

**Universidad de Córdoba  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina**

**Artritis psoriásica: modelos clínicos,  
clasificaciones y su validación en una  
población española.**



**Carlos Alberto Montilla Morales**

**Córdoba 2002**

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



Tesis Doctoral

“Artritis psoriásica: Modelos clínicos, clasificaciones y su validación en una población española”

Directores: Dr. D Eduardo Collantes Estévez  
Dr. D Luis Carreño Pérez

Carlos Alberto Montilla Morales.  
Córdoba 2002

“...Un día, llevando el cartel anunciador a modo de delantal, pensó que saber leer aquello que portaba tantas horas, sería una buena cosa. Hasta ese momento, para él, las letras eran mezcla de palitos y redondeles, con un significado desconocido. La ignorancia le era desagradable. Preguntó a uno de sus compañeros porta-carteles, de nombre Paid “el de la cara pintada”, antes llamado “el hombre sin cara”. Así se le conocía debido, a que por padecer una extraña enfermedad en la espalda y en la piel, su cara siempre miraba al suelo. Por este motivo, cuando la gente hablaba con él, solo podían ver su cabeza sin pelo. Cansado del anonimato de su calva, Paid compró un bote de pintura y colocó sobre ella, unos ojos pintados de azul y una boca abierta en postura de sonrisa con dos dientes amarillos, pasando entonces a llamarse: “el cara pintada”. Paid, era muy apreciado entre los porta-carteles, pues, además de llevar mucho tiempo en el oficio, era de los pocos que sabía el significado de los palitos y redondeles.

Amih le preguntó dónde aprendió y cual era la razón que le movió para conocer la lectura. Cara pintada con su enorme sonrisa, respondió que conoció la lectura en un sitio llamado escuela. Por su enfermedad, pasaba todo el tiempo mirando el cartel de su pecho, y decidió, que así como Paos “el hombre del faro” conoce el sentido de las estrellas solo por verlas todas las noches, él también debía saber el significado de los palitos y redondeles por que los miraba horas y horas. Dicho esto, señaló una palabra del cartel, según Paid, su preferida. La palabra estaba formada por una especie de serpiente enroscada, un círculo y una vara recta (sol). Amih puso cara de sorpresa, ¿Cómo algo tan inmenso como el sol, podía dibujarse en tres símbolos? Y... ¿Que representaba la serpiente? Si el sol, aunque molesto si te daba mucho en la cabeza, no tenía veneno; y si lo tuviera: ¿Quién sería el gran fakir que lo moviera de un sitio a otro tocando la trompeta? Acaso el gran dios que veneraban los santones... eso sí tenía sentido. La conversación con Paid terminó pronto. El monzón descargó su lluvia y parte de ella cayó sobre la cabeza del espondilítico. El agua del cielo, al contacto con la pintura de la calva, hizo de su enorme boca una mancha negra, que resbaló sobre su cuerpo hasta caer al suelo. De esta forma “cara pintada”, en unos minutos, volvió a ser de nuevo el “hombre sin cara”...

( “La vaca Sagrada de la India” C.a.m.M)

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr Collantes, casi diez años después, por ser un ejemplo válido al que sujetarse en el camino de la investigación. Lo reconozco partícipe de mis éxitos profesionales.

Al Dr Carreño, por su total disponibilidad a la realización de este trabajo.

Al Dr Moreno- Zazo, por su amistad.

Al Dr González, por su ayuda en estos y otros campos.

Es de justicia, agradecer a los Dres López y Monteagudo. Al primero, por dar solución a varios problemas que originariamente planteaba esta tesis.

Al segundo, por qué en los años de Residencia, supo alentarme para la realización de la misma.

Al Dr Medina, a pesar de la juventud de nuestra amistad, por ser un buen modelo en quien fijarse en el quehacer diario.

A los Dres Alarcón-Segovia y Alcocer, por la acogida en su país y por enseñarme que hay un camino a la excelencia.

Al Dr Hernanz por la disposición mostrada.

A los enfermos, por qué por ellos me alisté en la vocación.

A mis padres, Isabel y Fernando, a mi hermana y a mi sobrina, por qué las palabras faltan o sobran, cuando hay amor.

# Índice

## **I) INTRODUCCIÓN** (Pag 9-57)

### **1)El concepto de Aps: evolución histórica.**

### **2)Epidemiología.**

- 2.1) *Conceptos generales.*
- 2.2) *Epidemiología descriptiva.*
  - 2.2.1) La psoriasis en la población general.
  - 2.2.2) Prevalencia de la Aps en pacientes con psoriasis.
  - 2.2.3) Prevalencia de la Aps en la población general.
- 2.3) *Epidemiología analítica.*
  - 2.3.1) Edad y sexo.
  - 2.3.2) Factores geográficos y raciales.
  - 2.3.3) Factores genéticos.
  - 2.3.4) Factores ambientales.
    - 2.3.4i) Bacterias.
    - 2.3.4ii) Virus.
    - 2.3.4iii) Traumatismos.
    - 2.3.4iv) Terapéuticos.

### **3)Lesiones cutáneas.**

- 3.1) *Patogenia.*
- 3.2) *Patrones.*
- 3.3) *Histología.*
- 3.4) *Diagnóstico diferencial.*
- 3.5) *Relación de psoriasis y Aps.*
- 3.6) *Tratamiento.*
  - 3.6.1) Tratamiento tópico.
  - 3.6.2) Tratamiento sistémico.

### **4)Inmunopatogenia de la Aps.**

- 4.1) *Factores genéticos.*
- 4.2) *Factores inmunológicos.*
- 4.3) *Factores ambientales.*

### **5)Criterios de clasificación, subgrupos y manifestaciones clínicas.**

- 5.1) *Criterios de clasificación.*
- 5.2) *Manifestaciones clínicas.*
  - 5.2.1) Artritis periférica.
  - 5.2.2) Espondilitis.
  - 5.2.3) Entesopatía.
  - 5.2.4) Dactilitis.
  - 5.2.5) Manifestaciones extraarticulares.
- 5.3) *Subgrupos clínicos de Aps.*

### **6) El laboratorio y la Aps.**

- 6.1) *Velocidad de sedimentación globular.*
- 6.2) *Proteína C reactiva.*
- 6.3) *Hemograma.*
- 6.4) *Autoanticuerpos.*
- 6.5) *Inmunoglobulinas.*
- 6.6) *Análisis del líquido sinovial.*

## **7) Las técnicas de imagen y la Aps.**

- 7.1) *Articulaciones periféricas.*
- 7.2) *Esqueleto axial.*
- 7.3) *Otras técnicas de imagen.*
  - 7.3.1) *Gammagrafía.*
  - 7.3.2) *Tomografía axial computorizada.*
  - 7.3.3) *Resonancia nuclear magnética.*

## **8) El tratamiento de la Aps.**

- 8.1) *Tratamiento farmacológico.*
  - 8.1.1) *Tratamiento antiinflamatorio.*
  - 8.1.2) *Tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad.*
- 8.2) *Rehabilitación.*
- 8.3) *Tratamiento quirúrgico.*

**II) JUSTIFICACIÓN.** (Pag<sub>s</sub> 58-60)

**III) OBJETIVOS.** (Pag<sub>s</sub> 61- 62)

**IV) PACIENTES Y MÉTODOS.** (Pag<sub>s</sub> 63- 70)

**V) RESULTADOS.** (Pag<sub>s</sub> 71- 85)

**VI) DISCUSIÓN.** (Pag<sub>s</sub> 86-111)

**VII) CONCLUSIONES.** (Pag<sub>s</sub> 112- 113)

**VIII) BIBLIOGRAFÍA.** (Pag<sub>s</sub> 114-141)

**IX) ANEXO.** (Pag<sub>s</sub> 142-148)

# **ÍNDICE DE ABREVIATURAS**

Ana: Anticuerpos Antinucleares.

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

Aps: Artritis Psoriásica.

AR: Artritis Reumatoide.

E.S.S.G: Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías.

FARAL: Fármacos Antireumáticos de Acción Lenta.

FR: Factor Reumatoide.

Hb: Hemoglobina.

Ifd: Interfalángicas Distales.

Ifp: Interfalángicas Proximales.

LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

Mcf: Metacarpofalángicas.

Mtf: Metatarsofalángicas.

PCR: Proteína C Reactiva.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

TAC: Tomografía Axial Computorizada.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular.





## **1)El concepto de artritis psoriásica: evolución histórica.**

La palabra “psoriasis” (del griego “psora”, picadura) fue empleada por primera vez por Galeno<sup>1</sup> (133-200 A.c). En la antigüedad, se utilizó para definir indistintamente diferentes lesiones dérmicas, incluida la lepra. Sin embargo, la descripción original en la literatura científica de la psoriasis como entidad clínica de características propias fue realizada por Robert Willan<sup>2</sup> (1757-1812).

Aunque en todos los tratados de Reumatología aparece el nombre de Jean Luis Alibert<sup>3</sup> como el autor que relacionó psoriasis y reumatismo, este dato es difícil de sopesar debido a la terminología utilizada al valorar dicha asociación. Posteriormente, Gilbert y Cazanave<sup>4</sup>, presentaron dos pacientes con manifestaciones reumáticas y dérmicas, considerando esta unión como puramente casual. Así, el primero en estimar una etiopatogénesis común entre la afección cutánea y articular fue Devergie.<sup>5</sup> Diez años después, Bazin<sup>5</sup> bautizó esta asociación como Psoriasis arthritique. Bourdillon<sup>6</sup> realizó el primer estudio en 34 pacientes. El autor, relacionó la afección de las interfalángicas distales como un rasgo distintivo de esta enfermedad.

Posteriormente, esta asociación fue nominada de tantas formas como autores la describieron. A pesar de saber que la asociación iba más allá de lo puramente casual, cabía una doble posibilidad. Por un lado, el hecho de asumir los casos de afección articular y dérmica como una asociación entre dos enfermedades relativamente frecuentes, la psoriasis y la artritis reumatoide<sup>7,8</sup>, por otro lado, considerarla como una entidad independiente<sup>9</sup>. Estudios posteriores<sup>10-13</sup>, describieron las primeras evidencias clínicas y epidemiológicas que posteriormente sustentarán la asociación artritis y psoriasis como entidad definida y de características propias. Una vez asumida esta individualidad, las definiciones de la enfermedad se relacionaron con las características

epidemiológicas resultantes de los estudios realizados. Así, se definió a la artritis psoriásica:

- Artritis limitada a las interfalángicas distales asociada con psoriasis<sup>14</sup>.
- Artritis asociada con psoriasis con estrecha relación entre las exacerbaciones dérmicas y las articulares<sup>9</sup>.
- Artritis atípica acompañada de psoriasis atípica<sup>15</sup>.
- Artritis destructiva asociada a psoriasis<sup>16</sup>.

En 1956, Wright<sup>10</sup> acuñó la definición de artritis psoriásica para referirse a la psoriasis asociada a poliartritis erosiva. Años después, la Asociación Americana de Reumatología refrendó esta asociación<sup>17</sup>. El mismo Wright, en colaboración con Moll<sup>18</sup>, introdujo el concepto de espondiloartropatía seronegativa incluyendo en este grupo a la artritis psoriásica (Tabla 1).

**Tabla1.**

<b>Espondiloartropatías seronegativas</b>
Espondilitis anquilosante.
Enfermedad de Reiter.
Artritis psoriásica.
Artritis enteropáticas.
Enfermedad de Whipple's
Síndrome de Behçet.

## **2)Epidemiología.**

### **2.1) EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTRITIS PSORÁSICA. CONCEPTOS**

#### **GENERALES.**

La epidemiología ha jugado un papel primordial en el conocimiento de la Aps. Desde los primeros estudios que demostraron el aumento de artritis en pacientes con psoriasis, se empezó a dudar de la casualidad

de esta asociación. La separación de las formas de enfermedad que no tenían el rasgo distintivo de la afectación de las i.f.d de otras enfermedades, como la AR, se consiguió gracias a estudios epidemiológicos. Por tanto, la importancia de la epidemiología en el reconocimiento como entidad de la artritis psoriásica es evidente.

Sin embargo, muchas son las restricciones que se encuentran a la hora de realizar estos estudios y por tanto, muchas son las valoraciones que debemos hacer a la hora de interpretar sus resultados. Así, en un artículo reciente, Veale<sup>19</sup> planteaba la epidemiología en la Aps como hecho o ficción. El autor concluye que la dificultad de estos trabajos reside, tanto en la metodología utilizada, como en la propia definición de la enfermedad. Estas limitaciones pueden resumirse en los siguientes puntos:

#### ?? **Selección de la muestra.**

Los estudios descriptivos de la enfermedad no reflejan, en la mayoría de los casos, una estimación adecuada de la proporción de pacientes con psoriasis que desarrollan artritis. De igual forma, la prevalencia y/o incidencia de la Aps se encuentra sesgada. El motivo radica en la elección del hospital como lugar de donde se extrae la población. Evidentemente, el sesgo de selección actúa supervalorando la gravedad de la artritis y/o psoriasis y dificulta la extrapolación, en términos de incidencia o prevalencia, en la población general.

#### ?? **La enfermedad.**

La necesidad de la coincidencia de la psoriasis con las manifestaciones articulares hacen que no pueda considerarse como caso incidente de Aps, a aquel individuo que desarrolla un episodio de artritis sin lesiones cutáneas. Sin embargo, la artritis puede preceder, hasta en un 20%<sup>20</sup> de los casos, a la psoriasis. Por tanto, a la hora de establecer la incidencia y prevalencia de la enfermedad en una determinada población, estos casos de Aps “potenciales” no pueden ser recogidos. En ocasiones, a pesar de la aparición de lesiones cutáneas, éstas, por su

tamaño o por que se encuentran en lugares poco visibles, pasan desapercibidas para el médico, pudiendo catalogar el episodio de artritis como no filiado en lugar de diagnosticar un caso de Aps.

Otra de las limitaciones reside en que el diagnostico de Aps. En la mayoría de los casos, se realiza utilizando la experiencia del médico reumatólogo o la clásica definición de Wright<sup>16</sup>. Ésta, a pesar de su antigüedad y lo restrictivo de sus criterios, aún sigue en vigor. Sin embargo, su falta de sensibilidad a la hora de definir a la psoriasis en pacientes con espondiloartropatía indiferenciada, ha hecho que hayan surgido nuevos criterios de clasificación<sup>21, 22</sup>. Por tanto, la prevalencia de Aps en pacientes con psoriasis dependerá de la utilización de unos criterios u otros. Así Salvarani y su grupo<sup>23</sup> demostraron que la presencia de Aps en pacientes con psoriasis oscilaba entre un 22% a un 24% según la utilización de los criterios u otros.

## **2.2) EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA.**

### **2.2.1) PROPORCIÓN DE PACIENTES CON PSORIASIS EN LA POBLACIÓN GENERAL.**

La prevalencia de la psoriasis en la población general varía, según los distintos estudios, entre un 0,3% a un 2,8% (Tabla2).

**TABLA 2.** Prevalencia de psoriasis.

Referencia.	Población.	Nº de pacientes.	Prevalencia(%).
Lomholt. <sup>24</sup>	Islas Feroes.	10948	2,8.
Hellgren. <sup>25</sup>	Suecia.	39418	1,4.
Cats. <sup>26</sup>	Holanda.	3795	1,8.
Rea et al. <sup>27</sup>	Reino Unido.	2180	1,6.
Ingram. <sup>28</sup>	Reino Unido.		1-2.
Yiu Yip. <sup>29</sup>	China.	670000	0,3.

Se puede observar diferencias raciales. Así, la psoriasis es infrecuente en la raza negra<sup>30</sup>, en mestizos<sup>31</sup> y en orientales<sup>29</sup>.

La prevalencia es similar en ambos sexos, apreciándose, en términos generales, un pico de inicio más temprano en mujeres que en hombres. La incidencia de psoriasis se estima en 56,7/100000<sup>32</sup>.

### 2.2.2) PREVALENCIA DE APS EN PACIENTES CON PSORIASIS.

Se estima que la Aps ocurre entre un 6% y un 42% de los pacientes con psoriasis. (Tabla 3).

**Tabla 3.** Prevalencia de artritis en pacientes con psoriasis.

Referencia.	Nº de pacientes.	Prevalencia (%).
Lezcinsky <sup>12</sup>	543	6.8
Hellgren <sup>25</sup>	534	5.4
Ingram <sup>28</sup>	1346	7.0
Little <sup>33</sup>	100	32.0
Scarpa <sup>34</sup>	180	34.4
Green <sup>35</sup>	61	42.0
Pelaez-Ballestas <sup>36</sup>	100	15.0
Van Romunde <sup>37</sup>	42	0,05

Como se puede apreciar, los valores oscilan enormemente desde un 0,05% hasta un 42% de los pacientes. Las diferencias pueden radicar en diferentes aspectos:

- ?? Los criterios de clasificación utilizados en cada estudio.
- ?? La inclusión o no de manifestaciones axiales.

Se observa que en los trabajos que incluyen pacientes con síntomas axiales la prevalencia de Aps es superior a la encontrada en los estudios con pacientes con manifestaciones periféricas exclusivas<sup>33-35</sup>.

?? La consideración de las alteraciones radiográficas sin manifestaciones clínicas.

En la realización de estudios protocolizados se ha demostrado formas subclínicas, con alteración exclusivamente radiográfica, cuya frecuencia puede ser incluso igual a las formas clínicas sintomáticas<sup>36</sup>.

Comentario aparte requiere el estudio de Van Romunde<sup>37</sup>. El autor, entre más de 3500 habitantes de un pueblo de Alemania, no encontró diferencias entre el número de pacientes con psoriasis y manifestaciones articulares y los que presentaban artritis exclusiva. A pesar de ello, observó que la afectación de lfd era más frecuente en pacientes con poliartritis seronegativa y psoriasis que en aquellos pacientes con poliartritis seropositiva sin psoriasis. Estos resultados, que cuestionan a la Aps como entidad específica, pueden deberse a la insuficiente magnitud de la muestra elegida.

### **2.2.3)PREVALENCIA Y/O INCIDENCIA DE LA APS EN LA POBLACIÓN GENERAL.**

Varios son los estudios que reflejan la prevalencia de la Aps<sup>38-42</sup>. Sin embargo, debido a que se trata de una enfermedad crónica, la prevalencia de la Aps puede estar sobreestimada. Hay que destacar dos trabajos<sup>43,44</sup> recientemente publicados, que estudian la incidencia de la Aps en las poblaciones finesa (Kuopio) y norteamericana (Minnesota). El estudio finlandés<sup>43</sup> encontró 65 casos nuevos de Aps en el año 1990, lo que supone una incidencia de la Aps en torno a 6/100000 pacientes en la población general. Con respecto a este resultado hay que hacer una consideración. Los datos se obtuvieron del Sistema de Seguros de Enfermedad que provee las prescripciones de los fármacos en Finlandia.

Así, los pacientes con Aps que necesiten de antiinflamatorios y/o fármacos modificadores de la enfermedad pueden adquirirlos en la farmacia, reembolsándole el Estado de la compra del medicamento. Por tanto, es obvio que aquellos pacientes con Aps leve o los que solo necesiten fármacos de manera esporádica no estén recogidos en la incidencia de la enfermedad, infraestimándose los resultados del estudio.

También es posible que en el estudio americano la incidencia de Aps se encuentren por debajo de la realidad. Los datos recogidos en el Proyecto Epidemiológico de Rochester reflejan solo la psoriasis cuando esta es diagnosticada por un dermatólogo, no apareciendo aquella que por su carácter de levedad no requiera atención por el especialista. Obviamente al no recoger esos pacientes, el número de casos con Aps se hace menor y por tanto se estima que la incidencia de pacientes con Aps en Minnesota puede ser algo infravalorada.

En todo caso, ambos estudios muestran incidencias de Aps bastante similares. Desgraciadamente no contamos con estudios de similares características en otras razas.

## **2.3) EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA.**

### **2.3.1) EDAD Y SEXO.**

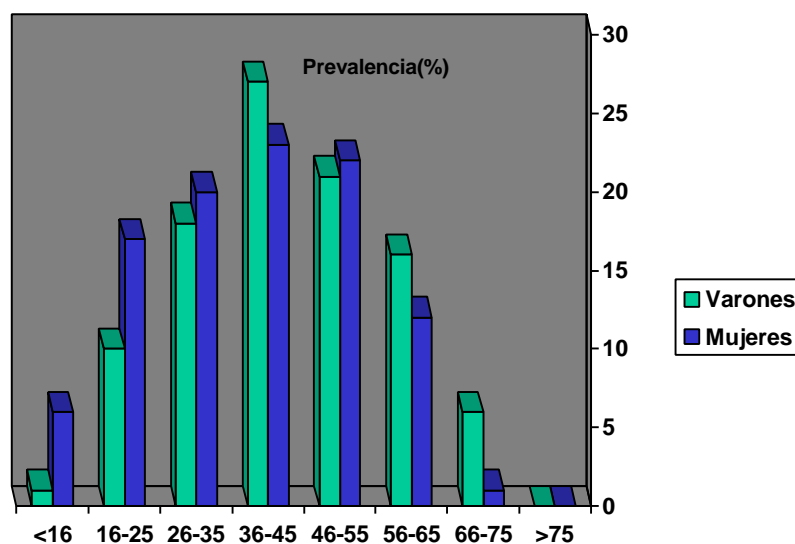
Excepto en la serie publicada por Baker <sup>13</sup>, en los estudios precedentes no se ha encontrado diferencias significativas entre pacientes femeninos y masculinos. (Tabla 4).

**Tabla 4.** Distribución por sexo en pacientes con Aps.

Referencia.	Hombre/Mujer
Wright <sup>11</sup>	41/77
Baker <sup>13</sup>	8/45
Kammer <sup>47</sup>	45/55
Gladman <sup>48</sup>	104/116
Torre Alonso <sup>49</sup>	99/81



Sin embargo, la proporción hombre/mujer esta sujeta a los distintos subgrupos de la enfermedad. Así, mientras la afección axial y de lfd es el doble más frecuente en el hombre que en la mujer, en la forma poliarticular la proporción se invierte <sup>45</sup>. La distribución por sexo y edad se plama en la fig A.



Respecto a la edad, como se observa en la Fig A, alrededor de un tercio se presenta antes de los 35 años. Así mismo, hay variaciones entre los distintos subgrupos y la edad de comienzo, encontrándose una edad de comienzo menor en los pacientes con raquialgia respecto a los pacientes que desarrollan la forma poliarticular <sup>46</sup>.

### 2.3.2) FACTORES GEOGRÁFICOS Y RACIALES.

Hay diferentes estudios descriptivos que reflejan la presencia de la Aps en pacientes de varias razas y de distintos paises. Al parecer, la mayor prevalencia de la Aps se ha registrado en Judíos Ashkenazi<sup>50</sup>. Por otro lado, en esquimales no se han recogido ningún caso <sup>50</sup>. Dentro de

los factores raciales, se han encontrado diferencias entre la comunidad India y la China de Singapur. Así, se muestra que el riesgo de desarrollar Aps entre los pacientes de raza india con psoriasis es significativamente mayor que el encontrado en los pacientes de raza china<sup>54</sup>. Por el contrario, éstos presentan mayor número de alteraciones radiológicas silentes que los Hindúes.

Dentro de las diferencias geográficas, al igual que en estudios con pacientes afectos de AR<sup>51, 52</sup> que mostraban que la enfermedad era más agresiva en el norte de Europa que en sur, recientemente se ha encontrado diferencias entre la severidad de la Aps entre los pacientes británicos e italianos<sup>53</sup>. Así, en los pacientes británicos la Aps era más agresividad que en los pacientes italianos. La agresividad se determinó valorando globalmente el Número de articulaciones inflamadas, deformadas o con pérdida de función. También hubo diferencia en el número de articulaciones que captaron radioisotópo en la gammagrafía, sin embargo, estos datos no se corroboraron utilizando la pericia del reumatólogo a la hora de numerar solo las articulaciones inflamadas sin valorar las deformadas o las que habían perdido su funcionalidad.

De igual manera, este estudio determinó una mayor tendencia a la remisión completa de la psoriasis en los pacientes británicos respecto a los italianos. No se encontraron diferencias respecto la distribución de los distintos subtipos, la presencia de entesitis y/o dactilitis o el número de erosiones. No se valoró por separado la presencia de manifestaciones axiales. A pesar del indudable valor de este tipo de estudios, hay que tener prudencia a la hora de dictar las conclusiones que siguen a estos resultados. En este sentido, es difícil asumir que las diferencias de expresar la enfermedad entre las dos poblaciones se produzcan por factores ambientales (del tipo alimentario o climático) o genéticos cuando estas diferencias no se han corregido por otras variables (ej: tratamiento utilizado).

### **2.3.3) FACTORES GENÉTICOS.**

El hecho que el 70% de los gemelos monocigóticos desarrollen psoriasis en comparación con el 20% de los heterocigotos pone de manifiesto una susceptibilidad genética<sup>55</sup>. La conexión entre la herencia y la Aps se establece a partir de los estudios inmunogenéticos. A pesar de que, a diferencia de otras espondiloartropatías, la asociación de la Aps con los antígenos HLA es más débil, se ha comprobado que diversos alelos HLA se relacionan con la enfermedad. Así, se han reconocido asociación con el B13, B17, B57, B38, B39, Cw6, Cw7, DR7 y DR4<sup>49,135,143,146</sup>. De todos los determinantes inmunogénicos, el HLA-Cw6 es el principal alelo de predisposición genética para padecer la enfermedad. Sin embargo, la disparidad entre estas series<sup>49,135,143,146</sup>, la diferencia inter-étnica<sup>54</sup>, así como la variabilidad en la expresión de la artritis hace que la asociación HLA y Aps sea más compleja que la obtenida con la enfermedad cutánea. La importancia de la herencia y de los factores inmunogenéticos será recogida con más profundidad en el apartado de etiopatogenia de la enfermedad.

### **2.3.4)FACTORES AMBIENTALES.**

#### **2.3.4i) Bacterias.**

Se ha planteado el papel de las bacterias en la construcción del modelo etiopatogénico de la Aps. Aunque no de forma directa, se ha comprobado que los péptidoglicanos de la pared de algunas bacterias podrían actuar como factor artritogénico<sup>56-59</sup>. Además, se han realizado estudios en pacientes con diversas enfermedades reumáticas, incluida la Aps, que han encontrado una mayor concentración de anticuerpos frente a los péptidos de la pared de algunas bacterias<sup>60-62</sup>.

En este sentido, se han hallado en pacientes con Aps títulos elevados de anticuerpos frente a *Chlamydia trachomatis*<sup>63</sup>. Del mismo modo, se ha descrito un aumento del ratio de transformación a linfocitos activados en respuesta a antígeno estreptocócico en pacientes con

Aps<sup>64</sup>. A pesar de estas evidencias, el papel terapéutico, diagnóstico e inclusive patogénico de las bacterias está en la actualidad en fase de revisión<sup>65</sup>.

### 2.3.4ii) Virus.

Se ha planteado la importancia de los virus en la etiología de la Aps. Recientes estudios, han mostrado una mayor frecuencia de infección por virus C en pacientes con Aps, respecto a pacientes con AR y a la población general<sup>66</sup>. También se ha encontrado en el suero de pacientes con Aps concentraciones elevadas de un polímero de ácido adenílico, marcador de replicación viral<sup>67</sup>. Consideración aparte merece la relación de la Aps con el VIH.

Son muchas las enfermedades reumáticas y los fenómenos autoinmunes que se han asociado a la infección por VIH. (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Manifestaciones reumáticas en pacientes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana.

Artalgias/mialgias.	Síndrome linfocítico infiltrativo difuso.
Miopatías.	Púrpura trombótica trombocitopénica.
Infecciones osteoarticulares.	Fenómeno de Raynaud.
Espondiloartropatías: - Artritis psoriásica. - Artritis reactiva/ S. Reiter. - Espondiloartropatías indiferenciadas.	Osteoartropatía hipertrófica.
	Tumores.
	Anticuerpos antinucleares.
	Vasculitis.
	Necrosis avascular.
Artritis asociada a VIH.	Hidartrosis intermitente.

La frecuencia con que estas manifestaciones se acompaña a la infección con el VIH varía entre un 2 a un 10%<sup>68-73</sup>. La mayoría de estas manifestaciones se produce en coexistencia de una profunda

inmunodeficiencia. A partir de que en 1985 Johnson y sus colaboradores<sup>74</sup> describieran 3 pacientes homosexuales que desarrollaron psoriasis concomitantemente a la infección por VIH, diversas series han mostrado la prevalencia de psoriasis en pacientes con VIH<sup>70,75,82,83</sup>. A pesar que, por las características de los estudios, es difícil asumir diferencias entre la actividad de la psoriasis en enfermos infectados y no infectados, se ha encontrado una mayor frecuencia de psoriasis grave en pacientes infectados con VIH<sup>75</sup>. Otra de las características que diferencian la psoriasis en pacientes infectados es la mayor propensión a la localización en las partes acras. La presencia de lesiones pustulosas en la planta de los pies o manos pueden ser indistinguibles de la queratoderma blenorrágica.

La presencia de Aps en pacientes infectados con VIH oscila entre 0-33% (Tabla 6).

**Tabla 6.** Prevalencia de psoriasis y Aps en pacientes infectados.

Autores.	Psoriasis.	Artritis psoriásica.
Winchester et al. <sup>82</sup>	13/65 (20)	2/65(3)
Duvic et al. <sup>75</sup>	13/1000(1,3)	0/1000
Berman et al. <sup>83</sup>	5/101(4,9)	2/101(1,9)
Brancato et al. <sup>84</sup>		2/65(3,1)
Buskila et al. <sup>71</sup>		3/52(5,7)
Reveille et al. <sup>79</sup>		6/18(33)
Calabrese et al. <sup>70</sup>	2/117(1,7)	2/117(1,7)
Berman et al. <sup>85</sup>		1/89(1,1)
Muñoz-Fernández et al. <sup>86</sup>		0/556
Monteagudo et al. <sup>87</sup>		0/156
Olivé et al. <sup>88</sup>		3/2300(0,001)

La no-inclusión en estos estudios de grupos control, así como la imposibilidad de distinguir en algunos pacientes la Aps del Síndrome de Reiter resta importancia a estos datos. La artritis oligoarticular es la forma más frecuente de Aps entre los pacientes infectados<sup>76</sup>. La afección axial es poco frecuente. Manifestaciones extraarticulares como la dactilitis y/o entesitis son comunes<sup>77,78</sup>. Hay coincidencia al considerar que la Aps en pacientes infectados con VIH puede desarrollar artritis destructiva con refractariedad a los tratamientos convencionales. Este aspecto se desarrollará con más profundidad en el apartado de tratamiento. En los estudios que relacionan los antígenos de histocompatibilidad con la Aps en pacientes con VIH solo se ha encontrado asociación con el HLA-B27<sup>79-81</sup>.

Las consideraciones etiopatogénicas que se han obtenido de la infección por el VIH en pacientes con Aps se recogerán en el siguiente capítulo.

#### **2.3.4iii) Factores traumáticos.**

La presencia de traumatismos como factor desencadenante se ha descrito en pacientes con A.R, síndrome de Reiter y artritis microcristalinas<sup>89-94</sup>. Así mismo, los traumatismos son una causa reconocida en el desarrollo de psoriasis y Aps<sup>95-98</sup>. Se ha publicado enfermos con psoriasis que han desarrollado acrosteólisis y episodios de artritis coincidente con traumatismos<sup>99,100</sup>. Así, en un 9% de los 132 pacientes revisados por Scarpa<sup>101</sup> se encontró un antecedente de suceso agudo (traumatismo, cirugía, infarto), superior al 1% encontrado en pacientes con AR. El mecanismo directo no se conoce, aunque se admite la presencia de un fenómeno de "Koebner profundo"<sup>98</sup>. Así, la liberación del neuropéptido P de las terminales nerviosas actuaría como factor desencadenante de la inflamación. Esta evidencia se apoya en hechos indirectos como la ausencia de artritis en el lado parético en pacientes

con accidentes cerebrovasculares agudos producida, al parecer, por la deficiencia de liberación de la sustancia P en el lado afecto <sup>102</sup>.

#### **2.3.4iv) Factores terapéuticos.**

Se ha descrito la aparición de artritis tras la administración de Gamma-interferón en pacientes con psoriasis <sup>103-105</sup>. El Gamma-interferón es una linfoquina que ejerce como modulador de la inflamación, por esto y por sus propiedades antiproliferativas se utiliza en neoplasias hematológicas y en el tratamiento de enfermedades autoinmunes (entre ellas la psoriasis) <sup>104,106</sup>. Parece ser, que a pesar de presentar estas características antiinflamatorias, el Gamma-interferón podría inducir la expresión de los antígenos de superficie de clase II en los condrocitos iniciando el proceso inflamatorio <sup>104,107,108</sup>.

### **3) Lesiones cutáneas.**

La psoriasis es una enfermedad crónica de carácter inflamatorio, cuya prevalencia ofrece variaciones geográficas <sup>24,29</sup>. Suele afectar en la misma proporción a hombres y mujeres, aunque esta apreciación varía según las edades. Es bastante infrecuente en la población infantil. A pesar que la enfermedad tiene un trasfondo genético, el patrón hereditario es bastante variado. En unos casos, se presenta como autosómica dominante con penetrancia incompleta <sup>109</sup> y en otros con una herencia poligénica <sup>110</sup>. Se ha visto que la psoriasis es tres veces más frecuente entre los hijos de los enfermos que entre los hijos de personas sanas, aumentando la proporción cuando son los dos padres quienes la padecen <sup>110</sup>. Se sabe que la concordancia en la herencia en los gemelos homocigotos <sup>55</sup> es de un 73%, de ahí se deduce que en el padecimiento de la enfermedad también debe estar relacionado con factores ambientales. Así es, se ha visto que en la psoriasis guttata un número importante de casos vienen precedidos por infección estreptocócica en las vías respiratorias altas <sup>112</sup>. Fármacos como el litio y

los antimaláricos también se han asociado a una mayor frecuencia de psoriasis<sup>111</sup>.

### **3.1) PATOGENIA.**

En el porta de una preparación histológica de una muestra de psoriasis se puede observar una hiperproliferación epidérmica de los queratinocitos junto con infiltrados de características inflamatorias fundamentalmente neutrófilos y linfocitos T. A pesar que la evidencia clínica e histológica se sostiene en base a la hiperproliferación de los queratinocitos, en la actualidad se sabe que la patogenia de la psoriasis gira en torno al papel desempeñado por los linfocitos T. En efecto, la presencia de acúmulos de linfocitos T en las primeras fases de la enfermedad y la demostración que corticoides o ciclosporina<sup>153</sup> inhiben la activación de los linfocitos T produciendo mejoría de la psoriasis, preconizan la importancia de estas células.

La migración de los linfocitos hacia la epidermis a través de los vasos se ve favorecida por la producción de moléculas de adhesión en las células endoteliales (ICAM-1, ELAM-1)<sup>153</sup>. Parece ser que la expresión de éstas, se produce a expensas de la IL-1 y la IL-8 secretada por las células epiteliales. La unión de ICAM-1 a LFA-1 de los linfocitos provoca el éxodo masivo de los linfocitos. Los queratinocitos y las células de Langerhans también poseen en su superficie ICAM-1, uniéndose a los Linfocitos T, los cuales expresían HLA-DR y el receptor de la IL-2 liberando TNF-alfa y INF- $\gamma$ , lo que produce la hiperproliferación de los queratinocitos. La elaboración por parte de éstos de TGF-alfa y de IL-8 autoperpetúa el proceso.

La activación de los linfocitos se dirigiría en una doble vertiente, policlonal y oligoclonal. Los superantígenos elaborarían la activación policlonal produciendo un gran número de clones de células T periféricas<sup>113</sup>. La activación monoclonal de los CD8<sup>+</sup> se produciría por la unión antígeno/TCR, siendo el antígeno, de posible origen infeccioso, el que tendría una reacción cruzada con un péptido de la molécula del HLA.



De esta forma, se ligaría la susceptibilidad de padecer la enfermedad, representada por los diversos antígenos de histocompatibilidad, a un componente ambiental vírico o bacteriano.

### **3.2) PATRONES DE PSORIASIS.**

La psoriasis se presenta de manera diversa en el tamaño, forma de las lesiones y lugar anatómico de localización. Además, se distinguen los siguientes tipos de psoriasis:

- Psoriasis vulgar: Dos tercios de los pacientes presentan este patrón. Son lesiones eritematosas con una descamación plateada periférica. La localización se sitúa preferentemente en las zonas de presión<sup>114</sup>. En este patrón, suele presentarse el llamado raspado metódico de Brocq. Con la rozadura de una cureta se producen sucesivamente los siguientes acontecimientos:

1. Fenómeno de la gota de cera: Las escamas de la lesión se despegan simulando gotas de cera.
  2. Fenómeno de la última cutícula: Una vez despegadas las escamas, si se sigue rascando, se elimina una película húmeda que corresponde a la capa inferior de la epidermis.
  3. Fenómeno de Auspitz: Por último, al eliminar la epidermis se rompen los capilares de las papilas dérmicas, produciéndose un sangrado puntiforme.
- Psoriasis en gotas: Son numerosas lesiones de pequeño tamaño y de rápida aparición, localizadas preferentemente en la parte proximal de las extremidades. Este tipo de psoriasis, se relaciona con la infección estreptocócica del tracto respiratorio superior<sup>112</sup>. Se han descrito casos de niños con psoriasis y glomerulonefritis post-estreptocócicas<sup>115</sup>.
- Psoriasis folicular: Las lesiones afectan al folículo piloso y generalmente se localizan en el tronco.
- Psoriasis inversa: Este tipo de psoriasis, se caracteriza por presentarse en los grandes pliegues y en las zonas anatómicas de

flexión. Destaca un gran componente eritematoso con escasa descamación.

- Psoriasis pustulosa: Es una forma severa de psoriasis. Se forman micropústulas estériles que pueden reunirse en un “gran lago de pus”. Aunque puede ser una complicación de la psoriasis vulgar, también se relaciona con una mala utilización de los corticoides y con el uso de terapias irritativas<sup>116</sup>. Comienza con una afectación sistémica, con fiebre y mal estar general del paciente. La infección y la pérdida de fluidos pueden producir muerte por shock hipovolémico<sup>116</sup>.

Estas lesiones pustulosas pueden localizarse exclusivamente en las palmas y plantas de las manos y de los pies. Es frecuente en mujeres de edad media y al parecer está relacionada con el HLA -B8<sup>117</sup>. Estas lesiones se caracterizan por zonas de hiperqueratosis con pequeñas pústulas que se resuelven espontáneamente dejando unas pápulas negras, que serán la zona de asiento de nuevas lesiones pustulosas. La reagudización de las lesiones se cree relacionada con factores climáticos y/o ambientales<sup>116</sup>.

- Eritrodermia psoriásica: Representa un tipo de psoriasis generalizada. Puede ser una forma de presentación enfermedad. Los pacientes con este tipo de psoriasis a veces desarrollan alteraciones de termorregulación y mala absorción<sup>118,119</sup>.

- Psoriasis ungueal: Este tipo de lesión se encuentra muy relacionada con la artropatía. Se considera que la afección ungueal en pacientes con Aps dobla a la afección ungueal en pacientes con psoriasis exclusiva<sup>34, 120</sup>. Puede presentarse de forma aislada o acompañarse de las otras lesiones. Se manifiestan de distintas formas, según el lugar de la matrix ungueal donde se desarrolle el proceso inflamatorio. Así, se han descrito lesiones puntiformes, leuconiquia distal, onicolisis, hiperqueratosis ungueal distal y distrofia ungueal.

### **3.3) HISTOLOGÍA.**

En la epidermis de los pacientes con psoriasis hay una paraqueratosis con presencia de neutrófilos con microabscesos por exocitosis. Además, se presenta un adelgazamiento malpighiano suprapapilar y acantosis interpapilar con engrosamiento proximal. En la dermis, encontramos papilomatosis, edema, vasodilatación e infiltrados perivasculares.

### **3.4) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.**

Cuando la psoriasis se presenta en placas, debe diferenciarse del eccema numular, el linfoma cutáneo de células T y las infecciones por dermatofitos. Si aparece sobre el cuero cabelludo debe separarse de la dermatitis seborreica. En las zonas de flexión debe diferenciarse del intérrigo. En las formas palmo-plantares el diagnóstico diferencial se debe establecer con la infección por dermatofitos y con el eccema dishidrótico.

La psoriasis ungueal hay que separarla de la infección fúngica, aunque ésta puede ser un problema sobreañadido a la afección psoriásica. Por otro lado, debe diferenciarse de algunas formas de liquen de representación ungueal exclusiva.

### **3.5) RELACIÓN DE LA PSORIASIS Y LA AFECCIÓN ARTICULAR.**

Las primeras descripciones<sup>12,121</sup> aludían a que la gravedad de la psoriasis era predisponente para padecer afectación articular, considerándose ésta como complicación de la enfermedad de la piel. La realización de estos trabajos en enfermos hospitalizados parece apoyar esta apreciación. Sin embargo, pueden presentarse enfermos con eritrodermia psoriásica y leve afección articular, de la misma manera, que hay pacientes con psoriasis en pequeñas placas con una limitación funcional importante debido a la artropatía. Tampoco hay relación entre las remisiones y exacerbaciones de la enfermedad articular y dérmica<sup>33,122</sup>.

### **3.6) TRATAMIENTO.**

La farmacoterapia en la psoriasis tiene una doble vía de administración, la tópica y la sistémica.

#### **3.6.1) TRATAMIENTO TÓPICO.**

- Queratinolíticos: La forma más utilizada es la vaselina salicílica al 0,5-10%, o la urea al 10-30%. Puede asociarse en presentaciones acompañadas de corticoides locales o con ácido retinoico.
- Reductores: A pesar de ser tratamientos poco específicos, que no muestran un efecto claro en la patogenia de la psoriasis, se suelen utilizar como fármacos de primera línea en el tratamiento. Los más utilizados son el alquitrán de hulla en unión a la exposición a los rayos UVB (regimen de Goekermann). Estas preparaciones son de probada utilidad para el tratamiento de la psoriasis en cabello y también han demostrado beneficio en la psoriasis pustulosa. La antralina(dithranol), pertenece también a este grupo, se puede utilizar en combinación al óxido de zinc y ácido salicílico junto con luz UVB (cura de Ingram). Debido al efecto irritante, suele utilizarse como tratamiento a medio plazo.
- Glucocorticoides: Presentan indicación en la psoriasis localizada en las flexuras, en las manos o en la cara. También se utiliza en aquella psoriasis que necesite un rápido control. La taquifilaxia y el hecho que tienen los mismos efectos secundarios que los corticoides sistémicos hacen que deban ser utilizados con prudencia.
- Calcipotriol: Es un derivado de la vitamina D. A pesar de ser utilizado en el pasado por vía oral <sup>123</sup> se ha observado que multiplicaba sus efecto por vía tópica<sup>124</sup>. Aunque se desconoce cual es su función concreta, se sabe que tiene efecto sobre los queratinocitos y fibroblastos. En todo caso, su utilización tiene una efectividad similar a la alcanzada por los corticoides de mediana potencia <sup>125, 126</sup>.

### **3.6.2) TRATAMIENTO SISTÉMICO.**

Retinoides: Los derivados de la vitamina A son utilizados desde la década de los 70 en el tratamiento de la psoriasis. El fármaco más usado es el etretinato. A dosis de 0,5mg-1mg/kg/día es de primera opción en la psoriasis pustulosa y en la eritrodermia psoriásica. Parecer ser que su utilización en la Aps puede reducir la dosis de AINE en los pacientes con Aps<sup>127</sup>. Entre los efectos adversos, está la sequedad de mucosas, alteraciones en el metabolismo de los lípidos y la hepatotoxicidad. Más significativos son los efectos sobre el hueso. Así, se han descrito hiperostosis, calcificación de las membranas interóseas y una prematura fusión de las epifisis. El hecho de ser teratogénico y que su fuerte unión a lípidos puede mantener concentraciones plasmáticas, incluso dos años después de la última toma, desaconseja su uso en mujeres gestantes.

- Inmunosupresores: Se utilizan en las psoriasis rebeldes, eritrodermias y pustulosas.

Metotrexato: Este inhibidor de la dihidrofolato reductasa es utilizado desde 1970 como tratamiento de la psoriasis<sup>128</sup>. Se considera la primera opción para la psoriasis severa. Por vía oral o intramuscular, la dosis puede oscilar entre 25-50 mg semanales. La respuesta máxima se consigue alrededor de la cuarta semana. La hepatotoxicidad, las alteraciones gastrointestinales, la mielosupresión y la fibrosis pulmonar son los efectos adversos más importantes. La toma de metotrexato puede alterar la farmacocinética de otros fármacos (por la unión a las proteínas plasmáticas o la alteración a nivel de la excrección renal) lo que hace que su uso deba hacerse con sumo cuidado y con una monitorización extrema.

Ciclosporina: Su uso se remonta al año 1984, a dosis de 2,5-5mg/kg/día. Se emplea cuando otras medidas han fracasado. Requiere una monitorización de la función renal y la tensión arterial. Una vez

suspendido se sugiere continuar tratamiento con otro inmunosupresor en previsión a un posible rebrote de las lesiones.

- Corticoides sistémicos: Por su efecto rebote están contraindicados en la psoriasis.
- Fototerapia: Acompañados de un fármaco fotosensible (psolareno), la exposición a rayos UVA puede ser una magnífica opción para el tratamiento de la psoriasis. El psolareno puede pautarse de modo oral o tópico. La presencia de náuseas o intolerancia gástrica puede ser motivo de suspensión del fármaco. Se han comunicado un leve aumento en la aparición de neoplasias en la piel <sup>129,130</sup>.

#### **4)Inmunopatogenia.**

La inmunopatogenia de la Aps es desconocida. Sin embargo, como en otras enfermedades inflamatorias, se sabe que resulta de la interacción de factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

##### **4.1)FACTORES GENÉTICOS:**

Se ha encontrado un aumento de los casos de Aps entre los familiares de primer grado respecto a los hallados en la población general. Kammer <sup>47</sup> encontró la presencia de psoriasis en un 16,9% de los familiares de primer grado de los pacientes con Aps. Un 3,3% de los 213 pacientes estudiados, presentaron un antecedente familiar directo de Aps. En este estudio, tres familias mostraron durante dos generaciones consecutivas la presencia de Aps. Moll y Wright <sup>131</sup> presenciaron un 5,5% de pacientes con Aps con antecedentes de esta enfermedad en familiares de primer grado. Además, un 21% de los que presentaban Aps procedían de ascendentes directos con psoriasis. El análisis de estos datos no se aprecia transmisión genética mendeliana, ni ligada o limitada al sexo de los pacientes. Si parece apreciarse que el riesgo de padecer Aps está claramente asociado a la presencia de artritis. Así, los familiares de primer grado de los pacientes con Aps tienen un riesgo 40 veces superior de tener Aps, 20 veces superior de psoriasis cutánea, seis veces superior de sacroiliítis, y tres veces más elevado de artritis seronegativa

sin psoriasis cutánea<sup>132</sup>. El estudio de Wright<sup>131</sup>, presentó unos trillizos (dos univitelinos), en el cual, los dos univitelinos mostraron psoriasis, uno de ellos con artritis periférica y el otro con manifestaciones periféricas. El tercero no desarrolló alteraciones cutáneas ni articulares. En este caso, la predisposición genética tendría menos influencia en las manifestaciones articulares que en las dérmicas. Sin embargo, no deben sacarse mayores conclusiones del estudio.

Otro elemento de asociación entre la herencia y la enfermedad lo proporcionan los estudios inmunogenéticos realizados.

Las asociaciones encontradas entre el complejo mayor de histocompatibilidad y la Aps son más complejas que las halladas en la psoriasis. La variedad de manifestaciones clínicas con la que se presenta la enfermedad, así como las distintas frecuencias de aparición de los antígenos HLA en las poblaciones de diferente origen étnico sustentan esta dificultad<sup>54</sup>. En efecto, a pesar que se ha apreciado asociación con diversos alelos HLA (A2, B13, B17, B37, B38, B39, Cw6, DR4 y DR7, DQw3)<sup>133-135</sup>, tanto en la enfermedad cutánea como articular, la frecuencia de aparición de éstos cuando hay afección articular difiere en gran medida a la encontrada cuando las manifestaciones cutáneas son exclusivas.

Para comentar las diversas asociaciones de los antígenos HLA con las distintas presentaciones clínicas de la Aps es importante recalcar el papel que juega el HLA-B27 en el desarrollo de la Aps. A pesar de la trascendencia del HLA-B27 en el desarrollo del concepto de las espondiloartropatías, la Aps es la entidad donde el HLA-B27 se encuentra con menos frecuencia, y solo en relación con algunas formas clínicas de la enfermedad<sup>20</sup>. Así es, la diferencia entre la asociación del HLA-B27 y la Aps varía desde la encontrada cuando hay sacroiliitis radiológica, cercana a la encontrada en la espondilitis, a la hallada en los subgrupos con afección periférica, que apenas difiere a la de la población general<sup>49,136-140</sup>. Efectivamente, hasta ahora todos los estudios han

demostrado una asociación entre el HLA-B27 y la sacroiliitis radiográfica<sup>49,144-147</sup>. Esta relación se atenúa cuando las manifestaciones axiales no se traducen en alteraciones radiográficas, hasta tal punto, que no parece encontrarse asociación entre el HLA-27 y la espondilitis psoriásica en ausencia de sacroiliitis radiológica<sup>140-143,157</sup>. Además, la frecuencia de la asociación varía con relación a la presencia de afección bilateral o unilateral de las sacroiliacas<sup>49</sup>. Quizás por la propia heterogeneidad de la enfermedad o por la imbricación que habitualmente se produce entre los distintos sub-grupos, no se ha encontrado diferencias entre la presencia del HLA-B27 y los diferentes patrones de afectación periférica. Dentro de que no todos los patrones se asocian del mismo modo al HLA-B27 es importante remarcar la relación entre la afección de las ifd y el HLA-B27. A pesar que la afectación de éstas se asocia a la presencia de sacroiliitis radiográfica, dos estudios han demostrado la asociación de la sinovitis de ifd con el HLA-B27 independientemente de la presencia de sacroiliitis radiográfica. Así, en 1977 Eastmond y Woodrow<sup>140</sup> encontraron que el 30 % de los pacientes con afección predominante de las ifd tenía HLA-B27 positivo, en comparación con el 8% del grupo control. Diez años después, Gladman<sup>146</sup> encontró un 41% de presencia del HLA-B27 en un grupo de 17 pacientes con afectación exclusiva de las ifd comparado con un 9% encontrado en el grupo de pacientes con afección oligoarticular y un 15% del grupo poliarticular. En ambos estudios, se excluyeron del análisis los pacientes con sacroiliitis radiográfica.

La susceptibilidad de padecer Aps también ha sido relacionada con otros antígenos HLA tanto del tipo I como del tipo II. Hasta ahora, los antígenos HLA-A2, B13, B16, B17, B37, Cw6, DR4, DR7 y DQw3 se han encontrado de forma estadísticamente significativa asociados con la Aps<sup>49,135,143,146</sup>. La asociación de la mayoría de éstos con la Aps parece, probablemente, secundaria a la importante relación del antígeno HLA-Cw6 con la enfermedad cutánea. Además de encontrar diferencias en el



grado de asociación de los antígenos del HLA en las distintas poblaciones analizadas, se han encontrado discrepancias entre la frecuencia de aparición de éstos y el patrón de enfermedad. A pesar de ello, se ha encontrado algunas similitudes entre los distintos estudios realizados. Así, se ha confirmado la mayor frecuencia de aparición del antígeno HLA-B7(solo o en presencia del Cw6) asociado a la forma oligoarticular<sup>148</sup>. La presencia de los antígenos HLA-B38 y HLA-B39 en cada subgrupo depende del estudio realizado. Así, hay trabajos que relacionan el HLA-B38 con la sacroiliitis asociada o no a espondilitis o a artritis periférica<sup>139,141,149</sup>. Otros, sin embargo, no encuentran diferencia de presentación entre los distintos subgrupos<sup>150, 151</sup>. En recientes estudios, se aprecia un aumento de la presencia de ambos antígenos en las formas poliarticulares<sup>152</sup>. En cualquier caso, los datos son controvertidos, dependiendo la disparidad de resultados de la población y raza analizada<sup>153</sup>. Es interesante mencionar, que algunos estudios<sup>146,154</sup> han mostrado asociación entre HLA-DR4 y la poliartritis simétrica, de características similares a la A R. Así, en el trabajo de Gladman<sup>146</sup> un 61% de los pacientes con HLA-DR4 positivo presentaban un patrón similar a la A.R (dos de ellos tenía incluso FR positivo). Gerber<sup>154</sup> presentó un 86% de pacientes con HLA-DR4 positivo con este patrón. Trabajos posteriores<sup>155</sup> no han encontrado relación entre el HLA-DR4 y este subgrupo de afectación periférica. Estas discrepancias pueden deberse a la baja prevalencia del HLA -DR4 en el grupo control, así como a la débil asociación entre el HLA -DR4 y la AR (con FR positivo) encontrada en la población del estudio. También se ha encontrado asociación entre el HLA-DR7 y la Aps<sup>135,146, 155</sup>, sin embargo hay estudios donde esta relación queda en entredicho<sup>158</sup>.

Por tanto, a pesar de la utilidad que supondría tener a los antígenos HLA como marcadores de cada subgrupo, no se ha descrito asociación importante entre el HLA (salvo la asociación HLA-B27 con sacroiliitis radiográfica) y los subtipos de enfermedad.

A pesar de la escasa participación del HLA en las formas clínicas de la Aps, se han realizado estudios donde muestran la importancia de determinados HLA como marcador pronóstico. Así, el antígeno HLA-B39 y el HLA-DQw3 estarían relacionados con un mayor número de articulaciones afectadas. El antígeno HLA-B39 además estaría asociada con una progresión más temprana de la enfermedad. De la misma manera, se comportaría el HLA-B27 en presencia del HLA-DR7<sup>48, 133</sup>. En sentido contrario, el HLA-B22 y el HLA-DQw3 en presencia del HLA-DR7 actuarían como “protectores” en la progresión de la enfermedad<sup>156</sup>.

Salvarani<sup>155</sup> apreció una asociación entre el HLA-DQw3 y enfermedad severa, entre el HLA-A9 y HLA-B5 y la aparición de erosiones y la asociación de los antígenos HLA-DR4 y HLA-DRw53 con el comienzo temprano de la Aps.

#### **4.2) FACTORES INMUNOLÓGICOS:**

La sinovitis de la Aps es de similares características a la encontrada en la AR. Sin embargo, se han descrito algunas diferencias cuantitativas. Así, se ha encontrado una menor hiperplasia sinovial del lining, menor número de macrófagos y una mayor vascularización<sup>159</sup>. En todo caso, el infiltrado de células inflamatorias consiste en macrófagos, linfocitos y células B.

El proceso se resumiría en un procesamiento de antígenos desconocidos por parte de los macrófagos y la presentación por la molécula de HLA. El contacto de ésta con receptores de los linfocitos produciría la liberación de una cascada de citoquinas que perpetuaría el proceso inflamatorio. Como cualquier artritis crónica la presencia de linfocitos y macrófagos activados juega un papel principal en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, la Aps muestra una serie de peculiaridades que son importantes enumerarlas:

- Los linfocitos encontrados en la membrana sinovial de los pacientes con Aps son predominantemente de memoria. Este acúmulo está relacionado con los pares receptor/ligando específicos formados por las

moléculas de adhesión de los linfocitos y por las adhesinas del endotelio vascular de la membrana sinovial. La estimulación antigénica de los linfocitos produciría, mediante la presencia o ausencia de estos pares de moléculas, la entrada de éstos a los distintos tejidos. Así, el par L - lecitina/GlyCAM-1 mediaría la entrada de los linfocitos en los órganos linfoides. La estimulación de los linfocitos produciría la no expresión de L - lecitina e impediría la entrada del linfocito en el nódulo linfoide y su acumulación “preferente” en otros órganos<sup>160,161</sup>. Los linfocitos de memoria en la membrana sinovial de los pacientes con Aps se han visto implicados en una serie de sucesos importantes en el desarrollo de la enfermedad:

1. La unión mediante el CD2 de los linfocitos T con la molécula LFA-3 de los sinoviocitos produce un incremento en la formación de IL-6 y en la expresión de moléculas de HLA de clase II en las células sinoviales.
2. La secreción de IL-2, IL-4, IL-6 y factor de necrosis tumoral<sup>162,163</sup>.
3. La unión de los linfocitos a componentes de la matriz (fibronectina, laminina y colágeno) regula la expresión de varios genes relacionados con la secreción de IL-2<sup>164</sup>.

Por otro lado, la observación de la presencia de una mayor gravedad de las lesiones dérmicas y articulares en los pacientes con Aps infectados con el virus de VIH, a diferencia de lo observado en la AR<sup>78</sup>, ha resaltado la importancia de la interacción de las moléculas HLA -clase I y las células CD8<sup>+</sup> en la patogenia de la enfermedad. Estas observaciones se han corroborado a por el desarrollo de placas de psoriasis en el seno de linfopenias a expensas de células CD4<sup>+</sup><sup>165</sup> o la migración de células CD8<sup>+</sup> en pacientes con psoriasis inducida por traumatismo<sup>166</sup>. Experimentalmente estos hallazgos se han confirmado sobre modelos con ratones<sup>167</sup>.

Sin embargo, el desarrollo de Aps en pacientes tratados con IFN o el hecho de haber encontrado en los pacientes con Aps un mayor número

de células epidérmicas DR<sup>+</sup>, en comparación con sujetos que solo tienen enfermedad cutánea, también implica el papel de las moléculas HLA clase II<sup>168</sup>.

Por tanto, hay una doble participación, tanto de las moléculas de clase I como de clase II, en la patogenia de la enfermedad. En el mismo sentido, no podemos asumir que la enfermedad esté mediada por linfocitos colaboradores o supresores. Así es, la proporción linfocitos CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> varía de la membrana sinovial al líquido sinovial y depende del estadio de la enfermedad. En la membrana sinovial, la relación CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> se encuentra elevada respecto a lo encontrado en sangre periférica. Esta relación se invierte en el líquido sinovial. La causa de esta mayor presencia de CD8<sup>+</sup> en el líquido sinovial parece que obedece al número o disposición de las moléculas de adhesión que facilitarían la migración de éstos a través de la membrana sinovial. En todo caso, parece ser que la relación CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> está bastante influida por la evolución de la enfermedad<sup>169.170</sup>.

- A pesar que los macrófagos se encuentran en la membrana sinovial en una menor proporción que en pacientes con AR, éstas células juegan un importante papel en la patogenia del proceso en la presentación de péptidos antigénicos a los linfocitos T. Esta interacción puede promover la síntesis y liberación de IL-1, IL-6 y el TNF alfa. La IL-1 provoca una proliferación de los fibroblastos, dando lugar al *pannus* y junto al TNF alfa activan a los osteoclastos produciendo la degradación del cartílago. A pesar de que estas citocinas inducen la formación de moléculas de adhesión en la superficie de los macrófagos, este proceso se produce en menor cuantía que en los pacientes con AR<sup>170</sup>. Esto explica las diferencias cuantitativas entre la proporción de macrófagos encontrados en el líquido sinovial de ambas enfermedades.

- El papel de los linfocitos B y los inmunocomplejos en la Aps está en revisión. Se han encontrado IgA contra queratina y citoqueratina<sup>171</sup>. Así mismo, se han descrito depósitos de inmunoglobulinas en la piel y en la

membrana sinovial de los pacientes con Aps<sup>172</sup>. Las concentraciones de inmunocomplejos parece estar relacionada con las formas clínicas de la enfermedad<sup>171</sup>.

#### **4.3) FACTORES AMBIENTALES.**

Desde el momento que se reconoce la interacción trimolecular (antígeno-receptor linfocitario-alelo HLA) como responsable de la respuesta inmune, muchos son los esfuerzos encaminados a elucidar el origen vírico o bacteriano del antígeno causante de la patogenia de la Aps. Así, se ha relacionado activación de las lesiones dérmicas con infección estreptocócica<sup>112</sup>. De la misma manera, se ha encontrado títulos superiores de anticuerpos contra enterobacterias en pacientes con Aps respecto al grupo control<sup>173</sup>. La presencia de hallazgos microscópicos en la colonoscopia de pacientes con Aps, podría hablar de una posible puerta de entrada para estos antígenos<sup>174</sup>. Por otro lado, se han encontrado fenómenos de mimetismo molecular entre antígenos, bacterianos (estreptococo)<sup>175</sup> o víricos(VIH)<sup>176</sup>, y los alelos HLA de susceptibilidad de psoriasis y Aps.

#### **5)Criterios de clasificación, subgrupos y manifestaciones**

##### **clínicas.**

#### **5.1) CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN.**

El diagnóstico de la Aps pasa por demostrar la presencia en el paciente de una afectación dérmica y articular. La psoriasis se diagnostica generalmente en la observación clínica de lesiones. Así mismo, la afectación osteoarticular se caracteriza por la sinovitis periférica o del esqueleto axial. Si los criterios diagnosticos se establecen para reconocer y/o distinguir a los pacientes con una determinada enfermedad de los que no la tienen, parece claro que para diagnosticar a un paciente de Aps debe cumplir dos evidencias clínicas: la lesión cutánea y osteoarticular. Sin embargo, a pesar de esta aparente simpleza la situación es más complicada. Prueba de ello es

que aunque la Aps se reconoce como entidad independiente desde 1960, aún hoy carece de unos criterios clínicos detallados <sup>17</sup>. En la actualidad, los más utilizados nacen de la definición de Wright y Moll <sup>18</sup>, que considera a la Aps como “psoriasis asociada a artritis inflamatoria y factor reumatoide usualmente negativo”. Sin embargo, los rasgos clínicos heterogeneos y el carácter remitente y recidivante de la enfermedad, que provoca en ocasiones la no coincidencia en el tiempo de la psoriasis y la manifestaciones articulares, sustenta la dificultad del diagnóstico. Este es el caso del 20 % de los pacientes donde la enfermedad articular precede a la dérmica <sup>20</sup>. A veces, además la presencia de psoriasis puede quedar infraestimada por presentarse en zonas donde se necesite un exhaustivo reconocimiento médico para su descubrimiento. En vista de estas carencias, se ha planteado nuevos criterios diagnósticos. Así, Bennet <sup>177</sup> define la Aps como la presencia imprescindible de psoriasis cutánea o articular junto a la presencia de dolor o tumefacción de partes blandas y/o limitación de la movilidad de al menos una articulación. Posteriormente, Espinoza y Vasey <sup>178</sup> añadieron a los criterios clínicos aspectos radiográficos. (Tabla7)

**Tabla 7.** Criterios de clasificación de la Aps.

<b>Criterio obligatorio: psoriasis cutánea o ungueal.</b>
<b>Un dato más de los siguientes:</b>
- Dolor y tumefacción de la articulaciones i.f.d durante más de 4 semanas.
- Dolor y tumefacción de la articulaciones periféricas, de forma asimétrica durante más de 4 semanas.
- Artritis periférica asimétrica durante más de 4 semanas en ausencia de factor reumatoide o nódulos subcutáneos.
- Datos radiológicos periféricos: deformidad “lápiz -copa”, erosión de las falanges terminales, periostitis “algodonosa” y anquilosis ósea.
- Dolor y rigidez del raquis con restricción de la movilidad durante más de 4 semanas.
- Datos radiológicos raquideos: sacroilitis bilateral grado 2 o sacroilitis unilateral grado 3 ó 4.

Ninguno de estos criterios han sido validados y en la actualidad apenas son utilizados.

El ESSG realizó en 1991 un estudio con el objetivo de crear unos criterios preliminares de clasificación de las espondiloartropatías <sup>21</sup>. Amor<sup>22</sup> desarrolló paralelamente otros criterios basados en un sistema de puntuación a distintas variables (clínicas, radiológicas, genéticas y terapéuticas). Ambos criterios de clasificación han sido validados para distintas poblaciones <sup>179,180</sup>.

En el año 1995, Salvaraní <sup>23</sup> analizó la sensibilidad y especificidad de los criterios de Wright y Moll, los del ESSG y los de Amor. Sobre un grupo de 205 pacientes con psoriasis, 75 fueron catalogados de Aps por un experto reumatólogo sin atenderse a criterios de clasificación. Aplicando los criterios de Wright y Moll, los del ESSG y los de Amor se identificaron a 63 pacientes. La sensibilidad, especificidad y el valor relativo aparecen en la Tabla 8.

**Tabla 8.**

Criterios de clasificación.	Sensibilidad. (%)	Especificidad. (%)	Valor relativo.
Wright y Moll.	61	100	161
ESSG.	65	100	165
Amor.	65	99	164
Total.	84	99	183

A la vista de los resultados y de la baja sensibilidad, que por separado muestran cada uno de los criterios diagnósticos, debemos hacer una serie de puntualizaciones. Los criterios de la ESSG identificaron los pacientes que cumplían los criterios de Moll y Wright, además incluyeron como Aps aquellos pacientes con entesitis y/o dactilitis acompañada de dolor en nalga alternante. Valoraron a los pacientes con artritis periférica independientemente de su respuesta a los

antiinflamatorios. Por otro lado, un grupo de pacientes con dactilitis y/o entesitis, HLA-B27 positivo, afectación radiológica o antecedentes familiares de psoriasis, fueron reconocidos como Aps por los criterios de Amor pero no por los del ESSG. Ninguno de los criterios utilizados clasificaron a los pacientes con psoriasis y entesitis y/o dactilitis como pacientes con Aps.

Por tanto, para el diagnóstico de la Aps la experiencia clínica del reumatólogo es fundamental. A pesar de que en la actualidad se siguen utilizando los criterios de Wright y Moll es preciso realizar nuevos estudios para crear criterios que detecten el espectro total de la enfermedad.

## **5.2) MANIFESTACIONES CLÍNICAS.**

La enfermedad suele comenzar de forma insidiosa, con dolor nocturno, leve rigidez matutina y/o artromialgias. En un tercio de los pacientes, el inicio puede ser agudo con un episodio de oligo/poliartritis. En ocasiones, la Aps puede presentarse como una entesitis o una dactilitis. Se han descrito casos donde el desarrollo de la enfermedad viene precedido de un traumatismo<sup>100</sup>.

La edad de comienzo se estima aproximadamente en torno a los 35-40 años, sin diferencias aparentes en relación al género de los pacientes. La relación hombre/mujer está próxima a 1, con un predominio para el sexo femenino para las formas poliarticulares y masculino para las raquídeas.

El espectro de las manifestaciones clínicas de la enfermedad es amplio, así la enfermedad puede presentarse como una artropatía periférica o axial o una combinación de ambas.

### **5.2.1) ARTRITIS PERIFÉRICA.**

La Aps puede afectar a cualquiera articulación, presentándose como forma mono-oligoarticular o poliarticular. Las articulaciones que con más frecuencia se afectan son las m.c.f, las muñecas, las rodillas y las m.t.f. La artritis de las i.f.d es, sin duda, uno de los elementos distintivos



de la enfermedad. En un comienzo se utilizó como patrón diferencial de la enfermedad, pero hoy se pone en duda la forma exclusiva de afectación de la interfalángicas distales, considerándose como una transición hacia otros patrones de enfermedad<sup>181,182</sup>. De la misma manera, se ha relacionado artritis exclusiva de las i.f.d con el antígeno HLA-B27, de forma directa o indirecta, a través de la asociación con la sacroilitis radiográfica<sup>146</sup>. Independientemente de estos hallazgos lo que parece fuera de duda es su asociación con la onicopatía.

En casos aislados, se puede observar una artritis destructiva de las pequeñas articulaciones caracterizada por erosión marginal con osteólisis. El resultado final es la típica imagen denominada de “lápiz en copa”, esta alteración acompañada de subluxación produce la deformación en “telescopaje digital”.

### 5.2.2) ESPONDILITIS.

La presencia de las manifestaciones axiales en la Aps, dentro del amplio espectro de la enfermedad, la hicieron incluir dentro del grupo de las espondiloartropatías<sup>52</sup>. Sin embargo, son varias las características epidemiológicas, clínicas y radiográficas que la separan de la espondilitis anquilosante clásica. (Tabla 9).

**Tabla 9.** Diagnóstico diferencial entre la espondilitis psoriásica y la espondilitis.

Diferencias.	Espondilitis psoriásica.	Espondilitis anquilosante.
Sexo.	Hombre=Mujer.	Hombre>Mujer.
Patrón.	Axial y periférico.	Predominio Axial
Afectación de i.f.d	Sobre un 5%.	Ausente.
Sindesmofitos.	Asimétricos y distribuidos al azar.	Simétricos y con distribución caudocraneal.
Afectación de sacroiliacas.	Frecuentemente asimétrica.	Simétrica.
HLA-B27(%).	47%.	85%.

A pesar de la importancia de las manifestaciones axiales en la clasificación de la enfermedad, la prevalencia de la espondilitis en la Aps se sitúa en un rango demasiado amplio. Así, según los estudios revisados, se sitúa entre un 5 y un 40% de los pacientes<sup>39,183</sup>. La enorme oscilación de estos resultados puede obedecer a una doble explicación. Por un lado, la selección de los pacientes en la distribución en subgrupos. En algunos estudios, los pacientes con una afectación “mixta” axial y periférica son incluidos dentro del subgrupo periférico. Al parecer, la presencia de artritis periférica confiere a la afectación raquídea de una características clínicas diferentes a la que aparecen cuando la enfermedad es exclusivamente axial. De esta forma, podemos hablar de dos modelos de espondilitis. Uno, formado por la presencia única de manifestaciones axiales que se caracteriza por que afecta en mayor proporción a los hombres que a las mujeres (distribución 2:1), la sacroilitis suele ser unilateral y pueden presentarse sindesmofitos simétricos. El segundo grupo, incluiría a los pacientes con un solapamiento de manifestaciones axiales y periféricas. En este grupo, la distribución por sexos sería la unidad y la sacroilitis suele ser bilateral<sup>184</sup>.

La otra causa, que suele infravalorar la presencia de espondilitis en los pacientes con Aps, es la disociación clínico-radiográfica. Efectivamente, estudios precedentes<sup>185</sup> han demostrado que en la Aps no existe correlación entre la progresión radiográfica y la presencia de dolor o disminución de la movilidad. Incluso se han descrito erosiones discovertebrales en pacientes asintomáticos<sup>186</sup>. La distribución irregular y asimétrica de los sindesmofitos y la no osificación del anillo fibroso puede ser el origen de esta discordancia.

### **5.2.3) ENTENSOPATÍA.**

La inflamación de la unión del tendón al hueso es una de las características clínicas de las espondiloartropatías. De tal forma, que en la actualidad, se considera criterio de clasificación de éstas<sup>21,22</sup>. La entesitis puede presentarse como manifestación axial, originando los

sindesmofitos y las alteraciones en las articulaciones sacroilíacas, o como afectación periférica. La frecuencia de aparición de la entesitis en los pacientes con Aps se cifra en torno al 15%<sup>187</sup>. Un estudio reciente<sup>291</sup> mostró la mayor presencia de entesitis en pacientes con psoriasis, considerando la posibilidad de incluir a estos pacientes, sin manifestación axial o periférica, como un subgrupo de Aps. Sin embargo, el hecho de que un 4% de los pacientes con Aps comiencen con entesitis exclusiva<sup>293</sup> y el escaso tiempo de seguimiento del estudio (30 meses), nos puede hacer pensar que en un futuro estos pacientes presenten alguna manifestación axial o periférica.

#### **5.2.4) DACTILITIS.**

Como en el caso anterior, la dactilitis es una manifestación típica de las espondiloartropatías, de tal manera que en la actualidad también se considera criterio de clasificación de éstas<sup>21,22</sup>.

La utilización de métodos ultrasonográficos y de resonancia magnética nuclear han concluido que la inflamación de los tendones de los flexores de los dedos no tiene por que asociarse a la sinovitis de mcf, ifp o ifd como sustrato anatómico de la enfermedad<sup>188</sup>. La presencia de oligoartritis y dactilitis precediendo a las lesiones cutáneas puede ser la primera manifestación de Aps.

#### **5.2.5) MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES.**

Dentro del espectro de manifestaciones clínicas extraarticulares que acompañan a la Aps, la uveítis y la conjuntivitis son las más frecuentes<sup>48,189</sup>. Complicaciones cardiovasculares del tipo de insuficiencia aórtica o trastornos del ritmo también se han documentado<sup>190-192</sup>.

Trastornos renales como glomerulonefritis, nefropatía IgA y amiloidosis se han descrito tanto en pacientes con psoriasis como con Aps<sup>193-196</sup>.

Últimamente, se han descrito pacientes con Aps y linfedema de miembros inferiores<sup>197,198</sup>. En la patogenia de esta asociación se implica un doble mecanismo. Por un lado, un proceso inflamatorio de las articulaciones y por otro una alteración en el drenaje de los nódulos

linfáticos<sup>199</sup>. La predominancia de uno u otro mecanismo produce la diferente respuesta al tratamiento antiinflamatorio.

### **5.3) SUB-GRUPOS CLÍNICOS DE ARTRITIS PSORIÁSICA.**

La variabilidad de manifestaciones clínicas de la Aps provocó desde su definición la separación de la enfermedad en subgrupos. En efecto, la heterogeneidad de la enfermedad produce la necesidad de realizar una clasificación de las manifestaciones articulares con fines pronósticos. En 1959, nace la primera clasificación que reconocía tres subgrupos<sup>11</sup>:

1. Pacientes con afección de las ifd.
2. Pacientes con artritis severa y deformante.
3. Pacientes con artritis indistinguible de la AR con factor reumatoide negativo.

La asociación con formas axiales modificó la clasificación. Así, en 1973, Wright y Moll definieron 5 formas clínicas<sup>39</sup>:

1. Artritis de las ifd.
2. Artritis mutilante.
3. Poliartritis simétrica indistinguible de la AR con factor reumatoide negativo.
4. Oligoartritis asimétrica.
5. Afectación predominante del tipo espondilitis anquilosante.

A pesar de ser la más antigua y de las múltiples propuestas que han intentado agrupar los distintos subgrupos de la enfermedad, la clasificación de Wright y Moll sigue siendo la más usada en la actualidad. Sin embargo, sigue planteando una serie de problemas que limitan su utilidad:

- ?? La imbricación de las distintas formas clínicas que hace difícil encuadrar a un paciente dentro de un subgrupo determinado.
- ?? El curso evolutivo de la enfermedad que provoca que la forma de presentación pueda variar a lo largo del tiempo. Así, formas clínicas,

definidas por esta clasificación de independientes, se pueden considerar como fases iniciales de la enfermedad que progresan hacia otros subgrupos.

?? La definición de simetría/asimetría. La amplia variación, en las distintas series, de los pacientes con artritis simétrica o asimétrica, ha hecho replantear la definición. Así, se ha unificado el criterio considerando artritis simétrica cuando el número total de articulaciones simétricas afectadas dividido entre el número total de articulaciones supera el 50% <sup>200</sup>.

Kammer en 1973 clasificó la Aps en tres subgrupos <sup>47</sup>:

1. Oligoartritis asimétrica.
2. Poliartritis simétrica.
3. Forma raquídea asociada o no a artritis periférica.

La afección de ifd y la artritis mutilante fueron distribuidas en un subgrupo u otro.

Gladman en 1986 sobre las manifestaciones clínicas y radiológicas de 220 pacientes delimitó 7 subgrupos <sup>48</sup>:

1. Afección de ifd.
2. Oligoartritis.
3. Poliartritis.
4. Espondilitis ( sacroilitis radiológica y/o sindesmofitos y/o dolor lumbar de características inflamatorias sin artritis periférica).
5. Espondilitis y afección de ifd.
6. Espondilitis y oligoartritis.
7. Espondilitis y poliartritis.

Torre Alonso consideró la afección de las ifd como forma de evolución hacia otras formas definitivas <sup>49</sup>. Así mismo, incluyó en la forma espondilítica dos tipos de pacientes, uno con manifestaciones axiales exclusivas, otro con pacientes con artritis periférica acompañada de espondilitis.

Helliwell, utilizando criterios clínicos y escintigráficos, revisó la clasificación de Wright y Moll, obteniendo tres grupos <sup>201</sup>:

1. Artritis periférica que incluye a formas similares a la AR, a las ifd, a la entesitis, al linfedema de miembros inferiores y a la artritis mutilante.
2. Espondilitis y sacroilitis.
3. Manifestaciones extraarticulares (en el que se incluye el síndrome de SAPHO).

Veale <sup>183</sup> modificó la clasificación de Kammer acompañando a cada subgrupo de una valoración pronóstica. Incluyó la posibilidad de la presencia de afectación de las ifd, de dactilitis y espondilitis en cada uno de los subgrupos.

En definitiva, la falta de marcadores, a excepción de la sacroilitis y quizá el HLA-B27, puede ser el origen de los múltiples modelos clínicos de enfermedad. Todo ello, implica las grandes deficiencias que se han encontrado a la hora de separar la enfermedad en distintos patrones. Sin embargo, las diferencias clínicas, pronósticas e incluso etiopatogénicas entre los diferentes subgrupos hacen primordial la búsqueda de estos marcadores que sean específicos de las distintas formas de enfermedad.

## **6) El laboratorio en la artritis psoriásica.**

El diagnóstico de la Aps es clínico. No hay ninguna prueba de laboratorio que resulte exclusiva o específica en la enfermedad. Al igual que en el resto de las espondiloartropatías, el FR suele estar ausente en el suero de los pacientes. No obstante, en un reducido número de casos puede estar positivo a títulos bajos. Por tanto, el valor de las determinaciones de laboratorio en la Aps se reduce a lo estrictamente rutinario o de seguimiento de la enfermedad.

### **6.1) VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR.**

El aumento de la VSG está estrechamente ligado a la presencia de procesos inflamatorios. Se ha demostrado que el aumento de la VSG en

pacientes con Aps está ligado a las manifestaciones articulares con independencia de las dérmicas<sup>202</sup>.

Generalmente, se encuentra más elevada en las formas poliarticulares<sup>203</sup>. Diferentes estudios han mostrado que la elevación de la VSG, en el comienzo de la enfermedad, puede actuar como factor de mal pronóstico<sup>203</sup>.

De todas formas, su valor debe individualizarse en cada paciente.

### **6.2) PROTEÍNA C REACTIVA.**

Es una proteína que se utiliza como reactante de fase aguda. A diferencia de la VSG, la PCR parece estar en la Aps más relacionada con el daño articular<sup>201</sup>.

### **6.3) HEMOGRAMA.**

Como en cualquier enfermedad articular crónica de origen inflamatorio, la Aps puede relacionarse con anemia de características normocíticas y normocrómicas. Esta relación suele ser más estrecha y frecuente en las formas poliarticulares.

Se han descrito casos de leucocitosis (a expensas de polimorfonucleares), sin sustrato infeccioso, en pacientes con Aps<sup>204</sup>.

### **6.4) AUTOANTICUERPOS.**

Aunque se han detectado ANA en el suero de pacientes con Aps, los títulos no superaban a los hallados en los grupos controles<sup>205</sup>. Los ANA encontrados corresponden, frecuentemente, a un patrón homogéneo y se relacionan con las formas poliarticulares de la enfermedad.

Se ha observado la presencia de anticuerpos anticardiolipina en el suero de los pacientes con Aps, aunque su significado patogénico es incierto<sup>206</sup>.

También se ha encontrado anticuerpos de tipo IgA anticitoqueratina en las formas poliarticulares<sup>207</sup>. Esta relación se ha asociado al fenómeno de Koebner articular, de tal forma que un suceso traumático liberaría las citoqueratinas de las células desencadenando la

respuesta de autoanticuerpos. Ninguno de estos supuestos se han demostrado experimentalmente.

### **6.5) INMUNOGLOBULINAS.**

El aumento de la reactividad de los linfocitos T produce una hiperproducción de los linfocitos B y el consiguiente incremento de la secreción de inmunoglobulinas. Se ha encontrado un aumento de las concentraciones de IgA e IgG en relación a otras espondiloartropatías <sup>208,209</sup>.

### **6.6) ANÁLISIS DEL LÍQUIDO SINOVIAL.**

El análisis del líquido sinovial no revela peculiaridades respecto a lo encontrado en otros procesos articulares inflamatorios. (Tabla10).

**Tabla 10.** Bioquímica del líquido sinovial en la Aps.

	Articulación normal.	Artritis psoriásica.
Células.	<200	1000-50000
Neutrófilos.	30%	70%
Mononucleares.	70%	20-30%
Glucosa.	80-100mg/dl	30-70mg/dl
Proteínas.	1,8-2g/dl	2,5-4g/dl
Ph.	7,35	7,30
Aspecto.	Claro.	Turbio.

Debido a la posibilidad de riesgo de infección en las articulaciones afectas de Aps, debe realizarse una tinción de gram y un cultivo siempre que se obtenga líquido sinovial. Así mismo, el análisis por microscopio de la muestra puede detectar una posible coexistencia de gota y Aps.

Las elevaciones de IL-1 en el líquido sinovial se han asociado con una evolución de las formas monoarticulares hacia patrones poliarticulares<sup>210</sup>.



## **7) Las técnicas de imagen en la Aps.**

Además de las características epidemiológicas y clínicas que confieren a la Aps una entidad propia, el análisis radiológico le otorga una serie de particularidades que permiten hacer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades reumáticas.

Existen pocos estudios que revelen la prevalencia de las alteraciones radiográficas en pacientes con Aps. A pesar de ello, hay una serie de características específicas que en conjunto reflejan el espectro de manifestaciones radiográficas en la Aps.

Las más importantes se reflejan en la Tabla 11.

**Tabla 11.** Características radiológicas de la Aps.

- Afectación de las articulaciones sinoviales o cartilaginosas y de las entesis.
- Distribución asimétrica.
- Afectación de las interfalángicas de manos y pies.
- Sacroilitis y espondilitis con osificación paravertebral.
- Erosión ósea con proliferación acompañante.
- Anquilosis ósea intraarticular.
- Destrucción de los penachos de las falanges.

### **7.1) ARTICULACIONES PERIFÉRICAS.**

Cualquier articulación puede verse afectada, sin embargo, por lo general, la afección de las articulaciones ifp e ifd de las manos y de las ifp de los pies suele ser más frecuente<sup>211</sup>. En la fase inicial, las radiografías suelen ser normales. El primer signo de afectación radiológica es la tumefacción de los tejidos blandos, ésta puede verse acompañada, aunque de manera poco frecuente, de osteoporosis periarticular. Sin embargo, estudios densitométricos y el análisis de los marcadores de recambio cálcico han comprobado que la densidad mineral ósea en pacientes con Aps es comparable con los controles

sanos <sup>212</sup>. Estos hallazgos precoces pueden regresar sin producir secuelas permanentes. En la progresión de la enfermedad, se produce una alteración del espacio articular. En las articulaciones grandes como la rodilla, la cadera, el tobillo o el codo existe una pérdida uniforme del espacio articular incapaz de diferenciarse de la encontrada en la AR. En ocasiones, las imágenes erosivas pueden provocar una destrucción total o parcial de la articulación simulando una articulación neuropática de Charcot<sup>211</sup>. En las pequeñas articulaciones, por lo general se produce un aumento del espacio articular.

Las erosiones son una de las características diferenciales de la Aps. Inicialmente, predominan en las zonas marginales progresando a posteriori hacia la zona central. El afilamiento de la carilla articular, junto con el ensanchamiento de la base de la falange distal contigua da lugar a la típica deformación en “lápiz en copa”. La erosión de la falange distal en su parte terminal puede producir una reabsorción de los penachos de la misma. Las erosiones suelen acompañarse de proliferación ósea, en forma de excrecencia o de periostitis, presentándose como una fina capa paralela a la diáfisis o metáfisis del hueso. En ocasiones, esta proliferación puede afectar a la totalidad de una falange, produciendo la típica imagen de “falange de marfil”. Además, la proliferación en un momento final de evolución de la enfermedad puede producir la fusión de las articulaciones de la mano con la consiguiente anquilosis de la extremidad.

La onicopatía del primer dedo del pie acompañada de la periostitis de la falange distal y del engrosamiento de los tejidos blandos, sin sinovitis de la ifd, se denomina “onico-paquidermo-periostitis psoriásica”  
213-215

## **7.2) ESQUELETO AXIAL.**

La Aps puede afectar de manera errática a cualquier región de la columna. La zona que se afecta con mayor frecuencia son las articulaciones sacroilíacas. La forma que predomina es la bilateral

asimétrica<sup>211</sup>. Como sucede cuando se afecta el resto del esqueleto axial, la sacroilitis puede cursar en ausencia de manifestación clínica alguna. La secuencia de cambios que ocurre en la afectación de las sacroiliacas es similar a la que ocurrida en los pacientes con espondilitis. Sin embargo, la fusión completa de la articulación suele ser infrecuente. Así, en un comienzo se produce una erosión, sobre todo a expensas del margen iliaco. La evolución del proceso se acompaña de un ensanchamiento de toda la articulación. En un estado final, puede producirse unafilamiento del espacio articular, que en contadas ocasiones, se sigue de una fusión completa de la articulación. La afectación de las articulaciones sacroiliacas suele acompañarse de cambios radiográficos en cualquier región del esqueleto axial. Éstos se producen en forma de osificaciones paravertebrales denominadas sindesmofitos paramarginales o atípicos. En un principio, se forman como excrecencias óseas paralelas a los cuerpos vertebrales sin solución de continuidad con éstos. En la evolución del proceso, los sindesmofitos aumentan de grosor uniéndose al cuerpo vertebral inferior.

A pesar de que en la Aps también pueden presentarse sindesmofitos típicos, la menor frecuencia de éstos en relación a lo observado en la espondilitis, puede considerarse como factor diferencial. Además, la osteítis y la rectificación de las superficies anteriores de los cuerpos vertebrales son inhabituales en la Aps. En la columna cervical se produce una disminución del espacio articular de las articulaciones interapofisarias acompañada de esclerosis. En ocasiones, puede encontrarse discitis y osificación del ligamento interespinoso y/o ligamento común anterior. Las erosiones de la apófisis odontoides pueden originar inestabilidad atloaxoidea, que en ocasiones se ve acompañada de luxación con afectación medular<sup>216,217</sup>.

### **7.3) OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN.**

#### **7.3.1) Gammagrafía.**

A pesar que la gammagrafía puede detectar cambios precoces que no se visualizan en la radiología, la utilidad de la medicina nuclear en el diagnóstico de la Aps es prácticamente nulo. El compuesto más utilizado es el  $^{99m}\text{Tc}$ . Esta sustancia se incorpora a las zonas periarticulares. Sin embargo, este acúmulo no significa siempre inflamación o daño articular, de tal forma que la correlación entre los hallazgos clínicos y gammagráficos puede resultar variable. En ocasiones, puede resultar positiva en pacientes con efectos de artrosis. Esta circunstancia dota a la prueba de una baja especificidad, por lo que su uso y sus resultados deben valorarse en un contexto clínico <sup>218</sup>.

#### **7.3.2) Tomografía axial computarizada.**

La TAC ha demostrado una mayor sensibilidad que la radiología a la hora de valorar cambios tempranos en la sacroiliacas <sup>219</sup>. Estas alteraciones se corresponden con pequeñas erosiones, disminución del espacio articular o fenómenos de proliferación <sup>219,220</sup>.

#### **7.3.3) Resonancia magnética nuclear.**

La RMN puede detectar hipertrofia sinovial al inicio de las manifestaciones articulares tanto axiales como periféricas <sup>188</sup>. Sin embargo, el papel de la RMN, tanto en la Aps como en otras enfermedades reumáticas, está por elucidar <sup>221,222</sup>.

### **8) Tratamiento.**

A diferencia de lo que ocurre en la AR, no hay un número amplio de ensayos clínicos de metodología exhaustiva que valoren la eficacia terapéutica en la Aps. Probablemente, la causa principal de esta escasez sea la dificultad a la hora de crear grupos homogéneos. Por otro lado, el hecho de que en los pacientes con Aps el efecto placebo sea superior que el encontrado en los pacientes con AR provoca la consideración que en los estudios donde no hay grupo de comparación, se produzca

una sobreestimación de las acciones favorables del fármaco en cuestión<sup>223</sup>.

Los planteamientos a la hora de tratar a un paciente con Aps están relacionadas con la evolución natural de la enfermedad. Historicamente se consideró como una enfermedad de mejor pronóstico que la AR<sup>46,283</sup>. Sin embargo, aportaciones recientes nos han hecho no ser tan optimistas tanto en la repercusión funcional como en la progresión radiográfica<sup>47-49</sup>. Así, el establecimiento de factores pronóstico resulta importante para catalogar los pacientes con formas agresivas a los que serán necesarios tratar de modo más enérgico. Son pocas las publicaciones que han estudiado estos marcadores pronósticos. Estas han encontrado una serie de variables, clínicas e inmunogenéticas, relacionadas con una peor progresión de la enfermedad<sup>133,203,224</sup>. Sin embargo, aunque la metodología de estos estudios es irreprochable, son necesarios más reportes para considerar en un inicio las formas de la enfermedad que serán las más agresivas.

Por otro lado, al considerar el tratamiento de la Aps debemos tener en cuenta que esta enfermedad está marcada por la afectación dérmica y articular. Por tanto, es importante el consenso entre el dermatólogo y el reumatólogo. A pesar que la mayoría de los FARAL tienen su efecto en el tratamiento de la psoriasis, hay que tener en cuenta, que algunos AINES y los corticoides orales pueden tener su efecto negativo en las lesiones dérmicas. Por tanto, es necesario siempre prescribir fármacos que actúen en beneficio de las manifestaciones dérmicas y articulares.

Como en otras enfermedades del aparato locomotor el tratamiento en la Aps tiene tres pilares: El farmacológico, el rehabilitador y el quirúrgico.

### **8.1)TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.**

El tratamiento farmacológico en la Aps se divide en tratamiento antiinflamatorio y con FARAL.

### **8.1.1) TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO.**

Se carece de ensayos clínicos específicos que valoren la eficacia individual de los AINES en la Aps. Sin embargo, se sabe que más de las dos terceras partes de los pacientes con Aps consumen un determinado tipo de antiinflamatorio. Debemos tener presente que, además de los efectos colaterales clásicos, los AINES en la Aps pueden provocar exacerbación de las lesiones dérmicas<sup>225-227</sup>. El mecanismo productor de este efecto, deriva de la inhibición de la vía de la cicloxigenasa que produce un aumento del ácido araquidónico hacia la vía de la lipooxigenasa incrementando los leucotrienos que activan la psoriasis.

El uso de los glucocorticoides en la Aps es controvertido. Se sabe que la utilización de altas dosis, puede provocar al reducirlas una exacerbación de la psoriasis. Tampoco hay consenso cuando se utilizan a dosis bajas, ya no solo considerando el rebrote de las lesiones dérmicas sino también valorando la eficacia en la mejoría de la sinovitis<sup>228</sup>.

En cualquier caso, cuando la artritis o bursitis se haga perpetua en una región asequible, puede valorarse la inyección local con glucocorticoides.

### **8.1.2) TRATAMIENTO CON FARAL.**

No hay unanimidad a la hora de cuando utilizar estos fármacos, ni cual de ellos usar en primer lugar. Los FARAL en la Aps se utilizaron por su similitud con la AR y como en ésta, su administración es en gran medida empírica. En la actualidad, los fármacos de primera elección en el tratamiento de la Aps son el metotrexato y la salazopirina. Las sales de oro, los antipalúdicos y últimamente la ciclosporina también están indicados en el tratamiento de la Aps.

- El metotrexato, se ha utilizado en el tratamiento de la psoriasis y de la Aps desde que en 1962 mostró un beneficio parcial tanto en los síntomas articulares como cutáneos<sup>229</sup>. Sin embargo, pocos son los estudios donde se compara el beneficio del fármaco respecto al placebo. Así,

Wilkins<sup>230</sup> en 16 pacientes no encontró diferencias respecto al tratamiento placebo. El reducido número de pacientes, junto el escaso tiempo de seguimiento (alrededor de 12 meses) provocan dudas sobre la validez del estudio. Estudios posteriores, tanto prospectivos como retrospectivos, han encontrado unos resultados favorables en el 40-95% de los enfermos tratados<sup>228,229</sup>. Estos resultados, han colocado al metotrexato como un fármaco de primera elección en el tratamiento de la Aps. La falta de grupo control resta fiabilidad a los resultados. La dosis recomendada oscila entre 7,5-15 mg por semana, pudiéndose utilizar dosis superiores. La vía de administración puede ser oral o intramuscular. Los efectos adversos más frecuentes son la intolerancia gastrointestinal y la estomatitis. Estudios recientes, han demostrado que el metotrexato suele tener una mejor tolerancia en la administración, produciendo un número abandonos inferior a la obtenida por otros FARAL<sup>231</sup>. A pesar que es discutido el uso del metotrexato en pacientes infectados con el VIH, se han comunicado casos de tratamiento con Metotrexate y antivíricos con una buena eficacia y sin efectos adversos<sup>232</sup>. En todo caso, la utilización de Metotrexate en pacientes infectados con VIH debe valorarse individualmente.

- No hay demasiados ensayos clínicos con una metodología exhaustiva que confirmen la efectividad del uso de la crisoterapia en la Aps. Las sales de oro intramusculares se han mostrado más efectivas que las orales, a los 12 y 24 meses, en cuatro variables medidas (dolor, fuerza, índice de Ritchie y VSG)<sup>233</sup>. En la actualidad, no hay indicación para la utilización de las sales de oro orales debido a que tienen una eficacia igual a los AINES y levemente superior al placebo<sup>234</sup>. La dosis recomendada en el tratamiento de la Aps con sales de oro intramusculares son 50mg semanales, hasta un máximo de dosis acumulada de 1g aproximadamente. Posteriormente, se puede continuar el tratamiento a dosis de 50 mg mensuales. A pesar que se ha descrito la reagudización de las lesiones dérmicas con la

utilización de sales de oro, este efecto parece ser esporádico y en absoluto debe ser considerado como causa principal de la no utilización de las sales de oro en la Aps<sup>235</sup>. Otros efectos adversos son el rash, la proteinuria y las alteraciones gastrointestinales.

- No hay ensayos clínicos prospectivos controlados que demuestren la eficacia de los antipalúdicos en el tratamiento de la Aps. Los estudios realizados muestran una disminución de la actividad inflamatoria en los pacientes tratados con hidroxicloroquina<sup>236</sup>. También se ha utilizado, con relativo éxito, en pacientes infectados con VIH<sup>237</sup>. No se ha demostrado reagudización de las lesiones dérmicas con el uso de los antipalúdicos<sup>238</sup>.

Se ha confirmado el uso de la salazopirina como agente de primera elección en el tratamiento, tanto de las manifestaciones axiales como periféricas persistentes, en pacientes con espondilitis. Sin embargo, en los estudios que relacionan la eficacia de la salazopirina en los pacientes con Aps los resultados son dispares<sup>239-244</sup>. En los trabajos que demostraron la superioridad del fármaco respecto al placebo, los pacientes que más se beneficiaron del tratamiento son los que manifestaron formas poliarticulares<sup>243,244</sup>. Se comienza con una dosis de 1000mg al día hasta subir a una dosis de 2-3 gr. Los efectos secundarios principales son los gastrointestinales.

- A pesar de contar con una amplia gama de estudios controlados que comparan la eficacia de la ciclosporina en el tratamiento de la psoriasis, en la actualidad solo disponemos de aportaciones aisladas del efecto del fármaco en la Aps<sup>245-248</sup>. En ellas, los resultados son sin duda esperanzadores. Sin embargo, es necesario confirmar estos datos en sucesivas aportaciones. Debe tenerse en cuenta que si se suspende el tratamiento es necesario continuar con otro FARAL debido a la posibilidad de reagudización de las lesiones cutáneas.

- Los derivados de la Vitamina A, en especial el etretinato, han demostrado eficacia en el tratamiento de la Aps, tanto en aportaciones



aisladas <sup>249-250</sup>, como en estudios controlados<sup>251</sup>. Sin embargo, la frecuencia de sus efectos adversos no lo hacen recomendable como tratamiento de primera instancia en pacientes con Aps.

## **8.2) REHABILITACIÓN.**

Las recomendaciones realizadas a los pacientes con Aps no varían en exceso a las que se dan a los pacientes con AR o espondilitis. El objetivo es maximizar las potencialidades para el desarrollo de unas actividades físicas y emocionales normales. Se recomienda un reposo mayor durante los brotes inflamatorios con ejercicios suaves de movilización articular para la mantención de una adecuada masa muscular.

## **8.3) TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.**

Estudios recientes han estimado que la frecuencia de cirugía ortopédica en pacientes con Aps está en torno a un 7%<sup>252</sup>. Las cirugías más frecuentes se producen en los pacientes con formas poliarticulares. La cirugía reconstructiva de manos y pies es la más frecuente<sup>253</sup>. El aumento de infecciones postquirúrgicas <sup>254</sup> y la dificultad en la cicatrización en los pacientes con Aps sometidos a cirugía ortopédica<sup>255</sup>, no se ha confirmado en estudios posteriores<sup>253</sup>.

Justificación

II

La Aps es una enfermedad de características heterogéneas. La presencia de pacientes con formas clínicas diversas, que van desde la afectación axial exclusiva, a la afectación mixta y periférica, provoca la necesidad de crear patrones de Aps con fines clasificatorios y pronósticos. Han sido muchos los autores que han propuesto modelos de clasificación<sup>39,47-49</sup>. Sin embargo, todos los intentos han resultado infructuosos. La imbricación de los distintos subgrupos y la evolución de unos patrones en otros a lo largo de la enfermedad, son los principales obstáculos. La realización de este trabajo quiso conocer las dificultades de agrupación de los pacientes en subgrupos. Además, establecimos las peculiaridades de los enfermos que permanecían en el mismo patrón a lo largo de la evolución y las de aquellos que iban migrando de uno a otro, comparamos los resultados entre ambos grupos.

Por otro lado, la idea de situar a la Aps como un subgrupo de la AR se abandonó por las diferencias epidemiológicas y por el distinto pronóstico que al parecer presentaban estas enfermedades. Son muchos los estudios que han valorado la repercusión clínica, funcional y radiográfica de la AR. Esta abundancia contrasta con las escasas publicaciones que han estudiado la evolución de la Aps. Por esta carencia y dada la extensa experiencia acumulada durante más de 20 años en el Hospital General Universitario "Gregorio Marañón" decidimos realizar un estudio que valorara la repercusión funcional, clínica y radiográfica de un amplio grupo de pacientes con Aps. De esta manera, tratamos de averiguar el grado lesional de los pacientes con Aps en nuestro medio. Por otro lado, la posibilidad de una evolución de la enfermedad hacia formas incapacitantes nos justificó la búsqueda de factores predictivos en estos enfermos.

Publicaciones recientes han intentado agrupar a los pacientes con entesitis y/o dactilitis y psoriasis como un modelo independiente de

Aps<sup>291</sup>. Con esta referencia, valoramos la frecuencia de esta manifestación clínica en el inicio de la enfermedad. Analizando las características clínicas de este grupo de pacientes y comparándola con el resto pretendimos asumir o rebatir estas conclusiones en nuestra población.

Objetivos

III

1) OBJETIVO PRIMARIO:

Definir las formas evolutivas de la Aps.

2) OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- A) Describir las características clínicas, demográficas, epidemiológicas y radiográficas de un grupo de pacientes con Aps.
- B) Analizar la evolución de la Aps en relación a los primeros síntomas atribuibles a la enfermedad:
  - i) Buscar variables clínicas y biológicas en el comienzo de la enfermedad que actúen como valores predictores de mala evolución de la enfermedad.
  - ii) Comparar las características clínicas de los pacientes en relación a la presencia de entesitis y/o dactilitis como primera manifestación de la enfermedad.
  - iii) Comparar las características clínicas de los pacientes en relación a la presencia de onicopatía como primera manifestación de psoriasis.
  - iv) Analizar la influencia en la forma clínica de la Aps en relación a la primera manifestación, articular o dérmica, de la enfermedad.

Pacientes y Métodos

IV

Participaron en el presente estudio todos los pacientes diagnosticados de Aps, por los criterios de Wright y Moll <sup>18</sup>, que de forma consecutiva fueron vistos en las consultas externas del Servicio de Reumatología del HGUGM\* entre abril de 1978 y septiembre de 1999. La presencia de FR a títulos bajos no fue considerada como criterio de exclusión. Los pacientes con psoriasis que podían ser clasificados, según criterios, de AR, de osteoartritis, de Síndrome de Reiter y de artritis microcristalina, fueron excluidos. Los pacientes con nódulos reumatoides también fueron separados del estudio. Los pacientes que no habían tenido, al menos, tres revisiones completas también se excluyeron.

**Tabla 12.** Criterios de inclusión y exclusión.

<b><u>Criterios de inclusión</u></b>
Pacientes diagnosticados de Aps por criterios de Moll y Wright. <sup>18</sup>
Pacientes que tuvieron tres revisiones completas.
<b><u>Criterios de exclusión</u></b>
Pacientes con Psoriasis y clasificados según criterios de AR, osteoartritis, Síndrome de Reiter y de artritis microcristalina.
Pacientes con nódulos reumatoides

Los pacientes fueron entrevistados directamente aplicándole una hoja de recogida de datos. Los datos faltantes, junto con las determinaciones analíticas y estudios radiográficos, se recuperaron de la historia clínica del paciente.

La hoja de recogida de datos (Anexo) consta de los siguientes apartados:

\*El Hospital General Gregorio Marañón, es un centro público que pertenece a la red sanitaria de la Comunidad Autónoma de Madrid. Atiende aproximadamente 800000 usuarios de la zona este de Madrid.



**1. Datos epidemiológicos:** Edad en el momento de la revisión, edad en el momento de la aparición de la psoriasis, edad al comienzo de los primeros síntomas, articulares o dérmicos, atribuibles a la enfermedad. Tiempo de seguimiento por las consultas de reumatología y especialista que envió al paciente a la consulta.

**2. Datos clínicos:**

- Tipo de psoriasis, para ello consideramos los siguientes patrones: a) Psoriasis clásica. b) Psoriasis guttata. c) Psoriasis invertida. d) Psoriasis pustulosa. e) Psoriasis eritrodérmica. Consideramos psoriasis ungueal a depresiones puntiformes (más de 5 en cinco uñas o más), leuconiquia distal, líneas de Beau, onicólisis e hiperqueratosis subungueal, se excluyó micosis y traumatismos.

- Manifestaciones reumáticas: se valoraron al inicio de la enfermedad, al año, a los 5, a los 10 y a los 15 años.

A) Separamos a los pacientes en tres grupos:

i) Pacientes con espondilitis a los que presentaban al menos una de las siguientes premisas:

- Afección sacroiliaca como dolor y/o cambios radiográficos de las articulaciones sacroiliacas.

- Afección vertebral (columna cervical, dorsal o lumbar): Rigidez, dolor y/o limitación de la movilidad.

ii) Pacientes con artritis en articulaciones periféricas. Considerando artritis a la hipersensibilidad a la presión y/o movimiento, aumento de volumen y/o temperatura y limitación de la movilidad de las articulaciones. Según el número de articulaciones inflamadas llamamos:

- Oligoartritis a la afección de 4 o menos articulaciones (pequeñas articulaciones de manos y pies por separado).

- Poliartritis a la afección de 5 a más articulaciones.

- Establecimos como simetría a la afección de articulaciones idénticas en ambos lados del cuerpo.

En el recuento de las articulaciones también se utilizó el índice de Lansbury<sup>294</sup>.

En la exploración física se cuantificó el número de articulaciones con una disminución del rango de movimiento de 20°o más grados.

iii) Pacientes con formas mixtas a los que en la evolución de la enfermedad presentaban las características de los apartados anteriores.

B) Se recogieron los tratamientos pautados y el tiempo transcurrido desde el comienzo de la enfermedad hasta la toma del tratamiento.

C) Se clasificó a los pacientes atendiendo a la clasificación funcional de Steinbrocker<sup>287</sup>.

- Las pruebas analíticas también se valoraron al inicio, al año, a los 5 años, a los 10 años y a los 15 años. Incluimos como hematología al inicio, a aquella que se realizó en los primeros 4 meses del comienzo de los síntomas atribuibles a la enfermedad. Las pruebas analíticas fueron V.S.G, la P.C.R y la hemoglobina. La V.S.G se realizó por el método de Westergren.<sup>295</sup> La medición de los niveles séricos de P.C.R se realizó por nefelometría.

Determinamos el F.R, los A.N.A y el HLA-B27. El F.R se realizó por nefelometría automatizada obteniendo los resultados en unidades internacionales<sup>296</sup>. Los A.N.A se determinaron por inmunofluorescencia indirecta utilizando como sustrato las células Hep-2<sup>297</sup>. Para el HLA-B27 se usó la técnica de la microlinfocitotoxicidad.

- Se realizó estudio radiográfico al inicio, al año, a los 5 años, a los 10 años y a los 15 años. Las radiografías se evaluaron por el método modificado de Steinbrocker<sup>287</sup>. Este método asigna unos estadios de progresión radiográfica que se recogen en la tabla siguiente tabla.

**Tabla 13.** Clasificación modificada de Steinbrocker.

<b>0</b>	Normal.
<b>I</b>	Aumento de tejidos blandos y osteopenia.
<b>II</b>	Erosión.
<b>III</b>	Erosión y disminución del espacio articular.
<b>IV</b>	Destrucción articular.

La valoración de los criterios radiográficos en articulaciones sacroiliacas se realizó por los criterios de Nueva York <sup>298</sup>.

### **I) ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS:**

Valorando a los 5 años de evolución de la enfermedad criterios clínicos y radiográficos separamos a los pacientes en tres formas clínicas:

- A) Pacientes con forma leve de Aps, cuando se encontraban en un estadio I funcional y radiográfico.
- B) Pacientes con forma moderada, cuando se encontraban en un estadio II funcional o radiológico, o en un estadio funcional I más una de las siguientes condiciones:
  1. Utilización de al menos dos fármacos modificadores de la enfermedad, de forma sucesiva o combinada.
  2. Disminución del rango de movimiento de la menos 20° en más de una y en menos de 4 articulaciones.
  3. Estadio II de la clasificación modificada de Steinbrocker.
- C) Pacientes con forma agresiva, cuando se incluían en los estadios funcionales o radiológicos III o IV de Steinbrocker.

Evaluamos como factores pronóstico al inicio de la enfermedad, la edad de inicio de la Aps, la edad de inicio de la psoriasis, el número de articulaciones comprometidas al inicio de la enfermedad, el índice de Lansbury, el tiempo (meses) desde el inicio de la Aps hasta la primera

consulta en reumatología, tiempo (meses) desde el inicio de la Aps hasta la prescripción de FARAL, la VSG, la PCR, la hemoglobina y el HLA -B27.

## **II) ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE WRIGHT-MOLL.**

Los pacientes se clasificaron atendiendo a los criterios de Wright y Moll <sup>18</sup>. Se consideró forma clínica “de inicio” a la que presentaba el paciente al comienzo de la enfermedad, independientemente de coincidir con la primera visita al Servicio de Reumatología. Se consideraron “formas inclasificables” cuando compartían varios de los patrones (p.e: inicio simultáneo con oligoartritis y espondilitis) o eran oligoartritis o poliartritis que no cumplían los criterios de simetría de la clasificación de Wright y Moll <sup>18</sup>. Evaluamos las formas inclasificables al inicio de la enfermedad, al año, a los 5 años, a los 10 años y a los 15 años, atendiendo al motivo por el cual eran inclasificables y a la proporción con respecto a las formas clínicas que cumplían criterios de un solo subgrupo de la clasificación de Wright y Moll <sup>18</sup>.

Del mismo modo, estudiamos la evolución de los subgrupos de la clasificación de Wright y Moll al inicio, al año, a los 5 años, a los 10 años y a los 15 años, obteniendo los cambios más frecuentes entre los subgrupos y la proporción de pacientes que en relación al inicio de la enfermedad cambiaron de subgrupo a lo largo de la evolución.

## **III) ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON ENTESITIS O DACTILITIS COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN AL INICIO DE LA ENFERMEDAD.**

Distribuimos a los pacientes según la presencia de entesitis y/o dactilis al comienzo de la enfermedad. Analizamos las siguientes variables: edad al comienzo de los síntomas, tiempo transcurrido desde el comienzo de la entesitis y/o dactilitis hasta cumplir los criterios de clasificación de la enfermedad, localización de la entesitis. Comparamos con el resto de los pacientes las siguientes variables: Edad al comienzo

de la enfermedad, VSG, PCR y hemoglobina al inicio de la enfermedad, presencia del HLA-B27 y forma de inicio de la enfermedad.

#### **IV) COMPARACION DE MANIFESTACIONES ARTICULARES EN RELACIÓN A LA PRESENCIA DE PSORIASIS UNGUEAL AL COMIENZO DE LA ENFERMEDAD.**

Agrupamos a los pacientes en función de la presencia de onicopatía como primera manifestación de psoriasis. Confrontamos, respecto al grupo restante, las siguientes variables: edad al comienzo de los síntomas, antecedentes familiares de psoriasis, artritis de Ifd, VSG, PCR, hb al inicio de la enfermedad, presencia del HLA -B27 y sacroilitis radiográfica.

#### **V) COMPARACIÓN ENTRE LOS PACIENTES EN RELACIÓN A LA APARICIÓN DE LAS MANIFESTACIONES ARTICULARES Y/O DÉRMICAS.**

Clasificamos a los pacientes en tres grupos, conforme a la relación temporal entre las manifestaciones dérmicas o articulares. Así, se enumeraron a los pacientes que comenzaron las manifestaciones articulares antes que las dérmicas, los que comenzaron con psoriasis antes que con artritis y los que comenzaron de una manera sincrónica, es decir, con un diferencia entre las manifestaciones dérmicas y articulares de menos de un año. Confrontamos en los tres grupos las siguientes variables: edad al comienzo de los síntomas, tiempo transcurrido desde el comienzo de los primeros síntomas hasta ser visto en las consultas de reumatología, tiempo desde los primeros síntomas hasta la prescripción de un fármaco modificador de la enfermedad, antecedentes familiares de psoriasis, forma clínica de la enfermedad, VSG, PCR y hb al inicio de la enfermedad.

Separamos a los pacientes en los que la psoriasis precedió a la artritis en tres grupos en relación al tiempo transcurrido entre estas manifestaciones. Comparamos en estos grupos la forma clínica de Aps que presentaron en la evolución.

### **3) Diseño estadístico:**

La metodología estadística constaba de una parte descriptiva y de otra analítica. El estudio descriptivo se realizó utilizando como medidas de tendencia central: la media aritmética y a la mediana, y como medidas de dispersión a la desviación típica y los rangos. Para el análisis de los datos se ha realizado un análisis simple o bivariante empleando el test de Chi cuadrado para variables cualitativas y el test exacto de Fisher para variables cualitativas presentadas en tablas de dos por dos cuando la N era menor de veinte o algún valor teórico era menor de cinco. Para comparar las medias de variables cuantitativas entre grupos independientes se ha utilizado la prueba de la t de Student cuando los valores seguían una distribución normal o en caso contrario la prueba de U de Mann-Whitney. Para comparar medias de más de dos grupos independientes se utilizó el análisis de la varianza cuando los valores seguían una distribución normal en los distintos grupos, o en caso contrario la prueba de Kruskal-Wallis.

Los datos fueron analizados con un paquete estadístico SPSS.



## **I) ESTUDIO DE LA POBLACIÓN:**

### **A) Generalidades:**

Estudiamos 203 pacientes diagnosticados de Aps que cumplían los criterios de inclusión propuestos en la tabla 12. Cien mujeres (49,3%) y 103 hombres (50,7%). La procedencia de los pacientes fue la siguiente:

**Tabla14.**

<b>Procedencia</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>Atención primaria.</b>	110	54,2
<b>Dermatología.</b>	28	13,8
<b>C.O.T.</b>	24	11,8
<b>Urgencias.</b>	27	13,4
<b>Interconsulta.</b>	24	6,4

La edad de comienzo de los primeros síntomas atribuibles a la Aps fue de 41, 59 años +/-15,3 DE. La edad de comienzo de la psoriasis fue de 34,84 +/-16,39 DE.

El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 8,54 años +/-6,45 DE. El tiempo de evolución, desde la aparición de los primeros síntomas atribuibles a la enfermedad, hasta la primera visita al reumatólogo fue de 39,86 meses +/-12,44 DE. El tiempo medio de seguimiento por las consultas de reumatología fue de 4,55 años +/-3,98 DE.

De los 203 pacientes, 73 (36,0%) tenían antecedentes familiares de primer grado de psoriasis. Diez de los 203 pacientes (4,9 %) tenían antecedentes familiares de primer grado de Aps.

Diez de los pacientes (4,9%) presentaron FR positivo a títulos inferiores a 1/80. El 32,6% (62/190) de los pacientes presentaron positividad para el HLA-B27. Cuarenta de los 148 pacientes (32,4%) tuvieron ANA positivos a títulos superiores a 1/40. El patrón más frecuente fue el homogéneo (52,5%), el moteado apareció en 17



pacientes (42,5%) y el mixto en 2 (5%). Tres de los pacientes (1,5%) mostraron infección por virus C de la hepatitis. Los tipos de psoriasis que presentaron los pacientes se resumen en la tabla 15.

**Tabla 15.**

Tipo de psoriasis.	N° de pacientes	% de pacientes.
Vulgar.	<b>147</b>	<b>72,4</b>
Guttata.	<b>18</b>	<b>8,9</b>
Eritrodermia.	<b>6</b>	<b>3,0</b>
Pustular.	<b>11</b>	<b>5,4</b>
Invertida.	<b>5</b>	<b>2,5</b>
Ungueal.	<b>55</b>	<b>27,0*</b>

\* En la tabla se presentan los pacientes con psoriasis ungueal. De los 55 pacientes, solamente 16 padecieron una psoriasis de predominio ungueal, el resto presentaron además, otro tipo de psoriasis.

Cuarenta y seis pacientes (22,8%) presentaron otra enfermedad reumática añadida, las más frecuentes se relacionan en la tabla 16.

**Tabla 16.**

	N° pacientes.	%
Artrosis.	<b>19</b>	<b>9,4</b>
Fibromialgia.	<b>11</b>	<b>5,4</b>
Osteoporosis.	<b>3</b>	<b>1,5</b>
Amioidosis.	<b>3</b>	<b>1,5</b>
Artritis séptica.	<b>3</b>	<b>1,5</b>

**Tabla 17.** Resumen de los principales datos de la descripción general de la población.

Número de pacientes.		203	
Género( ? /?)		100/103	
Edad de comienzo de la Aps.		41,5+/-15,3	
Edad de comienzo de la psoriasis.		34,8+/-16,3	
Psoriasis antes que artritis.		103(49,5%)	
Artritis antes que psoriasis.		42(20,7%)	
Comienzo sincrónico.		58(29,5%)	
Enfermedades reumáticas asociadas		46(22,8%)	
Tipos de enfermedades reumáticas asociadas.		Artrosis.	19(9,4%)
		Fibromialgia.	11(5,4%)
		Osteoporosis.	3(1,5%)
Enfermedades no reumáticas asociadas		57(28,1%)	
Tipos de enfermedades no reumáticas asociadas.		Diabetes	9 (4,4%)
		Ins.mitral.	7 (3,4%)
		Uveitis	4(2,0%)
Antecedente familiares de psoriasis		73(36%)	
Antecedentes familiares de Aps.		10(4,9%)	
Inicio.	Articulación más frecuentemente afectadas.	m.c.f	32,9%
	Patrón más común.	Oli. Simétrica.	34,4%
Año.	Articulación más frecuentemente afectadas.	m.c.f	40,6%
	Patrón más común.	Oli. Simétrica.	30,5%
5Años	Articulación más frecuentemente afectadas.	m.c.f	47,6%
	Patrón más común.	inclasificable.	34,0%
10Años	Articulación más frecuentemente afectadas.	m.c.f	48,8%
	Patrón más común.	inclasificable.	40,5%
15Años	Articulación más frecuentemente afectadas.	m.c.f	50,3%
	Patrón más común.	inclasificable.	37,1%
Pacientes con entesitis y/o dactilitis al inicio.		28(13,7%)	
Escala funcional (estadio III/IV)		Al inicio.	9(4,5%)
		Al año.	10(4,9%)
		A los 5 años.	11(7,4%)
		A los 10 años.	9(11,6%)
		A los 15 años.	7(17,9%)
Pacientes con HLA-B27 positivo.		62/190(32%)	
Pacientes con FR positivo.		10(4,9%)	
Tiempo de evolución hasta la visita al reumatólogo(mes)		39,8+/-12,4	
Tiempo medio hasta la prescripción de un FARAL		60,1+/-58,3	
Tiempo medio de utilización del FARAL		37,4+/-31,5	
FARAL más utilizados.		Metotrexato	92(45,3%)
		Salas de oro.	24(11,8%)
		Salazopirina.	10(4,9%)
		Ciclosporina.	8(3,9%)

## **B) Repercusión funcional y radiográfica:**

La distribución de los pacientes estudiados en relación al tiempo de evolución de la enfermedad se recoge en la Tabla 18.

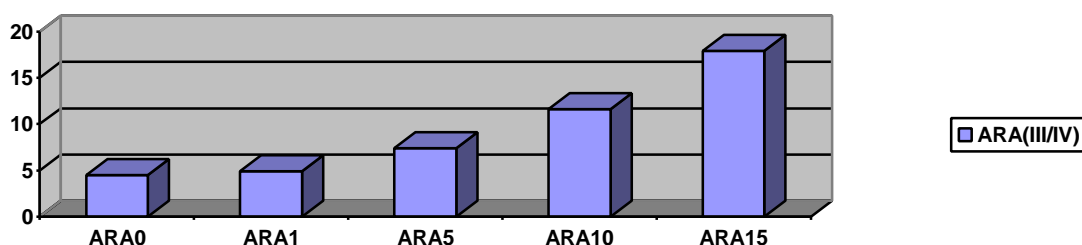
**Tabla 18.**

	Nº de pacientes	% de pacientes
Al inicio.	<b>203</b>	<b>100</b>
Un año.	<b>203</b>	<b>100</b>
5 años.	<b>141</b>	<b>69,4</b>
10 años.	<b>79</b>	<b>38,9</b>
15 años.	<b>35</b>	<b>17,2</b>

La repercusión funcional de los pacientes en relación al tiempo de evolución de la enfermedad se recogen en la tabla 19 (se citan solo los estadio III y IV de la clasificación funcional de Steinbrocker )

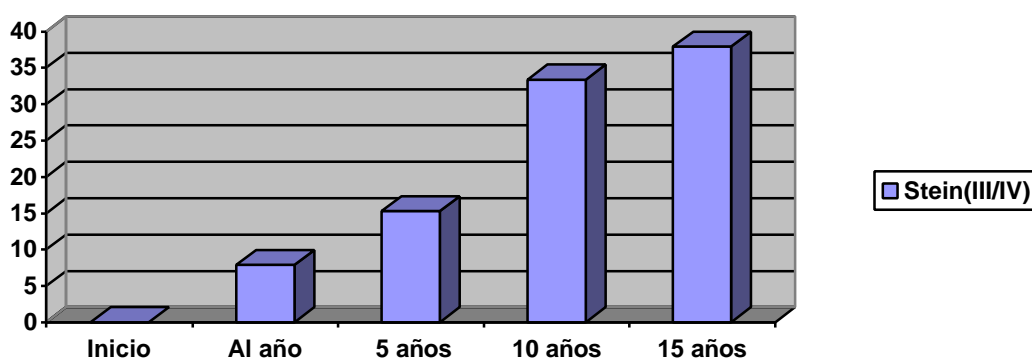
**Tabla19/Figura(B).**

E.funcional (III/IV)	Nº de pacientes.	% de pacientes.
Inicio.	<b>9</b>	<b>4,5</b>
Al año.	<b>10</b>	<b>4,9</b>
A los 5 años.	<b>11</b>	<b>7,4</b>
A los 10 años.	<b>9</b>	<b>11,6</b>
A los 15 años.	<b>7</b>	<b>17,9</b>



La distribución de los pacientes con alteraciones radiográficas en los estadios III/IV de Steinbrocker <sup>287</sup> en relación al tiempo de evolución se exponen en la **Tabla 20 y en la figura (C).**

Steinbroker (III/IV).	N° de pacientes.	% de pacientes.
Inicio.	0	0
Al año.	30	7,9
A los 5 años.	31	15,3
A los 10 años.	23	33,4
A los 15 años.	11	37,9



### **C) Tratamiento:**

De los 203 pacientes, 92 (45,3%) recibieron tratamiento con Metotrexate en algún momento de la evolución de la enfermedad, 24 (11,8%) sales de oro i.m, 10 (4,9%) salazopirina, 8 (3,9%) ciclosporina y 4 (1,9%) azatioprina. El tiempo medio desde el comienzo de los síntomas hasta la prescripción de un FARAL fue de 60,11 meses +/- 58,39 DE, el tiempo medio de utilización del FARAL fue de 37,46 meses +/- 31,53 DE.

### **II) FACTORES PRONÓSTICO A LOS 5 AÑOS DE EVOLUCIÓN.**

Ciento cuarenta y uno (68,9%) de los pacientes diagnosticados de Aps tenían al menos 5 años de evolución. La mediana de la edad de estos 141 pacientes era 52 años (21-76) y 72 (51%) eran mujeres. La mediana de inicio de la psoriasis era 35 años (2-69) y la de la artritis 40 años (16-70). En 48 casos (34%) había antecedentes familiares de psoriasis y 5 (3,5%) tenían algún pariente de primer grado diagnosticado de Aps. De los 141 pacientes, 78 (55,3%) estuvieron tratados en algún

momento de la enfermedad con metotrexato, 24 (17,0%) con sales de oro intramuscular, 10 (7,0%) con salazopirina y 8 (5,6%) con ciclosporina.

A los 5 años de evolución, 75 de los 141 pacientes (53,2%) tenían una Aps leve, 32 (22,7%) una Aps moderada y 34 (22,1%) una Aps agresiva. El análisis comparativo se muestra en la tabla 21.

**Tabla 21.**

	N:34		N:32		N:75		
	Aps agresiva		Aps moderada		Aps leve		
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	P<
VSG(mm/h).	51,8	37,6	33,5	33,3	16,2	12,5	0,009*
PCR(mg/dl).	31,5	41,1	4,6	10,0	1,9	4,7	0,07*
Hemoglobina(g/dl).	12,8	1,7	13,3	2,2	13,6	1,5	NS
Edad inicio de la Aps	47,0	13,9	42,2	15,9	38,1	13,3	0,007*
Edad inicio psoriasis	41,5	14,1	37,4	16,8	31,6	10,0	0,06*
Nº de articulaciones.	3,8	3,0	3,5	2,6	2,4	2,9	0,001*
Índice de Lansbury.	31,4	13,0	30,8	46,0	22,5	8,0	NS
TR.**	20,4	12,0	46,6	48,0	72,7	60,0	0,001*
TF.***	37,7	42,8	68,7	59,4	94,2	59,6	0,003*
HLA-B27 positivo.	21 de 34		12 de 19		8 de 20		NS

\*Diferencia entre los pacientes con Aps agresiva y Aps leve.

\*\* TR: meses desde el inicio de la Aps hasta la primera consulta en Reumatología.

\*\*\*TF: meses desde el inicio de la Aps hasta la prescripción de fármacos modificadores de la enfermedad.

### **III) ENTESITIS Y/O DACTILITIS COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE LA ENFERMEDAD.**

De los 203 pacientes con Aps, 28 (13,7%) presentaron entesitis o dactilitis (21 entesitis, 7 dactilitis y uno entesitis más dactilitis). Diecisiete eran hombres (60,7%). La edad de comienzo de la Aps fue de 37,7 años +/-DE 11,5. El tiempo de evolución desde el comienzo de la entesitis o la dactilitis hasta que cumplieron criterios de Aps fue de 6 meses (rango: 1-180). Las localizaciones más frecuentes fueron el tendón de aquiles

(81,1%) y la fascia plantar (72,7%). El 71,4% de los pacientes presentó a lo largo de la evolución un patrón de artritis periférica, el 14,3% un patrón axial y el 14,3% restante un patrón mixto axial y periférico.

Las diferencias respecto al grupo que no presentaron dactilitis y/o entesitis al comienzo de la enfermedad se muestran en la Tabla 22.

**Tabla 22.**

	N:28		N:175		
	Entesitis.		No entesitis.		P<
	media	DE	Media	DE	NS
Edad de comienzo.	42,13	15,71	37,76	11,56	NS
VSG(mm/h) inicio.	20,56	16,09	31,48	30,46	NS
PCR(mg/dl) inicio.	1,78	4,32	13,7	38,6	NS
Hemoglobina(g/dl) inicio.	14,26	1,09	13,52	1,6	NS
Afección axial inicio.	8 de 28		52 de 126		NS
HLA-B27 positivo.	10 de 28		52 de 162		NS

### III)EVOLUCIÓN DE LOS SUBGRUPOS DE LA CLASIFICACIÓN DE WRIGHT Y MOLL A LO LARGO DE LA ENFERMEDAD.

La distribución de los pacientes 203 pacientes, según la clasificación de Wright y Moll, <sup>18</sup> al comienzo de la enfermedad fue la siguiente (**Tabla 23**).

Forma de comienzo.	N	%
Poliarticular simétrica.	34	16,7
Oligoarticular asimétrica.	70	34,4
Espondilitis.	37	18,2
Artritis en interfalángicas distales.	19	9,3
Artritis mutilante.	0	
Formas inclasificables.	43	21,1

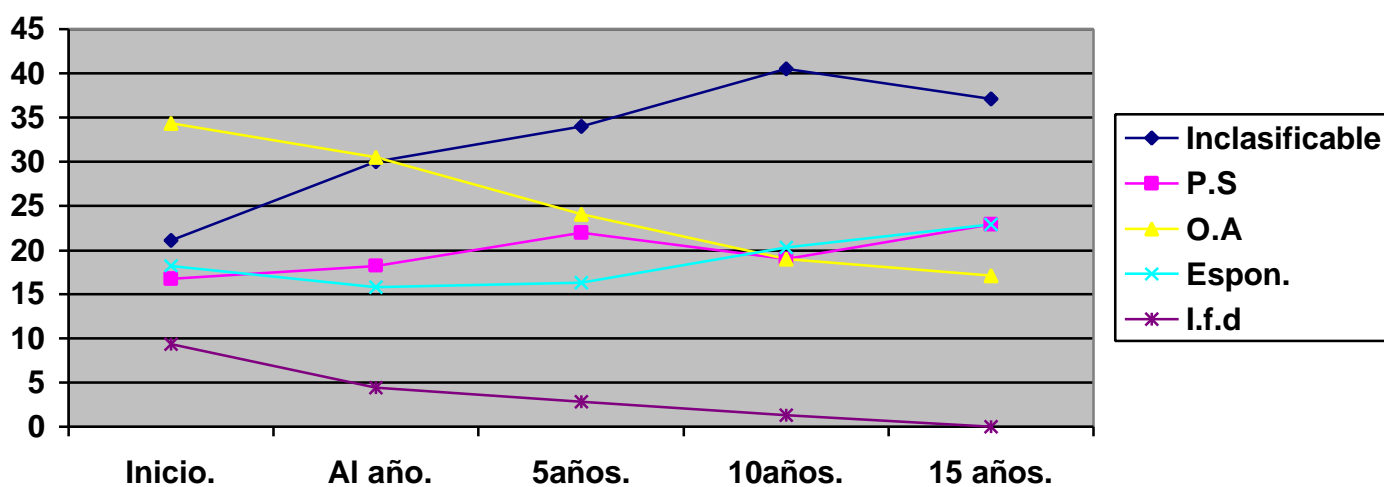
Las causas por las que se consideraron inclasificables fueron el comienzo simultáneo con oligoartritis y espondilitis en 16 (37,2%),

oligoartritis simétrica en 10 (23,2%), poliartritis y espondilitis en 8 (18,6%), inflamación de i.f.d y oligoartritis en 5 (11,6%), inflamación de i.f.d y poliartritis en 2 (4,6%) y espondilitis con inflamación de i.f.d y oligoartritis en otros 2 (4,6%).

La distribución de los pacientes, según la clasificación de Wright y Moll, al año, a los 5 años, a los 10 años y a los 15 años se presenta en la **tabla 24 y en la figuraD.**

	Al año.		5 años		10 años.		15 años.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Poliarticular simétrica.	38	18,2	31	22,0	15	19,0	8	22,9
Oligoarticular asimétrica	62	30,5	34	24,1	15	19,0	6	17,1
Espondilitis.	32	15,8	23	16,3	16	20,3	8	22,0
I.f.d.	9	4,4	4	2,8	1	1,3	0	0
Mutilante.	0	0	1	0,7	0	0	0	0
Inclasificable.	61	30	48	34	32	40,5	13	37,1

**Fig D:**



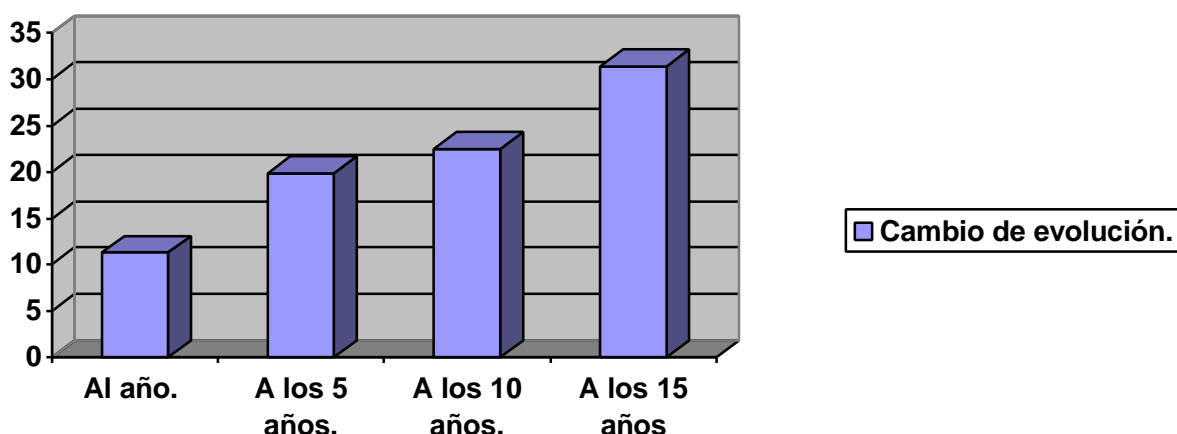
Al año de la enfermedad, 23(11,38%) de los pacientes cambiaron de patrón de la enfermedad. El cambio más frecuentemente observado fue el paso de una afección oligoarticular simétrica a una forma mixta axial y oligoarticular (26,0%). Respecto a la evolución sufrida por los pacientes con artritis exclusiva de i.f.d en el inicio, se observó que al año, ocho de los 19 pacientes(42,1%) evolucionaron a otros patrones. Cinco a una oligoartritis asimétrica y tres a una poliartritis simétrica.

En relación a los 5 años de evolución de la enfermedad 28 de los 141 pacientes(19,85%) habían sufrido un cambio de subgrupo en la clasificación de Wright y Moll. El cambio más frecuente (4 pacientes) fue la transición de la forma oligoarticular a una forma con afección raquídea y periférica. Cinco de los pacientes que comenzaron con síntomas axiales, como única manifestación de la enfermedad, presentaron a los 5 años una afección añadida (tres una oligoartritis, un paciente una poliartritis y el otro una artritis de i.f.d).

En relación a los 10 años, 18 pacientes (22,5%) presentaron un cambio en la clasificación de Wright y Moll. El cambio más frecuente (22,2%) fue desde la forma espondilítica hacia una forma poliarticular y raquídea.

Por último, solo 24 pacientes de los 35 que completaron 15 años de evolución de la enfermedad presentaron un mismo patrón que al inicio. El resto (31,4%) presentó cambios en la evolución. A destacar, que en tres de estos pacientes este cambio se produjo cuando llevaban más de 10 años con afección exclusiva de raquis. Dos de estos pacientes presentaron una poliartritis y el restante una artritis de i.f.d. Los cambios de evolución en relación al porcentaje de los pacientes al año, a los 5 años, a los 10 años y a los 15 años se presentan en la **figura (E)**.





### **V) PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD EN RELACIÓN A LA PRESENCIA DE ONICOPATÍA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE PSORIASIS.**

Cincuenta y cinco de los 203 pacientes con Aps presentaron una psoriasis ungueal (27,0%). En 16 pacientes (7,8%) la onicopatía fue la única manifestación de la psoriasis. Treinta y cinco pacientes (17,2%) presentaron psoriasis ungueal como primera manifestación de la psoriasis. El 51,4% de los pacientes eran hombres y el 48,6% mujeres. La onicopatía se acompañó a lo largo de la enfermedad de psoriasis vulgar en 15 pacientes (42,9%) y de psoriasis guttata en 4 (11,4%). La psoriasis se presentó antes que la artritis en 11 de los pacientes (31,4%). En 13 pacientes (37,1%) el comienzo de las manifestaciones dermatológicas y articulares fue sincrónico. En los restantes pacientes la artritis precedió a la psoriasis. Doce de los pacientes (34,4%) tenían antecedentes familiares de psoriasis. Las comparaciones con respecto a los restantes pacientes que no comenzaron con onicopatía se muestran en la tabla 25.

**Tabla 25.**

	N:35		N:168		
	Onicopatía		No onicopatía.		
	Media	DE	Media	DE	P<
Edad de comienzo.	41,40	13,70	41,63	15,65	N.S
VSG(mm/h)inicio.	39,91	40,82	27,86	25,90	N.S
PCR(mg/dl)inicio.	18,00	34,22	10,28	36,21	N.S
Hb(g/dl)inicio.	13,56	1,69	13,64	1,62	N.S
Afección i.f.d.	13 de 35		24 de 168		0,003
HLA-B27.	12 de 35		50 de 155		N.S
Sacroilitis (Rx)	8 de 26		52 de 116		N.S
Antece. Fam.	12 de 35		61 de 168		N.S

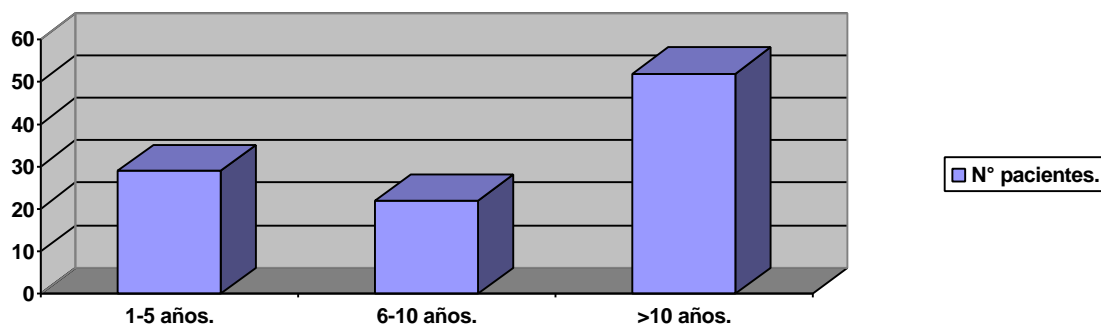
**VI) COMPARACIÓN DE LOS PACIENTES EN RELACIÓN A LA PRESENCIA INICIAL DE LAS MANIFESTACIONES DÉRMICAS O ARTICULARES.**

- En 103 pacientes (49,8%) la psoriasis precedió a las manifestaciones articulares. Cincuenta y tres (51,5%) eran mujeres y 50 hombres (48,5%). La diferencia de tiempo entre ambas manifestaciones se muestra en la tabla 26 y la figura (F).

**Tabla 26.**

	Nº pacientes.	% de pacientes.
1-5 años.	29	28,2
6-10 años.	22	21,4
>10 años.	52	50,6

**Figura F.**



El tipo de psoriasis de estos pacientes fue el siguiente:

**Tabla 27.**

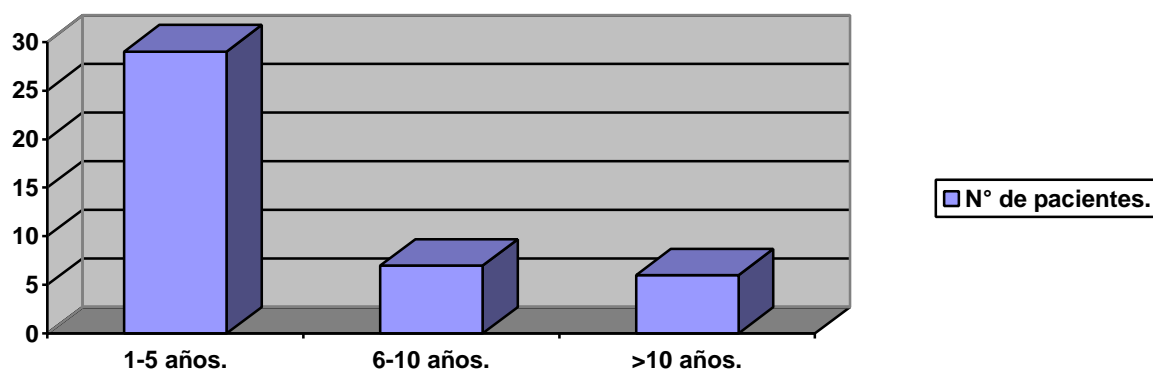
Tipo de psoriasis.	N° de pacientes.	% de pacientes.
Vulgar.	<b>78</b>	<b>75,7</b>
Guttata.	<b>13</b>	<b>12,6</b>
Eritrodermia.	<b>4</b>	<b>3,9</b>
Pustular.	<b>4</b>	<b>3,9</b>
Ungueal.	<b>4</b>	<b>3,9</b>

- En 42 pacientes (20,7%) las manifestaciones articulares precedieron a las psoriásicas. Veintidos pacientes eran hombres (52,4%) y veinte eran mujeres (47,6%). La diferencia de tiempo media entre ambas manifestaciones se muestra en la tabla 29 y la figura(G).

**Tabla 28.**

	N° pacientes.	% de pacientes.
1-5 años.	<b>29</b>	<b>69,0</b>
6-10 años.	<b>7</b>	<b>16,7</b>
>10 años	<b>6</b>	<b>14,3</b>

**Figura G.**



La distribución del tipo de lesión se muestra en la **tabla 29**.

Tipo de psoriasis.	N° de pacientes.	% de pacientes.
Vulgar.	<b>78</b>	<b>75,7</b>
Guttata.	<b>13</b>	<b>12,6</b>
Eritrodermia.	<b>4</b>	<b>3,9</b>
Pustular.	<b>4</b>	<b>3,9</b>
Ungueal.	<b>4</b>	<b>3,9</b>

- En 58 pacientes (29,5%) el comienzo de las manifestaciones dérmicas y articulares fue sincrónico. Treinta y uno de estos pacientes fueron hombres (53,4%) y veintisiete mujeres (46,6%). La distribución del tipo de lesiones se muestra en la **tabla 30**.

Tipo de psoriasis.	N° de pacientes.	% de pacientes.
Vulgar.	<b>36</b>	<b>62,1</b>
Guttata.	<b>4</b>	<b>6,9</b>
Invertida.	<b>4</b>	<b>6,9</b>
Eritrodermia.	<b>2</b>	<b>3,4</b>
Pustular.	<b>6</b>	<b>10,3</b>
Ungueal.	<b>6</b>	<b>10,3</b>

Las diferencias entre el modo de aparición de la enfermedad y las características epidemiológicas y clínicas se muestran en la tabla 31.

**Tabla 31.**

	N:103		N:42		N:58		
	Pso antes Art.		Art antes Pso.		Sincrónico.		P<
	Media.	DE.	Media.	DE.	Media.	DE.	N.S
Edad aparición Aps.	41,3	15,9	42,5	14,6	41,3	14,8	N.S
T.R.*	34,2	48,3	55,5	53,1	54,8	67,4	0,04?
T.T.F**	55,5	53,1	73,3	67,2	59,7	61,9	N.S
V.S.G (mm/h) inicio.	27,3	25,9	22,9	16,8	38,3	37,5	N.S
P.C.R(mg/dl) inicio.	5,8	14,9	0,9	2,7	27,3	58,2	N.S
Hb(g/dl) inicio.	13,8	1,4	13,6	1,8	13,2	1,7	N.S
Ante. Fam psoriasis.	48 de 103.		10 de 42.		18 de 58.		0,01?
Afección Axial.	10 de 103.		6 de 42.		7 de 58.		N.S
Afección periférica.	76 de 103.		21 de 42.		39 de 58.		0,01?
Afección mixta.	17 de 103.		15 de 42.		12 de 58.		0,04?

\*\* TR: meses desde el inicio de la Aps hasta la primera consulta en Reumatología.

\*\*\*TF: meses desde el inicio de la Aps hasta la prescripción de fármacos.

? Diferencias entre los pacientes en que la psoriasis precede a la artritis y los que la artritis es la primera manifestación de enfermedad.

Analizando solo los pacientes en los que la psoriasis precedió a las manifestaciones dérmicas en relación al tiempo transcurrido entre la psoriasis y la artritis, se obtiene la siguiente tabla 32.

**Tabla 32.**

	1-5 años.	6-10 años.	>10 años.	
	N:29	N:22	N:52	P<
Axial.	9 de 29	2 de 22.	3 de 52.	0,006?
Mixto.	7 de 29.	6 de 22.	6 de 52.	N.S
Periférico.	13 de 29.	14 de 22.	43 de 52.	0,001?

? Diferencia entre los pacientes en los que la presentación de la psoriasis y la artritis fue menos de 5 años y entre los pacientes en los que ambas manifestaciones se presentaron con una diferencia de al menos 10 años.

Discusión

V

Con la finalidad de simplificar la discusión la separaremos en varios puntos relacionados con cada uno de los objetivos:

## **I) DESCRIPCIÓN GENERAL.**

A partir de la definición de la enfermedad, no son demasiados los trabajos en la literatura que aporten grandes series de pacientes<sup>47-49</sup>. Sin embargo, varios son los rasgos epidemiológicos que podemos rescatar de estos estudios, con objeto de definir a la Aps como enfermedad diferente dentro de las espondiloartropatías.

Una de estas características, es la edad de comienzo de la enfermedad. Así es, se conoce que la espondilitis anquilosante suele iniciarse en la tercera década de la vida con un pico máximo alrededor de los 25 años. Se considera excepcional un comienzo de los síntomas por encima de los 40 años. En el caso de la Aps, la totalidad de los estudios estiman que la edad de comienzo se sitúa en torno a la cuarta década de la vida<sup>47-49</sup>, no resultando insólito encontrar pacientes que comienzan con síntomas con una edad cercana a los cincuenta. La explicación de esta diferencia parece relacionarse con una menor repercusión clínica de las manifestaciones de la Aps. En efecto, varios son los estudios que han demostrado la falta de correlación entre los síntomas (dolor raquídeo, rigidez...) o signos (disminución de la movilidad) y la progresión radiográfica<sup>255,256</sup>. Esta disociación provocaría un retraso a la hora de establecer el verdadero comienzo de aparición de la enfermedad.

En nuestro estudio, el comienzo de la enfermedad fue a los 41 años de edad ( 42, 5 en los hombres y 40, 6 en las mujeres) estos datos se sitúan en el intervalo alto de los encontrados en las demás series. Estas oscilaciones varían entre los 31 años encontrados en un grupo de pacientes italianos<sup>53</sup> y los 40 años de media obtenidos en pacientes españoles<sup>49,258</sup>. Como dato extremo, tenemos que la edad media más elevada al diagnóstico fue la obtenida en pacientes finlandeses<sup>43</sup>. Este

estudio cifra la edad de diagnóstico de la enfermedad en torno a los 46 años, con una edad de comienzo de los primeros síntomas a los 44 años. A pesar de estos resultados no parece que esta dispersión este relacionada con factores geográficos o étnicos. Así, la edad de comienzo de la enfermedad coincide en estudios realizados con pacientes malayos<sup>54</sup> con los realizados en pacientes italianos<sup>53</sup>.

Sin embargo, la heterogeneidad de los patrones articulares de la Aps provoca que cada forma clínica pueda tener una edad de comienzo determinado. En nuestro caso, la edad de comienzo de la enfermedad osciló entre los pacientes que presentaron una forma axial sin manifestaciones periféricas que comenzaron con síntomas a los 33,2 años de edad y los que presentaron artritis de ifd que lo hicieron a los 49,0 años de edad ( $p < 0,01$ ). En este aspecto, hay que hacer referencia a varios estudios, en los cuales los resultados son bastante dispares. Así, Gladman<sup>48</sup> en su serie de 220 pacientes encontró que los pacientes con una forma oligoarticular fueron los que presentaron la enfermedad a una edad más temprana (34 años), mientras que los que tenían una afección raquídea exclusiva empezaron la enfermedad más tardíamente (44 años). Estos resultados se correlacionan con la idea de que la forma espondilítica de la Aps cursaría de forma silente.

Nuestros resultados coinciden con los previamente publicados por Kammer<sup>47</sup>. El autor encontró un comienzo temprano en los pacientes con espondilitis psoriásica (33 años) mientras que los pacientes que solo presentaron oligoartritis fueron los que padecieron la enfermedad más tardíamente (45 años).

También Jones<sup>259</sup> encontró que los pacientes con manifestaciones axiales presentaron una edad de comienzo más precoz que los pacientes con artritis periférica. Sorprende sin embargo, que en ambos grupos de pacientes la enfermedad apareció de forma tardía. Así, la media de edad de comienzo de la forma axial fue 41 años, mientras que los pacientes con poliartritis comenzaron con la enfermedad a los 50 años.



Entre unos estudios y otros se encuentra el trabajo de Torre-Alonso<sup>49</sup>. En éste, los pacientes que desarrollaron una forma mutilante fueron los que comenzaron más tempranamente. Sin embargo, en este magnífico trabajo de investigación, no hay referencia del patrón de inicio de estos pacientes que desarrollaron la artritis mutilante. Los pacientes con poliartritis fueron los que desarrollaron la enfermedad más tarde (46 años). La forma axial (exclusiva o acompañada de artritis periférica) comenzó a los 36 años.

El género de los pacientes ha sido otro de los aspectos diferenciales en los que se ha sustentado la separación de la Aps de otras espondiloartropatías. A diferencia del predominio masculino de los pacientes con espondilitis y del femenino de los pacientes con AR, en la Aps no se ha encontrado una preponderancia en el género de los pacientes. En los 203 pacientes de nuestro estudio la distribución fue equitativa. Así, 103 fueron hombres y 100 mujeres. Esto coincide con los trabajos anteriores, donde tampoco se ha encontrado un claro predominio en cuanto al género de los pacientes<sup>47-49</sup>. Sin embargo, al igual de lo que ocurría en la edad, es necesario separar la distribución por sexos en cada uno de las formas de comienzo de la enfermedad. En los trabajos previos se ha encontrado una evidente relación entre el género de los pacientes y los subgrupos de Aps. Así, desde la descripción de Wright<sup>18</sup>, en la mayoría de los trabajos posteriores<sup>46-50</sup> se han encontrado un predominio femenino en las formas poliarticulares. En otros estudios, esa preponderancia se ha asociado más al carácter simétrico de la afección articular que al número de articulaciones dañadas<sup>260</sup>. También, se ha publicado que la sinovitis de pequeñas articulaciones de miembros superiores es más frecuente en mujeres que en hombres, independientemente del número de articulaciones afectas o de la simetría<sup>259</sup>. En nuestro trabajo, coincidimos con los estudios anteriormente citados. Así, encontramos que el subgrupo poliarticular simétrico era el doble más frecuente en mujeres que en hombres (22,0%

vs 11,6%  $p < 0,05$ ). No establecimos diferencias en torno a la simetría o la localización de las articulaciones afectas.

Se ha encontrado que, al igual que en la espondilitis anquilosante, en la forma axial de la Aps también existe un claro predominio masculino. Sin embargo, debemos concretar este aspecto. En los trabajos donde se han estudiado las manifestaciones axiales exclusivas ha habido una evidente superioridad del género masculino. Jones<sup>260</sup> encontró en su estudio que de 10 pacientes con espondilitis psoriásica, nueve eran hombres ( $p < 0,01$ ). Cuando al patrón axial se añade afección de las articulaciones periféricas los resultados no son tan llamativos. Gladman<sup>48</sup> en 220 pacientes incluyó 5 con espondilitis, todos fueron hombres. Sin embargo, cuando a la espondilitis se acompañaba de otras manifestaciones (artritis de ifd, oligoartritis o poliartritis) apenas hubo una predominancia de género. Incluso hubo tantos pacientes femeninos como masculinos en las formas axiales y poliarticulares. Estos resultados han sido respaldados por Scarpa<sup>142</sup>. En su estudio, de los 72 pacientes con espondilitis el 62,5% eran hombres. Esta proporción baja al 55% cuando se consideran formas “mixtas” de espondilitis y artritis. A destacar, que en la afección de raquis y de i.f.d hubo el doble de mujeres que de hombres (8 vs 4).

Torre-Alonso<sup>49</sup> confirmó que la espondilitis psoriásica era más frecuente en hombres que en mujeres. Sin embargo, no reflejó esta diferencia entre formas “puras” o “mixtas”.

En nuestro estudio, no encontramos diferencia entre el género de los pacientes en la forma espondilítica (18,4% vs 18%). Tampoco hallamos una desigualdad entre el género de las formas “mixtas”.

En este trabajo, 73 de los 203 pacientes (36,0%) presentaron antecedentes de psoriasis en familiares de primer grado. Esta proporción supera a la encontrada por Wright<sup>131</sup> y a la hallada por Kammer<sup>47</sup>. Los antecedentes familiares de Aps en nuestros pacientes fueron del 10,2%. También estos datos son superiores a los encontrados por estos estudios

(3,3% en la serie de Wright y 4,4% en el trabajo de Kammer). En otros estudios, la media conjunta de antecedentes familiares de psoriasis y Aps se situó en torno al 30-40%<sup>49,259</sup>.

La distribución de los tipos de psoriasis en los pacientes con Aps coincide en términos generales con la encontrada en la población general<sup>261</sup>. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes (72,4%) presentan psoriasis vulgar. Estos datos coinciden con los obtenidos en los anteriores estudios<sup>47-49,259</sup>. Mención especial merece la afección ungueal. Se conoce que la onicopatía se presenta en un número mayor, en pacientes con Aps que en pacientes con psoriasis<sup>259,262,263</sup>. De tal forma que la onicopatía pudiera ser la única manifestación clínica que pudiera identificar pacientes con psoriasis que en un futuro podrían desarrollar Aps<sup>146</sup>. En la mayoría de los estudios anteriores, la frecuencia de onicopatía se establece por encima del 50% de los pacientes con Aps<sup>47-49,259</sup> encontrándose trabajos en los que llega a superar el 90% de los pacientes<sup>264</sup>. En nuestro estudio, obtuvimos una presencia de onicopatía mucho menor que en estos trabajos. Así, el 27% de los pacientes la presentaron en algún momento de la enfermedad. Solo 16 de estos pacientes la padecieron como única manifestación de la enfermedad. La trascendencia clínica de la presencia de alteraciones ungueales la discutiremos en el apartado correspondiente. Así mismo, la relación entre la gravedad de la psoriasis y la Aps se comentará en el apartado de factores pronósticos.

Las manifestaciones extra-articulares son frecuentes en los pacientes con Aps. Las más habituales son las oculares<sup>265</sup>. Lambert<sup>189</sup> y colaboradores en un estudio de 112 pacientes con Aps encontró que el 31% tuvo alteraciones oculares. En los trabajos posteriores la incidencia no ha superado el 10%<sup>47-49,54,259</sup>. Las más encontradas fueron la conjuntivitis y la iritis. La presencia de éstas no está relacionada con la etnia ni con la distribución geográfica de los pacientes<sup>54</sup>, aunque si parece estar correlacionada con las formas de Aps<sup>189</sup>. Efectivamente, se

ha encontrado mayor número de pacientes con iritis en pacientes afectos de espondilitis (con o sin sacroilitis). Así mismo, también parece haber asociación con la presencia del HLA-B27<sup>266</sup>.

En nuestra serie de pacientes, cuatro (1,9%) presentaron conjuntivitis y otros cuatro uveitis anterior aguda. Tres de estos pacientes desarrollaron una forma axial. En todos ellos el HLA - B27 estuvo presente.

Los procesos cardiovasculares son otras de las manifestaciones extraarticulares que con relativa frecuencia pueden aparecer en las espondiloartropatías<sup>267</sup>. Las más frecuentes son la insuficiencia aórtica y los trastornos de conducción auriculoventricular. Aunque, en la Aps no hay demasiada constancia de estas afecciones, en estudios precedentes la insuficiencia Aórtica también ha sido muy documentada<sup>190</sup>. En todos los casos descritos la Insuficiencia Aórtica se ha hallado en pacientes con un largo tiempo de evolución de la enfermedad, con una gran afección del esqueleto axial y con HLA-B27 positivo. El 3,4% de nuestros pacientes presentaron una complicación cardiovascular, todos ellos tuvieron una insuficiencia mitral. El hecho de no excluir a los pacientes que tuvieran factores de riesgo causantes de esta cardiopatía hace que no podamos establecer relaciones directas entre la presencia de la lesión mitral y la Aps. No encontramos pacientes con Insuficiencia Aórtica o trastornos del ritmo.

A pesar de ser las enfermedades reumáticas la causa más frecuente de amiloidosis secundaria, pocas son las referencias encontradas en la literatura en que aparezcan como complicación de la Aps<sup>268,269</sup>. En estos trabajos, la prevalencia se estimó en torno al 5% de los pacientes con Aps. En ellos se realizó biopsia de la grasa abdominal sistemática y periódica a enfermos con actividad inflamatoria persistente. Sin embargo, la prevalencia real de la amiloidosis en la Aps sigue siendo desconocida. Debido a las escasas referencias encontradas, pocas conclusiones podemos sacar a cerca de las características de los

pacientes con amiloidosis. En el trabajo de González -Álvaro <sup>268</sup> ,de 67 pacientes con Aps, dos (2,9%) desarrollaron amiloidosis. En ambos, el tiempo de evolución de la enfermedad fue superior a los 10 años. Los dos presentaron una forma poliarticular con FR negativo. Uno de ellos además tuvo afección axial. En otros trabajos <sup>195,270</sup> , la amiloidosis se presentó por encima de los 60 años de edad. En nuestra serie de los 203 pacientes estudiados, solo 3 (1,4%) presentaron características clínicas o biológicas compatibles con amiloidosis. Dos de los pacientes tuvieron una forma poliarticular simétrica seronegativa, el otro una forma axial y periférica. Los tres pacientes en el momento del diagnóstico de amiloidosis tenían un grado funcional de Steinbrocker de III o superior. En nuestro estudio, los pacientes también tuvieron un tiempo de evolución de la Aps superior a los 7 años. De todas formas, es complicado conocer la verdadera prevalencia de la Amiloidosis en nuestra población puesto que solo se realizó biopsia de grasa abdominal a aquellos pacientes que presentaron una proteinuria persistente de causa desconocida. Podemos asumir, que en nuestra serie la frecuencia de amiloidosis puede estar infravalorada.

La fibromialgia fue otra de las enfermedades reumáticas que aparecieron en nuestros pacientes con Aps. Así, once de los 203 pacientes (5,4%) cumplieron criterios de fibromialgia <sup>271</sup> . Estos resultados son inferiores a los mostrados por Gladman <sup>272</sup> . En su trabajo realizado para validar el cuestionario de salud SF -36 encontró que el 12,5 % de los pacientes con Aps tenían fibromialgia. Un mayor porcentaje obtuvo Buskila y colaboradores <sup>273</sup> . El autor en una población de 51 pacientes con Aps encontró que un 30% de ellos que cumplían criterios de fibromialgia. Esta proporción fue bastante inferior a la encontrada en pacientes con AR.

En cuanto a las pruebas de laboratorio es importante destacar el factor reumatoide. Diez de los 203 pacientes(4,9%) presentaron un factor reumatoide positivo en títulos inferiores a 1/80. De estos pacientes, solo

tres tuvieron una poliartritis simétrica. Las características radiográficas y la presencia de entesitis nos hicieron diagnosticar a estos pacientes de Aps en lugar de hacerlo de AR. En los estudios precedentes<sup>46-49,54</sup>, la positividad para el factor reumatoide osciló entre el 1 y el 16% de los pacientes con Aps.

A pesar, que en la descripción original de Wright<sup>39</sup>, se excluían a los pacientes con la FR positivo, el hecho de que esté presente aproximadamente en un 10% de la población sana<sup>274</sup> y en un tanto por ciento similar en pacientes con psoriasis<sup>146</sup> ocasionó la readaptación del concepto de Aps. Así, en la actualidad, definimos Aps como artritis asociada con psoriasis con FR frecuentemente negativo. Por tanto, la positividad del FR no excluye el diagnóstico de Aps, sin embargo, se considera que la presencia de éste a títulos elevados estaría más a favor de la coincidencia de AR y psoriasis. Naturalmente, se debe entrar en la valoración personal de cada paciente. Así, Gladman<sup>48</sup> encontró un 9% de los pacientes con FR positivo, en dos de los ellos a un título superior a 1/160. Los pacientes se incluyeron en el estudio puesto que presentaron una forma espondilítica y una artritis mutilante. En la mayoría de los estudios no se correlaciona la positividad del factor reumatoide con las formas clínicas de la enfermedad. Así, de los trabajos realizados con un número importante de pacientes, solo Kammer<sup>47</sup> relaciona el FR con los subgrupos de Aps. El autor encuentra que cuatro de los diez pacientes con FR positivo tienen una forma oligoarticular asimétrica, los restantes una poliartritis simétrica. En estos casos, el autor establece la dificultad de diagnosticar a los pacientes de Aps o de AR con psoriasis. En nuestra serie encontramos tres pacientes (1,4%) con poliartritis simétrica y FR positivo. Las características radiográficas más propias de Aps que de AR, así como la presencia de entesitis en uno de los pacientes no hizo catalogarlos de Aps. Sin embargo, en estos pacientes no se puede descartar una AR. En todo caso, coincidiendo con

las conclusiones del trabajo de Kammer, la proporción de estos pacientes es mínima.

Un 32,4 % de los pacientes presentaron anticuepos antinucleares positivos a un título superior a 1/40. Ninguno de estos pacientes cumplieron criterios de LES<sup>275</sup>. La presencia de los ANA en otros trabajos se sitúa en torno al 5-10%<sup>48,49,54</sup>. No se puede realizar comparaciones puesto que en la mayoría de estos estudios establecieron un título superior a 1/160 para considerarlos positivos. En todo caso, la presencia de ANA en pacientes con Aps no parece ser superior a la encontrada en pacientes con psoriasis<sup>146</sup>. Se ha descrito que la presencia de ANA esta relacionada con las formas poliarticulares<sup>205</sup>. En nuestro estudio no hemos encontrado correspondencia con ningún subgrupo. Cuatro de los pacientes(2,7%) presentaron anticuerpos anti-Ro positivo. Aunque está descrito la presencia de estos anticuerpos en pacientes con psoriasis<sup>276,277</sup> y con Aps<sup>278</sup>, en ambos casos los pacientes presentaron un solapamiento con LES. A la hora de realizarse el estudio, ninguno de nuestros pacientes cumplieron criterios de LES<sup>275</sup>.

Encontramos tres pacientes(1,5%) infectados por el virus C de la hepatitis. Nuestros datos muestran una proporción inferior a la encontrada en otros trabajos, en los cuales el número de pacientes con Aps infectados con el virus es significativamente superior al encontrado en la población sin Aps<sup>66</sup>.

La Aps es la enfermedad, dentro del grupo de las espondiloartropatías, donde el HLA-B27 se encuentra con menos frecuencia. En nuestro estudio, el 32,4% de los pacientes presentó HLA-B27 positivo. Estos datos concuerdan con los descritos por Collantes y colaboradores<sup>279</sup> que encontraron un 25,5% de pacientes con HLA-B27 positivo. Estos resultados también se relacionan con los obtenidos, en poblaciones españolas, por Ros Expósito<sup>260</sup> y López-Larrea<sup>148</sup> que situaron en torno al 20-30% los pacientes con Aps y HLA-B27 positivo. En otros estudios, la prevalencia alcanzó hasta el 50% de los

pacientes<sup>280,281</sup>. A pesar de la menor presencia de este antígeno de histocompatibilidad en comparación a otras espondiloartropatías, se ha observado que el HLA-B27 se encuentra más frecuentemente en pacientes con Aps que en pacientes con psoriasis<sup>146</sup>.

La baja frecuencia del HLA-B27 en los pacientes con Aps ha hecho que éste haya sido utilizado en un doble aspecto. Por un lado para identificar subgrupos de Aps, por otro lado como marcador de mala evolución de la enfermedad. Este último punto será desarrollado con más profundidad en el apartado de factores pronóstico.

En un principio se intentó correlacionar la relación de los antígenos HLA con la heterogeneidad de la enfermedad. Así, se analizaron los alelos relacionándolos a los subgrupos clínicos de Aps. Sin embargo, ninguno de los resultados han sido del todo concluyentes. Las asociaciones más frecuentes han sido del HLA-B17 con las formas espondilíticas y oligoarticulares<sup>148,181</sup>. Este alelo también se ha relacionado, en otros estudios, con el subgrupo poliarticular<sup>174</sup>. De la misma manera, no se ha encontrado demasiada concordancia entre la asociación de los antígenos HLA-B38 y HLA-B39 y las diferentes formas clínicas.

Arnett y colaboradores<sup>149</sup> encontraron una mayor frecuencia del HLA-B38 en pacientes con una afectación axial y periférica que en los pacientes que presentaron una forma periférica exclusiva. Esta relación ya había sido confirmada por Roux<sup>139</sup>. Sin embargo, en contraposición a estos resultados, estudios posteriores han encontrado un incremento significativo del HLA-B38 y del HLA-B39 en pacientes con formas poliarticulares<sup>133,134</sup>. También se han hallado relación entre algunos antígenos de histocompatibilidad de clase II y la Aps. El que se asocia de forma más frecuente es el HLA-DR4. Son varios los trabajos que relacionan este antígeno con las formas poliarticulares<sup>133,154</sup>. Gladman<sup>133</sup> encontró que un 61% de los pacientes con poliartritis simétrica presentaba este antígeno. Sin embargo, la presencia de FR en dos



pacientes nos puede hacer pensar que ambos se trataran de AR, dado que en esta enfermedad también se ha visto un incremento del HLA-DR4.

La mayor correspondencia encontrada entre los antígenos de histocompatibilidad y las formas clínicas de Aps ha sido la relación entre el HLA-B27 y las manifestaciones pelvi-raquídeas<sup>134,141,146,154</sup>. Esta asociación se ha correlacionado con la presencia de sidosmofitos<sup>256</sup>, pero sobre todo con la sacroilitis radiográfica<sup>49,144,256,282</sup>. En nuestro trabajo, encontramos diferencias significativas entre el grupo formado por pacientes con artritis periférica y los pacientes con afectación axial exclusiva ( $p < 0,001$ ). También se apreció un incremento (sin significación estadística) entre los pacientes con una forma "mixta" y aquellos con forma axial. Estos resultados concuerdan con los que soportan la hipótesis que considera a la espondilitis en pacientes con psoriasis como dos diferentes formas de enfermedad<sup>142,143</sup>. Una, asociada al HLA-B27, sin artritis en articulaciones periféricas que se puede considerar como la coincidencia de dos enfermedades, la espondilitis y la psoriasis. En otro extremo, la presencia de formas "mixtas", con una baja asociación al HLA-B27 la incluiríamos como un subgrupo de Aps. Sin embargo, la menor frecuencia del HLA-B27 y las diferentes características radiológicas encontrada en los pacientes con afección axial exclusiva en relación a los pacientes con espondilitis ponen en duda esta hipótesis.

En nuestro trabajo, encontramos una mayor presencia del HLA-B27 en pacientes con sacroilitis radiográfica con respecto a aquellos que no presentaban alteraciones en la radiografía (45,7% vs 30,1% . N.S). Si exceptuamos el trabajo de Marsal<sup>282</sup>, este es el porcentaje más bajo publicado en la literatura. La frecuencia de la presentación del HLA -B27 en la población madrileña sana podría explicar este resultado. Sin embargo, este dato lo desconocemos. Por otro lado, apenas encontramos diferencias entre la presencia de HLA-B27 y la simetría de

la sacroilitis(50% vs 40%), a diferencia de lo publicado en trabajos anteriores<sup>49</sup>.

## **II)FACTORES PRONÓSTICOS EN APS.**

El reconocimiento de la Aps como entidad diferente de la AR se realizó en base a una serie de características. Efectivamente, la afectación de las ifd y la menor presencia de FR fueron las bases diferenciadoras entre ambas enfermedades. A éstas, posteriormente se les añadió el mejor pronóstico de la Aps respecto de la AR. Esta creencia se confirmó en el estudio de Wright<sup>283</sup>, que comparando pacientes con AR con pacientes con Aps, encontró que estos últimos presentaban menos deformidad, menos afectación articular y menos formas poliarticulares. Sin embargo, en su trabajo describió una serie de pacientes con Aps que evolucionaron hacia formas deformantes y con gran limitación funcional. Concluyó el autor describiendo la enfermedad como “ligera o de lisiados”. Esta afirmación del buen pronóstico de la Aps fue posteriormente confirmada por Robert y colaboradores<sup>46</sup>. En este estudio con 168 pacientes, 94 de los cuales seguidos durante un periodo superior a los 10 años, el autor solo encontró un 5% de pacientes con “artritis deformante”. La artritis de ifd progresaba en un 18 %de los casos a este tipo de artritis comparado con 11% de los pacientes con poliartritis “indistinguible de la AR”. Un 62% de los pacientes con artritis “deformante” tenían a consecuencia de su enfermedad ausencias laborales durante un periodo de tiempo superior al año. Solo un 3% de los pacientes con otro tipo de afectación tenían este absentismo. Con estos resultados, Robert confirmó la benignidad de la Aps. Sin embargo, Kammer<sup>47</sup>, en un estudio publicado tres años despues, no ofreció unos resultados tan esperanzadores. Así, de 100 pacientes diagnosticados de Aps, 26 presentaron una sinovitis persistente asociada a una artritis destructiva. El autor concluyó que el pronóstico de la Aps no podía se considerado como de pauperrimo pero tampoco de benigno. A partir de

este trabajo, son más los estudios que obtienen resultados similares a los obtenidos con pacientes con AR<sup>47-49,258</sup>, que los que consideran a la Aps como una enfermedad benigna<sup>284,285</sup>.

Así, Gladmann<sup>48</sup> en su estudio con 220 pacientes con Aps encuentra un 67% de los pacientes con erosiones radiográficas, un 16% con un número de articulaciones deformadas superior a 5 y un 11% en grado III/IV de la escala funcional de Steinbrocker<sup>287</sup>. Estos resultados, son similares a los encontrados por Torre-Alonso<sup>49</sup> con un 57% de los pacientes con erosiones y un 19% con un grado funcional de Steinbrocker III/IV. A pesar de no estar tan bien realizados, posteriores trabajos obtienen similares resultados en pacientes de distintas razas o distribución geográfica<sup>54,260,286</sup>.

En nuestro estudio, presentamos 141 pacientes con al menos 5 años de evolución de la enfermedad. De estos, un 7,4% alcanzaron un grado III/IV en la escala funcional de Steinbrocker<sup>287</sup>. Así mismo, un 54,9% de los pacientes presentó erosiones radiográficas. Del total de los pacientes, un 32,3% de los pacientes tuvieron un grado III/IV en la clasificación radiográfica modificada de Steinbrocker<sup>287</sup>.

Estos resultados confirman los estudios anteriores que discrepaban del carácter benigno de la enfermedad.

Además de la escala funcional y radiográfica de Steinbrocker<sup>287</sup> se han empleado otros métodos de valoración. Así, se han utilizado el número de hospitalizaciones, las bajas laborales provocadas por la enfermedad<sup>46</sup>, el número de cirugías de recambio articular producidas por la Aps<sup>252,253</sup> y últimamente cuestionarios de salud<sup>272</sup>. Todos estos cuestionarios se idearon para valorar de modo más concreto la repercusión de la enfermedad en el paciente. Efectivamente, hay casos en los cuales la Aps, a pesar de no mostrarse de forma agresiva, puede presentar cambios radiográfico o de movilidad en el enfermo que en ningún caso pueden ser catalogados de leves. Este es el motivo por el cual designamos una “forma moderada” que intentara servir de puente, entre

los casos en los que la enfermedad pasa prácticamente desapercibida y los que conlleva un grave déficit radiológico y funcional. Para ello, de forma arbitraria, utilizamos otras variables como la toma de FARAL o la limitación del movimiento articular provocado por la enfermedad. En este sentido, creemos que un paciente que ha utilizado varios fármacos modificadores de la enfermedad, tiene tres articulaciones con limitación de movimiento o erosiones radiográficas a pesar de tener un grado I de la clasificación funcional de Steinbrocker no puede considerarse que tenga una forma leve de enfermedad. Por otro lado, todos los pacientes que en nuestro estudio presentaban más de 5 articulaciones limitadas tenían grado funcional o radiográfico III/IV por lo cual fueron considerados como “formas agresivas”.

De cualquier forma, un concepto resulta incuestionable y es considerar a la Aps como una enfermedad que no cursa de forma leve.

Así, a pesar de discrepar en el carácter benigno o grave de la enfermedad, todos los estudios han encontrado una serie de pacientes que han progresado hacia formas deformantes o incapacitantes. Se han realizado varios estudios con el objetivo de identificar variables clínicas o biológicas que prematuramente nos ayuden a descubrir estas formas agresivas. Así, Wright<sup>18</sup> relacionó los pacientes con artritis deformante con un comienzo precoz de la enfermedad, y con la presencia de sacroilitis radiográfica. En el trabajo de Robert<sup>46</sup> se asoció, aunque de manera no concluyente, el comienzo con artritis de ifd con el desarrollo de formas agresivas. Trabajos posteriores también han relacionado la forma clínica de comienzo con la evolución de la enfermedad. Así, Jones<sup>259</sup> encontró que los pacientes con una poliartritis de comienzo tuvieron un HAQ más elevado. Ros Expósito<sup>260</sup> coincidió con esta conclusión, encontrando que la forma poliarticular simétrica al comienzo de la enfermedad podía ser considerada como factor pronóstico de mala evolución. En nuestro trabajo, no consideramos las “formas clínicas” como factores predictores debido a que esta división, necesaria a efectos

clasificatorios, no deja de ser puramente arbitraria. Por ello consideramos el n de articulaciones afectas al comienzo de la enfermedad. Nuestros resultados mostraron que aquellos pacientes con un mayor número de articulaciones comprometidas tenían más posibilidades de desarrollar una Aps agresiva. Este aspecto concuerda con los resultados obtenidos por Gladman<sup>252</sup>, que encontró que los pacientes que necesitaron Cirugía reconstructiva eran los que presentaron mayor número de articulaciones inflamadas al comienzo de la enfermedad. En un estudio reciente Marsal<sup>282</sup>, no encontró relación entre las áreas articulares afectadas al comienzo de la enfermedad y la mala evolución radiográfica o funcional del paciente. Sin embargo, si encontró asociación entre la edad de comienzo de la enfermedad y el grado de afectación de la clasificación de Steinbrocker<sup>287</sup>. Este resultado concuerda con el que nosotros hemos obtenido. Así, aquellos pacientes que presentaron los primeros síntomas atribuibles de la enfermedad más tardíamente desarrollaron una enfermedad más agresiva.

Hemos de precisar, que en nuestro estudio consideramos VSG al inicio la que el paciente presentaba en el intervalo de los primeros 4 meses tras el comienzo de los primeros síntomas atribuibles a la enfermedad. Debido a que, en un tanto por ciento no despreciable, los pacientes eran vistos por primera vez en las consultas de reumatología pasados esos 4 meses no disponemos de la VSG en todos los pacientes. Sin embargo, a pesar de ello, consideramos de mayor utilidad la VSG al inicio de la enfermedad, que la VSG en la primera visita, debido a que en ocasiones el intervalo entre el comienzo y la primera visita es demasiado grande. Cuando esto ocurre la utilización de la VSG en la primera visita carece de valor como factor pronóstico de evolución de la enfermedad. Con esta aclaración, en nuestro trabajo, obtuvimos que una VSG elevada al comienzo de la enfermedad resulta un factor de mal pronóstico para desarrollar una Aps agresiva. Gladman<sup>224</sup> ya relacionó que una VSG no elevada al inicio de la enfermedad actuaba como factor protector de mala

evolución de la enfermedad. La misma autora encontró una mayor mortalidad entre los pacientes con Aps que presentaron valores elevados de VSG al comienzo de la enfermedad<sup>203</sup>.

Amor<sup>288</sup> separó en tres grupos (leve, moderado y grave) a 151 pacientes con espondilitis con más de 10 años de evolución. La separación la realizó en base a la afectación axial, periférica y extraarticular que presentaron los pacientes. Amor encontró que los pacientes que tuvieron una VSG por encima de 30mm/h tenían más probabilidades de tener una enfermedad grave.

En nuestro estudio, no encontramos relación entre el grado de severidad de la enfermedad y otros reactantes de fase aguda como la PCR o la hemoglobina.

Tampoco hubo relación entre el HLA-B27 y el grado de severidad de la enfermedad. Gladman<sup>133</sup> separó a 292 enfermos con Aps en cuatro grupos según el número de articulaciones afectadas. Encontró que en aquellos pacientes donde el HLA- B27 se asociaba al antígeno HLA-DR7 tenían un riesgo mayor de progresión de la enfermedad.

Por último, encontramos que los pacientes con una enfermedad agresiva fueron los que acudieron antes al reumatólogo y a los que se les prescribió más precozmente un FARAL. Creemos que este resultado puede ser más causa que consecuencia.

### **III)ENTESITIS Y/O DACTILITIS COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE LA ENFERMEDAD.**

Un trabajo reciente ha propuesto a la Aps como una enfermedad producida por un proceso entenosopático generalizado, situando a la artritis como un aspecto secundario, dada la estrecha relación entre la sinovial y la entesis<sup>289</sup>. Sin entrar en tipo de consideraciones, lo cierto es que la inflamación de la entesis es muy frecuente en la Aps<sup>290</sup>. Debido a esta importancia, en la actualidad la entesitis se considera como criterio de clasificación de las espondiloartropatías<sup>21,22</sup>. En nuestro estudio, cuarenta y seis pacientes (22,7%) presentaron entesitis a lo largo de la

evolución de la enfermedad. En los estudios anteriores, la presencia de entesitis se sitúa entre el 3% en pacientes malayos<sup>54</sup> y el 40 % en pacientes españoles<sup>260</sup>.

La presencia de la entesitis se ha asociado ligeramente a la afectación axial en la población italiana<sup>142</sup> y con la artritis periférica en orientales<sup>54</sup>. En nuestro estudio, hemos encontrado un ligero predominio en los pacientes con afectación raquídea. Así 8 de los 27 pacientes (29,6%) con una forma axial presentaron entesitis. En 25 de los 105 pacientes (19,2%) con artritis periférica exclusiva hubo entesitis.

La dactilitis es otro rasgo peculiar de la Aps. La frecuencia obtenida en series anteriores varía entre el 4% y el 40%<sup>47-49,183</sup>. En nuestro estudio, hemos encontrado un 9,4% con dactilitis en la evolución de la enfermedad. Veale<sup>183</sup> encontró un 93% de dactilitis en los pacientes con ifd, un 44% en pacientes con oligoartritis y un 18% en pacientes con poliartritis simétrica. Nosotros, no comparamos la frecuencia de dactilitis en estos subgrupos debido a la dificultad de establecer una separación entre estos patrones a lo largo de la evolución de la enfermedad.

En muchos de los casos la entesitis y/o dactilitis pueden ser el primer síntoma de la Aps. Se ha encontrado que un 4% de los pacientes con Aps comenzaron con entesitis y/o dactilitis<sup>291</sup>. En nuestro estudio un 13,7% de los pacientes presentaron entesitis y/o dactilitis como primera manifestación de la Aps. El tiempo medio desde que estos pacientes comenzaron con entesitis y/o dactilitis hasta que cumplieron criterios de Aps fue de 6 meses. La presencia de entesitis y/o dactilitis exclusiva en pacientes con psoriasis ha sido catalogada por muchos autores como un nuevo patrón de Aps<sup>289,291</sup>. Salvarani<sup>291</sup> estudió un grupo de pacientes con psoriasis que presentaron entesitis y/o dactilitis como única manifestación articular. La media de seguimiento fue 30 meses. En ese tiempo, los pacientes no tuvieron artritis o síntomas raquídeos. Es posible, que esta presentación pueda suponer un nuevo grupo de Aps, sin embargo en nuestro estudio, uno de los pacientes desde que

comenzó con la entesitis hasta que presentó artritis de ambas rodillas transcurrieron 3 años. Por lo que pensamos que el tiempo de seguimiento, en el trabajo de Salvaraní, no fue lo suficiente. En nuestro trabajo, los pacientes que comenzaron con entesitis y/o dactilitis no presentaron ningún dato clínico (edad de comienzo, forma de afectación), biológico(VSG, PCR o hemoglobina) o Inmunológico (HLA -B27) diferente al resto.

#### **IV) EVOLUCIÓN DE LOS SUBGRUPOS DE LA CLASIFICACIÓN DE WRIGHT Y MOLL A LO LARGO DE LA ENFERMEDAD.**

El hecho de que esta enfermedad pueda presentarse en formas clínicas muy diferentes hace que sea necesaria una propuesta clasificatoria con fines pronósticos. Sin embargo, la dificultad de crear criterios clínicos, radiológicos o inmunológicos exclusivos de cada patrón de clasificación y la evolución de unos patrones en otros a lo largo de la enfermedad, ha provocado varias tentativas de clasificación<sup>18,47-49</sup>. En la actualidad ninguna enteramente satisfactoria.

Sin despreciar las diferentes clasificaciones surgidas posteriormente, producto de excelentes trabajos de investigación, nosotros agrupamos a los pacientes según la clasificación propuesta por Wright y Moll<sup>18</sup>.

En nuestro trabajo, la forma más frecuente al inicio de la enfermedad fue la oligoartritis asimétrica (34,4%), seguida de la espondilitis(18,2%) y de la poliartiartritis simétrica (16,7%). Originalmente descrita por Wright como la forma más frecuente de Aps, la oligoartritis también se ha presentado como el patrón más asiduo en la mayoría de los estudios. Así, Kammer<sup>47</sup> sobre 100 pacientes estudiados, 54 presentaron oligoartritis. En este estudio, el autor incluyó en este grupo a pacientes con artritis de i.f.d. Torre-Alonso<sup>49</sup> en pacientes españoles obtuvo un 37,2% de pacientes con oligoartritis, también en este grupo había pacientes con afección de ifd. Los pacientes con afección axial y



oligoartritis se consideraron como formas espondilíticas. En este trabajo, el porcentaje de pacientes con poliartritis es muy similar al obtenido en pacientes con oligoartritis. De la misma forma, los pacientes con poliartritis y manifestaciones axiales se incluyeron en el grupo de las espondilitis. Veale<sup>183</sup> coincidió con los trabajos anteriores y también encontró la oligoartritis asimétrica como forma más frecuente en los pacientes con Aps, el autor incluyó en este grupo a pacientes con artritis de ifd. Jones y colaboradores<sup>259</sup>, obtuvieron que la forma más frecuente de inicio fue la monoartritis(39%), seguida de la forma oligoarticular (24%). Evidentemente, atendiendo la clasificación de Wright, el grupo oligoarticular hubiera sido el más frecuente. Otros estudios, presentan la forma poliarticular como la más frecuente. Así, Gladman<sup>48</sup> encuentra que 89 de los 220 pacientes con Aps tuvieron una poliartritis. La autora no incluye en este grupo a los pacientes con afección axial añadida. Helliwell<sup>201</sup> obtuvo similares resultados.

En todos los estudios reseñados anteriormente, se ha comentado el predominio de las formas periféricas, oligoarticulares o poliarticulares, la única excepción la encontramos en el trabajo de Scarpa<sup>142</sup>. El autor describe, sobre una población de 252 pacientes con Aps, un 28,5% de espondilitis. Considerando este grupo el más frecuente dentro de la Aps. Todos estos pacientes mostraron la afectación axial de manera exclusiva. Además describió unas formas “mixtas” producto del solapamiento entre la artritis periférica y la espondilitis.

En nuestro trabajo encontramos un 9,3% de pacientes con artritis exclusiva de ifd al comienzo de la enfermedad. Como hemos visto anteriormente, pocos son los trabajos que asumen este grupo como independiente, considerando que es un transición hacia otros patrones. En los estudios restantes, la proporción de pacientes con artritis de ifd se sitúa entre el 2 y el 10%<sup>48,142,252</sup>.

Nosotros incluimos dentro de las “formas inclasificables” a aquellos pacientes que cumplían criterios de más de un grupo, o no cumplían los

criterios de simetría de Wright y Moll <sup>18</sup>. En el inicio de la enfermedad, estas formas inclasificables, fueron bastante frecuentes (21,1%). En los estudios anteriores, estos pacientes formarían parte de otros grupos. Así, los pacientes con oligoartritis y afectación de ifd eran incluidos en las formas oligoarticulares. Además, los pacientes en los que coincidían los síntomas raquídeos con la sinovitis de las articulaciones periféricas se consideraban como formas mixtas o espondilitis acompañada de artritis de articulaciones periféricas. Consideramos que agrupar a estos pacientes de esta manera es una buena opción, sobre todo desde un punto de vista clasificatorio. Más aún, como hemos demostrado, cuando ya en el inicio de la enfermedad, casi una cuarta parte de los enfermos no cumpliría criterios de un grupo exclusivo de la clasificación de Wright y Moll. Así mismo, al crear una clasificación con todas y cada una de estas formas clínicas en las que se puede manifestar la Aps se perdería el objetivo principal de la síntesis y sencillez.

La importancia de estas “formas inclasificables” se hace mayor a medida que progresa la enfermedad. De tal forma, que a los 10 años de evolución de la enfermedad son el 40,5% de los pacientes con Aps. Es decir, 48 de los 141 pacientes no pudieron incluirse dentro de ningún grupo de la clasificación de Wright y Moll. Considerar una forma clínica con pacientes con artritis exclusiva de ifd parece insostenible por los motivos que posteriormente comentaremos. Sin embargo, el problema aparece en agrupar a los pacientes con manifestaciones axiales y periféricas. En nuestro trabajo, al inicio de la enfermedad, un 12,0% de los pacientes presentaban estas manifestaciones “mixtas”. La duda es donde encuadrar a estos pacientes. Coincidimos con Torre-Alonso<sup>49</sup> en situarlos dentro de el grupo de pacientes con formas axiales, debido que estos pacientes tienen más similitudes con las formas axiales que con las formas periféricas.

Debemos comentar que en nuestro trabajo, estas formas “mixtas” pueden estar infravaloradas, esto es debido a que un número de los

pacientes con afectación periférica no se les realizó radiografía de sacroiliacas y/o columna de raquis debido a que no tenían síntomas. Sin embargo, sabemos que por la disociación clínico -radiográfica que se produce en la Aps, mucho de los pacientes con artritis periférica pueden tener alteraciones radiográficas silentes<sup>256</sup>.

Por otro lado, otro de los problemas que ofrecen las clasificaciones en general y en la Wright en particular, es la evolución de unos subgrupos en otros. Efectivamente, hemos visto que en un solo año de evolución de la enfermedad, un 18% de los pacientes presentaron un cambio hacia otro de los subgrupos de la enfermedad. En trabajos anteriores, ya se había comentado esta situación. Así, Jones<sup>259</sup> encontró que en el primer año de evolución de la enfermedad un 64% de sus pacientes habían cambiado de patrón articular. De cara a la clasificación de Wright y Moll este número de cambios sería menor, debido a que el autor diferenció en los pacientes, formas monoarticulares y formas oligoarticulares. Un tercio de los pacientes pasaron de una monoartritis a una oligoartritis. Sin embargo, el cambio más frecuente, fue entre pacientes con monoartritis que al año tenían poliartritis y entre pacientes con formas oligoarticulares que posteriormente desarrollaron formas poliarticulares. Este cambio ha sido el más frecuente encontrado en la literatura<sup>259,282</sup>. Así, muchos autores asumen que la diferencia entre la relación entre formas oligoarticulares y poliarticulares está en función de l tiempo de evolución de la enfermedad<sup>259</sup>. Incluso, otros autores no utilizan las formas de inicio oligo o poliarticular como factor predictivo de la enfermedad en virtud a la eventualidad demostrada por éstas. Sin embargo, en otros trabajos no se encuentran cambios excesivos entre los distintos subgrupos en la evolución de la enfermedad<sup>201</sup>. En nuestro estudio, no coincidimos con lo hallado en el resto de la literatura debido a que el cambio más frecuente fue el de pacientes con oligoartritis que al año presentaron una oligoartritis y una espondilitis. Solo 4 pacientes con oligoartritis asimétrica tuvieron al año una poliartritis simétrica. En el

tiempo restante de evolución de la enfermedad, el tanto por ciento de los pacientes que cambiaron de patrón articular fue progresivamente aumentando aunque con leves incrementos. Esto coincide con lo encontrado por Jones<sup>259</sup>. El autor encontró que los cambios entre los diferentes subgrupos suceden en los primeros años de evolución de la enfermedad.

Por último, reseñar que en el primer año de evolución de la enfermedad casi la mitad de los pacientes con artritis exclusiva de ifd presentaron otras afectaciones articulares, por lo que deja claramente en entredicho el valor de clasificar a estos pacientes como patrón característico.

#### **V) PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD EN RELACIÓN A LA PRESENCIA DE ONICOPATÍA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA PSORIASIS.**

La onicopatía es más frecuente en pacientes con Aps que en pacientes con afectación dérmica exclusiva<sup>142</sup>. Esta afirmación conduce a Gladman<sup>156</sup> a opinar que la presencia de la afectación ungueal parece ser la única manifestación clínica que puede identificar a los pacientes con psoriasis que en un futuro desarrollarán Aps. La onicopatía se ha reconocido, en ocasiones, como la única manifestación dérmica en la Aps<sup>261</sup>.

La frecuencia de la onicopatía en la Aps se ha establecido en la mayoría de los estudios por encima del 50% de los pacientes con Aps<sup>46,49,259</sup>. En nuestros pacientes, hemos encontrado un 27 % de afectación ungueal. En la literatura revisada, solo un estudio en pacientes finlandeses aportó una frecuencia menor<sup>43</sup>.

Desde que se conoció esta asociación, la onicopatía se ha relacionado con la artritis de ifd. Así es, desde que Baker<sup>120</sup>, en 1964, estableció la primera relación, muchos son los trabajos que certifican esta concordancia<sup>48,120,259</sup>. En alguno de estos trabajos, los autores encuentran una concordancia cercana al 100%. Así, Potter<sup>292</sup> en un

estudio con 83 pacientes con artritis de ifd, encuentra que solo dos pacientes no presentan onicopatía. Los resultados de nuestro trabajo concuerdan con los obtenidos en estos estudios. De tal forma que en nuestra población la onicopatía se asoció a la artritis de ifd ( $p < 0,001$ ). Otros autores no encuentran relación entre ambas entidades<sup>49</sup>.

Otras asociaciones encontradas en la literatura sitúan a la onicopatía como “factor protector” en la mortalidad en pacientes con Aps<sup>203</sup>. Jones<sup>259</sup> y colaboradores, no encontraron relación entre la onicopatía y la actividad articular, ni con el HAQ, aunque sí con la actividad de la psoriasis marcada por el PASI.

En nuestro trabajo, excepto la relación con la artritis de la ifd, no encontramos ninguna asociación entre la onicopatía en el comienzo de la Aps con parámetros biológicos (VSG, PCR, hb), radiográficos (presencia de sacroilítis) o inmunológicos (HLA-B27).

## **VI) COMPARACIÓN DE LOS PACIENTES EN RELACIÓN A LA PRESENCIA INICIAL DE LAS MANIFESTACIONES DÉRMICAS O ARTICULARES.**

En nuestro trabajo, la psoriasis precedió a la artritis prácticamente en la mitad de los pacientes. Solo en un 20% de los casos la sinovitis precedió a la manifestaciones dérmicas. Esta descripción, es similar a la mayoría de la series publicadas<sup>20,46-49</sup>. Aunque en estas series, la proporción de pacientes que comienzan con psoriasis es levemente superior a la nuestra. En nuestro trabajo, el tanto por ciento de los pacientes con un comienzo sincrónico es levemente superior. En términos generales, se acepta que en la mayoría de los pacientes la psoriasis precede a la artritis. Solamente se ha encontrado un mayor porcentaje de comienzo sincrónico en pacientes infectados por VIH<sup>71</sup>.

Aunque Scarpa<sup>142</sup> y colaboradores concluyen que el tiempo entre la aparición de la psoriasis y la artritis no suele ser superior a los 10 años, en nuestro trabajo, en más de un 50% de los pacientes hubo una diferencia de más de 10 años entre las manifestaciones dérmicas y

articulares. Nuestros resultados coinciden con los encontrados con Gladmann <sup>48</sup>, la autora encontró que la media de diferencia entre la psoriasis y la artritis fue de 12,8 años. Torre -Alonso <sup>49</sup> publicó que en el 47% de los pacientes la psoriasis precedió a la artritis al menos en 5 años.

Son pocas las reseñas encontradas en la literatura que relacionen el comienzo de las manifestaciones articulares o dérmicas con el patrón de la enfermedad. Oriente <sup>293</sup> describe que cuando la psoriasis precede a la artritis, el patrón articular más frecuente es el poliarticular o la forma mixta de espondilitis y poliartritis. Nosotros coincidimos con esta opinión, así encontramos entre los pacientes en los que la psoriasis precedió a la artritis una mayor proporción de formas periféricas exclusivas o acompañadas de manifestaciones axiales. No separamos a las formas periféricas en oligoarticulares y poliarticulares debido, a que éstas están relacionadas con el tiempo de evolución de la enfermedad. Al separar en intervalos de tiempo, la diferencia en años entre la psoriasis y la artritis, encontramos que la mayoría de los pacientes que presentan una manifestación periférica lo hacen cuando el tiempo entre la psoriasis y la artritis es superior a 10 años. De igual manera, un tanto por ciento elevado de los pacientes que presentan una afectación axial exclusiva lo hacen en los 5 años siguientes al comienzo de la psoriasis.

Encontramos que los pacientes que presentan antes psoriasis que artritis acuden primero al reumatólogo (34,2 vs 55,5 meses  $p < 0,04$ ). Esta diferencia es lógica debido a que estos pacientes son seguidos por el servicio de Dermatología del Hospital y acuden al reumatólogo por interconsulta, que es más rápida que si son derivados por el equipo de atención primaria.

Los pacientes en los que la psoriasis precedió a la artritis tomaron un FARAL antes que los que comenzaron con manifestaciones articulares (55,5 Vs 73,3 N.s). Esto es debido a que muchos de ellos antes de acudir

al reumatólogo ya tenían la prescripción del FARAL por parte del dermatólogo.

Encontramos también que en los pacientes donde la psoriasis precedió a la artritis tenían más antecedentes familiares de primer grado de psoriasis que los pacientes con artritis antes que psoriasis.

No encontramos diferencias en cuanto a la edad de comienzo de la artritis en los tres grupo, ni en cuanto a la VSG, PCR o hb al inicio de la enfermedad.

Conclusiones

VI



- 1.) Aproximadamente un tercio de los pacientes con Aps tuvieron una evolución agresiva. Los factores de mal pronóstico fueron el número de articulaciones inflamadas y los valores elevados de VSG y PCR en el comienzo de la enfermedad.
- 2.) La entesitis y la dactilitis son una forma frecuente de comienzo de la artritis psoriásica. La presencia de éstas al inicio de la enfermedad no confiere características clínicas o biológicas diferentes en el desarrollo de la Aps.
- 3.) Una quinta parte de los pacientes, no pueden incluirse en ninguno de los subgrupos de la clasificación de Moll y Wright, al inicio de la enfermedad. La proporción se hace mayor a medida que evoluciona la enfermedad. Una décima parte de los pacientes cambia de patrón de clasificación al año de comenzar la enfermedad.
- 4.) La onicopatía psoriásica al comienzo de la enfermedad está asociada al desarrollo de artritis de las i.f.d. Por el contrario, no se relaciona con la presencia del HLA-B27 y la sacroilitis radiográfica.
- 5.) Los pacientes en los que la psoriasis precedió a la artritis tuvieron un mayor desarrollo de formas de afectación periférica.

Bibliografía

VII

1. Glickman FS. Lepra, psora, psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 863-866.
2. Farber EM. Historical commentary. In Farber EM and Cox AJ (eds) *Psoriasis. Proceedings of the Third International Symposium*, pp 7-11. New York: Grune and Stratton.
3. Alibert JL. *Précis théorique et pratique sur les maladies de la peau*. Paris: Caille et Ravier, 1818: 21.
4. Menzen J. *Über gelenkerkrankungen bei psoriasis*. *Arch Dermatol Syph* 1904; 70: 239-44.
5. Bazin P. *Lecons théoretiques et cliniques sur les affections cutanées de nature arthritique et arthreux*. Paris: Delahaye, 1860; 154-161
6. Bourdillon C. *Psoriasis et arthropathies*. University of Paris: 1888. MD Thesis.
7. Bauer W. The diagnosis of the various arthritides. *N Eng J Med* 1939; 221: 524-533.
8. Short CL, Bauer W, Reynolds WE. Diagnosis criteria for selection of patients. In *Rheumatoid arth*, pp 14-82. Massachusetts: Harvard University Press.
9. Jeghers H, Robinson LJ. *Arthropathia psoriatica*. *Journal of the Ame Med Assoc* 1937; 108: 949-952.
10. Wright V. *Psoriasis and arthritis*. *Ann Rheum Dis* 1956; 15: 348-356.
11. Wright V. *Rheumatism and psoriasis: A re-evaluation*. *Am J Med* 1959; 27: 454-62.
12. Leczinsky CG. The incidence of arthropathy in a 10 years series of psoriasis cases. *Acta Dermatologica* 1949; 28: 483-487.
13. Baker H, Golding DN, Thompson M. *Psoriasis and arthritis*. *Ann Int Med* 1963; 58: 909-925.
14. Bauer W, Bennet GA, Zeller JW. The pathology of joint lesions in patients with psoriasis and arthritis. *Trans Ass Ame Phy* 1941; 56: 349-352.

15. Dawson MH, Tyson TL. Psoriasis Arthropathica. With observations on certain features common to psoriasis and rheumatoid arthritis. *Trans Ass Ame Phy* 1938; 53: 303-309.
16. Fawcitt J. Bone and joints changes associated with psoriasis. *Br J Radiol* 1950; 23: 440-453.
17. Blumberg BS, Bunim J, Calkius E, et al. Nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative) accepted by the American Rheumatism Association. *Bull Rheum Dis* 1964; 14: 3391-96.
18. Wright V, Moll JMH. Seronegative polyarthritis. Amsterdam: Elsevier North Holland. 1976: 169-235.
19. Veale DJ. The epidemiology of psoriatic arthritis: Fact or fiction? *J Rheumatol* 2000; 27: 1105-1106.
20. Gladdman DD. Psoriatic arthritis. In: Madison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, editors. *Oxford textbook of rheumatology*. Oxford: Oxford University Press; 1997: 1051-6.
21. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R et al: The European Spondylarthropathy study group preliminary criteria for the classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-27.
22. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M: Critère diagnostique des spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990; 57: 85-9.
23. Salvarani C, Lo Scocco G, Macchioni P, Cremonesi T, Rossi F, Mantovani W, Battistel B, Bisighini G, Portioli I: Prevalence of psoriatic arthritis in Italian psoriatic patients. *J Rheumatol* 1995; 22: 1499-1503.
24. Lomholt: Psoriasis: prevalence, spontaneous course and genetics. A census study on the prevalence of skin diseases on the Faroe Islands. Copenhagen 1963: GEC Gad.
25. Hellgren L. Association between rheumatoid arthritis and psoriasis in total populations. *Acta Rheuma scan* 1969; 15: 316-326.

26. Cats: Psoriasis and arthritis. In Farber EM and Cox AJ (eds) Psoriasis. Proceeding of the first International Symposium 1971, pp 127-136. Stanford: Stanford University Press.
27. Rea JN, Newhouse ML, Halil T: Skin disease in Lambeth. Br J Preven Soc Med 1976; 30: 107-114.
28. Ingram JT: The significance and management of psoriasis. Br Med J 1954; 2: 823-828.
29. Yiu Yip S: The prevalence of psoriasis in the mongoloid race. J Am Acad Dermatol 1984; 10: 965-969.
30. Obasi OE: Psoriasis vulgaris in the Guinea savannah region of Nigeria. Int J Dermatol 1986; 25: 181-183.
31. Kerdal-Vegas F: Psoriasis in South America: Geographic and racial factor. In Farber EM and Cox AJ (eds) Psoriasis. Proceeding of the First International Symposium 1971, pp 35-39. Stanford: Stanford University Press.
32. Bell LM, Sedlack R, Beard CM, Perry OH, Michet CJ, Kurland LT. Incidence of psoriasis in Rochester, MN, 1980-1983. Arch Dermatol 1991; 127: 1184-7.
33. Little H, Harvie JN, Lester RS. Psoriasis arthritis in severe psoriasis. Can Med Assoc J 1975; 112: 317-319.
34. Scarpa R, Oriente P, Pucino A. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. Br J Rheumatol 1984; 23: 246-250.
35. Green L, Meyers OL, Gordon W, Briggs B. Arthritis in psoriatic. Ann Rheum Dis 1981; 40: 366-369.
36. Peláez-Ballestas I, Viniegra-Spindola JM, Burgos-Vargas R, Gutiérrez E, León-Dorantes G, Katona G. Frecuencia y características clínicas de la artropatía en pacientes con psoriasis. Rev Mex Reumat 1990; 5: 75-82.
37. Van Romunde LKJ, Cats A, Hermans J, Valkenberg HA. Psoriasis in Arthritis. II: A cross-sectional comparative study of patients with

- “psoriatic arthritis” and seronegative and seropositive polyarthritis: clinical aspects. *Rheum Int* 1984; 4: 61-65.
38. Lawrence JS. *Rheumatism in populations*. London: William Heinemann Medical Books Ltd, 1977.
  39. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78.
  40. Laurent MR. Psoriatic arthritis. *Clin Rheum Dis* 1985; 11: 61-85.
  41. Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL. Estimates of the prevalence of select arthritis and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol* 1989; 16: 427-41.
  42. Falk ES, Vandbakk O. Prevalence of psoriasis in a Norwegian Lapp population. *Acta Derm Venereol* 1993; 73 (suppl.182): 6-9.
  43. Kaipiainen-Seppanen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1289-91.
  44. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O’Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted county, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000; 27: 1247-50.
  45. Lambert JR, Wright V. Psoriatic spondylitis: A clinical and radiological description of the spine in psoriatic spondylitis. *QJ Med* 1974; 46: 411 - 25.
  46. Roberts MET, Wright V, Hill AGS, Mehra AC. Psoriatic arthritis: follow-up study. *Ann Rheum Dis* 1976; 35: 206-12.
  47. Kammer GM, Sotter NA, Gibson DJ, Shur PH. Psoriatic Arthritis: a clinical, Immunological and HLA study of 100 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 9: 75-97.
  48. Gladmann DD, Schuckett R, Russel ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis-an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62: 127 - 141.
  49. Torre JC, Rodríguez A, Arribas JM, Ballina J, Riestra JL, López C. Psoriatic Arthritis: a clinical, Immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 199; 31:245-50.

50. O'Neill T, Silman AJ. Historical background and epidemiology. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1994; 8: 245-51.
51. Drosos AA, Lanchbury JS, Panayi GS, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic, and serologic study. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 745-8.
52. Ronda E, Ruiz MT, Pascual E, Gibson T. Differences between Spanish and British patients in the severity of rheumatoid arthritis: Comment on the article by Drosos et al [letter]. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 147-8.
53. Marchesoni A, Helliwell P, Gallazzi M, Gibertini P, Rosseti A, Galli L. Psoriatic arthritis in British and Italian patients: A comparative clinical, radiological, and Scitigraphic study. *J Rheumatol* 1999; 26: 2619-21.
54. Thumbos J, Tham SN, Tay YK, Chee T, Mow B, Chia HP, Boey ML. Patterns of psoriatic arthritis in orientals. *J Rheumatol* 1997; 24: 1949-1953.
55. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* 1974; 109: 207-11.
56. Koga T, Kotani S, Narita T, Pearson CM. Induction of adjuvant arthritis in the rat by various bacterial cell walls and their water soluble components. In *Arch Allergy Appl Immunol* 1976; 51: 206-13.
57. Wilder RL. Proinflammatory microbial products as etiologic agents of inflammatory arthritides. *Rheum Dis Clin North Am* 1987; 13: 293-306.
58. Stimpson SA, Brown RR, Anderie SK. Arthropathic properties of cell wall polymers from normal flora bacteria. *Infect Immun* 1986; 51: 240-9.
59. Koga T, Kakimoto K, Hirofuji T. Acute joints inflammation in mice after systemic injection of the cell wall, its peptidoglycan and chemically defined peptidoglycan subunits from various bacteria. *Infect Immun* 1985; 50: 27-34.

60. Park H, Schumacher HR, Zeiger AR, Rosenbaum JT. Antibodies to peptidoglycan in patients with spondyloarthritis. A clue to disease etiology? *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 725-8.
61. Burgos-Vargas R, Howard A, Ansell BM. Antibodies to peptidoglycan in juvenile onset ankylosing spondylitis and pauciarticular onset arthritis associated with chronic iridocyclitis. *J Rheumatol* 1986; 13: 760-2.
62. Rahman MU, Ahmed S, Schumacher R, Zeiger AR. High levels of antipeptidoglycan antibodies in psoriatic and other seronegative arthritides. *J Rheumatol* 1990; 17: 621-625.
63. Silveira LH, Gutierrez F, Scopelitis E, Cuellar ML, Citera G, Espinoza LR. Chlamydia-induced reactive arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 351-362.
64. Sheldon P. Specific cell-mediated responses to bacterial antigens and clinical correlations in reactive arthritis, Reiter's syndrome and ankylosing spondylitis. *Immunol Rev* 1986; 86: 5-25.
65. Grinlinton FM, Skinner MA, Birchall NM, Tan PL. Gamma delta T cell from patients with psoriatic and rheumatoid arthritis respond to streptococcal antigen. *J Rheumatol* 1993; 20: 982-987.
66. Taglione E, Vatteroni ML, Martini P, Galluzzo E, Lombardini F, Delle Sedie A, Bendinelli M, Pasero G, Bencivelli W, Riente L. Hepatitis C virus infection: Prevalence in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 370-2.
67. Luxembourg A, Cailla H, Roux H, Roudier J. Do the viruses play an etiology role in ankylosing spondylitis of psoriatic arthritis? *Clin Immunol Path* 1987; 45: 292-95.
68. Kaye BR. Rheumatologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1989; 111: 158-67.
69. Rowe IF, Keat ACS. Human immunodeficiency virus infection and the rheumatologist. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 89-91.



70. Calabrese LH. The rheumatic manifestations of infection with the human immunodeficiency virus. *Arthritis Rheum* 1989; 18: 225-39.
71. Buskila D, Gladman D. Musculoskeletal manifestations of infection with the human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 223-35.
72. Preston SJ, Buchanan WW. Rheumatic manifestations of immune deficiency. *Clin Exp Rheum* 1989; 7: 547-55.
73. Sollinger AM, Hess EV. Rheumatic diseases and AIDS-is the association real? *J Rheumatol* 1993; 20: 678-83.
74. Johnson TM, Duvic M, Rapini RP, Rios A. AIDS exacerbates psoriasis. *N Engl J Med* 1985; 313: 1415.
75. Duvic M, Johnson T, Rapini RP, Freese T, Brewton G, Rios A. Acquired immunodeficiency-associated psoriasis and Reiter's Syndrome. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1622-32.
76. Keat A. HIV and overlap with Reiter's Syndrome. *Baillière's Clin Rheum* 1994; 8: 363-77.
77. Rosenberg ZS, Norman A, Solomon G. Arthritis associated with HIV infection: radiographic manifestations. *Radiology* 1989; 173: 171-76.
78. Espinoza LR, Jara LJ, Espinoza CG, Silveira LH, Martínez-Osuna P, Seleznick M. There is an association between human immunodeficiency virus infection and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 257-66.
79. Reveille JD, Conant MA, Duvic M. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis, psoriatic arthritis, and Reiter's Syndrome: a disease continuum? *Arthritis Rheum* 1990, 33: 1574-1578.
80. Solomon G, Brancato L, Winchester R. An approach to the human immunodeficiency virus-positive patient with a spondyloarthropathic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17: 43-58.
81. Espinoza LR, Aguilar JL, Berman A, Gutiérrez F, Vasey FB, Germain BF. Rheumatic manifestations associated with human immunodeficiency virus infection. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1615-22.

82. Winchester R, Bernstein DH, Fisher HD, Enlow R, Salomon G. The co-occurrence of Reiter's syndrome and acquired immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1987; 106: 19-26.
83. Berman A, Espinoza LR, Díaz JD, Aguilar JL. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1988; 85: 59-64.
84. Brancato L, Itescu S, Skovron MI, Solomon G, Winchester R. Aspects of the spectrum, prevalence and disease susceptibility determinants of Reiter's Syndrome and related disorders associated with HIV infection. *Rheumatology International* 1989; 19: 137-41.
85. Berman A, Reporedo G, Spindler A, Lasalem E, López H, Espinoza LR. Rheumatic manifestations in populations at risk for HIV infection: the added affect of HIV. *J Rheumatol* 1991; 18: 1564-67.
86. Muñoz-Fernández S, Cardenal A, Balsa A. Rheumatic manifestations in 556 patients with human immunodeficiency virus infection. *Semin Arth Rheum* 1991; 21: 30-9.
87. Monteagudo I, Rivera J, López-Longo FJ, Cosin J, García- Monforte A, Carreño L. AIDS and Rheumatic manifestations in patients addicted to drugs. An analysis of 101 cases. *J Rheumatol* 1991; 18: 1038-41.
88. Olivé A, Pérez-Andrés R, Tena X, Guash I, Romeu J, Clotet B. Muskuloskeletal manifestations of VIH infection. *Br J Rheum* 1996; 35: 323.
89. Pinals RS. Traumatic arthritis and allied conditions. In: McCarty DJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions*. 11<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Lea and Fabiger, 1989: 1371-89.
90. Julkunen H, Rasanen JA, Kajata J. Severe trauma as an etiologic factor in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1974; 3: 97-102.
91. William KA, Scott JT. Influence of trauma on the development of chronic inflammatory poliartthritis. *Ann Rheum Dis* 1967; 26: 532-7.

92. Olivieri I, Gherardi S, Bini C, Trippi D, Ciompi ML, Pasero G. Trauma and seronegative spondyloarthropathy: rapid joint destruction in peripheral arthritis triggered by physical injury. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 73-6.
93. Masson G, Thomas P, Boutoux D, Alcalay M. Influence of trauma on initiation of Reiter's syndrome and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 860-1.
94. Wisniesky JJ. Trauma and Reiter's syndrome: development of "reactive arthropathy" in two patients following musculoskeletal injury. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 829-32.
95. Krueger GC, Christophers E, Draper RE. Psoriasis: Clinical features and pathogenesis. In: Gerber LH, Espinoza LR, eds. *Psoriatic arthritis*. Grune and Stratton, 1985: 167-89.
96. Stanker L. An experimental investigation on the site of skin damage inducing the Koebner reaction in psoriasis. *Br J Dermatol* 1969; 81: 534-5.
97. Melsky JW, Bernard JD, Stern RS. The Koebner (isomorphic) response in psoriasis: Associations with early age of onset and multiple previous therapies. *Arch Dermatol* 1983; 19: 655-9.
98. Vasey FB. Etiology and pathogenesis of psoriatic arthritis. In: Gerber LH, Espinoza LR, eds. *Psoriatic arthritis*. Grune and Stratton, 1985: 45-87.
99. Miller JL, Soltani K, Tourtellote CD. Psoriatic acro-osteolysis without arthritis. A case study. *J Bone Joint Surg* 1971; 53: 371-4.
100. Langevitz P, Buskila D, Gladman DD. Psoriatic arthritis precipitated by physical trauma. *J Rheumatol* 1990; 17: 695-7.
101. Scarpa R, Del Puente A, Di Girolamo. Interplay between environmental factors, articular involvement, and HLA B27 in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 78-79.

102. Veale D, Farrel M, Fitzgerald O. Mechanism of joint sparing in a patient with unilateral psoriatic arthritis and a longstanding hemiplegia. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 413-416.
103. O'Connell PG, Gerber LH, Digiovanna JJ, Peck GL. Arthritis in patients with psoriasis treated with gamma-interferon.
104. Browning J. Interferons and rheumatoid arthritis. Insight into interferon biology? *Immunol Today* 1987; 8: 372-4.
105. Jucgla A, Marcoval J, Curco N, Servitge O. Psoriasis with articular involvement induced by interferon alfa. *Arch Dermatol* 1991; 127: 910-1.
106. DiGiovanna JJ, Toombs EL, Peck GL. Gamma interferon therapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 554.
107. Scheynius A, Johansson C, Van der Meide PH. In vivo induction of Ia antigens on rat keratinocytes by gamma interferon. *Br J Dermatol* 1986; 115: 543-9.
108. Jahn B, Burmester GR, Schmid H, Waseloh G, Rohwer P, Kalden JR. Changes in cell surface antigen expression on human articular chondrocytes induced by gamma interferon: induction of Ia antigens. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 64-7.
109. Abele DC, Dobson RL, Graham JB. Heredity and psoriasis. *Arch Dermatol* 1963; 88: 38-47.
110. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twins pairs. *Arch Dermatol* 1974; 109: 207-11.
111. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK. Drugs in exacerbations of psoriasis. *Journal Am Acad Dermatol* 1986; 15: 1007-22.
112. Whyte HJ, Boughman RD. Acute guttate psoriasis and streptococcal infection. *Arch Dermatol* 1964; 89: 350-56.
113. Leung DY, Traver JB, Giorno R, Norris DA, Skinner R, Aelion J. Evidence for a streptococcal superantigen-driven proces in acute guttate psoriasis. *J Clin Invest* 1995; 96: 2106-12.

114. Roenigk HH, Maibach HI. Psoriasis (2.<sup>a</sup> ed.). Nueva York: Marcel Dekker Inc.,1991.
115. Chalmers RJG, Ive FA. Is acute guttate psoriasis with renal disease a rarity? Arch Dermatol 1982; 118: 141.
116. Baker TH, Ryan TJ. Generalised pustular psoriasis. Br J Dermatol 1968; 80: 771-93.
117. Thorsen K, Osterbye P. Pustulosis palmaris et plantaris. Br J Dermatol 1973; 89: 293-6.
118. Grice K, Blendis LM, Keir MI. Accidental hypotermia in erythroderma from generalized psoriasis. Arch Dermatol 1968; 98: 263-8.
119. Marks J. Erythroderma and its management. Clin Exp Dermatol 1982; 7: 415-22.
120. Baker H, Golding DN, Thompson M. The nail in psoriatic arthritis. Br J Dermatol 1964; 76: 549-554.
121. Stern RS. The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis. J Rheumatol 1985; 12: 315-20.
122. Molin L. Psoriasis: a study of the course and degree of severity, joint involvement, socio-medical conditions, general morbidity, and influences of selection factors among previously hospitalized psoriatics. Acta Derm Venereol (Stockh) 1973; 53: 1-8.
123. Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T. An open study of vitamin D3 treatment in psoriasis vulgaris. Br J Dermatol 1986; 421-9.
124. Van de Kerkhof PC, Van Bokhaven M, Zultak M. A double blind study of topical 1alfa 25-dihydroxyvitamin D3 in psoriasis. Br J Dermatol 1989; 120: 661-4.
125. Orange AP, Marcoux D, Svensson A. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 203-8.
126. Reichrath J, Muller SM. Biologic effects of topical calcipotriol treatment in psoriatic skin. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 19-28.

127. Gollnick HP. Oral retinoids-efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 6-17.
128. Baker H. Intermittent high dose oral methotrexate therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1970; 82: 65-9.
129. Farber EM, Abel EA, Cox AJ. Long term risks of psolaren and UV-A therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1983; 119: 421-31.
130. Henseler T, Christophers E, Honigsmann H. Skin tumours in the european PUVA study. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 108-16.
131. Moll JMH, Wright V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 181-201.
132. Silman AJ, Hochberg MC. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. Oxford: Oxford University Press, 1993. 55
133. Gladman DD, Farewell VT. The role HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. *Arth Rheum* 1995; 38: 845-50.
134. Espinoza LR. Psoriatic arthritis: further epidemiologic and genetics considerations. In: Gerber LH, Espinoza LR, eds. *Psoriatic arthritis*. Orlando Florida: Grune and Stratton, 1985: 9-32-
135. Sakkas LI, Loqueman N, Bird H. HLA class II and T cell receptor gene polymorphisms in psoriatic arthritis and psoriasis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1487-90.
136. Brewerton DA, Nicholls A, Caffrey M, Walters D, James DCO. HL-A27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis. *Lancet* 1974; i: 956-8.
137. Karbonen J, Lassus A, Sievers U, Tiilikainen A. HL-A antigens in psoriatic arthritis. *Ann Clin Res* 1974; 6: 304-7.
138. Karbonen J. HL-A antigens in psoriatic arthritis with special reference to the clinical type of onset, exacerbations after respiratory infection and occurrence of arthritis. *Ann Clin Res* 1975; 7: 301-11.
139. Roux H, Mercier P, Maestracci D. Psoriatic arthritis and HLA-antigens. *J Rheumatol* 1977; 4(suppl 3): 64-65.

140. Eastmond CJ, Woodrow JC. The HLA system and the arthropathies associated with psoriasis. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 112-120.
141. McHugh NJ, Laurent MR, Treadwell BL, Tweed JM, Dagger J. Psoriatic arthritis: clinical subgroups and histocompatibility antigens. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 184-188.
142. Scarpa R, Oriente P, Pucino A. The clinical spectrum of psoriatic spondylitis. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 133-7.
143. Suarez-Almanzor ME, Russell AS. Sacroiliitis in psoriasis: relationship to peripheral arthritis and HLA -B27. *J Rheumatol* 1990; 17: 804-8.
144. Armstrong RD, Panayi GS, Welsh KI. Histocompatibility antigens in psoriasis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 142-6.
145. Beaulieu AD, Roy R, Mathon G. Psoriatic arthritis: risk factors for patients with psoriasis- a study based on histocompatibility antigens frequencies. *J Rheumatol* 1983; 10: 633-36.
146. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 586-92.
147. Woodrow JC, Ilchsyn A. HLA antigens in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Med Genetic* 1985; 22: 492-5.
148. López-Larrea C, Torre Alonso JC, Rodriguez-Pérez A, Coto E. HLA antigens in psoriatic arthritis subtypes of a Spanish population. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 318-9.
149. Arnett FC, Bias WB. HLA-Bw38 and Bw39 in psoriatic arthritis: relationship and implications for the peripheral and axial involvement. *Arth Rheum* 1980; 23: 649-50.
150. Crivellato E, Zacchi T. Association between HLA-B16 and psoriatic spondylitis. *Act Dermatol Venearol(est)* 1986; 66: 262-64.
151. Crivellato E, Zacchi T. HLA-B39 and the axial type of psoriatic arthritis. *Act Dermatol Venearol(est)* 1987; 67: 249-50.

152. Norris DA, Travers JB, Leung DYM. Lymphocyte activation in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1997; 1: 1-4.
153. Murray CL, Mann DL, Gerber N. Histocompatibility alloantigens in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 1980; 66: 670-75.
154. Gerber LH, Murray CL, Perlman SG. Human lymphocyte antigens characterising psoriatic arthritis and its subtypes. *J Rheumatol* 1982; 9: 703-7.
155. Salvarani C, Macchioni PI, Zizzi F. Clinical subgroups and HLA antigens in Italian patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 391-6.
156. Gladman DD, Farewell VT, Kópciuk KA, Cook RJ. HLA markers and progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 730-33.
157. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1752-6.
158. Regueiro JR, López-Larrea C. *Inmunología. Biología y patología del sistema inmune*. Madrid: Editorial Panamericana, 1996.
159. Veale D, Yanni G, Rogers S, Barnes L, Bresnihan B, Fitzgerald O. Reduced synovial membrane macrophage numbers, ELAM-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 893-900.
160. Dougherty GJ, Murdoch S, Hogg N. The function of intercellular molecule-1(ICAM-1) in the generation of the immune response. *Eur J Immunol* 1988; 18: 35-9.
161. Groves RW, Allen MH, Barker JNWN, Haskard DO, MacDonald DM. Endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) expression in cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 1991; 124: 117-23.
162. Holt I, Cooper RG, Hopkins SJ. Relationships between local inflammation, interleukin-6 concentration and the acute phase protein response in arthritis patients. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 479-84.



163. Howell WM, Warren CJ, Cook NJ, Cawley MI, Smith JL. Detection of IL-2 at mRNA and protein levels in synovial infiltrates from inflammatory arthropathies using biotinylated oligonucleotide probes in situ. *Clin Exp Immunol* 1991; 86: 393-98.
164. Yamada A, Nikaido T, Nojima Y, Schlossman SF, Morimoto C. Activation of fibronectin with VLA-5 receptor on CD4 cell induces the AP-1 transcription factor. *J Immunol* 1991; 146: 53-6.
165. Hardman CM, Baker BS, Lortan J. Active psoriasis and profound CD4+ lymphocytopenia. *Br J Dermatol* 1997; 136: 930-2.
166. Paukkonen K, Naukkarinen A, Horsmanheimo M. The development of manifest psoriatic lesions is linked with the invasion of CD8+ T-cells and CD11c+ macrophages into the epidermis. *Arch Dermatol Res* 1992; 284: 375-9.
167. Shon MP, Detmar M, Parker CM. Murine psoriasis-like disorder induced by naive CD4+ T cell. *Nature Med* 1997; 3: 183-88.
168. Veale DJ, Barnes L, Rogers S, Fitzgerald O. Immunohistochemical markers for arthritis in psoriasis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 450-4.
169. Nilsson E, Biberfeld G. T lymphocyte subpopulations defined by monoclonal antibodies in synovial fluid of patients with rheumatic disease. *J Clin Lab Immunol* 1982; 9: 93-7.
170. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, Fitzgerald O. Predominance of CD8+ T Lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1117-24.
171. Borg AA, Nixon NB, Dawes PT, Matthey DL. Increased IgA antibodies to cytokeratins in the spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 1994, 53: 391-5.
172. Crockard AD, Thompson JM, Finch MB, McNeill TA, Bell AL, Roberts SD. Immunoglobulin isotype composition of circulating and intraarticular immune complexes in patients with inflammatory joint disease. *Rheumatol Int* 1991; 146: 53-56.

173. Lapadula G, Iannone F, Covelli M, Numo R, Piptone V.  
Antienterobacteria antibodies in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 461-66.
174. Scarpa R, Manguso F, D'arienzo A, D'Armiento FP, Astarita C, Mazzacca G, Ayala F. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *J Rheumatol* 2000; 27: 1241-6.
175. Muto M, Fujikura Y, Hamamoto Y, Ichimiya M, Ohmura A, Sasazuki T et al. Immune response to *Streptococcus pyogenes* and the susceptibility to psoriasis. *Australas J Dermatol* 1996; 37 (supl 1): 54-5.
176. Lopalco L, De Santis C, Meneveri R, Longhi R, Ginelli E, Grassi F et al. Human immunodeficiency virus type I gp 120 C5 region mimics the HLA class I alpha 1 peptide binding domain. *Eur J Immunol* 1993; 23: 2016-21.
177. Bennet RM. Psoriatic arthritis. En: McCarty DJ, editor. *Arthritis and related conditions*. Filadelfia: Lea and Febiger, 1979; 645.
178. Vasey F, Espinoza LR. Psoriatic arthropathy. En Calin A, editor. *Spondyloarthropaties*. Orlando. Florida: Grunne and Stratton, 1984; 166-67.
179. Amor B, Dougados M, Listrat V et al. Evaluations des critères de classification des spondylarthropathies d'Amor et de l'ESSG. *Ann Intern Med* 1991; 142: 85-9.
180. Collantes E, Muñoz E, Cignal A, Acasuso M and spanish spondylarthropathy study group. Assesment of two systems of spondylarthropathy diagnostic and classification criteria (Amor and ESSG) by Spanish Multicenter Study. *J Rheumatol* 1995; 22: 246-51.
181. Torre Alonso. Artritis psoriásica: diagnóstico. Formas clínicas. *Rev Esp Reumatol* 1997; 24: 343-8.

182. Montilla CA, López-Longo FJ, González CM, Moreno-Zazo M, Caro N, Del Castillo R, Cebrián L, Monteagudo I, Carreño L. Evolution of psoriatic arthritis with distal interphalangeal joints involvement as onset. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 104
183. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 133-38.
184. Taccari E, Spadaro A, Riccieri V. Etude des correlations entre les signes radiologiques d'atteinte axiale et peripherique au cours des polyarthrites psoriasiques. *Rev Rhum* 1996; 63: 19-25.
185. Scarpa R. Discovertebral erosions and destruction in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 975-78.
186. Little H, Urowitz MB, Smythe HA, Rosen PS. Asymptomatic spondylodiscitis. An unusual feature of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1974; 17: 487-93.
187. Castillo R, Montilla CA, López-Longo FJ, González CM, García-Monforte A, Bascones M, Turrión AI, Moreno-Zazo M, Caro N, Cebrian L, González-Montagut C, Monteagudo I, Carreño L. Enthesitis and dactylitis as the beginning stage of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (suppl): 105.
188. Oliveri Y, Barozzi L, Pierro A, Matteis M, Padula A, Pavlica P. Toe dactylitis in patients with spondyloarthritis: assessment by magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1997; 24: 926-30.
189. Lambert JR, Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1976; 35: 354-56.
190. Sánchez-Sánchez M, Moya JL, Brito E, Morales A, Morales D. Aortitis psoriásica asociada a insuficiencia aórtica severa y bloqueo auriculoventricular completo. *Rev Esp Cardiol* 1989; 42: 68-70.
191. Muna WF, DH Roller, Craft J, Shaw RK, Rosws AM. Psoriatic arthritis and aortic regurgitation. *JAMA* 1980; 244: 363-65.

192. Deshayes P, Le toes X, Dezeustre O, Manchón N. Spondylarthritis psoriasique avec insuffisance aortique. *Reveu du Rhumatisme* 1986; 52: 59.
193. Grcevska L, Polenakovic M, Ferluga D, Vizjak A, Stavric G. Membranous nephropathy with severe tubulointerstitial and vascular changes in a patient wiht psoriatic arthritis treated wiht non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Nephrol* 1993; 39: 250-3.
194. Sakemi T, Hayashida R, Ikeda Y, Baba N, Nishihara G, Kohda H. Membranous glomerulonephrophathy associated wiht psoriasis vulgaris. *Nephron* 1996; 72: 351-52.
195. Kagan A, Husza´r M, Frumkin A, Rapoport J. Reversal of nephrotic syndrome due to AA amyloidosis in psoriatic patients on long-term colchicine treatment. *Nephron* 1999; 82: 348-53.
- .
196. Montilla CA, López-Longo FJ, González CM, Turrión AI; Bascones M, Moreno-Zazo M, Caro N, Del Castillo R, González-Montagut C, Cebrián L, Monteagudo I, Carreño L. Amiloidosis y Aps. *Rev Esp Reumatol* 2000; 27: 185.
197. Salvaraní C, Macchinioni P, Veneziani M, Rossi F, Lodi L, Baricchi R, Boiardi L, Portioli I. Upper limb lymphedema in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 273-4.
198. Mulherin DM, Fitzgerald O, Brenihan B. Lymphedema of the upper limb in patients wiht psoriatic arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 1993; 22: 350-6.
199. Salvaraní C, Cantini F, Olivieri I, Niccoli L, Senesi C, Macchioni L, Boiardi L, Padula A. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: evidence of 2 pathological mechanisms. *J Rheumatol* 1999; 26: 1831-4.
200. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries FJ, Copper N et al. The American Rheumatism Associations 1987 revised criteria

- for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
201. Helliwell P, Marchesoni A, Peters M, Baker M, Wright V. A reevaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 339-44.
202. Laurent MR, Panayi GS, Shepherd P. Circulating immune complexes, serum immunoglobulins and acute phase protein in psoriasis and arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 66-9.
203. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1103-10.
204. Laurent MR, Panayi GS. Increased neutrophil phagocytosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. The Heberden Society Annual General Meeting. London. Abstract 14, 27.
205. Carlino A. Antinuclear antibodies in psoriatic arthritis and its subgroups. *Acta Derm Venereol* 1989; 146: 31-2.
206. Buchanan RC, Wardlaw JR, Risler AG, Littlejohn G, Miller MM. Antiphospholipid antibodies in the connective tissue diseases. The relations with Antiphospholipid syndrome and forme fruste disease. *J Rheumatol* 1989; 16:757-61.
207. Youinou P, Le Goff, Colaco CB, Thivolet J, Tater D, Viac J et al. Antikeratin antibodies in serum and synovial fluid show specificity for rheumatoid arthritis in a study of connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 450-4.
208. Rodger Laurent M. Psoriatic arthritis. *Clin Rheum Dis* 1985. 11: 61-85.
209. Sany J, Clot J. Immunological abnormalities in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1980; 7: 438-44.
210. Fernández- Sánchez JA, Torre-Alonso JC. Las técnicas de imagen en el diagnóstico de la artritis psoriasica. *Rev Esp Reumatol* 1997; 24: 365-9.

211. Resnick D, Niwayama J. Psoriatic arthritis. En: Diagnosis of bone and joint disorders, (2°.ed) Filadelfia: W.B. Saunders, 1988; 1171-98.
212. Torre Alonso JC, Querio Silva R, Rodríguez Pérez A. Artritis psoriásica: una perspectiva actual. Seminarios de la fundación española de reumatología 2001; 1: 15-27.
213. Boisseau AM, Beylot-Barry M, Doutre MS, Beylot C, Baran R. Psoriatic onycho-pachydermo-periostitis. Arch Dermatol 1996; 132: 176-80.
214. Fournié B, Viraben R, Durroux R, Lassoued S, Gay R, Fournié A. L'onychopachydermo-périostite du gros orteil. Rev Rhum Mal Osteartic. 1989; 56: 579-82.
215. De Pontville M, Domp martin A, De Raucourt S, Macro M, Remond B, Leroy D. Onycho-pachydermo-périostite psoriasique. Ann Dermatol Veneerol. 1993; 120: 229-32.
216. Fam A, Cruickshank B. Subaxial cervical subluxation and cord compression in psoriatic spondylitis. Arthritis Rheum 1982; 25: 101 -6.
217. Lee S, Lui T. Psoriatic arthritis with C1 -C2 subluxation as a neurosurgical complication. Surg Neurol 1986; 26: 428-30.
218. Lantto T. The scintigraphy of sacroiliac: a comparison of <sup>99m</sup>Tc-DPD and <sup>99m</sup>TC-MDP. Eur J Nucl Med 1990; 16: 677-81.
219. Battafarano DF, West SG, Rak KM et al. Comparision of bone scan, computed tomography , and magnetic resonance imaging in the diagnosis of active sacroilitis. Semin Rheum 1993; 23: 161 -76.
220. Fewins H, Whitehouse GH, Bucknall RC. Roled of computed tomography in evaluation of suspected sacro-iliac joint disease. J Royal Soc Med 1990; 83: 430-32.
221. Chandani VB, Ho C, Chu P, Trudell D, Resnick D. Knee hyaline cartilage evaluated with MR imaging: a cadaveric study involving multiple imaging saquences and intraarticular injection of gadol inium and saline solution. Radiology 1991; 178: 557 -61.

222. König H, Sauter R, Deimling M, Vogt M. Cartilage disorders: comparison of spinecho, C.H.S.S and F.L.A.S.H sequence MR images. *Radiology* 1987; 164: 753-58.
223. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1449-61.
224. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995; 22: 675-79.
225. Reshad H, Hargreaves GK, Vickers CFH. Generalised pustular psoriasis precipitated by phenylbutazone and oxyphenbutazone. *Br J Rheumatol* 1983; 108: 111-3.
226. Meyerhoff JO. Exacerbations of psoriasis with meclofenamate. *N Eng J Med* 1983; 309: 496.
227. Powles AV, Griffiths CEM, Siefert MH, Fry L. Exacerbation of psoriasis by indomethacin. *Br J Rheumatol* 1987, 117. 799-800.
228. Piroo MH, Cash JM. Treatment of refractory psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 129-49.
229. O'Brien WM, Van Scott EJ, Black R et al. Clinical trial of amethopterin(methotrexate) in psoriatic and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1962; 5: 312.
230. Wilkens RF, Williams J, Ward JR et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27:376-81.
231. Gómez-Vaquero C, Rodríguez- Moreno J, Ros S, Marcos R, Fiter J, Roig-Escofet D. Termination of disease-modifying drugs in psoriatic arthritis: study of 109 courses of treatment. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 564-67.
232. Masson C, Chenebault JM, Leclech J. Is HIV infection contraindication to the use of methotrexate in psoriatic arthritis? *J Rheumatol* 1995; 22: 2191.

233. Palit J, Hill J, Capell HA, Carey J, Duant O, Cawley MI, Bird HA, Nuki G. A multicentre double-blind comparasion of auranofin, intramuscular gold thiomalate and placebo in patients wiht psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 280-3.
234. Carette S, Calin A, McCafferty JP et al. A double -blind placebo-controlled study of auranofin in patients wiht ps oriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 158-65.
235. Richter MB, Kinsella P, Corbett M. Gold in psoriatic arthropathy. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 279-80.
236. Gladman DD, Blake R, Brubacher B et al. Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1724-26.
237. Ornstein MH, Sperber K. The antiinflamatory and antiviral efects of hidroxychloroquine in two patients with acquired immunodeficiency syndrome and active inflamatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 36: 157-61.
238. Sayers ME, Mazanec DJ. Use of antimalarial drugs for the treatment of psoriasis arthritis. *Am J Med* 1992; 93: 474 -5.
239. Fraser SM, Hopkins R, Hunter JA, Neumann V, Capell HA, Bird HA. Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 923-25.
240. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a doble blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1995; 22: 894 -98.
241. Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Lioté F, Bregeon C. Sulfasalazine in psoriatic arthritis: a randomized multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 664-68.
242. Clegg DO, Reda DJ, Mejías E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T et al. Comparision of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2013-20.



243. Farr M, Kitas GD, Waterhouse L et al. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1990; 29: 46.
244. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulphasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2325-29.
245. Gupta AK, Matteson EL, Ellis CN et al. Cyclosporin in the treatment of psoriatic arthritis. 1990; 125: 507-10.
246. Steinsson K, Jonsdottir I, Valdimarsson H. Cyclosporin A in the psoriatic arthritis: as open study. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 603-9.
247. Donnelly S, Doyle DV. Cyclosporin A (CyA) -long-term assessment of tolerability in psoriatic arthritis. *Br J Dermatol* 1992; 3: 25 .
248. Mahrle G, Schulze HJ, Brautigam M, Mischer P, Schopf R, Jung EG, Weidinger G, Farber L. Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study. *Br J Dermatol* 1996; 135: 752-7.
249. Chierigato GC, Leoni A. Treatment of psoriatic arthropathy with etretinate. A two years follow-up. *Acta Dermatol Venearol (Stockholm)* 1986; 66: 321-4.
250. Klinkhoff AV, Gertner E, Chalmers A, Gladman DD, Stewart WD, Schachter D, Schachter R. *J Rheumatol* 1989; 16: 789-91.
251. Hopkins R, Bird HA, Jones H, Hill J, Surrall KE, Astbury et al. A double-blind controlled study of etretinate (Tigason) and ibuprofen in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 189-93.
252. Zangger P, Gladman DD, Bogoch ER. Musculoskeletal surgery in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 725-9.
253. Zangger P, Esufali ZH, Gladman DD, Bogoch ER. Type and outcome of reconstructive surgery for different patterns of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 967-74.

254. Belsky MR, Feldon PF, Millender LH, Nalebuff EA, Phillips C. Hand involvement in psoriatic arthritis. *J Hand Surg* 1982, 7: 203-7.
255. Menon TJ, Wroblewski BM. Charnley low-friction arthroplasty in patients with psoriasis. *Clin Orthop* 1983; 176: 127-8.
256. Hanly JG, Russell ML, Gladman DD. Psoriatic spondyloarthropathy: a long term prospective study. *Ann Rheum Dis* 1988 ; 47, 386-93.
257. Scarpa. *J Rheumatol* 2000; 27: 975-8.
258. Sellas A, Marsal S, Lience E. Artritis psoriásica. *Rev Esp Reumatol* 1995; 22: 192-98.
259. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, Mc Hugh NJ. Psoriatic arthritis: Outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 34: 834-9.
260. Ros Expósito S, Rodríguez Moreno J, Gómez Vaquero C, Campoy Reolid E, Roig Escofet D. Factores pronósticos de la evolución en la Artritis psoriásica. *Med Clin(Barc)*1997; 108: 133-35.
261. Camp RD. Psoriasis. In: Bartan JL et al. Eds. *Textbook of Dermatology*, 5<sup>th</sup> edn. Oxford. Blackwell; 1992: 1359-1498.
262. Goodfiedl M. Skin lesions in psoriasis. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1994; 8: 295-316.
263. Sher RK. The nail. In: Roenigk HH Jr, editor. *Psoriasis*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Marcei Dekker; 1991; 131-4.
264. Veys EM, Mielants H. *Dermatology* 1994; 89 (suppl2): 35 -41.
265. Acasuso Díaz M. Afectación ocular en las espondiloartropatías. *Rev Esp Reumatol*1995; 22: 217-20.
266. Torre Alonso JC, Rodríguez Pérez A. Manifestaciones clínicas de la artritis psoriásica. *Rev Esp Reumatol* 1997; 24: 336 -342.
267. Scarpa R, Oriente P. Are seronegative spondyloarthropathies (ssp) also characterized by extra-articular involvement? *J Rheumatol* 2000; 27(suppl 59): 18.

268. Lance NJ, Carrant JJ. Amyloidosis in a case of ankylosing spondylitis with a review of the literature. *J Rheumatol* 1991; 70: 100-3.
269. González Álvaro I, Estévez M, Nieto S, García de Vicuña R, Castañeda S, García-Vadillo A. Amiloidosis secundarias en espondiloartropatías seronegativas.
270. Wittenberg GP, Oursler JR, Peters MS. Secondary amyloidosis complicating psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 465-68.
271. Wolf F, Smythe HA, Yunus MB. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-172.
272. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Long JA, Cook RJ. Validating the SF-36 Health survey questionnaire in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 511-7.
273. Buskila D, Langevitz P, Gladman DD, Urowitz S, Smythe HA. Patients with Rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992; 119: 1115-9.
274. Mannik M. Rheumatoid factors. In: McCarty DJ, ed. *Arthritis and allied conditions*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989; 762-71.
275. Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised version for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
276. Zalla M, Muller S. The coexistence of psoriasis with LES and other photosensitive disorders. *Acta Derm Venereol(Stockh)* 1996; 195(Suppl 4): 22.
277. Kulick KB, Mogavero H, Provost TT, Reichlin M. Serologic studies in patients with lupus erythematosus and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 631-4.

278. Herrera B, Sanmartí R, Font J, Muñoz-Gómez J. Artritis psoriásica en mujer con anticuerpos anti-Ro e hijas gemelas con bloqueo cardíaco congénito. *Rev Esp Reumatol* 1996; 23: 139-41.
279. Collantes E, Muñoz E. Espondiloartropatías: Concepto actual y características generales. En: Collantes Estévez E, editor. *Las espondiloartropatías*. Madrid: Editorial libro del año, 1996; 17 -24.
280. Espinoza LR, Vasey FB, Gaylord SW. Histocompatibility typing in the seronegative spondyloarthropathies: a survey. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 11: 375-81.
281. Arnett FC. Seronegative spondyloarthropathies. *Bull Rheum Dis* 1987; 38: 1-12.
282. Marsal S, Armadans-Gil L, Martínez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology* 1999; 38: 332-7.
283. Wright V. Psoriatic arthritis: a comparative study of rheumatoid and arthritis associated with psoriasis. *Ann Rheum Dis* 1961; 20 : 123-31.
284. Scarpa R, Puccino A, Iocco M. The management of 138 psoriatic arthritis patients. *Acta Dermatol Venereol* 1989; 146: 199-200.
285. Nissilä M, Isomäki H, Kaarela K. Prognosis of inflammatory joint diseases. A three year follow-up. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 33-38.
286. Coulton BL, Thomson K, Symmons DP, Popert AJ. Outcome in patients hospitalized for psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 261-5.
287. Steinbroker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria for rheumatoid arthritis. *J Am Med Ass* 1949; 140: 659-62.
288. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994; 21: 1883-7.
289. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis. A unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1080-86.

290. Goupillen P, Jeannou B, Roulot B, Valat JP. Rhumatisme psoriasique. *Encycl Méd Chir. Appareil locomoteur*. Paris : Elsevier 1997 ; 10.
291. Salvaraní C, Cantani F, Oliveri I, Macchioni P, Niccoli L, Padula A. Isolated peripheral enthesitis and or dactylitis ; a subsets of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1006-10.
292. Potter EM, Mc Ewen C. Psoriatic arthritis: clinical features with particular reference to distal interphalangeal joint involvement. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 646-7.
293. Oriente P, Oriente CB, Scarpa R. Clinical Manifestations. *Baillière Clin Rheumatol* 1994 ; 8 : 277-94.
294. Lansbury J. Report of a three-years study on the systemic and articular indexes in rheumatoid arthritis: theoretic and clinical considerations. *Arthritis Rheum* 1958; 1: 505-22.
295. International Committee for Standardization in Haematology. Reference method for the erythrocyte sedimentation rate (ESR) test on human blood. *Br J Haematol* 1973; 23: 671-3.
296. Hicks MJ, Heick M, Finley P, Gall EP, Minnich L, Williams RJ. Rheumatoid factor activity by rate nephelometry correlated with clinical activity in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 342.
297. Tan EM, Kunkel HG. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1966; 69: 464-71.
298. Bennet PH, Burch TA. New York symposium on population studies in the rheumatic diseases: New diagnosis criteria. *Bull Rheum Dis* 1967; 17: 453-8.



NOMBRE/APELLIDOS:

Nº DE HISTORIA:

SEXO: M F

EDAD:

**REMITIDO A LA CONSULTA:**

Dermatólogo	
C.O.T	
Atención primaria	
Otros (especificar)	

EDAD DE APARICIÓN DE LA PSORIASIS:

EDAD DE APARICIÓN DE LA ARTRITIS:

EDAD DE APARICIÓN DE LA Aps:

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD:

TIEMPO DE EVOLUCIÓN HASTA LA 1ª VISITA AL REUMATÓLOGO:

Psoriasis antes que Artritis	
Artritis antes que Psoriasis	
Comienzo sincrónico	

Antecedente familiares de Psoriasis.	Si	No
Antecedentes familiares de Aps.	Si	No

**TIPO DE PSORIASIS:**

Vulgar			
Guttata			
Eritrodermia			
Pustular			
Invertida			
Ungueal			
	Comienzo ungueal	Si	No

**ENFERMEDADES REUMÁTICAS AÑADIDAS:**

Artrosis	
Osteoporosis	
Fibromialgia	
Amiloidosis	
Otras(especificar)	

**OTRAS ENFERMEDADES AÑADIDAS:**

Alteraciones cardiacas (especificar)	
Alteraciones renales (especificar)	
Alteraciones digestivas (especificar)	
Alteraciones oculares (especificar)	
Otras(especificar)	

**LABORATORIO(I):**

HLA-B27	positivo	negativo	No realizado
FR	positivo	Tít:	negativo
ANA	positivo	Tit:	Pat:
Virus B	Positivo	negativo	No realizado
Virus C	Positivo	negativo	No realizado
VIH	Positivo	negativo	No realizado

**EVOLUCIÓN DE LA AFECTACIÓN ARTICULAR:**

ARTICULACIONES AFECTADAS AL INICIO																							
Articulación	Derecha					Izquierda					Articulación	Derecha					Izquierda						
1 lfd	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	7	Cadera											
2 lfp	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	8	Rodilla											
3 Mcf	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	9	Tobillo											
4 Carpo											10	Tarso											
5 Codo											11	Mttff	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
6 hombro											12	lf de pies	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
<b>Lansbury al inicio</b>																							

ARTICULACIONES AFECTADAS AL AÑO																							
Articulación	Derecha					Izquierda					Articulación	Derecha					Izquierda						
1 lfd	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	7	Cadera											
2 lfp	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	8	Rodilla											
3 Mcf	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	9	Tobillo											
4 Carpo											10	Tarso											
5 Codo											11	Mttff	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
6 hombro											12	lf de pies	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
<b>Lansbury al año</b>																							

ARTICULACIONES AFECTADAS A LOS 5 AÑOS																							
Articulación	Derecha					Izquierda					Articulación	Derecha					Izquierda						
1 lfd	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	7	Cadera											
2 lfp	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	8	Rodilla											
3 Mcf	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	9	Tobillo											
4 Carpo											10	Tarso											
5 Codo											11	Mttff	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
6 hombro											12	lf de pies	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
<b>Lansbury a los 5 años</b>																							



<b>ARTICULACIONES AFECTADAS A LOS 10 AÑOS</b>																								
Articulación	Derecha					Izquierda					Articulación	Derecha					Izquierda							
1	lfd	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	7	Cadera											
2	lfp	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	8	Rodilla											
3	Mcf	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	9	Tobillo											
4	Carpo											10	Tarso											
5	Codo											11	Mttff	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
6	hombro											12	lf de pies	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
<b>Lansbury a los 10 años</b>																								

<b>ARTICULACIONES AFECTADAS A LOS 15 AÑOS</b>																								
Articulación	Derecha					Izquierda					Articulación	Derecha					Izquierda							
1	lfd	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	7	Cadera											
2	lfp	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	8	Rodilla											
3	Mcf	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	9	Tobillo											
4	Carpo											10	Tarso											
5	Codo											11	Mttff	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
6	hombro											12	lf de pies	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
<b>Lansbury a los 15 años</b>																								

Afe/ columna <sub>0</sub>			Afe/ columna <sub>1</sub>			Afe/ columna <sub>5</sub>			Afe/columna <sub>10</sub>			Afe/ columna <sub>15</sub>		
Cerv.	S	N	Cerv.	S	N	Cerv.	S	N	Cerv.	S	N	Cerv.	S	N
Torac.	S	N	Torac.	S	N	Torac.	S	N	Torac.	S	N	Torac.	S	N
Lumb.	S	N	Lumb.	S	N	Lumb.	S	N	Lumb.	S	N	Lumb.	S	N

**FORMAS CLÍNICAS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE WRIGHT Y MOLL EN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.**

	lfd	Mutilante	Poli Sime.	Olig Asim.	Espondi.	Inclasi.*
<b>Inicio.</b>						
<b>Al año.</b>						
<b>A los 5.</b>						
<b>A los 10.</b>						
<b>A los 15.</b>						

<b>*Causa de no clasificación</b>						
<b>Cambio de evolución</b>			si	no	<b>Tiempo:</b>	

Entesitis	No	Si	inicio	No	Si	Tiempo solo entesitis:
-----------	----	----	--------	----	----	------------------------

LOCALIZACIÓN DE LA ENTESOPATÍA					
SUBOCCIPITAL	Si	No	C. ILIACA. Ant. Izq	Si	No
CERVICAL	Si	No	T. IQUIÁTICA Der.	Si	No
E. CALCÁNEO Der.	Si	No	T. IQUIÁTICA Izq.	Si	No
E. CALCÁNEO Izq.	Si	No	TROCANTER M. Der.	Si	No
F. PLANTAR Der.	Si	No	TROCANTER M. Izq.	Si	No
F. PLANTAR Izq.	Si	No	AQUILES Der.	Si	No
C. ILIACA. Ant. Der	Si	No	AQUILES Izq.	Si	No

Dactilitis	No	Si	inicio	No	Si	Tiempo solo Dactilitis:
------------	----	----	--------	----	----	-------------------------

### EVOLUCIÓN DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA:

ARTICULACIONES CON DISMINUCIÓN DE LA MOVILIDAD AL INICIO																					
Articulación	Derecha					Izquierda					Articulación	Derecha					Izquierda				
1 lfd	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	7 Cadera										
2 lfp	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	8 Rodilla										
3 Mcf	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	9 Tobillo										
4 Carpo											10 Tarso										
5 Codo											11 Mttff	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
6 hombro											12 lf de pies	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

ARTICULACIONES CON DISMINUCIÓN DE LA MOVILIDAD AL AÑO																					
Articulación	Derecha					Izquierda					Articulación	Derecha					Izquierda				
1 lfd	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	7 Cadera										
2 lfp	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	8 Rodilla										
3 Mcf	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	9 Tobillo										
4 Carpo											10 Tarso										
5 Codo											11 Mttff	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
6 hombro											12 lf de pies	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

ARTICULACIONES CON DISMINUCIÓN DE LA MOVILIDAD A LOS 5 AÑOS																					
Articulación	Derecha					Izquierda					Articulación	Derecha					Izquierda				
1 lfd	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	7 Cadera										
2 lfp	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	8 Rodilla										
3 Mcf	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	9 Tobillo										
4 Carpo											10 Tarso										
5 Codo											11 Mttff	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
6 hombro											12 lf de pies	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

<b>ARTICULACIONES CON DISMINUCIÓN DE LA MOVILIDAD A LOS 10 AÑOS</b>																								
Articulación	Derecha					Izquierda					Articulación	Derecha					Izquierda							
1	lfd	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	7	Cadera											
2	lfp	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	8	Rodilla											
3	Mcf	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	9	Tobillo											
4	Carpo											10	Tarso											
5	Codo											11	Mttff	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
6	hombro											12	lf de pies	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	

<b>ARTICULACIONES CON DISMINUCIÓN DE LA MOVILIDAD A LOS 15 AÑOS</b>																								
Articulación	Derecha					Izquierda					Articulación	Derecha					Izquierda							
1	lfd	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	7	Cadera											
2	lfp	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	8	Rodilla											
3	Mcf	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	9	Tobillo											
4	Carpo											10	Tarso											
5	Codo											11	Mttff	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
6	hombro											12	lf de pies	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	

### LABORATORIO (II)

	inicio	Al año	A los 5 años	A los 10 años	A los 15 años
VSG					
PCR					
Hb					

### RADIOLOGÍA(I)

	inicio	Al año	A los 5 años	A los 10 años	A los 15 años
O					
I					
II					
III					
IV					

### RADIOLOGÍA(II)

SACROILIACA DER	GRADO	I	II	III	IV
SACROILIACA IZQ	GRADO	I	II	III	IV

### TRATAMIENTO

FÁRMACO	Dosis	INICIO		TÉRMINO		SUSPENSIÓN		
		MES	AÑO	MES	AÑO			
1						No	Si	Causa:
2						No	Si	Causa:
3						No	Si	Causa:
4						No	Si	Causa:
5						No	Si	Causa:
<b>Tiempo desde el comienzo de la enfermedad hasta FARAL</b>								meses

## CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE STEINBROCKER

	<b>inicio</b>	<b>Al año</b>	<b>A los 5 años</b>	<b>A los 10 años</b>	<b>A los 15 años</b>
<b>ARA I</b>					
<b>ARA II</b>					
<b>ARA III</b>					
<b>ARA IV</b>					