos más recientes, se sugiere que los problemas psicológicos derivados de la enfermedad se relacionan con esta disfunción²⁸⁷.

III.- HIPÓTESIS

1. HIPÓTESIS PRINCIPAL

En pacientes con espondiloartritis axial activa (espondilitis anquilosante y espondiloartritis indiferenciada axial), el tratamiento con infliximab comporta un beneficio en las alteraciones psicológicas (síntomas de ansiedad y de depresión).

2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS

2.1●La prevalencia de alteraciones psicológicas de los pacientes con espondiloartritis axial activa y tributarios de tratamiento biológico es elevada.

2.2●Las alteraciones psicológicas en los pacientes con espondiloartritis axial se relacionan con la actividad clínica y la discapacidad funcional de la enfermedad.

2.3●No existen diferencias en cuanto a las alteraciones psicológicas entre los pacientes afectos de los tipos de espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis indiferenciada axial).

2.4●En pacientes con espondiloartritis axial activa, el tratamiento con infliximab comporta un beneficio en otras variables de actividad analizables de la enfermedad.

IV.- OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRIMARIO

Conocer los cambios en las alteraciones psicológicas (síntomas de ansiedad y de depresión) que se producen en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis indiferenciada axial) activa que reciben tratamiento con infliximab.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

2.1●Determinar la prevalencia de alteraciones psicológicas (ansiedad y depresión) en una serie de pacientes afectos de espondiloartritis axial activa tributarios de tratamiento biológico.

2.2●Establecer el grado de relación existente entre los cambios psicológicos que presentan los pacientes con espondiloartritis axial activa y el resto de variables analizadas.

2.3●Conocer si existen diferencias en las alteraciones psicológicas entre los pacientes afectos de las dos tipos de espondiloartritis axial estudiados, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial.

2.4●Analizar si en pacientes afectos de espondiloartritis axial activa, el tratamiento con infliximab comporta un beneficio en la actividad clínica, en la capacidad funcional y en la movilidad.

**V.- PACIENTES Y
MÉTODOS**

1. PACIENTES

1.1. Criterios de inclusión

En el presente estudio se han incluido pacientes afectados de EA que cumplían los criterios modificados de Nueva York⁸ y pacientes con criterios de clasificación del *European Spondyloarthritis Study Group* (ESSG)¹⁰ con predominio de forma axial. Se excluyeron explícitamente los enfermos que únicamente presentaban síntomas periféricos y los pacientes con psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal.

1.2. Indicación de terapia biológica

Para indicar terapia biológica se precisó que el paciente cumpliera los criterios expuestos en el “Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF α en las Esp”¹⁷¹ publicado en el año 2005. Los pacientes que presentaron criterios de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con AINE (utilización previa de 2 AINE a dosis completas durante al menos 3 meses) se consideraron refractarios a terapia convencional y por tanto, tributarios a tratamiento con anti-TNF α . Los criterios de actividad que se contemplaron fueron: 1) presentar un BASDAI superior o igual a 4 y una EGM igual o superior a 4 (en los 3 meses previos) y 2) cumplir uno de los siguientes parámetros: a) aumento de PCR y/o de VSG, b) EGP igual o superior a 4 y c) dolor vertebral nocturno igual o superior a 4.

Los pacientes debían ser mayores de 18 años. El embarazo y el antecedente de enfermedad maligna era motivo de exclusión del estudio. Antes de iniciar el

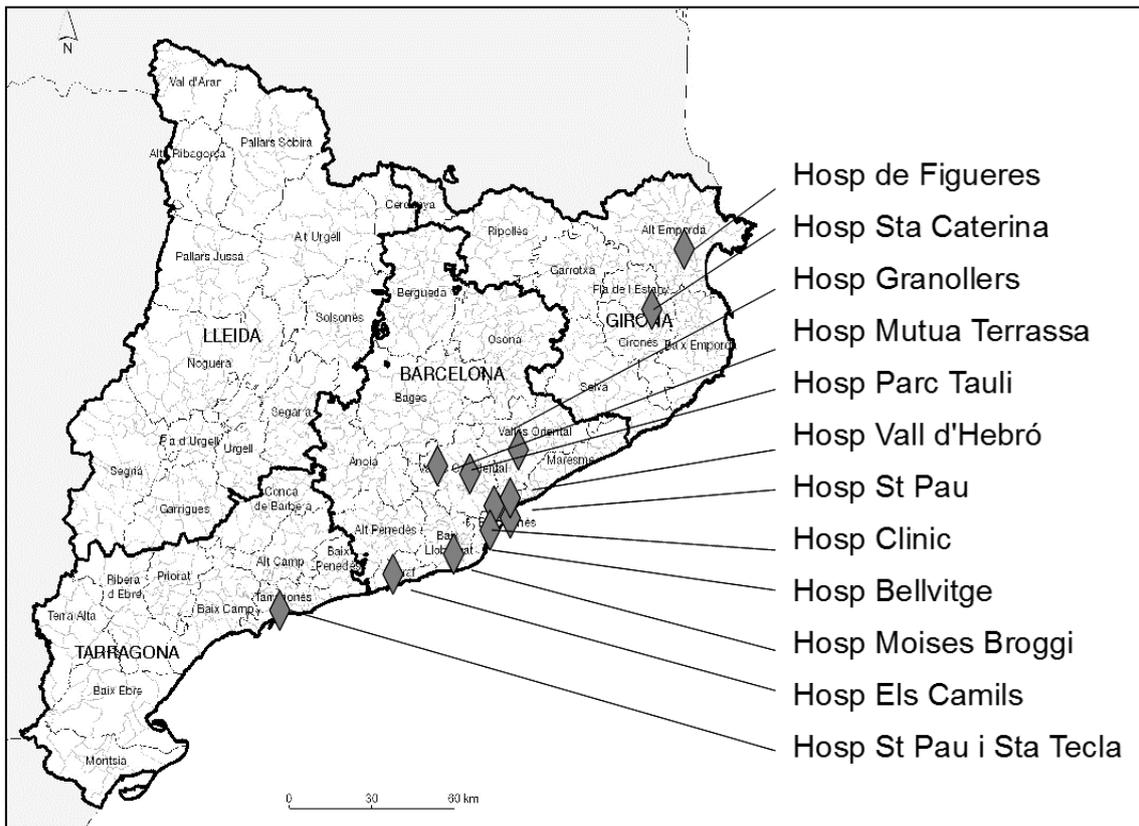
tratamiento biológico se realizó el *screening* para tuberculosis habitual en estos casos.

Los pacientes recibieron IFX a las dosis y pauta habituales en práctica clínica (5mg/kg/infusión a las 0, 2, 6 semanas y con posterioridad, cada 8 semanas). Cada paciente recibió el tratamiento en el Hospital de Día de su centro hospitalario según indicaciones de administración de ficha técnica²⁸⁸. Durante el estudio, ningún paciente recibió un FAME. En el momento de finalizar el estudio, si el tratamiento era efectivo, se mantuvo.

1.3. Distribución de pacientes. Hospitales participantes

El estudio tuvo carácter multicéntrico. Los pacientes se reclutaron en 12 hospitales con niveles de complejidad diferentes y distribuidos por toda la geografía de *Catalunya* (figura 4). Fueron los siguientes: Hospital de Figueres-Fundació Salut Empordà, Hospital Santa Caterina de Salt (Girona), Hospital Mútua de Terrassa, Hospital General de Granollers, Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell, Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona, Hospital Clínic de Barcelona, Hospital Universitari de Bellvitge de L'Hospitalet del Llobregat, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, Hospital Moisès Broggi de Sant Joan Despí, Xarxa Sanitària i Social de Santa Tecla de Tarragona y Hospital Residencia Sant Camil de Sant Pere de Ribes.

Figura 4. Distribución geográfica de los hospitales participantes en el estudio



2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal de 22 semanas de duración. Se evaluaron 62 pacientes diagnosticados de EsP ax (EA y EsP Indif ax) con el objetivo de conocer si experimentaban cambios a nivel emocional al ser tratados con tratamiento biológico. Se reclutaron los pacientes entre enero y junio del año 2007. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital de referencia (Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell. Referencia 2006511, junio 2006).

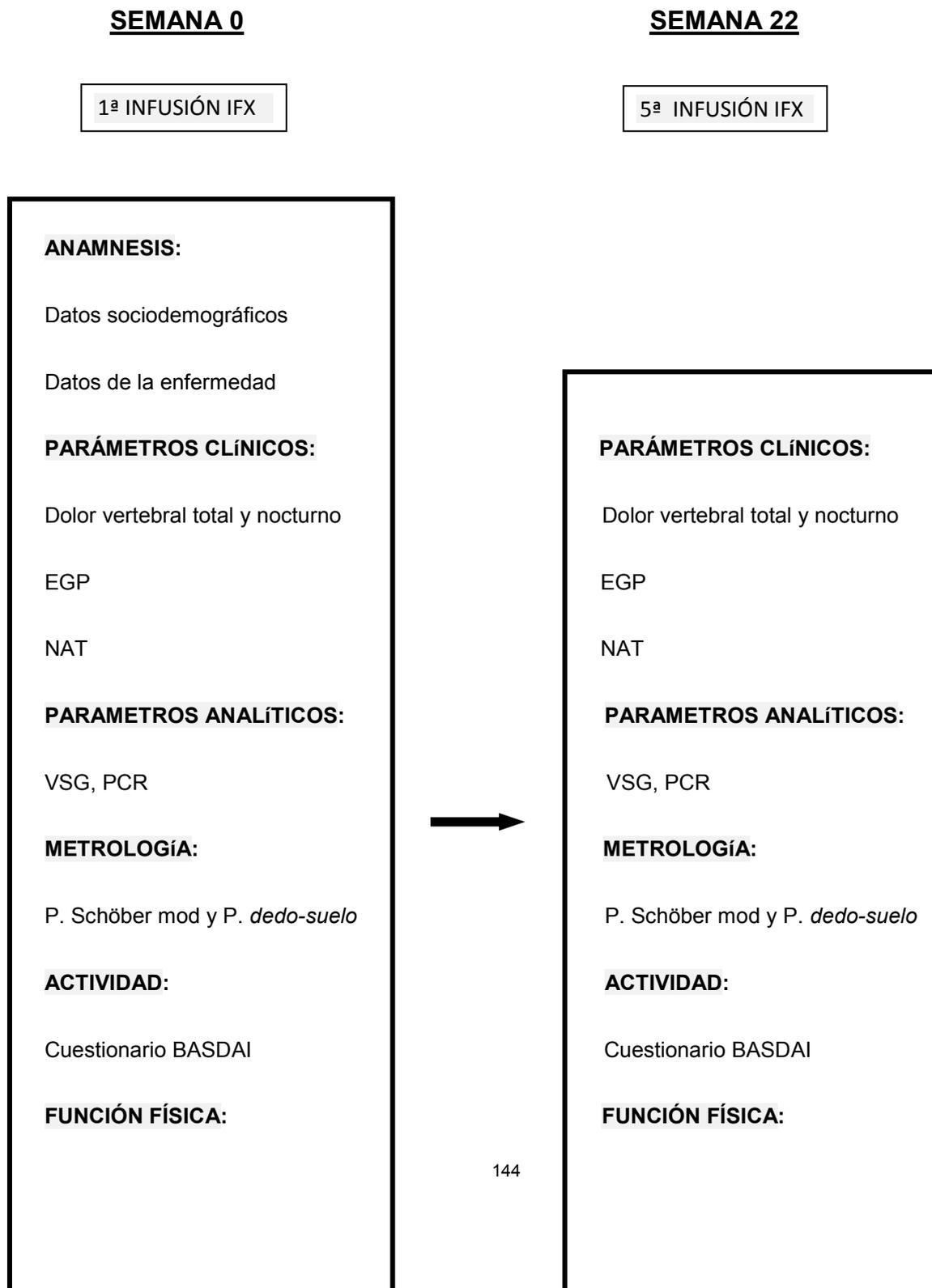
Las variables necesarias para llevar a cabo el estudio se recogieron en soporte de papel. La reumatóloga que ejercía de investigadora principal del estudio (RMN) se encargó de realizar la preparación previa del formulario de recogida de datos. Se preparó un pequeño cuaderno con dos bloques de hojas. El primer bloque contenía el formulario de recogida de datos correspondiente a la semana 0 y el segundo bloque, el formulario de recogida de datos a la semana 22. En la semana 0 se recogieron las variables sociodemográficas y las referentes a la enfermedad (anexos 1 y 2) así como un conjunto de datos, que también se obtuvieron en la semana 22 (anexos 3 y 4); fueron los siguientes: a) datos de la exploración física y metrológica, b) resultados de los análisis sanguíneos practicados, c) cuestionarios de actividad y función física y d) tests psicométricos (con las indicaciones pertinentes para cada caso de tiempo de realización y orden de cumplimentación). Este material se colocó en sobres y se envió por correo postal a cada uno de los centros hospitalarios.

La recogida de datos de la historia clínica de cada paciente la llevó a cabo el reumatólogo colaborador en cada Centro. La cumplimentación de los tests psicológicos (HADS y STAI-E/R), de los cuestionarios de actividad (BASDAI) y de función física (BASFI) así como la EPN para evaluación del dolor y la EGP la realizó el paciente en el periodo de tiempo que permanecía en el Hospital de Día recibiendo la infusión de IFX, tal como se esquematiza en la figura 5.

En cada centro hospitalario, los reumatólogos colaboradores en este estudio se encargaron de recoger las hojas de papel ya cumplimentadas y de remitirlos por correo en un sobre de vuelta a la investigadora principal del estudio (RMN) para su análisis posterior.

Se realizó la evaluación y cálculo de las puntuaciones de los tests psicológicos (HADS y STAI-E/R) según plantillas correctoras, con la colaboración y supervisión de una profesional especialista en psicología clínica

Figura 5. Esquema del diseño del estudio con las variables recogidas



Cuestionario BASFI

Cuestionario BASFI

PSICOMETRÍA:

PSICOMETRÍA:

HADS y STAI-E/R

HADS y STAI-E/R

3. VARIABLES

3.1. Variables sociodemográficas

3.1.1. Edad

Se consideró la edad, en años, en el momento de la primera infusión.

3.1.2. Género

Se incluyeron las variables: hombre y mujer.

3.1.3. Situación afectiva

Se establecieron dos grupos: a) pacientes casados o que vivían con pareja estable y b) pacientes solteros, separados o viudos.

3.1.4. Nivel de estudios

Se establecieron cinco grupos: a) sin estudios, b) estudios primarios, c) estudios secundarios, d) diplomatura universitaria y e) estudios universitarios superiores.

3.1.5. Actividad laboral

Se consideraron las siguientes opciones: a) situación laboral activa, b) incapacidad laboral permanente, c) otras: incapacidad laboral temporal, en paro, jubilados o cursando estudios.

3.2. Variables clínicas

3.2.1. Edad de inicio de la enfermedad

Se estableció mediante anamnesis, el año de inicio de los síntomas.

3.2.2. Tiempo de evolución de la enfermedad

Se calculó el tiempo de evolución de la enfermedad a partir del año de inicio de los síntomas.

3.2.3. Forma de presentación de la enfermedad

Se consideraron los dos tipos de presentación clínica de la EsP: a) forma axial
b) forma mixta.

3.2.4. Tipo de espondiloartritis

Se consideraron los dos tipos de EsP ax: a) Espondilitis Anquilosante y b) EsP indiferenciada de predominio axial (EsP Indif ax).

3.2.5. Dolor vertebral nocturno, dolor total y EGP

La valoración del dolor vertebral por parte del paciente, se realizó mediante EPN en dolor nocturno (dolor n) y dolor total (dolor t). También se incluyó la EGP valorada mediante EPN. La EPN tiene una mejor reproductibilidad para la medición del dolor en personas con bajos niveles de estudios que la medición del dolor por EVA. Esta escala sirve para medir el dolor percibido por el paciente en una escala de 0 a 10 puntos. Se ha validado para la medición del dolor en otras enfermedades reumáticas como la AR⁷¹ y la EA⁷².

Se interrogó al paciente acerca del dolor nocturno de espalda, con la siguiente frase: "indique el grado de dolor de espalda por la noche que ha tenido durante la última semana". Para obtener información acerca del dolor de espalda total se utilizó la siguiente frase: "indique el grado de dolor de espalda que ha tenido en cualquier momento (día y noche) durante la última semana". La posibilidad de respuesta en ambos casos oscilaba entre 0, correspondiente a "sin dolor" o a 10, correspondiente a "dolor muy intenso".

Finalmente, la EGP por parte del paciente se evaluó con la siguiente cuestión: "considerando todos los aspectos y maneras en los que le afecta su enfermedad, marque con una X el recuadro que indica cómo se encuentra durante la última semana". La posibilidad de respuesta oscilaba entre 0 ("muy bien") y 10 ("muy mal") (anexo 5).

Se recogieron los pacientes con EGP>6, como indicador subjetivo de percepción de actividad.

3.2.6. Número de articulaciones tumefactas

Se recogió el NAT, valorándose como positiva la presencia de, al menos, una articulación inflamada. Para el estudio estadístico se configuró así la variable categórica: SI igual a “una o más de articulación inflamada” y NO igual a “ninguna articulación inflamada”.

3.3. Variables analíticas

3.3.1. VSG

Se estudió mediante el método de Westergren. Los valores se consideraron normales hasta 20 mm/h.

3.3.2. PCR

Se realizó mediante técnica de inmunoturbidimetría. Los valores se consideraron normales hasta 5 mg/L.

3.3.3. HLA B27

Se recogió este dato a partir de la historia clínica o bien se determinó de nuevo (mediante técnica de lisis linfocitaria), anotándose su positividad o negatividad.

3.4. Variables de actividad y función física

3.4.1. BASDAI

Se utilizó la versión del cuestionario BASDAI⁸⁴ en EPN⁷², validado al español⁸⁸, para evaluar la actividad de la enfermedad en los pacientes afectos de EsP. Este cuestionario consta de 6 preguntas; las cuatro primeras incluyen los componentes de fatiga, dolor espinal, dolor e inflamación articular y dolor en las entesis, y las preguntas 5 y 6 se refieren a la rigidez matutina. Cada pregunta se pondera en una escala de 0 a 10; en las cinco primeras preguntas el valor 0 corresponde a “ausente” y el valor de 10 a “muy intensa” y en la última pregunta, el 0 corresponde a 0 horas, el valor 5 a 1 hora y el valor 10 a 2 horas o más (anexo 6).

La puntuación del BASDAI se obtiene sumando la puntuación media de las preguntas 5 y 6 (rigidez matutina) a las puntuaciones de las 4 primeras preguntas y dividiendo el resultado entre 5, como se indica en la siguiente fórmula.

$$\text{Fórmula del BASDAI: } \frac{p1 + p2 + p3 + p4 + \left(\frac{p5 + p6}{2} \right)}{5}$$

Los valores resultantes de esta sencilla operación de BASDAI pueden estar entre 0 y 10. Los valores iguales o por encima de 4 indican actividad de la enfermedad.

3.4.2. BASFI

Se utilizó el cuestionario BASFI⁷³ para evaluar la función física en pacientes con afección espinal. Tiene probada su fiabilidad en idioma español⁷⁴, mediante EPN, cuya validez se ha demostrado similar a la EVA⁷².

Incluye diez preguntas, ocho de ellas para evaluar la capacidad física y las dos restantes para la evaluación de la capacidad para actividades de la vida cotidiana. Cada una está valorada en una escala de 0-10, en la que 0 significa “fácilmente” y 10 significa “imposible”. La puntuación final es la media de las puntuaciones de las 10 preguntas, con un rango de 0 a 10 (anexo 7).

3.5. Variables metrológicas

Para la valoración de la movilidad espinal, se seleccionaron dos medidas: a) la prueba de Schöber modificada, ya que es la que más se utiliza en práctica clínica y en los estudios, y es, además, el que propone el grupo ASAS en sus últimas recomendaciones para valorar la enfermedad⁷⁰ y b) la prueba *dedo-suelo*, que se eligió por su facilidad de realización en la práctica clínica diaria.

3.5.1. Prueba de Schöber modificada

La prueba de Schöber modificada se realiza con el paciente en bipedestación y de espaldas al explorador. Se señala un punto que localice L5 (hoyuelos de Venus o crestas ilíacas que correspondan a L4 como referencia) y se marca un segundo punto a unos 10 cm por encima y un tercero, 5 cm por debajo. Se realiza una medición entre estos dos últimos puntos señalados, con el paciente en flexión máxima. El resultado final es de la diferencia de medidas de estos dos puntos entre las dos posiciones. Debe realizarse dos veces la misma exploración, anotándose la mejor de las dos medidas, en cm.

3.5.2. Prueba de distancia *dedo-suelo*

La prueba de distancia *dedo-suelo* se mide con el paciente de pie y el explorador delante. Se pide al paciente una flexión anterior máxima del tronco intentando tocar el suelo con la punta de los dedos; es importante que el paciente mantenga las rodillas extendidas. El resultado es la distancia, en cm, entre la punta del dedo medio y el suelo. Se realizan dos intentos y se recoge el mejor.

3.6. Variables psicológicas

En este trabajo, para medir los estados emocionales se han utilizado dos tests psicológicos, el HADS y STAI-E/R. Son cuestionarios validados, fiables para medir desórdenes psicológicos (ansiedad y depresión con el HADS o sólo ansiedad con el STAI). Son de fácil aplicación en la práctica clínica, de baja

complejidad, lo que posibilita una correcta comprensión por parte del paciente y están validados al español.

3.6.1.STAI

El test psicológico STAI²¹³, validado y traducido al español²²⁸ para medir ansiedad, se compone de dos partes o escalas. STAI-Estado (STAI-E) mide un estado puntual de ansiedad, y STAI-Rasgo (STAI-R) que mide la ansiedad como rasgo habitual (propensión ansiosa individual) y es más estable.

En cada Centro hospitalario se administraron los tests STAI a los pacientes durante unos 15 minutos, entregándose primero la parte de STAI-E o apéndice 5 (anexo 8) y después la parte STAI-R o apéndice 6 (anexo 10).

La evaluación de escala STAI-E se lleva a cabo con puntos que van de 0-3 para cada ítem (0: nada, 1: algo, 2: bastante y 3: mucho), al igual que las puntuaciones de STAI-R (0: casi nunca, 1: a veces, 2: a menudo y 3: casi siempre). Los valores se cuentan como positivos (p+) o negativos (p-) según las dos plantillas correctoras que se utilizan en la lectura de cada test (anexo 9, anexo 11).

La puntuación de cada apéndice se basa en una fórmula matemática, que es distinta para cada uno de ellos.

Fórmula aplicada en el apéndice 5 o STAI-E: $21 + (p+) - (p-)$

Fórmula aplicada en el apéndice 6 o STAI-R: $30 + (p+) - (p-)$

Las puntuaciones obtenidas de estas fórmulas matemáticas son valores entre 0-60. Gracias a una tabla de conversión (anexo 12), los valores en centiles se pueden transformar en decatipos. La utilización de la tabla de conversión a decatipos es diferente según el género (existen dos columnas distintas, una para hombres y otra para mujeres). El punto de corte es el mismo para ambos grupos de pacientes, establecido en ≥ 7 , leyéndose como STAI-R decatipo (STAI-R dec) o STAI-E decatipo (STAI-E dec) positivo en este caso. Los resultados de estas puntuaciones de STAI, se pudieron analizar también de forma categórica, considerando SI: igual o mayor de 7 y NO: menor de 7, nombrándose STAI-E/R cat, a la variable categórica.

3.6.2. HADS

El HADS²¹⁸ es el test psicológico que se utilizó para medir de forma global el componente de ansiedad y el componente de depresión. Es una escala sencilla y de fácil aplicación, que permite detectar cambios en el curso de la enfermedad o en respuesta a diferentes tipos de intervenciones²¹² y dispone de una versión en español²²⁰.

La puntuación global máxima para HADS es de 42 puntos totales: 21 puntos (0-3 puntos escala Likert x 7 ítems pares) para los ítems de HADS relacionados

con depresión (D) y 21 puntos (0-3 puntos x 7 ítems impares), para los ítems de HADS que miden ansiedad (A) (anexos 13 y 14). El punto de corte establecido para HADS global positivo en los pacientes del estudio fue de ≥ 11 (≥ 11 : presencia clínica de estado depresivo, la puntuación de 8-10 se consideraba dudosa y los valores de 0-7, normales).

Las puntuaciones obtenidas de HADS se transformaron en categóricas, de manera que los valores ≥ 11 se consideraron como positivos (=SI) y los valores menores de 11 se consideraron negativos (=NO). De esta forma el HADS se ha analizado con estas dos variables posibles, HADS numérica (HADS) y HADS categórica (HADS cat).

Además, el test de HADS permite la diferenciación en dos subescalas, la subescala de HADD, que mide únicamente estado depresivo, si la puntuación es de > 7 puntos sobre los 21 posibles y la subescala de HADA que mide estado ansioso y se considera positiva con un valor $>$ de 10 puntos sobre los 21 posibles, según se sugiere en la literatura²²⁰.

En este trabajo se consideró oportuna la realización de las dos subescalas (HADD, HADA) con la finalidad de conocer el componente al que se debe la disminución del HADS global.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron analizados con la versión 12.0 en inglés del paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, Chicago, IL, USA).

Se realizó un análisis descriptivo de las variables según medidas de tendencia central y de dispersión. La descripción de las variables se realizó con la media y desviación estándar para las variables que se ajustaban a una distribución normal según el criterio de Kolmogorov-Smirnov, y con la mediana y percentiles 25-75 (p25-75) para las que no lo hacían.

Anteriormente al estudio comparativo global, se realizó un estudio de comparación de las variables psicológicas estudiadas (HADS y STAI-E/R) entre los dos grupos de pacientes incluidos (EA y EsP Indif ax); en caso de resultar diferencias entre grupos, deberían aplicarse pruebas de ajuste estadístico, y en caso de no resultar diferentes, se podían estudiar conjuntamente. Se aplicaron la prueba de t de Student o la de U Mann-Whitney en la comparación de variables continuas. Y para las variables cualitativas se utilizó la prueba de χ^2 o

el test de Fisher si la frecuencia esperada era inferior a 5. El nivel de significación se estableció para valores de $p < 0,05$.

Se realizó un estudio comparativo global de datos apareados con los valores de las variables de estudio obtenidos a nivel basal (B) y los obtenidos en la semana 22 (22 sem), por lo que recibió el nombre de bivariado. Si la variable era cuantitativa o continua y la variable “diferencia antes-después” seguía una distribución normal, se utilizó el test de T de Student para datos apareados. Si la variable de estudio no seguía una distribución normal, entonces se aplicaba el Test de Wilcoxon para datos apareados. Para las variables cualitativas o categóricas se utilizó el Test de McNemar para datos apareados, si las variables eran dicotómicas y el test de Wilcoxon para las variables ordinales, como son las puntuaciones de los tests psicométricos.

En este estudio bivariado, se realizó un subanálisis previo de las variables de comparación de datos apareados de los valores de STAI-R B y a las 22 sem. De esta forma, se pretendía conocer la homogeneidad de las características psicológicas de la muestra y dar solidez a los análisis posteriores de posibles cambios en otras medidas psicométricas.

Posteriormente al análisis bivariado, se realizó un subestudio de HADS de comparación de HADD y HADA, a nivel B y a las 22 sem, para conocer si se podrían concretar cambios en la ansiedad y/o en la depresión mediante el test de Wilcoxon para datos apareados.

Finalmente, en el estudio de variables independientes, se practicó un análisis multivariado de regresión logística binaria, estableciendo una mejoría de HADS ≥ 3 puntos, como variable dependiente. Este punto de corte se estableció de

forma consensuada con profesionales de estadística y de psicología clínica, y considerando un trabajo previo²⁸⁸, al no existir referencias bibliográficas para este tipo de estudio en enfermos reumáticos. Las variables que mostraron una diferencia significativa con una $p \leq 0,001$ en la comparación de su valoración B y a las 22 sem fueron las variables independientes que se introdujeron en el modelo de regresión logística. Finalmente, se procedió al cálculo de las Odds Ratio (OR) crudas y OR ajustadas, con sus correspondientes IC del 95%.

VI.- RESULTADOS

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

1.1. Variables sociodemográficas

Los resultados se exponen en la tabla 1 y se describen a continuación.

1.1.1. Edad

La edad media de los pacientes fue de 43,8 años con una desviación estándar (DE) de $\pm 12,4$ años.

1.1.2. Género

Se incluyeron 42 hombres (68%) y 20 mujeres (32%).

1.1.3. Situación afectiva

La distribución de la situación fue: a) pareja estable o casados, 44 (71%) y b) solteros, separados o viudos, 18 (29%).

1.1.4. Nivel de estudios

El grupo de pacientes con un nivel de estudios secundarios fue el predominante (22 de 62 pacientes: 35,5%). En segundo lugar se situaron los enfermos que habían cursado estudios primarios (30,6%) y en tercer lugar los que disponían de una diplomatura (11,3%). Tanto los que no habían finalizado estudios primarios como los que estaban en posesión de un título universitario superior, representaban un 8,1% del total de la muestra.

1.1.5. Actividad laboral

La mayoría de los pacientes se encontraban en situación laboral activa, 32 (51,6%); nueve de ellos (14,5%) se hallaban en situación de incapacidad laboral permanente y 17 (27,4%) correspondían a una de las siguientes situaciones: incapacidad laboral temporal, paro, jubilación o realizando estudios.

Características sociodemográficas	
Género: hombres, n (%)	42 (67,2)
Edad media en años \pm DE	43,8 \pm 12,4
Situación afectiva:	
Con pareja estable o casados, n (%)	44 (71)
Solteros, separados o viudos, n (%)	18 (29)
Nivel de estudios:	
Sin estudios, n (%)	5 (8,1)
Estudios primarios, n (%)	19 (30,6)
Estudios secundarios, n (%)	22 (35,5)
Estudios de diplomatura, n (%)	7 (11,3)
Estudios universitarios, n (%)	5 (8,1)
Actividad laboral:	
Con actividad laboral, n (%)	32 (51,6)
Incapacidad laboral permanente, n (%)	9 (14,5)
Incapacidad laboral temporal, paro, jubilados, estudiantes, n (%)	17 (27,4)

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes del estudio

1.2. Variables clínicas

Los resultados de la situación basal se exponen en las tablas 2 y 3 y se describen a continuación.

1.2.1. Edad media de inicio de la enfermedad

La edad media que presentaban los pacientes al inicio de la enfermedad fue de $30,4 \pm 13,7$ años.

1.2.2. Tiempo de evolución de la enfermedad

El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de $12,4 \pm 10,2$ años.

1.2.3. Forma de presentación clínica de la enfermedad

La forma axial fue la más frecuente (33 pacientes, 53,2%). La forma mixta se observó en 29 pacientes (46,8%).

1.2.4. Tipo de espondiloartritis

De los 62 pacientes, 42 (77,4%) cumplieron criterios de EA y 14 (22,6%) de EsP Indif axial.

1.2.5. Dolor vertebral nocturno, dolor vertebral total y EGP

La mediana del dolor vertebral nocturno basal (dolor n) fue de 6 (p25-75: 3 - 8) y la mediana fue de 2 (p25-75: 0 - 5) a las 22 semanas.

La mediana de los valores basales para la variable dolor vertebral total (dolor t) fue de 7 (p25-75: 5 - 8) y a la semana 22, la mediana resultó de 3 (p25-75 :1 - 6).

La mediana de la EGP basal fue de 7 (p25-75: 6 - 8); a las 22 semanas, la mediana para esta variable fue de 3 (p25-75: 2 - 6).

Los valores de EGP > 6 se hallaron en 44 pacientes, un 78,5% de casos.

1.2.6. Número de articulaciones tumefactas

En la situación basal, 20 pacientes (32,3%) presentaron tumefacción en, al menos, una articulación periférica. A las 22 semanas, 7 pacientes (11,3%) presentaron alguna articulación inflamada.

1.3. Variables analíticas

1.3.1. VSG

La mediana de los resultados basales de la VSG fue de 25 (p25-75: 14,7 - 51,5). A las 22 semanas, la mediana fue de 10 (p25-75: 4,2 - 20).

1.3.2. PCR

La mediana de los resultados basales de la PCR fue de 7,5 (p25-75: 2,9 - 22,1). A las 22 semanas, la mediana fue de 2,2 (p25-75: 1 - 4,9).

1.3.3. HLA B27

Se evidenció la presencia del antígeno HLA B27 en 36 pacientes (62%).

1.4. Variables de actividad y función física

1.4.1. BASDAI

En situación basal, 48 pacientes (85,7%) presentaron un BASDAI superior a 4; la mediana del BASDAI fue de 6,4 (p25-75: 4,7 - 7,5).

A las 22 semanas, 17 pacientes (36,1%) presentaron un BASDAI superior a 4; la mediana del BASDAI se situó en 2,8 (p25-75: 1,3 - 5,7).

1.4.2. BASFI

En situación basal, 36 pacientes (65,4%) presentaron un BASFI superior a 4; la mediana del BASFI fue de 5,0 (p25-75 de 2,7 - 7,0).

A las 22 semanas, 15 pacientes (32,6%) presentaron un BASFI superior a 4; la mediana del BASFI se situó en 1,75 (p25-75: 0,7 - 5,5).

1.5. Variables metrológicas

1.5.1. Prueba de Schöber modificada

La mediana de la prueba de Schöber modificada en las mediciones basales fue de 5,2 (p25-75: 2,5 - 6,0). A las 22 semanas, la mediana fue de 5,5 (p25-75: 2,9 - 7,1).

1.5.2. Prueba de distancia *dedo-suelo*

La mediana de la distancia *dedo-suelo* en las mediciones basales fue de 18,5 (p25-75: 6,7 - 29,7). A las 22 semanas, la mediana fue de 14 (p25-75: 1 - 21,7).

Características clínicas	
EA / EsP Indif ax, n (%)	48 (77,4) / 14 (22,6)
Presentación axial / mixta, n (%)	33 (53,2) / 29 (46,8)
Media edad de inicio en años \pm DE	30,4 \pm 13,7
Media tiempo de evolución en años \pm DE	12,4 \pm 10,2
HLA B27 positivo, n (%)	36 (62)

Tabla 2. Resumen de las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

Características basales de actividad clínica, función física y metrológicas	
NAT \geq 1, n (%)	20 (32,3)
EGP > 6, n (%)	44 (78,5)
VSG mediana en mm/h (p25-75)	25 (14,7-51,5)
PCR mediana en mg/L (p25-75)	7,5 (2,9-22,1)
BASDAI > 4, n (%)	48 (85,7)
BASDAI mediana (p25-75)	6,4 (4,7-7,5)
BASFI >4, n (%)	36 (65,4)
BASFI mediana (p25-75)	5 (2,7-7)
P de Schöber mod mediana en cm, (p25-75)	5,2 (2,5-6,0)
Prueba <i>dedo-suelo</i> mediana en cm, (p25-75)	18,5 (6,7-29,7)

p25-75: percentil 25-percentil 75; p Schöber mod: prueba de Schöber modificada

Tabla 3. Características basales (actividad clínica, función física y metrología) de los pacientes incluidos en el estudio

1.6. Variables psicológicas

1.6.1. STAI

La mediana basal de STAI-R, considerada como variable numérica o decatipo (STAI-R dec), fue de 6 (p25-75: 4 - 8); a las 22 semanas, la mediana resultó de 5,5 (p25-75: 3 - 7). Al considerar STAI-R como variable categórica (STAI-R cat), con punto de corte ≥ 7 , el resultado basal fue 38,7% y a las 22 semanas, de 25,8%.

La mediana basal de STAI-E, considerada como variable numérica o decatipo, (STAI-E dec) fue de 7 (p25-75: 4 - 8); a las 22 semanas la mediana pasó a ser de 6 (p25-75: 3 - 7). Al considerar STAI-E como variable categórica (STAI-E cat) con punto de corte ≥ 7 , el resultado basal fue de 46,8% y tras 22 semanas, de 27,4%.

1.6.2. HADS

La media basal de HADS, considerado como variable numérica (HADS) fue de $16,8 \pm 7,9$; a las 22 semanas, la mediana resultó de $12,1 \pm 7,1$.

El resultado basal de HADS como variable categórica (HADS cat), con punto de corte ≥ 11 , fue de 74,2%; a las 22 semanas disminuyó a un 41,9% .

La mediana de los valores basales para los subtipos de HADS fue de 8, tanto para HADD (p25-75: 5 - 10,5) y como para HADA (p25-75: 5 - 12). Al considerar estas variables como categóricas con punto de corte > 7 para HADD

y > 10 para HADA, se observaron valores del 59,7% y del 62,7%, respectivamente.

En la tabla 4 se exponen estos valores.

Características psicológicas basales	
HADS B, media \pm DE / HADS cat patológico en %	16,8 \pm 7,9 / 74,2
HADD mediana (p25-75) / HADD cat patológico en %	8 (5-10,5) / 59,7
HADA mediana (p25-75) / HADA cat patológico en %	8 (5-12) / 62,7
STAI-R dec B mediana (p25-75) / STAI-R cat patológico en %	6 (4-8) / 38,7
STAI-E dec B mediana (p25-75) / STAI-E cat patológico en %	7 (4-8) / 46,8

p25-75: percentil 25-percentil 75; dec: decatipo, cat: categórico

Tabla 4. Características psicológicas basales de los pacientes incluidos en el estudio

2. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS PSICOLÓGICAS ENTRE PACIENTES CON EA y EsP Indif ax

Al comparar los valores obtenidos en las variables psicológicas en cada uno de los dos subgrupos de pacientes (EA y EsP Indif ax) en el estudio no se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas, ni en las numéricas (tabla 5) ni en las categóricas (tabla 6).

Variables numéricas	EA, n:48	EsP Indif ax, n:14	p
HADS B media \pm DE	16,7 \pm 7,3	16,7 \pm 9,8	0,901
HADS 22 sem media \pm DE	11,9 \pm 7,1	12,8 \pm 6,9	0,540
STAI-R dec B media \pm DE	6,1 \pm 2,1	5,8 \pm 2,9	0,157
STAI-R dec 22 sem media \pm DE	5,2 \pm 2,7	4,5 \pm 2,2	0,373
STAI-E dec B media \pm DE	6,3 \pm 2,1	5,7 \pm 2,4	0,082
STAI-E dec 22 sem media \pm DE	5,2 \pm 2,4	5,8 \pm 2,7	0,228

Tabla 5. Resultados de la comparación entre subgrupos (EA vs EsP Indif ax) de las variables psicológicas numéricas

Variables categóricas	EA, n:48	EsP Indif ax, n:14	p
HADS cat B patológico, n (%)	36 (75)	10 (71)	0,499
HADS cat 22sem patológico, n (%)	20 (41)	6 (42)	0,993
STAI-R cat B patológico, n (%)	18 (37,5)	6 (42,8)	0,723
STAI-R cat 22sem patológico, n (%)	13 (27)	3 (21,4)	0,798
STAI-E cat B patológico, n (%)			
STAI-E cat 22sem patológco, n (%)	22 (45,8)	7 (50)	0,661
	13 (27)	4 (28)	0,427

Tabla 6. Resultados de la comparación entre subgrupos (EA vs EsP Indif ax) de las variables psicológicas categóricas

3. ANÁLISIS PREVIO-ESTADÍSTICO DE STAI- R

Se realizó un estudio previo-estadístico de las variables STAI-R B y a las 22 semanas. El STAI-R permite valorar la estabilidad emocional en el componente de ansiedad. Se compararon los resultados de STAI-R dec y STAI-R cat entre la semana 0 y la semana 22, y se comprobó que no había diferencias significativas (tabla 7).

Estos resultados mostraron que se comparabann poblaciones “no-distintas” desde el punto de vista emocional en el rasgo de ansiedad y reforzaron además, la presencia de los cambios detectados en el resto de test psicométricos utilizados en el estudio (STAI-E y HADS).

		Basal	22 semanas	p
STAI-R dec	Mediana (p25-75)	6 (4-8)	5.5 (3-7)	0.250
STAI-R cat	NO, n, (%)	28 (45.2)	30 (48.4)	1
	SI, n, (%)	24 (38.7)	16 (25.8)	

p25-75: percentil 25-75

Tabla 7. Análisis comparativo de los valores obtenidos de STAI-R en situación basal y a las 22 semanas

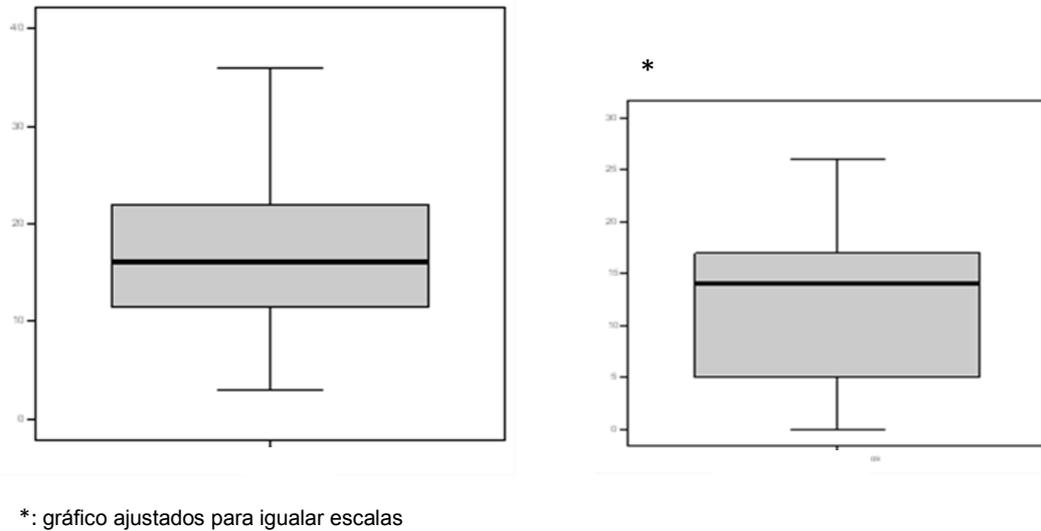
4. ANÁLISIS

BIVARIADO

Se observaron cambios tras las 22 semanas en los resultados del test de HADS numérico global con una medias de $16,8 \pm 7,9$ vs $12,1 \pm 7,1$ con una $p=0,001$ (figura 6, tabla 8). Lo mismo ocurrió si se consideraba HADS como variable categórica, con punto de corte ≥ 11 puntos (74,2% basal vs 41,9%, $p=0,012$). La proporción de pacientes con resultado patológico disminuyó a las 22 semanas de forma significativa (tabla 8). Además, el cálculo de la reducción del riesgo relativo resultó ser de un 43%, mostrando que esta diferencia de HADS además ser significativa, puede considerarse clínicamente relevante.

En los valores obtenidos de STAI se observó una tendencia a la significación ($p=0,062$) en la diferencias de mediana de STAI-E basal, 7 (p25-75: 4 - 8), y a las 22 semanas, 6 (p25-75: 3 - 7). En el STAI-R, no se observaron cambios significativos entre el inicio y el final del estudio (figuras 7 y 8, tabla 8).

Figura 6. Gráficos (*box and whiskers*) correspondientes a la comparación de medias de HADS



HADS basal: $16,8 \pm 7,9$

HADS 22 sem: $12,1 \pm 7,1$

Figura 7. Gráficos (*box and whiskers*) correspondientes a la comparación de medianas de STAI-E dec

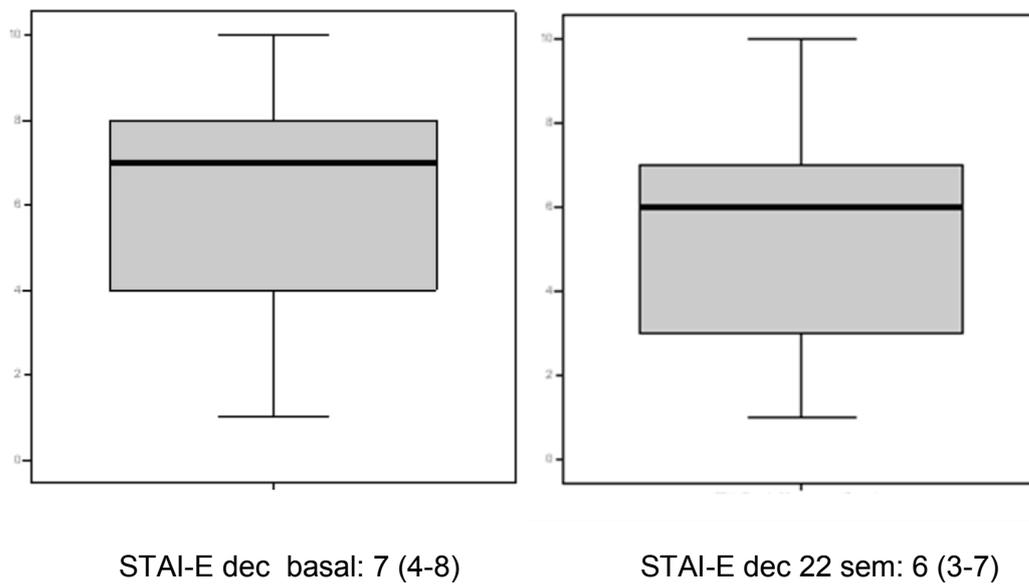
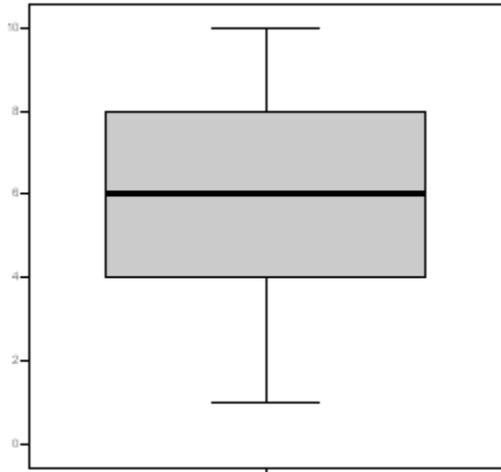
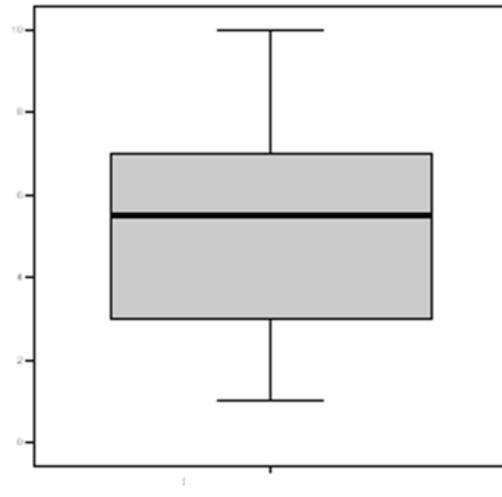


Figura 8. Gráficos (*box and whiskers*) correspondientes a la comparación de medianas de STAI-R dec



STAI-R dec basal: 6 (4-8)



STAI-R dec 22 sem: 5,5 (3-7)

Variables psicológicas		Basal	22 semanas	p
HADS	Media \pm DE	16,8 \pm 7,9	12,1 \pm 7,1	0.001
HADS cat	Normal, n (%)	13 (21)	23 (37,1)	0.012
	Patológico, n (%)	46 (74,2)	26 (41,9)	
STAI-E dec	Mediana (p25-75)	7 (4-8)	6 (3-7)	0.062
STAI-E cat	Normal, n (%)	28 (45,2)	30 (48,4)	0.167

	Patológico, n (%)	29 (46,8)	17 (27,4)	
STAI-R dec	Mediana (p25-75)	6 (4-8)	5,5 (3-7)	0.250
STAI-R cat	Normal, n (%)	28 (45,2)	30 (48,4)	1
	Patológico, n (%)	24 (38,7)	16 (25,8)	

p25-75:percentil 25-percentil75; dec: decatipo, cat: categórico

Tabla 8. Resultados del análisis de datos apareados para variables psicológicas

Los valores resultantes del resto de los parámetros estudiados (NAT, VSG, PCR, EGP, dolor n, dolor t, BASDAI, BASFI, prueba de Schöber modificada) excepto la prueba de distancia *dedo-suelo*, al ser analizados a nivel basal y a las 22 semanas (variables B y 22 sem) mostraron una disminución significativa ($p < 0,05$). Los resultados de esta comparación de variables se muestran a continuación en las tablas 9, 10 y 11.

Variables de actividad clínica		Basal	22 semanas	p
NAT	NO, n (%)	39 (62,9)	47 (75,8)	0,001
	SI, n (%)	20 (32,3)	7 (11,3)	
VSG	Mediana (p 25-75)	25 (14,7-51,5)	10 (4,2-20)	<0,0001
PCR	Mediana (p25-75)	7,5 (3-22)	2,2 (1-5)	<0,0001
Dolor n	Mediana (p25-75)	6 (3-8)	2 (0-5)	<0,0001
	Mediana (p25-75)	7 (5-8)	3 (1-6)	<0,0001

Dolor t				
EGP	Mediana (p25-75)	7 (6-8)	3 (2-6)	<0,0001

p25-75:percentil 25-75

Tabla 9. Resultados del análisis de datos apareados para variables de actividad clínica

Variables de actividad y función física		Basal	22 semanas	p
BASDAI	Mediana (p25-75)	6,4 (4,7-7,5)	2,8 (1,3-5,7)	0.0001
BASFI	Mediana (p25-75)	5 (2,7-7)	1.7 (0,7-5,5)	0.001

p25-75: percentil 25-percentil 75

Tabla 10. Resultados del análisis de datos apareados para BASFI y BASDAI

Variables metrológicas	Basal		p
------------------------	-------	--	---

		22 semanas		
P.Schöber mod	Mediana (p25-75)	5,2 (2,5-6)	5,5 (2,9-7,1)	0,035
P.distancia dedo-suelo	Mediana (p25-75)	18,5 (6,7-29,7)	14 (1-21,7)	0,058

p25-75: percentil 25-percentil75. P Schöber mod: prueba de Schöber modificada

Tabla 11. Resultados del análisis de datos apareados para variables metrológicas

5. SUBESTUDIO COMPARATIVO DE HADS

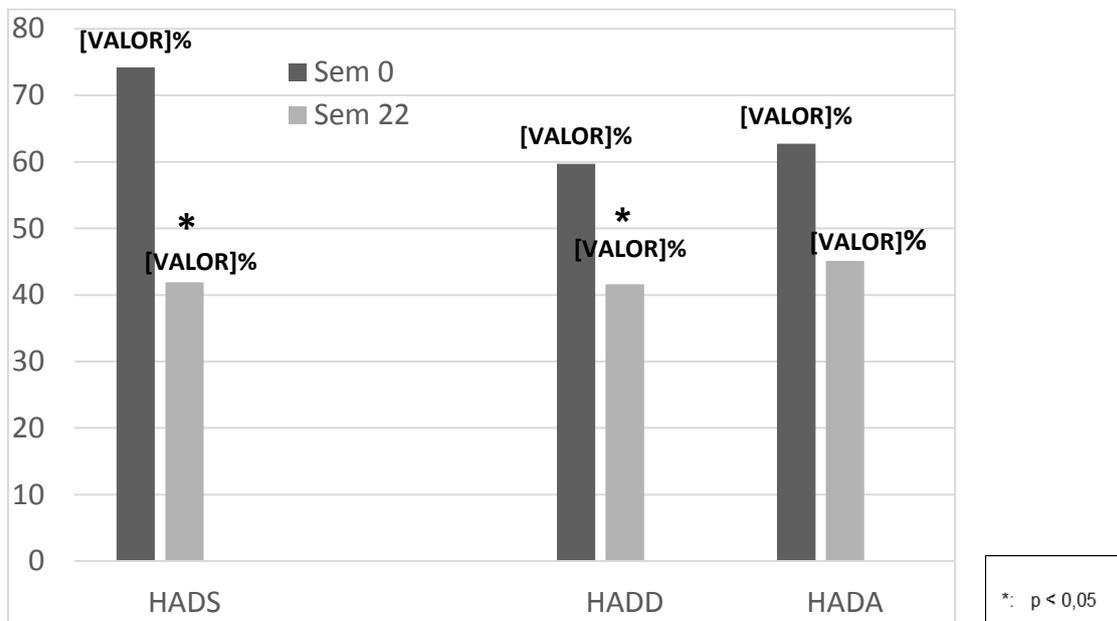
Como se ha expuesto con anterioridad, se observaron cambios significativos entre los valores basales de HADS y los obtenidos tras las 22 semanas. Por ello se estimó que debía realizarse el análisis en subescalas, HADD y HADA, que hace posible el test de HADS.

En la subescala de HADD, la mediana de puntuación pasó de un valor basal de 8 (p25-75: 5 - 10,5) a un valor de 4 (p25-75: 1 - 8) a las 22 semanas ($p < 0.001$). Tal como se muestra en la figura 9, se observó una reducción en la proporción de pacientes con valores patológicos, que pasó de 59,7% a 41,6% ($p=0,01$).

En la subescala de HADA, la mediana de puntuación pasó de un valor basal de 8 (p25-75: 5 - 12) a un valor de 6 (p25-75: 3 - 10) a las 22 semanas ($p < 0,001$). Tal como se observa en la figura 9, se obtuvo una reducción no significativa en

la proporción de pacientes con valores patológicos que pasó de 62,7% a 45,1% (p=0,097).

Figura 9. Representación gráfica de los resultados del subestudio comparativo de HADS para HADD y HADA



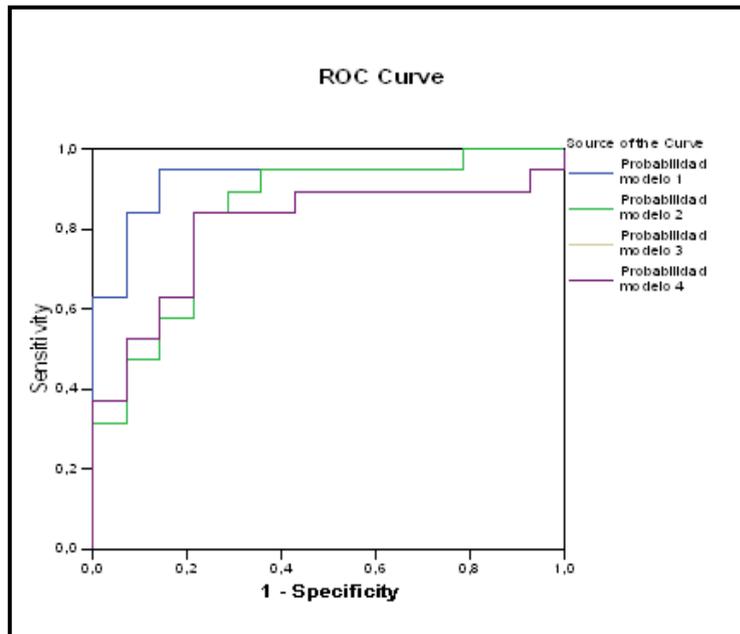
6. ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se realizó un estudio estadístico para establecer las variables independientes que determinan la mejoría categórica y numérica de los valores de HADS, como variable dependiente. De esta forma, se determinó de qué factores dependía la mejoría en el estado emocional.

El sistema estadístico presentó de forma automática 3 modelos de regresión logística que se pueden ver en las 3 curvas ROC que se exponen en la figura 10. De ellos, se escogió el modelo 2 por ser el que presentaba una AUC (área debajo de la curva) que más se aproximaba a 1, y por tanto el que estadísticamente era más idóneo. Este modelo incluyó las siguientes variables:

género, prueba de Schöber modificada, VSG, EGP, BASDAI y BASFI, como se puede observar en la tabla 11.

Figura 10. Modelos estadísticos de curvas ROC del estudio multivariado



Las variables que han actuado como predictoras independientes han sido el BASFI basal, presentando una OR ajustada de 0,64 (IC: 0,42 a 0,99) y la VSG basal con una OR ajustada de 0,95 (IC: 0,91 a 0,99). Las demás variables del modelo analizado: género, prueba de Schöber modificada, EGP y BASDAI no mostraron un valor predictivo independiente sobre la variable dependiente, cambio HADS ≥ 3 .

		ORC (IC95%)	ORA (IC95%)
Género	Hombre	1.037 (0.292-3.686)	0.132 (0.012-1.447)
	Mujer	1	1
P. Schöber basal modificada		1.142 (0.841-1.550)	0.990 (0.638-1.534)
VSG basal		0.972 (0.945-0.999)^a	0.951 (0.908-0.996)^a
EGP basal		0.786 (0.560-1.102)	0.871 (0.369-2.053)
BASDAI basal		0.567 (0.359-0.895) ^a	1.236 (0.850-1.798) ^b
BASFI basal		0.740 (0.566-0.966)^a	0.647 (0.422-0.990)^a

a: significación estadística.

b: ORA de ambas variables, es la misma, puesto que existía interacción entre ambas y se han introducido de forma conjunta en el modelo de regresión logística binaria.

Tabla 11. Resultados del análisis multivariado

VII.- DISCUSIÓN

En esta memoria se ha presentado un estudio longitudinal descriptivo y comparativo a 22 semanas de las características psicológicas de pacientes afectados de EsP axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis indiferenciada axial), tratados con un fármaco biológico (IFX).

En nuestro conocimiento, es el primer trabajo llevado a cabo en este grupo enfermos; en los escasos estudios realizados con anterioridad, únicamente se habían analizado pacientes afectados de EA. La inclusión en este estudio de enfermos con EsP Ind ax, buena parte de los cuales es de suponer que cumplían criterios de EsP ax nr, constituye un elemento diferencial relevante, dado que supone un mayor acercamiento a la realidad de los pacientes que se controlan en las consultas de Reumatología. Al comparar las características psicológicas basales entre los dos subgrupos incluidos (EA y EsP Indif ax) no se observaron diferencias; en el mismo sentido, en otros trabajos²⁹⁰ publicados en la literatura, las manifestaciones clínicas y la actividad de la enfermedad son similares entre ambos tipos de pacientes.

La gran mayoría de los enfermos con EsP presentan dolor persistente y deterioro de la función física. Estas circunstancias pueden, presumiblemente, determinar alteraciones en la esfera psíquica del paciente. De hecho, se observa una alta presencia de síntomas psicológicos en pacientes con EA que es comparable al observado en otras enfermedades de naturaleza inflamatoria. La detección de estos síntomas es especialmente importante por su estrecha relación con la CVRS.

La mayoría de trabajos se han realizado estudiando la ansiedad y la depresión, los dos trastornos psicológicos más habituales. Sin embargo, con relativa frecuencia se observan también otras alteraciones de la esfera emocional como

la fatiga, las alteraciones del sueño y las somatizaciones o la ansiedad fóbica, trastorno que también repercuten en la CVRS del paciente^{278,279,283}.

Tal como se ha comentado, se han realizado pocos estudios en los que se evalúe la frecuencia de alteraciones psicológicas en los pacientes con EA, así como su relación con las variables sociodemográficas, clínicas, analíticas y radiológicas propias de la enfermedad. Además, el impacto de la terapia biológica sobre los síntomas psicológicos de la EA, apenas se ha analizado.

Probablemente, uno de los factores que haya podido influir en esta falta de interés científico esté en relación con el estereotipo clásico, que relacionaba el paciente con EA con una persona activa, poco predispuesta a padecer alteraciones en el estado de ánimo y con buena tolerancia al dolor²⁶⁰. Un estereotipo que contrastaba con la atribución de que en los pacientes con AR, la depresión se relacionaba a una supuesta “personalidad reumatoide”. Más allá de esta circunstancia, en general, en el ámbito de las enfermedades reumáticas siempre ha habido mucho más interés en abordar la problemática física que las alteraciones psicológicas, que han quedado relegadas a un plano mucho más secundario.

El estudio publicado por Barlow *et al.*²⁶¹ en 1993 supuso un avance importante en el conocimiento de las alteraciones psicológicas en la EA, ya que fue el primero en el que se analizaron factores asociados a los síntomas de depresión en estos pacientes. Se llevó a cabo con 177 enfermos con una edad media de 43 años y una duración de la enfermedad de 18 años. La prevalencia de síntomas depresivos, medidos por CES-D, fue más frecuente en mujeres (46%) que en varones (26%). En mujeres, el factor predictivo fue la intensidad del dolor y en varones, el grado de discapacidad. En este estudio, no se incluyeron

medidas de actividad y de funcionalidad de la EA, ni tampoco se evaluó la reacción de fase aguda (VSG o PCR).

Con posterioridad, en dos estudios realizados con el objetivo de estudiar la presencia y la intensidad de los trastornos sexuales en pacientes con EA, se obtuvo información acerca de la presencia de síntomas de depresión en estos enfermos. Así, la prevalencia se cifró en un 36%, utilizando el test de HADS, en el estudio de Bradna *et al.*²⁶³ y en el 38%, utilizando el test BDI, en el estudio de Pirildar *et al.*²⁹¹. En un estudio transversal más reciente, Hakkou *et al.*²⁶⁵ presentaron a 110 pacientes afectados de EA, en los que se observó un estado depresivo en un 55% y un estado ansioso de un 60%, al aplicar el test de HADS en su dos subescalas (HADD y HADA).

El análisis de los síntomas de depresión y de ansiedad en pacientes con EA ha sido el objetivo de dos Tesis Doctorales en España. En la Tesis de M.J. Moreno²⁶², utilizando el test *Geriatric Depression Scale* (GDS), se observaron síntomas de depresión en un 22% de los pacientes. En la Tesis de X. Juanola²⁶⁴, utilizando el BDI, se puso de manifiesto la presencia de síntomas depresivos de carácter leve en un 35% de los pacientes, síntomas depresivos de carácter moderado en un 16% y síntomas depresivos de carácter grave en un 1,9%; la prevalencia global de depresión se observó en un 23% de pacientes, valor muy similar al obtenido en el trabajo de M.J. Moreno²⁶².

La información existente acerca de la ansiedad en los pacientes con EA aún es más escasa. En el trabajo de M.J. Moreno²⁶², realizado en el año 2003 y utilizando el STAI-E/R con un punto de corte en 7, la prevalencia de ansiedad se situó en un 30%. En el estudio de X. Juanola²⁶⁴, realizado en el año 2005, la

prevalencia de ansiedad se cifró en un 38,8% para STAI-E y en un 37.5% para STAI-R.

La disparidad en el uso de pruebas psicométricas, la existencia de diferentes puntos de corte a la hora de evaluar los estados de depresión y de ansiedad así como las diferentes características de las poblaciones incluidas en los estudios son probablemente los factores que explican las discrepancias observadas en estos estudios transversales.

En la literatura, únicamente existen dos estudios, también de naturaleza transversal, en los que se evalúa la prevalencia de alteraciones psicológicas en pacientes con EA estableciendo además, la comparación con un grupo control de sujetos sanos. Los resultados de ambos estudios no fueron concordantes, En el trabajo de Eren *et al.*²⁹² con 38 pacientes en los que se valoró el estado depresivo mediante el BDI, los autores observaron diferencias significativas en la prevalencia de depresión respecto a la población control. En el trabajo de Baysal *et al.*²²¹, realizado más recientemente con 423 pacientes afectados de EA, se observaron unas cifras globales del 39% para ansiedad y depresión, medidas por HADS, valores que no resultaron significativamente diferentes a las observadas en el grupo control constituido por 118 individuos.

Martindale *et al.*²²² realizaron el primer estudio longitudinal, a 18 meses, de pacientes con EA en el que se incluyó una valoración psicológica. Se estudiaron 89 pacientes, en los que cada 6 meses se evaluaron la actividad clínica y analítica, la función física, la metrología y a los que, además, se les administró el test de HADS que se analizó como una variable más de estudio junto con las restantes. Es el primer trabajo en el que se analizan de forma conjunta variables clínicas y psicológicas Se observó la presencia de una

correlación, mantenida en el tiempo, de BASFI con BASDAI y con HADS. Los valores BASDAI y BASFI, pero no de BASMI, resultaron más elevados de forma significativa en los pacientes con síntomas de depresión. Los enfermos con síntomas de ansiedad presentaron unos valores significativamente más elevados de los tres índices (BASDAI, BASFI y BASMI). La ansiedad fue la variable psicológica que se mostró fluctuante en el tiempo. De forma interesante, tras las conclusiones del estudio, los autores resaltan la importancia de realizar una evaluación emocional, adicionalmente al análisis de la actividad clínica, a la hora de identificar a los pacientes tributarios de recibir terapia biológica.

En el presente estudio se han valorado los cambios en los síntomas psicológicos en pacientes en tratamiento con un fármaco biológico.

La posibilidad de utilizar fármacos biológicos en las enfermedades reumáticas inflamatorias, ha supuesto una verdadera revolución terapéutica. Estos fármacos han cambiado la evolución y el pronóstico de los pacientes. En las EsP, se dispone de los anti-TNF α (IFX, ETN, ADA, GOL y CZP) que han demostrado su capacidad de mejorar los aspectos clínicos de la enfermedad

153,155,156,160,165

IFX, el fármaco empleado en el presente estudio, fue el primero en ser aprobado en pacientes con EA cuya enfermedad era refractaria a AINE; actualmente es uno de los más utilizados en práctica clínica. Se demostró su eficacia y su buen perfil de seguridad en el ensayo ASSERT¹⁵³, llevado a cabo con 201 pacientes. Las características basales de los pacientes incluidos en este ensayo clínico eran similares, en términos de evolución y actividad de la enfermedad, a las de los pacientes incluidos en el estudio que se presenta. Así,

en el estudio ASSERT, la edad media de los pacientes fue de 41 años (RIC: 34 - 47) y el tiempo de evolución de la enfermedad de 13,2 años (RIC: 3,7- 17,9); en el presente estudio fueron de $43,8 \pm 12,4$ años y de $12,4 \pm 10,2$ años, respectivamente. En cuanto a actividad y función física, en el estudio ASSERT, los pacientes presentan unos valores medios BASDAI y de BASFI, de 6,6 y de 5,7; en el presente estudio, la mediana del BASDAI fue de 6,4 y el del BASFI de 5,2. En el estudio ASSERT no se analizaron parámetros psicológicos.

En el presente estudio, se observó una elevada prevalencia de estado de depresión y ansiedad global basal, medida por HADS (74,2%); la depresión medida por HADD fue de 59,7%, cifra superior a la observada en los estudios transversales comentados previamente^{262,264}, que situaban la prevalencia de depresión, alrededor del 30%. También la prevalencia de síntomas de ansiedad a nivel basal, medidos por STAI, resultó ser más alta (46,8% de pacientes con STAI-E positivo y 38,7% con STAI-R) que en estos estudios^{262,264} con pacientes con diferentes grados de actividad, en los que osciló entre 30-38%. Estas cifras elevadas de síntomas depresivos y ansiosos se atribuyen a la alta actividad clínica que presentaron los pacientes incluidos en este trabajo. Cabe tener en cuenta que estos pacientes iban a ser tratados con terapia biológica tras haber agotado otra vía alternativa de tratamiento convencional. Y, el análisis de las características basales de estos enfermos, indica que presentaban actividades altas (BASDAI y BASFI), como se ha comentado en el párrafo anterior al comparar con las características del ensayo ASSERT. Esta “tipología” de alta actividad en los pacientes del estudio también sería comparable a otros resultados comunicados²⁹³ recientemente en pacientes con EsP ax activa, con valores basales de BASDAI de $5,5 \pm 2$ y BASFI de $5,1 \pm 2,3$, no se dispone de

información en cuanto a variables psicológicas basales en ninguno de los dos casos. Tampoco se conocen datos psicológicos de los pacientes incluidos en los ensayos con otros fármacos biológicos (ETN, ADA, GOL y CZP)^{155,156,160,165}, que presentaban un grado similar de actividad clínica.

Sí que se disponen de datos psicológicos basales, además de datos de actividad en los dos trabajos presentados como Tesis doctorales^{262,264}. En estos trabajos transversales, los valores de mediana de actividad (BASDAI) y de función física (BASFI) basales, eran en ambos estudios claramente más bajas que las observadas en el presente trabajo, circunstancia que impide comparar los resultados obtenidos

En el trabajo que se presenta, se observó una disminución de HADS global, en la evaluación a las 22 semanas, a expensas del componente depresivo. Sin embargo, no se observaron cambios significativos para la variable psicológica de síntomas de ansiedad, medida por STAI-R/E y por HADA. Como era de esperar, en paralelo a la mejora de las alteraciones psicológicas, se observó una mejoría en las variables de actividad clínica, función física y metrológica (prueba de Schöber modificada). Los factores predictores del cambio observado en los síntomas ansiosos-depresivos fueron el BASFI y la VSG. Así, los pacientes que estaban peor desde el punto de vista funcional y los que presentan elevadas cifras basales de VSG, fueron los más predispuestos a mejorar su estado de depresión al recibir tratamiento con IFX.

La presencia de trastornos en la esfera emocional en pacientes con EA, se ha correlacionado con la actividad de la enfermedad en varios estudios en los que se miden BASDAI, BASFI, BASMI, AsQoI, y SF-36. Es ellos, es prácticamente una constante la presencia de la limitación funcional medida por BASFI como

variable asociada a los estados depresivos^{221,222}. También el BASFI resultó ser la determinante independiente en la aparición de síntomas depresivos en todo un conjunto de variables estudiadas asociadas a BDI (dolor nocturno, BASDAI, BASFI) y que presentaron una correlación con este test psicométrico (VSG, EGP, BASDAI, HAQ-S y BASFI)²⁶⁴. En el estudio de Brionez *et al.*²⁹⁴ se advirtió la relación existente entre la salud psicológica y la limitación funcional de 294 pacientes afectados de EA. La disfunción física medida por BASFI incrementó del 32% al 56% al sumarse las variables psicológicas (depresión, aceptación o vivencia negativa de la enfermedad.). En estudios en los que la función física sólo se evalúa por HAQ-S, ésta junto con el índice de entesitis y el nivel de estudios, resultaron las variables que mejor explicaron la variación de los síntomas de ansiedad y depresión²⁶². Por tanto, los resultados de función física medida por BASFI en el estudio que se presenta, están en concordancia con otros resultados observados.

En la literatura únicamente existen 3 estudios longitudinales cuyo objetivo principal es el mismo que el de este trabajo. Todos se han publicado en los últimos años^{266,267,268}, corresponden a grupos de investigación turcos, el número de pacientes incluido es escaso y no disponen de grupo control con tratamiento alternativo comparativo.

El primero²⁶⁶ es un estudio longitudinal a 6 semanas que incluye 16 pacientes con EA (edad media de 36 ± 10 años y duración de enfermedad de $12.8 \pm 9,5$ años) a los que se administra IFX. Los estados emocionales (depresión y ansiedad) fueron evaluados con HADS (HADD, HADA) y BDI. Los resultados de las variables estudiadas que comprendían además VSG, PCR, BASDAI y SF-36, se recogieron a nivel basal y a los días 2, 14 y 42. Los pacientes

mostraron una prevalencia de estado depresivo basal del 43,8% y del estado de ansiedad basal del 25%; el BASDAI fue de $6,03 \pm 1,18$. La disminución de los valores de los test HADS y BDI se observaron ya tras la segunda infusión. Los cambios en el BASDAI, PCR y VSG durante el tratamiento no se correlacionaron con los cambios en la ansiedad ni en la depresión. En la discusión de este trabajo, los autores apuntan las posibles implicaciones de la terapia anti-TNF α en el tratamiento de la “depresión mayor”.

En el segundo estudio²⁶⁷ se presentan sólo 9 pacientes con EA activa que recibieron tratamiento con fármacos biológicos (7 con IFX y 2 con ADA). Estos pacientes son previamente valorados para enfermedad psiquiátrica mediante una entrevista psiquiátrica abierta; dos de ellos tenían enfermedad psiquiátrica no psicótica (depresión y trastorno de pánico). Se aplicaron tests psicométricos a nivel basal, a las 2 y a las 6 semanas para evaluar depresión y ansiedad (HAM y HADS), además de estudiar otras variables: VSG, PCR, BASDAI y SF-36. A nivel basal, 3 de los 9 pacientes presentaron HADS positivo y la media de BASDAI fue de $7 \pm 1,1$. Los cambios en la actividad clínica medidos por BASDAI no se correlacionaron con los cambios en los valores de HADS, que en cambio sí se relacionaron con el aumento de PCR. Los autores concluyen que los fármacos anti-TNF α deben de tener un “efecto antidepresivo” que es independiente del efecto clínico.

En el tercer trabajo²⁶⁸ se llevó a cabo un estudio prospectivo con 29 pacientes con una edad media de 34 ± 10 años y duración de la enfermedad de $48,6 \pm 74,7$ meses, con positividad de HLA B27 en un 58,6%; se trataron con IFX a dosis y pauta habitual. Se realizó una evaluación basal y a las 12 semanas de seguimiento de las variables clínicas (PCR, VSG, ASDAS-PCR y ASDAS-

VSG), metrológicas (pruebas de Schöber modificada y de expansión torácica), de actividad (BASDAI) y de función física (BASFI) de la enfermedad. Para evaluar el estado depresivo se utilizó el BDI, con punto de corte en 18. Los pacientes del estudio presentan cifras basales de $27 \pm 8,7$, con un 37.9% de pacientes con estado de depresión severa. La prevalencia disminuyó en 3,4% a las 12 semanas de tratamiento. La media de valores basales de BASDAI fue de $5,5 \pm 1,7$. Se observó una correlación positiva a las 12 semanas entre los valores de BDI y BASDAI y BASFI, pero no con PCR, VSG, ASDAS-PCR ni ASDAS-VSG. Los factores predictores de la mejoría de BDI fueron: VSG, PCR, BASFI, BASDAI, ASDAS-VSG y ASDAS-PCR. En este estudio, se observó que IFX era capaz de mejorar los síntomas depresivos en pacientes con EA, y que el BASDAI y BASFI se correlacionaban con la valoración del BDI.

Los resultados del estado depresivo basal en los pacientes de estos estudios son, en todos los casos, inferiores al 59,7% observado en este trabajo. Esta circunstancia puede atribuirse a dos causas. Por una parte, el bajo número de pacientes que se evalúa en estos trabajos, haría replantear la validez del cálculo de las prevalencias. Y por otra, al hecho de que se utilizaran diferentes medidas psicométricas (HADS, HAM y BDI) en las evaluaciones psicológicas, y con puntos de corte distintos para HADD y HADA en HADS en uno de los estudios²⁶⁷.

La aportación fundamental de los resultados y conclusiones de estos estudios referentes a cambios en los síntomas ansioso-depresivos en pacientes con EA al recibir IFX, sería que éstos no siempre se asocian a parámetros de actividad y de función física de la enfermedad, tal como se había descrito con anterioridad en estudios a más largo plazo^{221,222}. Los cambios psicológicos

observados en estos últimos estudios longitudinales se reportan en fases muy iniciales del tratamiento biológico, ya tras la segunda infusión. Por tanto, parece razonable pensar que la mejoría tan precoz del estado emocional puede no estar relacionada con la mejoría en la función física o el dolor, sino con algún otro factor. En este sentido, la línea argumental común en las discusiones de los autores de estos artículos para interpretar estos hallazgos se centra en procesos moleculares a nivel del SNC, concretamente en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). En esta búsqueda de factores implicados en esta precocidad de cambios emocionales, se advierte que la molécula diana del fármaco, el TNF α , debe de tener un papel fundamental.

Se ha descrito que las citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF α) están implicadas en la depresión debido a las alteraciones en el metabolismo de los neurotransmisores, concretamente en la modulación del eje HPA y en la remodelación del SNC. Así, la molécula del TNF α se encontraría involucrada directamente en la fisiopatología de la depresión. Se conoce, que estas citoquinas proinflamatorias son potentes inductores de la enzima indoleamin-2,3-dioxigenasa (IDO), que inhibe la degradación del triptófano en serotonina. Tras la estimulación por TNF α , la IDO provocaría un cambio selectivo en esta acción, de manera que se activaría la vía de las “kinureninas” y del ácido quinolínico, disminuyéndose la producción de serotonina, circunstancia que explicaría el estado depresivo^{295,296}.

La depresión se ha descrito asociada a otras enfermedades y cambios en la red de citoquinas. Se ha demostrado la elevación de niveles de TNF α en plasma, así como de receptores solubles del TNF α (sTNF-R p55 y sTNF-R p75), de pacientes con depresión aguda y además, que la activación del

sistema del TNF α puede contribuir al desarrollo del estado depresivo²⁷⁴. Otros trabajos han relacionado otras citoquinas consideradas biomarcadores de inflamación como la IL-1, IL-6 o PCR a síntomas físicos y episodios de depresión mayor^{273,274,275,297}.

Se han publicado trabajos en pacientes con AR, en los que se atribuye la depresión al incremento de las citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF α), bien de forma directa o parcialmente^{298,299}. El papel de las citoquinas en los estados emocionales alterados también se ha estudiado ampliamente en otras enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Crohn^{300,301}.

Desde hace algo más de 5 años, han aumentado las publicaciones focalizadas en conocer el papel que puede jugar la inflamación y las citoquinas proinflamatorias en el desarrollo de la depresión en pacientes con enfermedades crónicas^{271,272}. Los resultados publicados de un ensayo clínico con IFX en el tratamiento de depresión indican que no se puede generalizar la eficacia de los anti-TNF α en los pacientes con depresión resistente a tratamiento convencional, pero que se pueden mejorar los síntomas de los pacientes con un nivel elevado de los biomarcadores inflamatorios basales²⁷⁶.

Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática con el objetivo de estudiar la eficacia de los anti-TNF α en síntomas depresivos evaluados con tests psicológicos. Se revisaron 6 ensayos clínicos que incluyeron 2540 pacientes con enfermedades crónicas articulares (EA y AR) y con psoriasis, con grado de actividad de moderado a severo de la enfermedad. Estos pacientes recibían o habían recibido tratamiento con alguno de los anti-TNF α indicados para estas enfermedades (IFX, ETN, ADA, GOL y CZP). Los resultados de la revisión pusieron de manifiesto que se podía establecer la

existencia de un efecto significativo, clínicamente relevante, del anti-TNF α en la reducción de la depresión en pacientes con estas enfermedades crónicas. Esta reducción sería de efecto pequeño, por varias razones entre las que se destaca la posible influencia de otros mecanismos determinantes, la baja prevalencia detectada de ansiedad-depresión (16-47%) mediante diferentes tests (HADS, HAM y BDI) o el uso de AINE concomitante que, aparentemente, puede reducir el efecto del anti-TNF α . Además, de esta evidencia de causalidad del anti-TNF α en la mejoría en la depresión, en esta revisión no se pudo concluir si los cambios en la depresión ocurren de forma independiente o en relación a los cambios clínicos y a los marcadores de la enfermedad²⁶⁹. Por tanto, la implicación de ambos factores causales: moleculares a nivel central, en estadios precoces del tratamiento anti-TNF α , y de actividad y discapacidad de la propia enfermedad, en fases más avanzadas del tratamiento, se podrían entender hipotéticamente como complementarias para explicar el estado depresivo de los pacientes con EsP ax. Así, quedarían explicados los resultados de los estudios longitudinales recientes a 6 semanas^{266,267}, con el de 12 semanas²⁶⁸ y con el estudio que se presenta aquí a 22 semanas, en el que la mejoría del anti-TNF α en los cambios psicológicos (depresión), se relacionan con el efecto sobre la actividad (VSG) y la capacidad funcional (BASFI).

En este estudio cabe considerar algunas posibles limitaciones. La utilización de tests o cuestionarios psicológicos para estudiar estados de depresión y ansiedad podría parecer un punto de debilidad del estudio. Sin embargo, los tests psicométricos para medir los dos estados emocionales anómalos más frecuentes (síntomas de ansiedad y de depresión) están validados, son fiables y están libres de contaminantes. Además no se trata de realizar diagnósticos

de depresión o de ansiedad, circunstancias en la que se precisaría de la aplicación del Manual de Psiquiatría²¹⁰ y de la actuación de un profesional experto en la materia. Por otra parte, el uso de entrevista psiquiátrica no estructurada previamente a la aplicación del test de HADS, para conocer si existen diagnósticos previos psiquiátricos en la población de estudio, como se ha realizado en uno de los estudios comentados²⁶⁷, no es imprescindible por las características propias de HADS. Este cuestionario ha sido validado para su uso en enfermos con problemas orgánicos y con diagnóstico de patología psiquiátrica no psicótica²¹². En este trabajo no se ha pretendido realizar diagnósticos psiquiátricos sino únicamente constatar la existencia y los cambios en síntomas de depresión y ansiedad, por ello se utilizaron dos cuestionarios (HADS y STAI-R/E). El test psicológico de HADS ha sido el test más utilizado en los estudios previos y en los ensayos clínicos de la revisión sistemática ya comentada^{121,269,270}. Las diferencias que se recogieron en la población de estudio entre la semana 0 y 22 semanas, se observaron sólo en este test (HADS) y concretamente a expensas del componente de depresión (HADD). Además, en el trabajo que se presenta, se realizó un estudio previo-estadístico comprobándose la estabilidad emocional ansiosa (o de STAI-R) de la población estudiada al no encontrar diferencias entre STAI-R basal y a 22 semanas, como era de esperar por las características que definen STAI-R y, dar solidez al estudio de variables psicológicas valoradas mediante tests psicométricos.

La inexistencia de un grupo control también podría ser considerado como otra limitación. Sin embargo, el objetivo de este estudio no ha sido el de demostrar la eficacia del tratamiento, IFX, en el estado depresivo de los pacientes. Este

es un estudio observacional cuyo objetivo es la descripción de cambios en el estado emocional. Por tanto, no se pueden extraer conclusiones en términos de eficacia pero sí de efectividad. No es preciso para ello disponer de un grupo control, como así también ocurre en el resto de publicaciones recientes en esta misma línea de estudio^{266,267,268}.

La realización del estudio con un solo tipo de fármaco biológico anti-TNF α , IFX, se consideró la más idónea en el momento del diseño. Aunque esta decisión puede ser discutida, se realizó así entendiendo que éste era un factor de homogeneización en la muestra a estudiar. En los trabajos que se han publicado con objetivo similar al estudio que se presenta^{266,268}, se utilizó la monoterapia con IFX, excepto en un estudio²⁶⁷ en el que se emplearon dos fármacos, IFX y ADA.

Para la realización del estudio multivariado se tuvo que establecer una mejoría concreta de HADS entre los dos puntos de estudio (0 y 22 semanas) para valorar las variables independientes de ésta. No se encontró ninguna referencia en la literatura. Únicamente, se halló un artículo previo²⁸⁹ con enfermos oncológicos en el que la mejoría de HADS de 5 puntos era el que se empleaba tras un tratamiento psicológico. Se consideraron las diferencias que comporta una enfermedad oncológica de una reumática y la diferencia de terapia aplicada en ambos casos. Con la colaboración de dos profesionales expertos en psicología clínica y en estadística, se consensuó marcar la disminución de HADS de ≥ 3 puntos para el estudio de variables independientes.

En conclusión, en este estudio con pacientes con espondiloartritis axial activa que se trataron con IFX se observó una elevada prevalencia de depresión y ansiedad basal, con cambios más marcados en la depresión que en la

ansiedad a las 22 semanas de inicio del tratamiento. La VSG y el BASFI resultaron ser los factores predictivos de esta mejoría.

En nuestra opinión, debería profundizarse en el estudio de las alteraciones emocionales en los pacientes con EsP ax, básicamente en la depresión. Dada la facilidad de evaluación de los síntomas psicológicos mediante tests psicométricos, ésta debería considerarse como una práctica habitual en la valoración clínica de estos pacientes.

VIII.- CONCLUSIONES

1●En pacientes con espondiloartritis axial activa (espondilitis anquilosante y espondiloartritis indiferenciada axial) refractarios a AINE, el tratamiento con infliximab durante 22 semanas induce una mejoría clínicamente relevante de las alteraciones psicológicas analizadas (ansiedad y depresión) de forma global.

2●En pacientes con espondiloartritis axial activa refractarios a AINE tratados con infliximab durante 22 semanas, los cambios en los síntomas psicológicos se producen a expensas del componente de depresión.

3●Los pacientes con espondiloartritis axial activa tributarios a tratamiento biológico, presentan una elevada prevalencia de alteraciones psicológicas, que globalmente alcanza el 74,2%. La prevalencia de síntomas de depresión se sitúa en un 59,7%, medida por HADD y la de los síntomas de ansiedad en un 46,8%, medida por STAI-E.

4●Las variables que actúan como factores predictivos de la mejoría de las alteraciones psicológicas que se observa tras la administración de infliximab durante 22 semanas a pacientes con espondiloartritis axial activa refractarios a AINE son la capacidad funcional evaluada por BASFI y la VSG antes de iniciar el tratamiento.

5●No existen diferencias en cuanto a las alteraciones psicológicas entre los pacientes afectos de los dos tipos de espondiloartritis axial analizadas, espondilitis anquilosante y espondiloartritis indiferenciada axial.

6●En paralelo a la mejoría observada en las alteraciones psicológicas, los pacientes con espondiloartritis axial activa refractarios a AINE tratados con infliximab durante 22 semanas, presentan una mejoría en el grado de actividad clínica, de capacidad funcional y de movilidad.

IX.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.Colombo MR. De Re Anatomica Venice 1559.
- 2.Connor B. Sur la continuité de plusieurs os, à l'occasion d'un tronc de squelette humain, ou les vertebres, les côtes, l'os sacrum, et les os des iles, qui naturellement son distincts et separés, ne font qu'un seul os continu et inseparable. MD Thesis. Université de Rheims, France, 1691.
- 3.Von Bechterew W. Steifigkeit der Wirbelsäule und ihre Verkrümmung als besondere Erkrankungform. Neurologisches Zentralblatt. 1893;12:426.
- 4.Strumpell A. Bemerkungen über die chronische ankylosierende Entzündung der Wirbelsäule und der Hüftgelenke. Dtsch Z Nervenheilkd. 1897;11:338.
- 5.Marie P. Sur la spondylose rhizomélique. Rev Méd. 1898;18: 285.
- 6.Benedek TG, Rodnan GD. A brief history of the rheumatic diseases. Bull Rheum Dis. 1982;32(6):59-68.
- 7.Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DCO, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. Lancet. 1973;1(7809):904-7.
- 8.Van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984;27(4):361-8.
- 9.Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondyloarthropathies. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1990;57(2):85-9.
- 10.Dougados M, Van der Linden S, Julhin R, Hiutfeldt B, Amor B, Calin A, *et al.* The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. Arthritis Rheum. 1991;34(10):1218-27.
- 11.Collantes E. Nuevos paradigmas en el diagnóstico y clasificación de las espondiloartritis. Reumatol Clin. 2013;9(4):199-200.

12. Rudwaleit M, Landewé R, Van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, *et al.* The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):770-6.
13. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, *et al.* The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
14. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria?. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1000-8.
15. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(5):535-43.
16. Khan MA. An overview of clinical spectrum and heterogeneity of spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992;18(1):1-10.
17. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;22(5):319-34.
18. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, Dubost JJ, Ristori JM, Claudepierre P, *et al.* Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(9):1482-9.
19. Exarchou S, Lindström U, Askling J, Eriksson JK, Forsblad-d'Elia H, Neovius M, Turesson C, Kristensen LE, Jacobsson LT. The prevalence of clinically diagnosed ankylosing spondylitis and its clinical manifestations: a nationwide register study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):118.

-
- 20.Chen HA, Chen CH, Liao HT, Lin YJ, Chen PC, Chen WS, *et al.* Clinical, functional, and radiographic differences among juvenile-onset, adult-onset, and late-onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2012;39(5):1013-8.
- 21.Khan MA, Wordsworth MA. Predisposing factors to spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1997;9:308-314.
- 22.Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondyloarthropathies: Persistent bacterial antigens, autoimmunity or both?. *Arthritis Rheum.* 1995;38(11):1547-54.
- 23.López de Castro J.A. HLA-B27-bound peptide repertoire: their nature, origin and pathogenetic relevance. En: *Molecular mechanisms of spondyloarthropathies.* Austin: Landes Bioscience;2009. p.196-209.
- 24.López de Castro JA. The HLA-B27 peptidome: building on the cornerstone. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):316-9.
- 25.Saveanu L, Carroll O, Lindo V, Del Val M, López D, Lepelletier Y, *et al.* Concerted peptide trimming by human ERAP-1 and ERAP-2 aminopeptidase complexes in the endoplasmic reticulum. *Nat Immunol.* 2005;6(7):689-97.
- 26.Ebringer A. Ankylosing spondylitis is caused by Klebsiella. Evidence from immunogenetic, microbiologic, and serologic studies. *Rheum Clin Dis North Am.* 1992;18(1):105-21.
- 27.Mäki-Ikola O, Nissila M, Lehtinen K, Keirisalo-Repo M, Toivanen P, Granfors K. Antibodies to Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli and Proteus mirabilis in the sera of patients with axial and peripheral form of ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol.* 1995;34(5):413-7.
- 28.Sun S, Wang T, Pang B, Wei H, Liu G. Short peptide sequence identity between human viruses and HLA-B27-binding human 'self' peptides. *Theory Biosci.* 2014;133(2):79-89.
- 29.François RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(4):255-64.

30. François RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):2011-24.
31. Bywaters EG. Pathology of spondyloarthropaties. En: Calin A, editor. *Spondylarthropaties.* Orlando: Grune & Stratton;1984. p.43-68.
32. Bollow M, Fisher T, Reissauer H, Backhaus M, Sieper J, Hamm B, *et al.* Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropaties: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis – cellular correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(2):135-40.
33. Benjamin M, Moriggi B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The “Enthesis Organ” concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3306-13.
34. McGonagle D, Wakefield RJ, Tan AL, D’Agostino MA, Toumi H, Hayashi K, *et al.* Distinct topography of erosion and new bone formation in achilles tendon enthesitis: implications for understanding the link between inflammation and bone formation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2694-9.
35. Schett G, Sieper J. Inflammation and repair mechanisms. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(4 Suppl 55):S33-5.
36. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Lambert RG, Hermann KG, Garner P, Johansen JS, *et al.* Radiographic progression is associated with resolution of systemic inflammation in patients with axial spondylarthritis treated with tumor necrosis factor α inhibitors: a study of radiographic progression, inflammation on magnetic resonance imaging, and circulating biomarkers of inflammation, angiogenesis, and cartilage and bone turnover. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3789-800.
37. Feldtkeller E, Khan MA, Van Der Heijde D, Van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA B27 negative vs positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23(2):61-6.

- 38.Ramanathan A, Srinivasalu H, Colbert RA. Update on juvenile spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39(4):767-88.
- 39.Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002;61 Suppl 3:8iii-18.
- 40.Wendling D, Prati C, Demattei C, Loeuille D, Richette P, Dougados M. Anterior chest wall pain in recent inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis. Data from the DESIR cohort. *J Rheumatol.* 2013;40(7):1148-52.
- 41.Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol.* 2002; 29(6):1236-43.
- 42.Torre Alonso JC. Dactylitis: evaluación, implicaciones pronósticas y abordaje terapéutico. *Reumatol Clin.* 2007;3 Supl 2:S7-9.
- 43.Khan MA, Kushner J, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1977;20(4):909-12.
- 44.Gouveia EB, Elmann D, Morales MS. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(2):742-56.
- 45.El Maghraoui A, Dehhaoui M. Prevalence and characteristics of lung involvement on high resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review. *Pulm Med.* 2012;2012:965956.doi: 10.1155/2012/965956. Epub 2012 Feb 22.
- 46.Kanathur N, Lee-Chiong T. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):547-54.
- 47.Berdal G, Halvorsen S, Van der Heijde D, Mowe M, Dagfinrud H. Restrictive pulmonary function is more prevalent in patients with ankylosing spondylitis than in matched population controls and is associated with impaired spinal mobility: a comparative study. *Arthritis Res Ther.* 2012 Jan 25;14(1):R19.

48. Graham DC, Smythe HA. The carditis and aortitis of ankylosing spondylitis. *Bull Rheum Dis.* 1958;9(3):171-4.
49. Genre F, López-Mejías R, Miranda-Filloo JA, Ubilla B, Carnero-López B, Blanco R, *et al.* Adipokines, biomarkers of endothelial activation, and metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:860651. doi: 10.1155/2014/860651. Epub 2014 Mar 18.
50. Tyrrell PN, Davies AM, Evans N. Neurological disturbances in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(11):714-7.
51. Vilar MJP, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities en ankylosing spondylitis. *Scand J Rheum.* 1997;26(1):19-23.
52. Jacquet A, Francois H, Frangie C, Yahiaoui Y, Ferlicot S, Micelli C, *et al.* IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis is not controlled by infliximab therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(11):3540-2.
53. Cooper C, Carbone L, Michet C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: A population based study. *J Rheumatol.* 1994;21(10):1877-82.
54. Nolla JM, Juanola X, Castaño C, Mateo L, Rozadilla A, Valverde J, *et al.* Densidad mineral ósea en pacientes con espondilitis anquilosante poco evolucionada. *REEMO.* 1993;2:40-2.
55. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2007;133(5):1670-89.
56. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A *et al.* Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41(1):58-67.
57. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol.* 1999; 26(4):966-70.

58. Machado P, Navarro-Compán V, Landewé R, Van Gaalen FA, Roux C, Van der Heijde D. Calculating the ankylosing spondylitis disease activity score if the conventional c-reactive protein level is below the limit of detection or if high-sensitivity c-reactive protein is used: an analysis in the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(2):408-13.
59. Turina MC, Yeremenko N, Paramarta JE, De Rycke L, Baeten D. A Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):413.
60. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT *et al.* The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25-31.
61. Sieper J, Van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, *et al.* New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):784-8.
62. Moltó A, Paternotte S, Comet D, Thibout E, Rudwaleit M, Claudepierre P, *et al.* Performances of the Assessment of SpondyloArthritis International Society axial spondyloarthritis criteria for diagnostic and classification purposes in patients visiting a rheumatologist because of chronic back pain: results from a multicenter, cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(9):1472-81.
63. Currence S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1983; 26(2):186-90.
64. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1994;21(10):1883-7.

65. Doran M, Brophy S, Mackay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2003;30(2):316-20.
66. Gran JT, Skomosvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol.* 1997;36(7):766-71.
67. Akar S, Isik S, Birlik B, Solmaz D, Sari I, Onen F, *et al.* Baseline sacroiliac joint magnetic resonance imaging abnormalities and male sex predict the development of radiographic sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(10):1511-7.
68. Vastesaeger N, Van der Heijde D, Inman RD, Wang Y, Deodhar A, Hsu B, *et al.* J. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):973-81.
69. Van der Heijde D, Van der Linden SM, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA. Which domains should be included in a core set for endpoints in ankylosing spondylitis? Introduction to the ankylosing spondylitis module of OMERACT IV. *J Rheumatol.* 1999;26(4):945-7.
70. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, *et al.* The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
71. Ferraz MB, Quaresma MR, Aquino LR, Altra E, Tugwell P, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1990;17(8):1022-4.
72. Van Tubergen A, Debats I, Ryser L, Londoño J, Burgos-Vargas R, Cardiel MH, *et al.* Use of a numerical rating scale as an answer modality in ankylosing spondylitis-specific questionnaires. *Arthritis Rheum.* 2002;47(3):242-8.
73. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, *et al.* A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2281-5.

74. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Physical function and health related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003;49(4):483-7.
75. Spoorenberg A, Van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, *et al.* A comparative study of the usefulness of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index and the Dougados Functional Index in the assessment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26(4):961-5.
76. Castro Villegas MC, Batlle Gualda E. Metrología en espondiloartritis. *Reumatol Clin.* 2010;6 Suppl 1:11-7.
77. Van der Heijde D, Landewé R, Feldtkeller E. Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):489-93.
78. Ramiro S, Van Tubergen A, Stolwijk C, Van der Heijde D, Royston P, Landewé R. Reference intervals of spinal mobility measures in normal individuals: the MOBILITY study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1218-24.
79. Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an enthesitis index as method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1987;46(3):197-202.
80. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Van Tubergen A, Landewé R, Van ver Tempel H, Mielants H, *et al.* Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):127-32.
81. Farren W, Goodacre L, Stigant M. Fatigue in Ankylosing Spondylitis: causes, consequences and self-management. *Musculoskelet Care.* 2013;11(1):39-50.
82. Dernis-Labous E, Messow M, Dougados M. Assessment of fatigue in the management of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(12):1523-8.

83. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI): psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995; 39(3):315-25.
84. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):286-91.
85. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Disease Activity Index) an appropriate instrument?. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(9):878-82.
86. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, Van der Linden S, Dougados M, *et al.* International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):817-24.
87. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Alten R, Burmester G, *et al.* Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3):340-5.
88. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Navarro-Sarabia F. La versión española del BASDAI es fiable y se correlaciona con la actividad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31:372-8.
89. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, *et al.* Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):18-24.
90. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, *et al.* Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):47-53.

91. Vastespeger N, Vander Cruyssen B, Mulero J, Gratacós J, Zarco P, Almodóvar R, *et al.* ASDAS high disease activity versus BASDAI elevation in patients with ankylosing spondylitis as selection criterion for anti-TNF therapy. *Reumatol Clin.* 2014;10(4):204-9.
92. Averns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). *Br J Rheumatol.* 1996; 35(4):373-6.
93. Mackay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI). A new validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum.* 1998;41(12):2263-70.
94. Creemers MC, Franssen MJ, Van't Hof MA, Gribnau FW, Van de Putte LB, Van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(1):127-9.
95. Song IH, Carrasco-Fernández J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1535-40.
96. Braun J, Bollow M, Eggens V, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum.* 1994;37(7):1039-45.
97. Puhakka KB, Jurik AG, Egund N, Sciottz-Christensen B, Stengaard-Pedersen K, Van Overeem Hansen G, *et al.* Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Assessment of abnormalities by MR in comparison with radiography and CT. *Acta Radiol.* 2003;44(2):218-29.
98. Hermann KG, Baraliakos X, Van der Heijde DM, Jurik AG, Landewé R, Marzo-Ortega H, *et al.* Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1278-88.
99. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict

the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):93-102.

100.Madsen KB, Egund N, Jurik AG. Grading of inflammatory disease activity in the sacroiliac joints with magnetic resonance imaging: comparison between shorttau inversion recovery and gadolinium contrast-enhanced sequences. *J Rheumatol.* 2010;37(2):393-400.

101.Van der Heijde, Landewé RB, Hermann KG, Jurik AG, Maksymowych WP, Rudwaleit M, *et al.* Application of the OMERACT filter to scoring methods for magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints and the spine. Recommendations for a research agenda at OMERACT 7. *J Rheumatol.* 2005; 32(10):2042-7.

102.Maksymowych WP, Inman RD, Saloned D, Dhillon SS, Williams M, Stone M, Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;53(5):703-9.

103.Lukas C, Braun J, Van der Heijde D, Hermann KG, Rudwaleit M, Østergaard M, *et al.* Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment. *J Rheumatol.* 2007;34(4):862-70.

104.Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2112-7.

105.Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, *et al.* Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):678-81.

106.Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, *et al.* Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis,

before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):1126-36.

107. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Hermann KG, Madsen OR, Tvede N, Hansen MS, *et al.* Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1065-71.

108. Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, McGonagle D, Emery P, Marzo-Ortega H. Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):56-60.

109. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, Baker D, Gathany T, Han J, *et al.* Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):511-7.

110. Maksymowych W. Progress in spondylarthritis. *Spondyloarthritis: lessons from imaging.* *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):222-3.

111. Madsen KB, Jurik AG. MRI grading method for active and chronic spinal changes in spondyloarthritis. *Clin Radiol.* 2010;65(1):6-14.

112. Weber U, Lambert RG, Pedersen SJ, Hodler J, Østergaard M, Maksymowych WP. Assessment of structural lesions in sacroiliac joints enhances diagnostic utility of magnetic resonance imaging in early spondylarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(12):1763-71.

113. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, *et al.* Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2485-87.

114. Alcalde M, Acebes JC, Cruz M, González-Hombrado L, Herrero-Beaumont G, Sánchez-Pernaute O. A sonographic enthesitic index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(8):1015-9.
115. De Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Uson J, Acebes JC, *et al.* Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2):169-74.
116. De Miguel Mendieta E, Castillo-Gallego C, García-Arias M, Martín-Mola E. Validez de la ecografía de las articulaciones sacroilíacas frente a la exploración clínica. *Reumatol Clin.* 2009; 5 Supl C:92.
117. EuroQol Group. EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199-208.
118. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the Health Assessment Questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol.* 1982; 9(5):789-93.
119. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, *et al.* Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(1):20-6.
120. Haywood KL, Garratt AM, Dziedzic K, Dawes PT. Patient centered assessment of ankylosing spondylitis-specific health related quality of life: evaluation of the Patient Generated Index. *J Rheumatol.* 2003;30(4):764-73.
121. Packham JC, Jordan KP, Haywood KL, Garratt AM, Healey EL. Evaluation of Ankylosing Spondylitis Quality of life questionnaire: responsiveness of a new patient reported outcome measure. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):707-14.
122. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, Van der Linden S, Van der Heijde D, *et al.* First update of the the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):316-20.

123. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP. (Second) Update of the ASAS recommendations on the use of TNF-blockers in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 Suppl 10:1790.
124. Braun J, Van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, *et al.* 2010 Update of the ASAS/ EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):896-904.
125. Smolen J S, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, *et al.* Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):6-16.
126. Lubrano E, Spadaro A, Amato G, Benucci M, Cavazzana I, Chimenti MS, *et al.* Tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy and rehabilitation for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(5):542-50.
127. Moonaz SH, Bingham CO 3rd, Wissow L, Bartlett SJ. Yoga in sedentary adults with arthritis: effects of a randomized controlled pragmatic trial. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1194-202.
128. Battle-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;23(7):1200-6.
129. Bori Segura G, Hernández Cruz B, Gobbo M, Lanás Arbeloa A, Salazar Páramo M, Terán Estrada L, *et al.* [Appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology: guidelines from the Spanish Society of Rheumatology and the Mexican College of Rheumatology]. *Reumatol Clin.* 2009;5(1):3-12.

- 130.Song IH, Poddubnyy A, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 2008;58(4):929-38.
- 131.Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, *et al.* Efficacy and safety on infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):101-7.
- 132.Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, *et al.* Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):180-5.
- 133.Van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, *et al.* Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1205-15.
- 134.Wanders A, Van der Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1756-65.
- 135.Zhang X, Schwarz EM, Young DA, Puzas JE, Rosier RN, O'Keefe RJ. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest.* 2002;109(11):1405-15.
- 136.Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):243-6.

137. Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, *et al.* Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol.* 2003;30(6):1277-9.
138. 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, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1995;38(5):618-27.
139. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 27;11:CD004800.
140. Braun J, Van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, *et al.* Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6):1543-51.
141. Altan L, Bingöl U, Karakoç Y, Aydiner S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(5):255-9.
142. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(11):1330-2.
143. Yang Z, Zhao W, Liu W, Lv Q, Dong X. Efficacy evaluation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis using meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014;52(5):346-51.
144. 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;64(12):1761-4.

-
145. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(1):124-6.
146. Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, Adami S, Troplini S, *et al.* Biphosphonates vs infliximab in ankylosing spondylitis treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(1):90-4.
147. Sociedad Española de Reumatología. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con espondiloartritis (ESPOGUIA) 2010. Disponible en: <http://www.ser.es/practicaClinica/espoguía/index.php>.
148. Zou JX, Braun J, Sieper J. Immunological basis for the use of TNF- α -blocking agents in ankylosing spondylitis and immunological changes during treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:34-7.
149. Braun J, Xiang J, Brandt J, Maetzel H, Haibel H, Wu P, *et al.* Treatment of spondyloarthropathies with antibodies against tumor necrosis factor α : first clinical and laboratory experiences. *Ann Rheum Dis.* 2000;59 Suppl 1:i185-89.
150. Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, Cañete J, Llena J, *et al.* Serum cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β and INF- γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol.* 1994;33(10):927-31.
151. Carmona L, Gómez-Reino JJ. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R72.
152. Venetsanopoulou AI, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Markatseli TE, Drosos AA. Persistent clinical response of infliximab treatment, over a 4-year period in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2007;27(10):935-9.

153. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, *et al.* Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):582-91.
154. Van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, *et al.* Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Arthritis Rheum.* 2008;67(9):1218-21.
155. Davis JC Jr, Van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, *et al.* Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3230-6.
156. Inman RD, Davis JC Jr, Van der Heijde D, Diekmann L, Sieper J, Kim SI, *et al.* Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3402-12.
157. Baraliakos X, Haibel H, Fritz C, Listing J, Heldmann F, Braun J, *et al.* Long-term outcome of patients with active ankylosing spondylitis with etanercept-sustained efficacy and safety after seven years. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(3):R67.
158. Song IH, Haibel H, Poddubnyy D, Braun J, Sieper J. Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in early disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(4 Suppl 78):S37-S42.
159. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sørensen 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;48(6):1667-75.
160. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a

multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2136-46.

161. Van der Heijde D, Landewé R, Baralaukos X, Houben H, Van Tubergen A, Williamson P, *et al.* Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):3063-70.

162. Van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewé R, Maksymowych WP, Kupper H, *et al.* Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R127.

163. Kwon SR, Lim MJ, Suh CH, Park SG, Hong YS, Yoon BY, *et al.* Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by anti-tumor necrosis factor therapy. *Rheumatol Int.* 2012;32(8):2523-7.

164. Sieper J, Van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown M, *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomized placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):815-22.

165. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, *et al.* Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. 24 week results of a double-blind randomized placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):39-47.

166. Jinesh S. Pharmaceutical aspects of anti-inflammatory TNF-blocking drugs. *Inflammopharmacology.* 2015;23(2):71-7.

167. Song IH, Weiss A, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubny D, *et al.* Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial

spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):823-5.

168.Hénandez-García C. Biosimilar drugs, myths and reality. *Reumatol Clin.* 2014;10(6):351-2.

169.Park W, Hrycaj P, Slawomir J, KOvalenko V, Lysenko G, Miranda P, *et al.* A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis. The PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1605-12.

170.Baji P, Péntek M, Szanto S, Géher P, Gulácsi L, Balogh O, *et al.* Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatment in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Health Econ.* 2014;15 Suppl 1:S45-52.

171.Mulero J. Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología. Primer Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF-alfa en las espondiloartritis. *Reumatol Clin.* 2005;1(1):32-7.

172.Collantes E, Fernández-Sueiro JL, García-Vicuña R, Gratacós J, Mulero J, Muñoz S, *et al.* Actualización del documento de consenso de la SER sobre el uso de antagonistas del TNF-alfa en Espondiloartritis. *Reumatol Clin.* 2007;3 Supl 2:S60-70.

173.Juanola X, Zarco Montejo P, Sanz Sanz J, Muñoz Fernández S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF, *et al.* Documento SER de Consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2011;7(2):113-23.

174. Paranarta JE, Heijda TF, Baeten DL. Fast relapse upon discontinuation of tumour necrosis factor blocking therapy in patients with peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1581-82.

175. Braun J, Sieper J. Remission and possible discontinuation of biological therapy in axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4 Suppl 78):S33-6.

176. Baraliakos X, Kiltz U, Heldmann F, Sieper J, Braun J. Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in established disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4 Suppl 78):S43-6.

177. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2211-3.

178. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, *et al*. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1212-5.

179. Arends S, Brouwer E, Van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, *et al*. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R94.

180. Braun J, Baraliakos B, Heldmann F, Kiltz U. Tumor necrosis factor alpha antagonists in the treatment of axial spondyloarthritis. *Expert Opin Invest Drugs*. 2014;23(5):647-59.

- 181.Lie E, Van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes W, *et al.* Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):157-63.
- 182.Glintborg B, Ostergaard M, Krogh N, Tarp U, Manilo N, Loft A G, *et al.* Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumor necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1149-55.
- 183.Plasencia C, Pascual-Salcedo D, García-Carazo S, Lojo L, Nuño L, Villalba A, *et al.* The immunogenicity to the first anti-TNF therapy determines the outcome of switching to a second anti-TNF therapy in spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(4):R79.
- 184.Garcês S, Demengeot J, Benito-García E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1947-55.
- 185.Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Elia H, Zverkova-Sandström T, Askling J, Jacobsson LT. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):970-8.
- 186.Landewé RB. Conventional DMARDs in axial spondyloarthritis: wishful--rather than rational--thinking! *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):951-3.
- 187.Tak PP, Kalden JR. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Res Ther.* 2011;13 Suppl 1:S5.

188. Arends S, Van der Veer E, Kallenberg CG, Brouwer E, Spoorenberg A. Baseline predictors of response to TNF-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(3):290-8.
189. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R, *et al.* Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3257-62.
190. Wagner C, Visvanathan S, Braun J, Van der Heijde D, Deodhar A, Hsu B, *et al.* Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):674-80.
191. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Deodhar A, Van der Heijde D, Inman R, *et al.* The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1107-13.
192. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, *et al.* Sociedad Española de Reumatología. Consenso SER sobre la gestión del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.* 2011;7(5):284-98.
193. Fouque-Aubert A, Jette-Paulin L, Combescure C, Basch A, Tebib J, Gossec L. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1756-61.
194. Vadasz Z, Rimar D, Toubi E. The New Era of Biologic treatments. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(12):793-8.
195. Biggioggero M, Favalli EG. Ten-year drug survival of anti-TNF agents in the treatment of inflammatory arthritides. *Drug Dev Res.* 2014;75 Suppl 1:38-41.

- 196.Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Haibel H, Weiss A, Braun J, *et al.* Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open label 24week study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1108-10.
- 197.Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, *et al.* Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(5):1290-97.
- 198.Henes JC, Horger M, Guaneydin I, Katz L Koetter I. Mixed response to tocilizumab for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(12):2217-18.
- 199.Van den Bosch F, Deodhar A. Treatment of spondyloarthritis beyond TNF-alpha blockade. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(5):819-27.
- 200.Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, *et al.* PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):990-9.
- 201.Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(4):361-70.
- 202.Ni H, Moe S, Myint KT, Htet A. Oral janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *ISRN Rheumatol.* 2013;2013:357904. doi: 10.1155/2013/357904.
- 203.Poole RM, Ballantyne AD. Apremilast: first global approval. *Drugs.* 2014;74(7):825-37.

- 204.Vallejo-Pareja MA, Comeche MI. Depresión, ansiedad y dolor crónico. En: Fernández-Abascal EG, Palmero F, editores. Emociones y salud. Barcelona: Editorial Ariel SA; 1999.p. 279-99.
- 205.Janseen SA, Arntz A. Anxiety and pain: attentional and endorphinergic influences. *Pain*. 1996;66(2-3):145-50.
- 206.Arntz A, de Jong P. Anxiety, attention and pain. *J Psychosom Res*. 1993;37(4):423-32.
- 207.Lindsay P, Wyckoff M. The depression-pain syndrome and its response to antidepressants. *Psychosomatics*. 1981;22(7):576-7.
- 208.Haythornwaite JA, Sieber WJ, Kerns RD. Depression and the chronic pain experience. *Pain*. 1991;46(2):177-84.
- 209.De Gagné TA, Mikail SF, D'Eon JL. Confirmatory factor analysis of a 4-factor model of chronic pain evaluation. *Pain* 1995;60(2);195-202.
- 210.American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994. Spanish version: Barcelona: Masson; 1995.
- 211.Goldberg D, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med*. 1979;9(1):139-45.
- 212.Tejero A, Guimerá EM, Farré JM, Peri JM. Uso clínico del HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) en población psiquiátrica: Un estudio de su sensibilidad, fiabilidad y validez. *Rev Dep Psi Facult Med Barna*. 1986;13(5):233-8.
- 213.Spielberg CD, Gorsuch RL, Lushene RE. The State-Trait Anxiety Inventory. In: Test Manual for Form X. Palo Alto: Consulting Psychologist Press;1970. p.130-7.
- 214.Radloff LS. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1:385-401.
- 215.Graham JR. MMPI-2: Assessing personality and psychopathology. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1999.

216. Battle-Gualda E. Mediciones (II). ¿Cómo medir la calidad de vida?. Cuestionarios y escalas de salud. En: Ballina García FJ, Carmona L, editores. Manual de epidemiología para reumatólogos. Madrid: Ediciones Ergon; 2000. p.41-69.
217. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
218. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
219. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893-7.
220. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(4):277-83.
221. Baysal O, Durmus B, Ersoy Y, Altay Z, Senel K, Nas K, *et al*. Relationship between psychological status and disease activity and quality of life in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2010;31(6):795-800.
222. Martindale J, Smith J, Sutton CJ, Grennan D, Goodacre L, Goodacre JA. Disease and psychological status in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(10):1283-93.
223. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiat*. 1961;4:561-71.
224. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*. 1998;31(3):160-8.
225. Rush AJ, Bernstein IH, Trivedi MH, Carmody TJ, Wisniewski S, Mundt JC, *et al*. An evaluation of the quick inventory of depressive symptomatology and the Hamilton rating scale for depression: a sequenced treatment alternatives to relieve depression trial report. *Biol Psychiatry*. 2006;59(6):493-501.
226. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9.

- 227.Zung WW. The Depression Status Inventory: an adjunct to the Self-Rating Depression Scale. *J Clin Psychol.* 1972;28(4):539-43.
- 228.Seisdedos Cubero. Manual de Investigación y publicaciones psicológicas. Madrid: TEA Ed; 1988.
- 229.Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbidity depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(6):1013-19.
- 230.Rimon R. Depression in bei chronisher polyarthritis. *Aktuelle Rheumatol.* 1978;3:143 -7.
- 231.Pincus T, Griffith J, Pearce S, Isenberg D. Prevalence of self-reported depression in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1996;35(9):879-83.
- 232.Abdel-Nasser AM, El-Nazin SA, Taal E, El-Badawy A. Rasker JJ, Valkenburg HA. Depression and depressive symptoms in rheumatoid arthritis patients: an analysis of their occurrence and determinants. *Br J Rheum.* 1998;37(4):391-7.
- 233.Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, *et al.* Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):62-8.
- 234.Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med.* 2002;64(1):52-60.
- 235.Hawley DJ, Wolfe F. Depression is not more common in rheumatoid arthritis: a 10-year longitudinal study of 6.153 patients with rheumatic disease. *J Rheumatol.* 1993;20(12):2025-31.

236. Midham RHS, Bagshaw A, James SA, Swannell AJ. Factors associated with the appearance of psychiatric symptoms in rheumatoid arthritis. *J Psychosom Res.* 1981;25(5):429-35.
237. Chandarana PC, Eals M, Steingart AB, Bellamy N, Allen S. The detection of psychiatric morbidity and associated factors in patients with rheumatoid arthritis. *Can J Psychology.* 1987;32(5):356-61.
238. Mayou R, Hawton K. Psychiatric disorders in the general hospital. *Br J Psychiatry.* 1986;149:172-90.
239. Söderlin MK, Hakala M, Nieminen P. Anxiety and depression in a community-based rheumatoid arthritis population. *Scand J Rheumatol.* 2000;29(3):177-83.
240. Løppenthin K, Esbensen BA, Østergaard M, Jennum P, Tolver A, Aadahl M, *et al.* Physical activity and the association with fatigue and sleep in Danish patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2015 May 7. [Epub ahead of print].
241. Iverson GL. Psychopathology associated with systemic lupus erythematosus: a methodological review. *Semin Arthritis Rheum.* 1993; 22(4):242-51.
242. Omdal R, Husby G, Mellgren SI. Mental Health Status in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 1995;24(3):142-5.
243. Seguí J. Enfermedades sistémicas. En: Rojo JE, Cirera E, eds. *Interconsulta psiquiátrica.* Barcelona: Masson SA;1999. p.411-22.
244. Hanly JG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, Bae SC, *et al.* Mood disorders in systemic lupus erythematosus: Results from an international, inception cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1837-47.
245. Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes OA, Provost TT, Alexander EL. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Ann Int Med.* 1985; 103(3): 344-50.

- 246.Valtýsdóttir ST, Gudbjörnsson B, Lindqvist U, Hällgren R, Hetta J. Anxiety and depression in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2000;27(1):165-9.
- 247.Li M, Gong L, Sun X, Chapin WJ. Anxiety and depression in patients with dry eye syndrome. *Curr Eye Res.* 2011;36(1):1-7.
- 248.Segal BM, Pogatchnik B, Holker E, Liu H, Sloan J, Rhodus N, *et al.* Primary Sjögren's syndrome: cognitive symptoms, mood, and cognitive performance. *Acta Neurol Scand.* 2012;125(4):272-8.
- 249.Tariot PN, Yocum D, Kalin NH. Psychiatric disorders in fibromyalgia. *Am J Psychiatry.* 1986;143(6):812-3.
- 250.Iannuccelli C, Spinelli FR, Guzzo MP, Priori R, Conti F, Ceccarelli F, *et al.* Fatigue and widespread pain in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: symptoms of the inflammatory disease or associated fibromyalgia? *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(6 Suppl 74):117-21.
- 251.Koutantji M, Pearce S, Harrold E. Psychological aspects of vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(11):1173-9.
- 252.Klonoff EA, Kleinhenz ME. Psychological factors in sarcoidosis: the relationship between life stress and pulmonary functions. *Sarcoidosis.* 1993;10(2):118-24.
- 253.Hinz A, Brähler E, Möde R, Wirtz H, Bosse-Henck A. Anxiety and depression in sarcoidosis: the influence of age, gender, affected organs, concomitant diseases and dyspnea. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2012;29(2):139-46.
- 254.Roca RP, Wigley FM, White B. Depressive symptoms associated with scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1996;39(6):1035-40.
- 255.Haythornthwaite JA, Heinberg LJ McGuire L. Psychologic factors in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29(2):427-39.
- 256.Thombs BD, Jewett LR, Kwakkenbos L, Hudson M, Baron M. Major depression diagnoses among patients with systemic sclerosis: baseline and one-month follow up. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(3):411-6.

- 257.Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(2):118-26.
- 258.Freire M, Rodríguez J, Möller I, Valcárcel A, Tornero C, Díaz G, *et al*. Prevalencia de síntomas de ansiedad y de depresión en pacientes con artritis psoriásica en consultas de reumatología. *Reumatología Clin*. 2011;7(1):20-6.
- 259.Iskandar IY, Ashcroft DM, Warren RB, Yiu ZZ, McElhone K, Lunt M, *et al*. Demographics and disease characteristics of psoriasis patients enrolled in the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *Br J Dermatol*. 2015 May 18. doi: 10.1111/bjd.13908. [Epub ahead of print].
- 260.Zant JL, Dekker-Saeys AJ, Van Der Burgh IC, Kolman A, Van der Stadt RJ. Sthenia, ambition and educational level in patients suffering from ankylosing spondylitis: a controlled study of personality features as compared to rheumatoid arthritis and unspecific low back pain. *Clin Rheum*. 1982;1(4):243-50.
- 261.Barlow JH, Macey SJ, Struthers GR. Gender, depression and ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res*. 1993;6(1):45-51.
- 262.Moreno MJ. Estudio del desarrollo de síntomas relacionados con ansiedad y depresión en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) y su correlación con otras variables clínicas de carácter físico [Tesis Doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia; 2003.
- 263.Bradna P, Soukup T, Hrnčir Z, Bastecka D, Senkova J, Blahova A, *et al*. Depressive symptoms in ankylosing spondylitis patients. Comparison with rheumatoid arthritis group. *Ann Rheum Dis*. 2004;63 Suppl 1:i160.
- 264.Juanola X. Síntomas psicológicos en la Espondilitis Anquilosante. Estudios de prevalencia y factores determinantes [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2005.
- 265.Hakkou J, Rostom S, Aissaoui N, Berrada KR, Abouqal R, Bahiri R, *et al*. Psychological status in Moroccan patients with ankylosing spondylitis and its

relationships with disease parameters and quality of life. *J Clin Rheumatol*. 2011; 17(8):424-8.

266. Ertenli I, Ozer S, Kiraz S, Apras SB, Akdogan A, Karadag O, *et al*. Infliximab, a TNF α antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: the impact on depression, anxiety and quality of life level. *Rheumatol Int*. 2012;32(2):323-30.

267. Arisoy O, Bes C, Cifci C, Sercan M, Soy M. The effect of TNF α blockers on psychometric measures in ankylosing spondylitis patients: a preliminary observation. *Rheumatol Int*. 2013; 33(7):1855-64.

268. Ersözlü-Bozkirli ED, Keskek SO, Bozkirli E, Yücel AE. The effect of infliximab on depressive symptoms in patients with ankylosing spondylitis. *Acta Reumatol Port*. 2015, Jan 15 [Epub ahead of print].

269. Abbott R, Whear R, Nikolaou V, Bethel A, Coon JT, Stein K, *et al*. Tumour necrosis factor- α inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety. *Psychosom Res*. 2015;79(3):175-84.

270. Van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Sieper J, Pedersen R, Szumski A, *et al*. Sensitivity and discriminatory ability of the ankylosing spondylitis disease activity score in patients treated with etanercept or sulphasalazine in the ASCEND trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(10):1894-905.

271. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732-41.

272. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*. 2013;150(3):736-44.

273. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171-86.

- 274.Himmerich H, Fulda S, Linseisen J, Seiler H, Wolfram G, Himmerich S, *et al.* Depression, comorbidities and the TNF-alpha system. *Eur Psychiatry.* 2008;23(6):421-9.
- 275.Schmidt FM, Lichtblau N, Minkwitz J, Chittka T, Thormann J, Kirkby KC, *et al.* Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity. *J Psychiatr Res.* 2014;55:29-34.
- 276.Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, *et al.* A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(1):31-41.
- 277.Liu H, Luiten PG, Eisel UL, Dejongste MJ, Schoemaker RG. Depression after myocardial infarction: TNF- α -induced alterations of the blood-brain barrier and its putative therapeutic implications. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(4):561-72.
- 278.Alkan BM, Fidan F, Erten S, Aksekili H, Alemdar A, Erođlu E, *et al.* Fatigue and correlation with disease-specific variables, spinal mobility measures, and health-related quality of life in ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol.* 2013;23(6):1101-7.
- 279.Kotsis K, Voulgari PV, Drosos AA, Carvalho AF, Hyphantis T. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14(6):857-72.
- 280.Davis JC, Van der Heijde D, Dougados M, Woolley JM. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis Rheum.* 2005;53(4):494-501.
- 281.Davis JC Jr, Revicki D, Van der Heijde DM, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, *et al.* Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):1050-7.
- 282.Van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, Mack M, Hsu B, Gathany TA, *et al.* The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in

patients with ankylosing spondylitis: 2-year results of the GO-RAISE trial. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1095-103.

283. Aissaoui N, Rostom S, Hakkou J, Berrada Ghziouel K, Bahiri R, Abouqal R, *et al*. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and relationships with disease-specific variables, psychological status, and sleep disturbance. *Rheumatol Int*. 2011;32(7):2117-24.

284. Brophy S, Davies H, Dennis MS, Cooksey R, Husain M, Irvine E, *et al*. Fatigue in ankylosing spondylitis: treatment should focus on pain management. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42(4):361-7.

285. Batmaz I, Sariyildiz MA, Dilek B, Bez Y, Karakoç M, Çevik R. Sleep quality and associated factors in ankylosing spondylitis: relationship with disease parameters, psychological status and quality of life. *Rheumatol Int*. 2013;33(4):1039-45.

286. Hakkou J, Rostom S, Mengat M, Aissaoui N, Bahiri R, Hajjaj-Hassouni N. Sleep disturbances in Moroccan patients with ankylosing spondylitis: prevalence and relationships with disease-specific variables, psychological status and quality of life. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):285-90.

287. Akdag A, Budak BS, Samanci Karaman N, Balci N. Prevalence of sexual dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 71 Suppl 3:688.

288. US Food and Drug Administration. Prescribing information: Remicade (infliximab). Available on line: http://fda.gov/cder/foi/label/2004/103772_5077_lbl.pdf (Accessed 2015 Aug 8).

289. Lugo M, Alizo J, Martínez D, Sojo V. Pacientes oncológicos con diagnóstico reciente: valoración e intervención sobre la depresión, ansiedad y calidad de vida a través de un programa preventivo de intervención. *Arch Ven Psiq Neur*. 2006;52:23-31.

290. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, *et al*.

The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):717-27.

291.Pirildar T, Müezzinoğlu T, Pirildar S. Sexual function in ankylosing spondylitis: A study of 65 men. *J Urol.* 2004;171(4):1598-600.

292.Eren I, Sahin M, Cüre E, Inanlı İÇ, Tunç SE, Küçük A. Interactions between psychiatric symptoms and disability and quality of life in ankylosing spondylitis patients. *Nöropsikiyatri Ars.* 2007;44:1-9.

293.Juanola X, Gratacós J, Navarro V, Moreno M, Aparicio M, Font P, *et al.* RegisponserBIO: registro de pacientes con espondiloartritis axial en tratamiento con fármacos biológicos. Datos de visita basal. *Reumatol Clin.* 2015;11 Supl C: 48.

294.Brionez TF, Assassi S, Reveille JD, Green C, Learch T, Diekman L, *et al.* Psychological correlates of self-reported disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2010;37(4):829-34.

295.Müller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry.* 2007;12(11):988-1000.

296.Myint AM, Kim YK. Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Med Hypotheses.* 2003;61(5-6):519-25.

297.Dantzer R, O'Connor J C, Freud G G, Johnson R W, Kelley K W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):46-56.

298.Zautra AJ, Yocum DC, Villanueva I, Smith B, Avis MC, Attrep J, *et al.* Immune activation and depression in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(3):457-63.

299. Penninx BW, Kritchevsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, *et al.* Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(4):566-72.

300. Persoons P, Vermeire S, Demyttenaere K, Fisler B, Vandenberghe J, Van Oudenhove L, *et al.* The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(2):101-10.

301. Minderhoud IM, Samson M, Oldenburg B. Crohn's disease, fatigue, and infliximab: is there a role for cytokines in the pathogenesis of fatigue?. *World J Gastroenterol*. 2007;13(4):2089-93.

X.-ANEXOS

ANEXO 1

DATOS GENERALES

Nº CENTRO:

Nº PACIENTE:

INICIALES:

GENERO H M

FECHA NACIMIENTO:

AÑO INICIO SINTOMAS:

TIEMPO EVOLUCION ENFERMEDAD:

DIAGNOSTICO: ESPONDILITIS ANQUILOSANTE
ESPONDILOARTRITIS INDIFERENCIADA AXIAL

CUMPLE CRITERIOS DE USO DE FARMACOS BIOLOGICOS

SI

NO

ANEXO 2

DATOS PERSONALES:

ESTADO CIVIL:

A/ CASADOS o CON PAREJA ESTABLE

B/ SOLTEROS, SEPARADOS O VIUDOS

NIVEL ESTUDIOS:

A/ SIN ESTUDIOS PRIMARIOS

B/ ESTUDIOS PRIMARIOS

C/ ESTUDIOS SECUNDARIOS

D/ ESTUDIOS SUPERIORES DE DIPLOMATURA

E/ ESTUDIOS SUPERIORES UNIVERSITARIOS

ACTIVIDAD LABORAL:

A/ SITUACIÓN LABORAL ACTIVA

B/ INCAPACIDAD LABORAL PERMANENTE

C/ INCAPACIDAD LABORAL TEMPORAL, EN SITUACIÓN DE PARO,
JUBILADOS O CURSANDO ESTUDIOS

ANEXO 3

VISITA INICIAL (semana 0)

FECHA:

MEDICACIÓN:

AINE

FAME

DOSIS INFLIXIMAB (mg/kg), EFECTOS ADVERSOS:

VSG

PCR

EPN DOLOR INFLAMATORIO NOCTURNO:

EPN DOLOR INFLAMATORIO EN CUALQUIER MOMENTO:

EPN EVALUACIÓN GLOBAL DEL PACIENTE:

BASDAI:

BASFI:

ARTRITIS PERIFERICA (≥ 1):

SI

NO

PRUEBA DE SCHÖBER MOD:

DISTANCIA DEDO-SUELO:

CITA PROXIMA INFUSION:

ANEXO 4

VISITA 2 (semana 22)

FECHA:

MEDICACIÓN:

AINE

FAME

DOSIS INFLIXIMAB (mg/kg), EFECTOS ADVERSOS

VSG

PCR

EPN DOLOR INFLAMATORIO NOCTURNO:

EPN DOLOR EN CUALQUIER MOMENTO:

EPN EVALUACION GLOBAL DEL PACIENTE:

BASDAI:

BASFI:

ARTRITIS PERIFERICA (≥ 1):

SI

NO

PRUEBA DE SCHÖBER MOD:

DISTANCIA DEDO-SUELO:

CITA PROXIMA INFUSION:

ANEXO 5

FECHA CUMPLIMENTACIÓN:

Pegue aquí la etiqueta

CRD a rellenar por el paciente

DOLORPor favor, marque con una X el recuadro que representa su respuesta (ejemplo 10)**1. Dolor nocturno de espalda**Indique el grado de **dolor de espalda por la noche** que ha tenido **durante la última semana**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

sin dolor

muy intenso

2. Dolor de espalda totalIndique el grado de **dolor de espalda** que ha tenido **en cualquier momento (día y noche) durante la última semana**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

sin dolor

muy intenso

EVALUACIÓN GLOBAL POR EL PACIENTE3. Considerando todos los aspectos y maneras en los que le afecta su enfermedad, marque con una X el recuadro que indica como se encuentra **durante la última semana**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

muy bien

muy mal

ANEXO 6

BASDAI

Por favor, marque con una X el recuadro que representa su respuesta (ejemplo 10)
 Todas las preguntas se refieren a la última semana.

1. ¿Cómo describiría el grado global de fatiga / cansancio que ha experimentado?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ausente

muy intensa

2. ¿Cómo describiría el grado global de dolor en cuello, espalda o caderas debido a su enfermedad?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ausente

muy intenso.

3. ¿Cómo describiría el grado global de dolor-hinchazón en otras articulaciones fuera de cuello, espalda o caderas?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ausente

muy intenso

4. ¿Cómo describiría el grado global de malestar que ha tenido en zonas dolorosas al tacto o a la presión?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ausente

muy intenso

5. ¿Cómo describiría el grado global de rigidez matutina que ha tenido al despertar?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ausente

muy intensa

6. ¿Cuánto tiempo dura su rigidez matutina tras despertarse?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

0
horas1
hora2 horas
o más

ANEXO 7

BASF!

Por favor marque con una X el recuadro que representa su respuesta (ejemplo 8)
 Todas las preguntas se refieren a la última semana.

1. ¿Puede ponerse los calcetines (o medias) sin la ayuda de otros medios externos?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

fácilmente

imposible

2. ¿Puede agacharse a recoger un bolígrafo del suelo sin la ayuda de otros medios?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

fácilmente

imposible

3. ¿Puede alcanzar un objeto elevado sin la ayuda de alguien o de otros medios?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

fácilmente

imposible

4. ¿Puede usted levantarse de una silla sin utilizar las manos o alguna otra ayuda?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

fácilmente

imposible

5. ¿Puede usted darse la vuelta en la cama sin ayuda?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

fácilmente

imposible

6. ¿Puede permanecer de pie durante 10 minutos sin sentir molestias?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

fácilmente

imposible

7. ¿Puede subir 12-15 escalones poniendo sólo un pie en cada uno de ellos sin utilizar el pasamanos o algún otro tipo de apoyo?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

fácilmente

imposible

8. ¿Puede usted mirar por encima de su hombro sin tener que volverse?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

fácilmente

imposible

9. ¿Puede realizar actividades que requieran esfuerzo: ejercicio, deporte, jardinería?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

fácilmente

imposible

10. ¿Puede realizar actividades durante todo el día, en el hogar o en el trabajo?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

fácilmente

imposible

ANEXO 8

APÉNDICE 5

INTRUCCIONES: A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación 0 a 3 que indique mejor cómo se siente Ud. Ahora mismo, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

A-E (STAI, Spielberger. Tea Ediciones S.A. (1982), Madrid)

Situación	Nada	Algo	Bastante	Mucho
Me siento calmado	0	1	2	3
Me siento seguro	0	1	2	3
Estoy tenso	0	1	2	3
Estoy contrariado	0	1	2	3
Me siento cómodo, estoy a gusto	0	1	2	3
Me siento alterado	0	1	2	3
Estoy preocupado por posibles desgracias futuras	0	1	2	3
Me siento descansado	0	1	2	3
Me siento angustiado	0	1	2	3
Me siento confortable	0	1	2	3
Tengo confianza en mí mismo	0	1	2	3
Me siento nervioso	0	1	2	3
Estoy desasosegado	0	1	2	3
Me siento muy atado muy oprimido	0	1	2	3
Estoy relajado	0	1	2	3
Me siento satisfecho	0	1	2	3
Estoy preocupado	0	1	2	3
Me siento aturdido y sobreexcitado	0	1	2	3
Me siento alegre	0	1	2	3
En este momento me siento bien	0	1	2	3

Compruebe si ha contestado a todas las frases con una sola respuesta.

Ahora, vuelva la hoja y lea las instrucciones antes de comenzar a contestar a las frases.

ANEXO 9

APÉNDICE 5

INTRUCCIONES: A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación 0 a 3 que indique mejor cómo se siente Ud. Ahora mismo, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

A-E (STAI, Spielberger, Tea Ediciones S.A. (1982), Madrid)

	Situación	Nada	Algo	Bastante	Mucho
1	Me siento calmado	0	1	2	3
2	Me siento seguro	0	1	2	3
3	Estoy tenso	0	1	2	3
4	Estoy contrariado	0	1	2	3
5	Me siento cómodo, estoy a gusto	0	1	2	3
6	Me siento alterado	0	1	2	3
7	Estoy preocupado por posibles desgracias futuras	0	1	2	3
8	Me siento descansado	0	1	2	3
9	Me siento angustiado	0	1	2	3
10	Me siento confortable	0	1	2	3
11	Tengo confianza en mí mismo	0	1	2	3
12	Me siento nervioso	0	1	2	3
13	Estoy desasosegado	0	1	2	3
14	Me siento muy atado muy oprimido	0	1	2	3
15	Estoy relajado	0	1	2	3
16	Me siento satisfecho	0	1	2	3
17	Estoy preocupado	0	1	2	3
18	Me siento aturdido y sobreexcitado	0	1	2	3
19	Me siento alegre	0	1	2	3
20	En este momento me siento bien	0	1	2	3

Compruebe si ha contestado a todas las frases con una sola respuesta.

Ahora, vuelva la hoja y lea las instrucciones antes de comenzar a contestar a las frases.

ANEXO 10

APÉNDICE 6

A-R (STAI,- Spielberger, Tea Ediciones S.A. (1982); Madrid)

A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación 0 a 3 que indique mejor **cómo se siente Ud. en general** en la mayoría de las ocasiones. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando lo que mejor describa cómo se siente Ud. generalmente.

Situación	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
Me siento bien	0	1	2	3
Me canso rápidamente	0	1	2	3
Siento ganas de llorar	0	1	2	3
Me gustaría ser tan feliz como otros	0	1	2	3
Pierdo oportunidades por no decidirme pronto	0	1	2	3
Me siento descansado	0	1	2	3
Soy una persona tranquila, serena y sosegada	0	1	2	3
Veó que las dificultades se amontonan y no puedo con ellas	0	1	2	3
Me preocupo demasiado por cosas sin importancia	0	1	2	3
Soy feliz	0	1	2	3
Suelo tomar las cosas demasiado seriamente	0	1	2	3
Me falta confianza en mi mismo	0	1	2	3
Me siento seguro	0	1	2	3
No suelo afrontar las crisis o dificultades	0	1	2	3
Me siento triste, melancólico	0	1	2	3
Estoy satisfecho	0	1	2	3
Me rondan y molestan pensamientos sin importancia	0	1	2	3
Me afectan tanto los desengaños, que no puedo olvidarlos	0	1	2	3
Soy una persona estable	0	1	2	3
Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones actuales, me pongo tenso y agitado	0	1	2	3

Compruebe si ha contestado a todas las frases con una sola respuesta.

ANEXO 11

APÉNDICE 6

A-R (STAI - Spielberger, Tea Ediciones S.A. (1982); Madrid)

A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación 0 a 3 que indique mejor cómo se siente Ud. en general en la mayoría de las ocasiones. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando lo que mejor describa cómo se siente Ud. generalmente.

Situación	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
21 Me siento bien	0	1	2	3
22 Me canso rápidamente	0	1	2	3
23 Siento ganas de llorar	0	1	2	3
24 Me gustaría ser tan feliz como otros	0	1	2	3
25 Pierdo oportunidades por no decidirme pronto	0	1	2	3
26 Me siento descansado	0	1	2	3
27 Soy una persona tranquila, serena y sossegada	0	1	2	3
28 Veo que las dificultades se amontonan y no puedo con ellas	0	1	2	3
29 Me preocupó demasiado por cosas sin importancia	0	1	2	3
30 Soy feliz	0	1	2	3
31 Suelo tomar las cosas demasiado seriamente	0	1	2	3
32 Me falta confianza en mí mismo	0	1	2	3
33 Me siento seguro	0	1	2	3
34 No suelo afrontar las crisis o dificultades	0	1	2	3
35 Me siento triste, melancólico	0	1	2	3
36 Estoy satisfecho	0	1	2	3
37 Me rondan y molestan pensamientos sin importancia	0	1	2	3
38 Me afectan tanto los desengaños, que no puedo olvidarlos	0	1	2	3
39 Soy una persona estable	0	1	2	3
40 Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones actuales, me pongo tenso y agitado	0	1	2	3

Compruebe si ha contestado a todas las frases con una sola respuesta.

ANEXO 12

Baremos
Adolescentes y Adultos, Varones y Mujeres

Centiles % GRUPO	Puntuaciones directas								Decatipos
	Adolescentes (→17)				Adultos (→22a)				
	VARONES		MUJERES		VARONES		MUJERES		
	Estado	Rasgo	Estado	Rasgo	Estado	Rasgo	Estado	Rasgo	
99	47-60	46-60	53-60	49-60	47-60	46-60	54-60	49-60	10
97	45	41	44	43	43	39-40	49	45	9
96	44	40	42-43	42	42	38	48	44	9
95	43	39	41	41	40-41	37	47	43	9
90	38	33	39	36	37	33	41	40	8
89	37	32	38	35	36	32	40	39	8
85	36	30	36	33	33	29	37	37	8
80	34	28	34	31	30	27	34	34	7
77	32	27	33	30	29	26	32	33	7
75	31	26	31	29	28	25	31	32	7
70	28	24	28	27	25	24	29	30	7
65	26	23	26	26	23	23	26	29	6
60	24	22	25	25	21	21	24	27	6
55	22	21	23	23	20	20	23	26	6
50	20	20	22	22	19	19	21	24	6
45	19	19	20	21	18	18	19	23	5
40	17	18	19	20	16	17	18	21	5
35	16	17	18	19	15	16	17	20	5
30	14	16	17	18	—	15	16	18	4
25	13	15	16	17	14	14	15	17	4
23	—	—	15	—	13	—	14	—	4
20	12	14	14	16	12	13	13	16	4
15	11	13	13	15	10	11	12	14	3
11	—	—	12	14	9	10	11	13	3
10	10	12	11	13	8	9	10	12	3
5	9	11	8	12	6	8	7	11	2
4	8	10	7	11	5	7	6	10	2
1	0-2	0-6	0-4	0-7	0-2	0-4	0-2	0-7	1
N	146	151	169	180	295	318	365	387	N
Media	22,35	21,30	23,28	23,42	20,54	20,19	23,30	24,99	Media
Desviación típica	11,03	8,53	10,56	9,10	10,56	8,89	11,93	10,05	Desviación típica

ANEXO 13

Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale, HAD)

1

Los médicos conocen la importancia de los factores emocionales en la mayoría de enfermedades. Si el médico sabe cuál es el estado emocional del paciente puede prestarle entonces mejor ayuda.
Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. Lea cada pregunta y subraye la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana.
No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

0. Ciertamente, igual que antes
1. No tanto como antes
2. Solamente un poco
3. Ya no disfruto con nada

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

3. Sí, y muy intenso
2. Sí, pero no muy intenso
1. Sí, pero no me preocupa
0. No siento nada de eso

D.2. Soy capaz de reirme y ver el lado gracioso de las cosas:

0. Igual que siempre
1. Actualmente, algo menos
2. Actualmente, mucho menos
3. Actualmente, en absoluto

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

D.3. Me siento alegre:

3. Nunca
2. Muy pocas veces
1. En algunas ocasiones
0. Gran parte del día

A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:

0. Siempre
1. A menudo
2. Raras veces
3. Nunca

D.4. Me siento lento/a y torpe:

3. Gran parte del día
2. A menudo
1. A veces
0. Nunca

A.5. Experimento una desagradable sensación de «nervios y hormigueos» en el estómago:

0. Nunca
1. Sólo en algunas ocasiones
2. A menudo
3. Muy a menudo

ANEXO 14

Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión
(Hospital Anxiety and Depression Scale, HAD)

2

D.5. He perdido el interés por mi aspecto personal:

3. Completamente
2. No me cuido como debería hacerlo
1. Es posible que no me cuido como debiera
0. Me cuido como siempre lo he hecho

A.6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:

3. Realmente mucho
2. Bastante
1. No mucho
0. En absoluto

D.6. Espero las cosas con ilusión:

0. Como siempre
1. Algo menos que antes
2. Mucho menos que antes
3. En absoluto

A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:

3. Muy a menudo
2. Con cierta frecuencia
1. Raramente
0. Nunca

D.7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:

0. A menudo
1. Algunas veces
2. Pocas veces
3. Casi nunca

XI.- APORTACIONES CIENTÍFICAS

Hasta la actualidad, en relación al presente estudio, se han realizado las siguientes aportaciones:

1●Morlà RM, Corominas H, Hernández MV, Moreno M, Sala M. Ortiz-Santamaría V, *et al.* Cambios psicológicos en pacientes con espondiloartropatías en tratamiento biológico. Estudio descriptivo previo a estadístico: recogida de datos y valoración de ansiedad rasgo de pacientes reclutados. *Reumatol Clin.* 2009;5 Supl C:194.

2●Morlà RM, Corominas H, Hernández MV, Moreno M, Sala M. Ortiz-Santamaría V, *et al.* Cambios en el estado emocional de pacientes con espondiloartropatía en tratamiento biológico. Estudio comparativo basal y a las 22 semanas. *Reumatol Clin.* 2010;6 Supl C:61.

3●Morlà RM, Corominas H, Hernández MV, Moreno M, Sala M. Ortiz-Santamaría V, *et al.* Changes in psychological status in patients with chronic spondyloarthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum.* 2011;63 (10 Suppl 1):S515.

