Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica

Actualización de la ESPOGUÍA 2015

Esta Guía de Práctica Clínica constituye una ayuda para la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

Edición: 2018

Sociedad Española de Reumatología

Índice

Presentación 4

Autoría y colaboraciones 5

Principales recomendaciones de la GPC 10

1. Introducción 15

2. Alcance y objetivos 18

3. Metodología de elaboración 20

4. Datos epidemiológicos y manifestaciones clínicas 25

5. Preguntas clínicas de investigación 31

6. Tratamiento de la espondiloartritis axial (EspAax) 33

7. Tratamiento de la artritis psoriásica (APs) 67

8. Consejos generales para el manejo del paciente 102

9. Perspectiva de los pacientes con APs y EspAax 103

10. Recomendaciones de Investigación futura 115

11. Estrategias terapéuticas 116

12. Anexos 121

Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación 122

Anexo 2. Información para pacientes 125

Anexo 3. Glosario y abreviaturas 126

Anexo 4. Declaración de intereses 132

Bibliografía 134

Presentación

La Sociedad Española de Reumatología (SER) es una asociación científica sin ánimo de lucro, la promotora de la guía de práctica clínica (GPC) y quien estableció la necesidad, el grupo inicial de investigadores que debían desarrollarla y los tiempos de producción. Estableció el contrato con el financiador en los límites que aseguraran la independencia de los contenidos de la guía.

La Unidad de Investigación (UI) de la SER llevó a cabo la preselección del investigador principal (IP) y los panelistas, desarrolló la metodología, coordinó las reuniones y la elaboración de la GPC, incluidas las revisiones de la evidencia.

El contenido de la Espoguía recoge la evidencia disponible hasta 2017. Según los avances del conocimiento y la aparición de nueva evidencia, está prevista una actualización de la guía en 4 años.

Autoría y colaboraciones

Grupo ESPOGUIA de trabajo de la GPC para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica

Coordinación

Coordinación clínica.

Juan D Cañete Crespillo. Consultor senior de Reumatología. Hospital Clínic, Barcelona.

Coordinación metodológica

Petra Díaz del Campo Fontecha. Socióloga, Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología (SER), Madrid.

Expertos elaboradores de las recomendaciones

Raquel Almodóvar González. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.

José Manuel Benítez del Castillo Sánchez. Médico especialista en Oftalmología. Hospital Universitario Clínico San Carlos y catedrático de Oftalmología. Universidad Complutense, Madrid.

Juan D Cañete Crespillo. Consultor senior de Reumatología. Hospital Clínic, Barcelona.

Eugenio De Miguel Mendieta. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario La Paz y profesor asociado de Reumatología. Universidad Autónoma, Madrid.

Fernando García Pérez. Médico especialista en Rehabilitación y Medicina Física. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.

Jordi Gratacós Masmitjà. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario Parc Taulí Sabadell, Barcelona.

Mª José León Cabezas. Enfermera especialista en Reumatología. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Luis Francisco Linares Ferrando. Médico especialista en Reumatología. Hospital Clínico Universitario (HCU) Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Carlos Montilla Morales. Médico especialista en Reumatología. Hospital Clínico Universitario, Salamanca.

María Victoria Navarro Compán. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Ruben Queiro Silva. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.

Julio Ramírez García. Médico especialista en Reumatología. Hospital Clínic, Barcelona.

Juan Carlos Torre Alonso. Médico especialista en Reumatología. Hospital Monte Naranco y profesor titular de Reumatología. Universidad de Oviedo.

Ricardo Valverde Garrido. Médico especialista en Dermatología Médico-quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid.

Actualización 2017

Juan D Cañete Crespillo. Consultor senior de Reumatología. Hospital Clínic, Barcelona.

Petra Díaz del Campo Fontecha. Socióloga, Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología (SER), Madrid.

Cristina Fernández Carballido. Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario de Elda, Alicante.

Nieves Plana Farras. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología (SER), Madrid.

Ruben Queiro Silva. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.

Sixto Zegarra Mondragon. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Revisores de la evidencia científica

Miguel Ángel Abad Hernández. Médico especialista en Reumatología. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia, Cáceres.

Gloria Candelas Rodríguez. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid

Tatiana Cobo Ibáñez. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid.

Félix Manuel Francisco Hernández. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Jesús Maese Manzano. Médico especialista en Reumatología. Grupo de Trabajo de Reumatología Basada en la Evidencia (RBE), Madrid.

Mª Victoria Navarro Compán. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

María Betina Nishishniya Aquino. Médico especialista en Reumatología y Medicina del Deporte. Clínica Quirón, Barcelona.

Ana Ortiz García. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

Virginia Villaverde García. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario de Móstoles, Madrid.

Actualización 2017

Miguel Ángel Abad Hernández. Médico especialista en Reumatología. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia, Cáceres.

José de la Mata Llord. Médico especialista en Reumatología. Instituto de Salud Osteoarticular ARI, Madrid.

Félix Manuel Francisco Hernández. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Jesús Maese Manzano. Médico especialista en Reumatología. Grupo de Trabajo de Reumatología Basada en la Evidencia (RBE), Madrid.

María Betina Nishishniya Aquino. Médico especialista en Reumatología y Medicina del Deporte. Clínica Quirón, Barcelona.

Ana Ortiz García. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

Gloria Candelas Rodríguez. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.

Claudia Pereda Testa. Médico especialista en Reumatología. Hospital Mediterráneo, Almería**.**

Pacientes integrantes del grupo de trabajo

Irene Escribano Logroño. Paciente. Miembro de Acción Psoriasis. Asociación de Pacientes de Psoriasis y Familiares, Madrid.

Santos Yuste Zazo. Paciente. Miembro de la Asociación de Pacientes Liga Reumatológica Española (LIRE), Madrid.

Colaboraciones

Proceso estrategia de búsqueda bibliográfica y consulta en bases de datos

Mercedes Guerra Rodríguez. Documentalista, Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología (SER), Madrid.

Colaboración metodológica

Susana García Rodríguez. Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología (SER), Madrid.

Daniel Seoane Mato. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología (SER), Madrid.

Colaboración revisión de la evidencia

Chamaida Plasencia Rodríguez. Médico especialista en Reumatología. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Consulta a pacientes

Petra Díaz del Campo Fontecha. Socióloga, Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología (SER), Madrid.

Diseño información para pacientes

Petra Díaz del Campo Fontecha. Socióloga, Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología (SER), Madrid.

Irene Escribano Logroño. Paciente. Miembro de Acción Psoriasis. Asociación de Pacientes de Psoriasis y Familiares, Madrid.

Luis Francisco Linares Ferrando. Médico especialista en Reumatología. Hospital Clínico Universitario (HCU) Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Santos Yuste Zazo. Paciente. Miembro de la Asociación de Pacientes Liga Reumatológica Española (LIRE), Madrid.

Revisión externa

Jose A Gómez-Puerta. Especialista en Reumatología. Universidad de Antioquia, Colombia.

Helena Marzo Ortega. Especialista en Reumatología. Leeds Teaching Hospital Trust y profesor asociado honorario. Universidad de Leeds, Reino Unido.

Agradecimientos

Especial agradecimiento a **Federico Díaz González**, director de la Unidad de Investigación de la SER, por contribuir a preservar la independencia de esta GPC.

Sociedades colaboradoras

Sociedad Española de Reumatología (SER)

Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV)

Sociedad Española de Oftalmología (SEO)

Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF)

Liga Reumatológica Española (LIRE)

Miembros de estas sociedades han participado en la autoría de la GPC.

Declaración de intereses:
Todos los miembros del Grupo ESPOGUIA de trabajo, han realizado la declaración de interés que se presenta en el Anexo 4.

Exposición pública:

Esta guía ha sido sometida a un proceso de Exposición Pública. En la web de la SER: www.ser.es, en el apartado de investigación y guías de práctica clínica, se encuentra un anexo con la información completa de este proceso.

Financiación:
Esta GPC, promovida por la SER, fue financiada por AbbVie. El contrato que se firmó entre la Fundación Española de Reumatología (FER), entidad empleadora del personal de la Unidad de Investigación (UI) de la SER, y coordinadora de los pagos a los panelistas y revisores como única intermediaria, y el laboratorio farmacéutico, establecía la total independencia de la guía y que el laboratorio no podía influir sobre la selección de los panelistas, la búsqueda ni la interpretación de la evidencia, ni en ninguno de los aspectos de la redacción final de la misma, comprometiéndose a financiar la GPC incluso en el supuesto de que la evidencia contradijera la indicación de cualquiera de sus productos. De esta forma el diseño, análisis e interpretación de los resultados se ha realizado de forma estrictamente independiente a AbbVie.

Esta guía debe citarse:
Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Actualización. Sociedad Española de Reumatología, Madrid. 2017.

Principales recomendaciones de la GPC

Tratamiento de la espondiloartritis axial (EspAax)

Intervención precoz

2017

Se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico, en pacientes con espondiloartritis axial, tan pronto se haya realizado el diagnóstico (Recomendación de grado D).

Terapias biológicas frente a FAME tradicionales

Se recomienda la utilización de terapia iTNF, como el tratamiento farmacológico de elección para los pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica activa* refractarios a AINE (Recomendación de grado A).

* Definida por signos objetivos de inflamación con elevación de la PCR y/o RMN.

No se recomienda la utilización de tocilizumab en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica refractarios a AINE y/o tratamiento con iTNF (Recomendación de grado C).

Respuesta al tratamiento

2017

Se recomienda tener en cuenta la valoración de factores predictivos de respuesta a la hora de indicar TB, pero en ningún caso es obligatorio para la instauración del tratamiento (Recomendación de grado D).

2017

Se recomienda valorar los factores predictivos de progresión de daño estructural en la indicación de TB (Recomendación de grado D).

Fallo al tratamiento

2017

Se recomienda que, después del fracaso a un primer anti-TNF, el paciente sea tratado con otro anti-TNF o anti-IL17A (Recomendación de grado D).

Optimización del tratamiento

En aquellos pacientes con espondiloartritis axial que alcancen el objetivo clínico no se recomienda suspender el tratamiento con terapia iTNF (Recomendación de grado C).

2017

Se recomienda valorar la posibilidad de reducir la dosis del fármaco anti-TNF en los pacientes con EspAax que hayan alcanzado remisión o baja actividad de la enfermedad de forma mantenida (Recomendación de grado D).

2017

Se recomienda que, ante un aumento de la actividad de la enfermedad, en aquellos pacientes en los que se ha reducido la dosis de anti-TNF, se considere el aumento de las dosis, volviendo a las dosis previas o a dosis estándar (Recomendación de grado D).

Pronóstico visual

El grupo elaborador de la guía considera que, en pacientes con espondilitis anquilosante, los iTNF, especialmente los anticuerpos monoclonales, han resultado eficaces en la disminución del número de recidivas de uveítis y mejora del pronóstico visual, pero no puede establecerse su superioridad o inferioridad frente a la sulfasalazina basándose en la evidencia científica actual (Recomendación de grado D).

Ejercicio

A los pacientes adultos diagnosticados de espondilitis anquilosante se les recomienda realizar, como parte del tratamiento de su enfermedad, programas de ejercicios para mejorar los síntomas, la calidad de vida y la forma física relacionada con la salud (Recomendación de grado B).

La recomendación anterior se hace extensiva a los pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (Recomendación de grado D).

Los programas deben incluir ejercicios de tipo aeróbico y ser realizados preferentemente de forma supervisada en grupo (Anexo 2)* (Recomendación de grado B).

Hábito tabáquico

Se recomienda instar a los pacientes fumadores con espondiloartritis axial para que abandonen el hábito tabáquico desde el momento del diagnóstico (Recomendación de grado C).

Tratamiento de la artritis psoriásica (APs)

Intervención precoz

2017

Se recomienda una intervención farmacológica precoz con FAME sintéticos convencionales (FAME-c) en pacientes con artritis psoriásica, principalmente en aquéllos con factores de mal pronóstico basales, con la finalidad de mejorar los signos y los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida (Recomendación de grado D).

Terapias biológicas en monoterapia

Las terapias biológicas en monoterapia han demostrado mayor eficacia que los FAME o placebo en el tratamiento de los pacientes con artritis psoriásica en sus diferentes manifestaciones: periférica, axial, entesitis, dactilitis y uveítis (Recomendación de grado D).

2017 Se recomienda el uso de terapia biológica en pacientes con APs periférica refractarios al menos a un FAME-c (Grado de recomendación A).

2017 Se recomienda, en pacientes con formas predominantemente axiales de APs refractarias a AINE, el uso de terapia biológica (i-TNF o anti-IL17A) (Recomendación de grado D).

FAME tradicionales

Se recomiendan los FAME tradicionales (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina) como tratamiento de primera línea de la artritis psoriásica periférica activa (Recomendación de grado C).

Entre ellos se considera el metotrexato como el de primera elección, por sus efectos sobre la artritis y la psoriasis (Recomendación grado D).

Estos fármacos no deberían ser utilizados para tratar síntomas de enfermedad axial. No existe evidencia que apoye su uso en entesitis. Existen dudas sobre su eficacia en dactilitis (Recomendación de grado C).

2017 Se recomienda la utilización de apremilast para el tratamiento de artritis periférica, tras fracaso o intolerancia a FAME-c, cuando se considere que es más conveniente que la terapia biológica por el perfil del paciente (Recomendación de grado C).

2017 Se recomienda en pacientes con APs y entesitis refractarios a AINE y tratamiento local, el uso de terapia biológica o FAME-e (apremilast) (Recomendación de grado C).

2017 Se recomienda, en pacientes con APs y dactilitis refractaria a AINE y tratamiento local con infiltraciones de corticoides, el uso de terapia biológica o FAME- e (apremilast) (Recomendación de grado C).

Metotrexato y Terapia Biológica

2017 Se recomienda la utilización de terapia biológica, tanto en monoterapia como en combinación con FAME-c, para todas las manifestaciones periféricas de la artritis psoriásica. La terapia combinada con metotrexato puede aumentar la supervivencia de los fármacos monoclonales i-TNF, sobre todo los quiméricos (Recomendación de grado C).

Fallo al tratamiento

2017 Se recomienda, en pacientes con APs periférica y fallo a un i-TNF, cambiar a otra terapia biológica, ya sea otro i-TNF o un fármaco con otro mecanismo de acción, como i-IL12/23 o anti-IL17A o FAME-e (apremilast) (Grado de recomendación B).

Morbilidad cardiovascular

2017

El perfil de riesgo cardiovascular se debe tener en cuenta tanto en la evaluación como en el manejo terapéutico de estos pacientes (Grado de recomendación D).

Manejo multidisciplinar

Se recomienda que dermatólogos y reumatólogos trabajen en estrecha colaboración, ya sea en la misma consulta o separados, para conseguir un control óptimo de la enfermedad psoriásica (Recomendación de grado D).
Siempre y cuando en el área sanitaria de referencia se oferte la modalidad de asistencia multidisciplinaria, cuya implantación es actualmente minoritaria, se recomienda este tipo de consulta (Recomendación de grado D).

Tratamiento de la espondiloartritis axial (EspAax) y la artritis psoriásica (APs)

Educación sanitaria

Se recomienda la participación de enfermería clínica especializada, bien de forma presencial o telefónica, en las consultas de seguimiento de pacientes con espondiloartritis axial o con artritis psoriásica ya que aumenta el grado de satisfacción de los mismos (Recomendación de grado D).
Los pacientes fumadores con espondiloartritis axial o con artritis psoriásica, podrían beneficiarse de la utilización de programas de educación sobre cese tabáquico proporcionados por una enfermera, porque éstos pueden incrementar las tasas de abandono del hábito tabáquico (Recomendación de grado D).
Se recomienda la realización de talleres educacionales impartidos por enfermería, previos al inicio de terapias subcutáneas, pues contribuyen a disminuir el temor de los pacientes hacia esta forma de aplicación de tratamiento (Recomendación de grado D).
Se recomienda la colaboración de enfermería para resolver las dudas y ayudar al paciente en la cumplimentación de los cuestionarios de autoevaluación; siempre que no se influencie en las opiniones y preferencias del aquel (Recomendación de grado D).
Los pacientes con artritis psoriásica podrían beneficiarse de la ayuda de programas de educación, preferiblemente en forma grupal, impartidos por enfermería clínica especializada. Se favorecería así el automanejo del propio paciente y el aumento de la adherencia al tratamiento (Recomendación de grado D).

Consejos generales para el manejo del paciente

El manejo de los pacientes con espondiloartritis axial o con artritis psoriásica debe hacerse teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente (Recomendación de grado D).
Antes de la instauración temprana del tratamiento para la espondiloartritis axial o para la artritis psoriásica, se debería informar adecuadamente a los pacientes de las propiedades farmacológicas, la duración del tratamiento, los beneficios que se esperan alcanzar y los posibles efectos secundarios, teniendo en cuenta sus preferencias (Recomendación de grado D).
En la prescripción de los biológicos considerar: edad, tratamiento anterior, preferencias del paciente, tolerancia, efectos secundarios, posibilidad de embarazo y el coste a igual efectividad (Recomendación de grado D).
Debería instruirse al paciente y/o familia sobre medidas de autocuidado articular y automanejo de la terapia biológica (Recomendación de grado D).
El profesional sanitario ofrecerá información a los pacientes con espondiloartritis axial sobre el tipo de ejercicio físico más adecuado a realizar en cada paciente (Recomendación de grado D).
El profesional sanitario ofrecerá información a los pacientes con espondiloartritis axial sobre la existencia de programas de deshabituación del consumo de tabaco Recomendación de grado D).

1. Introducción

Las espondiloartritis (EspA), tradicionalmente denominadas espondiloartropatías, son un grupo de enfermedades reumáticas interrelacionadas que comparten características clínicas, patogénicas, genéticas, radiográficas, epidemiológicas y de respuesta terapéutica. Dentro de este grupo, además de otras, se incluyen en la actualidad la espondiloartritis axial (EspAax) y la artritis psoriásica (APs). Al mismo tiempo, dentro de la EspAax, actualmente se engloban dos subgrupos: la espondilitis anquilosante (EA) y la EspAax no radiográfica (EspAax-nr).

La EspAax se caracteriza por la afectación de las articulaciones sacroiliacas y la columna vertebral. Tradicionalmente el diagnóstico se basaba en los criterios de clasificación modificados de New York de 1984 para EA (1). Estos criterios requieren la presencia de un cierto grado de daño estructural crónico, no reversible a nivel de las articulaciones sacroiliacas, detectable en la radiografía simple, lo cual suponía un retraso diagnóstico importante. Por ello, en 2009 aparecieron los criterios de clasificación *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) para EspAax (2), que incorporan la resonancia magnética (RMN) de sacroiliacas, la cual permite la detección precoz de alteraciones agudas a nivel de las articulaciones sacroiliacas (3), sin necesidad de que se haya producido aún ese cierto grado de daño estructural radiográfico. En base a los criterios ASAS de EspAax hoy día diferenciamos dos subgrupos de pacientes con EspAax: 1) pacientes con EA, que ya tienen un cierto grado de daño estructural visible en la radiografía simple, y 2) pacientes con EspAax-nr que representan una forma precoz o menos grave de la enfermedad. En esta Guía se irán alternando las respuestas relacionadas con preguntas clínicas para EA o EspAax y para EspAax-nr.

La APs es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema musculoesquelético, generalmente asociada a psoriasis, que puede afectar a las articulaciones periféricas, las del esqueleto axial (columna vertebral y sacroiliacas), las entesis (sitios de inserción de ligamentos al hueso), vainas tendinosas (dactilitis), piel, uñas y otros órganos (intestino, ojo). Su heterogeneidad clínica y la ausencia de criterios de clasificación hasta hace unos años, ha dificultado la realización de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos específicos. Sus variadas formas de presentación y de manifestaciones tanto musculoesqueléticas como cutáneas hacen que su manejo sea más complejo y necesite la colaboración de varios especialistas, fundamentalmente reumatólogos y dermatólogos (4, 5).

Para reducir la variabilidad en la práctica clínica y poder mejorar la atención y calidad de vida de las personas con espondiloartritis axial y con artritis psoriásica, la Sociedad Española de

Reumatología (SER) ha impulsado el desarrollo de una Guía de Práctica Clínica con la participación de un equipo multidisciplinario de profesionales implicados en el cuidado de estas personas. Una Guía de Práctica Clínica es un documento en el que se presentan un "conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes" (6).

A nivel internacional las recomendaciones de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) y del *American College of Rheumatology* (ACR), para el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades reumáticas han sido las más utilizadas. En España la guía de referencia (ESPOGUIA) fue elaborada por la SER en 2009 (4). Los avances importantes que han surgido en estos años, principalmente en el área de intervenciones terapéuticas y del diagnóstico de las formas precoces sin daño estructural, hacen necesario actualizar los contenidos. En este contexto nace ESPOGUIA 2015, Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica.

Esta guía, elaborada desde una base sólida, pretende ofrecer a sus usuarios orientación sobre la sistemática idónea de las intervenciones terapéuticas disponibles para estas enfermedades, así como la valoración de su efectividad.

El documento es el resultado del trabajo de un importante número de profesionales sanitarios, provenientes de diferentes comunidades autónomas, implicados en el manejo de pacientes con EspAax y APs. La guía está estructurada por capítulos en los que se da respuesta a las preguntas que aparecen al inicio de los mismos. Las recomendaciones se presentan al inicio de cada capítulo y el resumen de la evidencia al final del mismo.

El material que detalla la metodología utilizada en la GPC (estrategia de búsqueda para cada pregunta clínica, tablas de evidencia, graduación de las recomendaciones, etc.) está disponible en un anexo metodológico de la página de la SER.

La SER, como promotora de esta guía, espera que gracias a ella se fomente, por parte de los profesionales sanitarios, la toma de decisiones efectivas, seguras y coordinadas, sobre las intervenciones terapéuticas de la EspAax y la APs centradas en los pacientes que padecen estas enfermedades.

Actualización 2017

Después de la publicación de la ESPOGUIA 2015, la aparición de nuevas opciones de tratamiento para la Espondiloartritis Axial y Artritis Psoriásica impulsaron en la Sociedad Española de Reumatología la elaboración de dos nuevos documentos de Recomendaciones SER sobre estas patologías. Los resultados de estos documentos han servido ahora para actualizar la presente GPC. En el caso de la EspAax las nuevas recomendaciones comportan una actualización en la evaluación de actividad de la enfermedad y objetivos de tratamiento. Se incorporan también los nuevos fármacos disponibles, así como sus nuevas indicaciones, y una revisión de los factores predictivos de respuesta terapéutica y progresión del daño radiográfico. Finalmente, se abordan también las situaciones de fracaso a un primer anti-TNF, así como la posible optimización de la terapia biológica. Con respecto a la APs, aparte de la trascendencia del diagnóstico y tratamiento precoz, se hace hincapié en las indicaciones de la terapia biológica y el papel de nuevos FAME con diana específica, como apremilast, en las diferentes formas clínicas de la enfermedad.
Asimismo, se han incorporado a la GPC los algoritmos terapéuticos elaborados en dichos documentos de Recomendaciones.

2. Alcance y objetivos

2.1. Alcance

Esta guía se centra en la atención de personas afectadas por espondiloartritis axial (EspAax) o por artritis psoriásica (APs). Se incluyen solamente pacientes adultos y el área clínica abordada es la del tratamiento de la enfermedad.

Quedan fuera del alcance de la guía:

- Población menor de 18 años.
- Recomendaciones sobre diagnóstico, prevención, monitorización y pronóstico.

Esta guía incluye diferentes alternativas terapéuticas:

- Tratamiento farmacológico.
- Aspectos sobre tratamiento de pacientes en fase precoz.
- Tratamiento no farmacológico con programas de ejercicios de rehabilitación.
- Influencia del tabaquismo en las manifestaciones clínicas.
- Utilidad de los programas formativos de educación sanitaria.
- En el caso de la APs, la guía solo incluye recomendaciones para las manifestaciones inflamatorias musculoesqueléticas, porque se considera que el manejo de la psoriasis cutánea moderada-grave es una tarea del dermatólogo.

2.2. Objetivos de la Guía

Objetivo principal: orientar a los profesionales sanitarios reumatólogos en la selección de recomendaciones, basadas en la evidencia científica disponible, sobre las intervenciones terapéuticas para el manejo de pacientes adultos con espondiloartritis axial (EspAax) y con artritis psoriásica (APs). En aquellas situaciones en las que no se disponga de suficiente evidencia, se realizarán recomendaciones basadas en el consenso de los miembros del grupo de trabajo.

Objetivos específicos:

- Incrementar las habilidades clínicas de los profesionales sanitarios implicados en la atención de personas con EspAax o APs, para mejorar así la calidad asistencial que les ofrecen.
- Reducir la variabilidad de la práctica clínica en el manejo terapéutico de estas patologías.

- Evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia de las diferentes propuestas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas.
- Resumir la evidencia científica para incrementar el conocimiento de todos los profesionales participantes en el proceso de atención, esperando mejorar así la calidad de vida de sus pacientes.
- Establecer recomendaciones para homogeneizar la atención de los pacientes con EspAax y APs.
- Fomentar la colaboración entre los profesionales de las distintas especialidades, implicados en el manejo de los pacientes. En el caso concreto de la APs se considera esencial la colaboración dermatología-reumatología para el manejo adecuado de los pacientes.
- Elaborar un material informativo general para las personas afectadas por EspAax o APs y sus familiares y cuidadores, que les permita conocer mejor el proceso y los elementos que inciden en el curso de la enfermedad.

2.3. Usuarios a los que va dirigida la guía

Buscando la asistencia integral de los pacientes, además de los reumatólogos la guía también va dirigida a otros profesionales sanitarios que pueden estar implicados en el manejo de pacientes con EspAax y APs y que trabajan en el ámbito de Atención Especializada y de Atención Primaria: dermatología, gastroenterología, oftalmología, rehabilitación, enfermería, médicos de familia y todo aquel especialista que participe en la atención de estos pacientes. Se dirige también a todos los pacientes y familiares que acuden a sus consultas. Para estos últimos se trata de una herramienta que les permitirá conocer las estrategias y posibilidades terapéuticas que tienen estas enfermedades, de tal forma que puedan evitarse pautas de tratamiento no avaladas por la evidencia científica o por la sólida opinión consensuada de expertos.

3. Metodología de elaboración

En el desarrollo de la GPC para el Tratamiento de la espondiloartritis axial y la artritis psoriásica se han seguido una serie de pasos que se describen a continuación:

1. Creación del grupo elaborador de la guía (GEG)

Se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar que integra a profesionales implicados en la asistencia sanitaria, técnicos de la Unidad de Apoyo a la Investigación (UI) de la SER y representantes de pacientes. Todos los participantes se relacionan en el apartado de autoría y colaboraciones. A continuación, se describe su composición.

- *Coordinación*: Un especialista en reumatología, como investigador principal (IP) y una especialista en metodología, técnico de la UI de la SER, se encargaron de la coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos de la GPC y del apoyo al grupo elaborador.
- *Grupo de expertos*: Especialistas en reumatología, dermatología, enfermería especializada, rehabilitación y oftalmología, elegidos en convocatoria pública, a través del contacto con las distintas Sociedades Científicas implicadas. Como miembros de un panel de expertos, se encargaron de la elaboración de las recomendaciones de la GPC.
- *Grupo de Revisores de la evidencia científica*: Varios reumatólogos, pertenecientes al grupo de trabajo de revisores de la SER, se encargaron de revisar sistemáticamente la evidencia científica disponible.
- *Pacientes*: Además de los profesionales clínicos, se ha contado con la participación de dos pacientes dentro del propio grupo elaborador, desde las primeras fases de trabajo.

Se estableció un cronograma de trabajo donde quedaron recogidas las distintas fases de la guía y los plazos de ejecución.

2. Delimitación del alcance y objetivos

El tiempo transcurrido y la nueva evidencia disponible han justificado la actualización de la anterior Espoguía. Esta nueva GPC actualiza parcialmente la guía anterior y la sustituye. La delimitación del nuevo alcance y objetivos se realizó de forma consensuada en base a la experiencia clínica e información de los profesionales sanitarios participantes.

3. Formulación de las preguntas clínicas

Después de concretar el alcance y los objetivos de la guía, los miembros del GEG definieron las preguntas clínicas que debía contestar la guía. Primero se preparó un listado de preguntas clínicas genéricas. Una vez seleccionadas aquellas que podían responder a los objetivos de la

guía, se reformularon de forma específica siguiendo el formato Paciente, Intervención, Comparación y Outcome o variable de resultado (PICO).

Actualización 2017

Los documentos de Recomendaciones SER sobre EspAax y APs han servido para actualizar algunas de las preguntas PICO incluidas en la ESPOGUÍA; pero también han contribuido aportando nuevas preguntas PICO cuyo objetivo era revisar la información más reciente proveniente de la evidencia científica sobre el manejo terapéutico de esos pacientes.

4. Búsqueda bibliográfica, evaluación y síntesis de la evidencia

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Medline (a través de Pubmed), Embase (*Elsevier*), Cochrane Library (*Wiley Online Library*), Cinhal (*EBSCOhost*). En la pregunta referente a fisioterapia se ha consultado en la base de datos PEDro (*Physiotherapy Evidence Database*). Se seleccionaron estas bases por ser unas de las principales fuentes de información biomédica y disponer de su acceso.

La ESPOGUIA 2009 (4) se tomó como referencia para poner límites temporales a la búsqueda de estudios que respondieran a las preguntas clínicas actualizadas. De esta forma, la búsqueda se ejecutó con los estudios publicados con posterioridad a la fecha de la realización de la anterior guía, es decir, desde principios del año de 2008. Para las preguntas de nueva elaboración no hubo límite temporal. Las búsquedas se cerraron con fechas de finales de 2014. Inicialmente, todas las estrategias de búsqueda se prepararon para recuperar solo estudios primarios de las bases de datos señaladas; pero cuando los resultados obtenidos con tal aproximación fueron escasos o intranscendentales, se complementó con una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de los documentos más relevantes seleccionados en la revisión. También se ha incorporado bibliografía propuesta por los investigadores y revisores a los que se ha consultado. De esta forma se han identificado estudios que han sido publicados en 2015, con fecha posterior a la de la búsqueda inicial realizada y hasta la última versión de la guía. Se han utilizado estudios publicados en español, inglés y francés.

Actualización 2017

La metodología empleada para actualizar la ESPOGUIA se ha basado en el manual metodológico de Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud (7).

Siguiendo el método citado se cerró la revisión bibliográfica en 2016. Posteriormente, los panelistas identificaron algunos estudios que habían sido publicados en 2017 y se incluyeron en el cuerpo de la evidencia.

Para la gestión de las referencias encontradas se ha utilizado el gestor bibliográfico EndNote x7. La estrategia de búsqueda para las distintas bases de datos está detallada en un anexo metodológico de la página de la SER:

http://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/anexo_metodologico_Espoguia2015.pdf

https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/04/Anexo-sobre-la-exposici%C3%B3n-publica-de-Recomendaciones-de-EspAax.pdf

https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/04/Anexo-sobre-exposici%C3%B3n-publica-de-Recomendaciones-en-APs.pdf

Criterios de inclusión de estudios

Se incluyeron los estudios que presentaban las características definidas a continuación:

Población de estudio: personas adultas diagnosticadas de EspAax, EspAax-nr, EA o APs.

Intervención: Tratamiento precoz, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), terapia biológica (TB), manejo en consulta multidisciplinar dermatología-reumatología, programas de educación sanitaria, interrupción del tratamiento, intervención rehabilitadora, hábito tabáquico.

Variables de resultado: Eficacia sobre la actividad de la enfermedad cutánea y musculoesquelética, medida por parámetros clínicos habituales; síntomas periféricos y axiales, entesopatía por ECO o por RMN, dactilitis, uveítis, pronóstico visual, daño estructural radiológico, capacidad funcional, calidad de vida.

Diseño de estudios: Revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), ECA fase III o IV doble ciego y estudios observacionales de una duración mínima de ≥ 6 meses y con ≥ 50 pacientes.

Criterios de exclusión de estudios

Estudios con población infantil, adolescentes o embarazadas. Estudios que no se ajusten a los componentes de la pregunta PICO ya sea por la muestra de pacientes, la intervención, el comparador, el Outcome o el diseño de estudio. Se excluyeron abstract, posters, revisiones narrativas, cartas, editoriales y cualquier tipo de estudio no publicado.

Evaluación de la calidad de los estudios

La selección de estudios relevantes se realizó mediante la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión definidos anteriormente. Mediante las plantillas de lectura crítica del SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), se llevó a cabo una lectura crítica de los estudios y se evaluó su validez interna y externa. De aquellos que fueron seleccionados se extrajeron en unas tablas de evidencia los datos más importantes, referidos a la metodología, resultados y calidad. Para evaluar el nivel de evidencia se utilizó la modificación de los niveles de evidencia del Centro Oxford de Medicina basada en la evidencia CEBM (http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009).

Formulación de recomendaciones

Una vez finalizada la lectura crítica se procedió a la formulación de recomendaciones. Esta formulación se ha basado en la "evaluación formal" o "juicio razonado", resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas. La graduación de la fuerza de las recomendaciones se ha realizado con el sistema modificado de Oxford (http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009). Las recomendaciones controvertidas o con ausencia de evidencia se han resuelto por consenso del grupo elaborador.

Elaboración de la información para pacientes

Además de la actualización de la nueva evidencia existente sobre tratamiento entre las tareas asumidas en esta GPC destaca la incorporación de la perspectiva de los pacientes.

Primero, se afrontó la labor de obtener información sobre la visión que los pacientes con APs y EspAax tienen de su enfermedad. Mediante investigación cualitativa y utilizando las técnicas de grupo de discusión y entrevistas en profundidad varios pacientes participaron voluntariamente para contar sus experiencias y preocupaciones.

Después, con un guion elaborado por los coordinadores de la guía y basado en las recomendaciones de la guía completa y la información cualitativa, se consensuó el modelo de la versión para pacientes. Esta información se ha elaborado en un lenguaje y formato de estilo adaptado a los destinatarios a los que va dirigido y recoge los aspectos de la enfermedad que mayor utilidad pueden tener para ellos. Para la elaboración de la información dirigida al paciente se formó un subgrupo de trabajo específico que incluía a algunos profesionales y a los pacientes del grupo elaborador de la guía.

Revisión externa y edición del documento final de la Guía

Finalizadas las fases anteriores se elaboró un borrador avanzado de la GPC, que el grupo de trabajo revisó. Se analizó cada apartado de la guía y se propuso, desde un enfoque integral, las modificaciones necesarias.

Posteriormente se realizó una revisión externa de la guía con profesionales seleccionados por su conocimiento sobre la patología abordada y la metodología en la elaboración de guías.

Las sociedades científicas implicadas en el desarrollo de esta guía, representadas por miembros del grupo elaborador, son la Sociedad Española de Reumatología (SER), la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), la Sociedad Española de Oftalmología (SEO), la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF) y la Liga Reumatológica Española (LIRE).

Exposición pública

El borrador de la versión completa de esta GPC fue sometido a un proceso de Exposición Pública por parte de socios miembros de la SER y de distintos grupos de interés (industria farmacéutica, otras sociedades científicas y asociaciones de pacientes), para lo cual estuvo disponible durante un periodo de 21 días en la página web de la SER, junto con un formulario de recogida de alegaciones, con objeto de recoger la valoración y su argumentación científica de la metodología o las recomendaciones de la GPC. La información completa de este proceso se encuentra en un anexo en la página web de la SER: www.ser.es, en el apartado de investigación y guías de práctica clínica.

Cómo usar la GPC

Esta GPC está organizada en capítulos. Cada capítulo referido al tratamiento presenta el enunciado de la pregunta PICO, una tabla con la evaluación de la calidad global y el resumen de la evidencia; otro recuadro con la graduación de la fuerza y el enunciado de las recomendaciones; una breve introducción a la pregunta, el volumen de la evidencia y su consistencia, aplicabilidad y relevancia en nuestro contexto.

4. Datos epidemiológicos y manifestaciones clínicas

Las espondiloartritis (EspA) constituyen un motivo de consulta frecuente tanto en Atención Especializada como en Atención Primaria, con repercusiones que afectan tanto la salud y calidad de vida del paciente, como la esfera de sus ámbitos familiar, psicosocial y socio-laboral. El conocimiento de la epidemiología de estas enfermedades ayudará a entender la relevancia clínica que tienen.

4.1 Prevalencia

Las EspA tienen una distribución universal, variando su incidencia y prevalencia en función de la etnia, localización geográfica y, sobre todo, de la frecuencia del HLA-B27 en la población general (4, 8-10). La diversidad de criterios de clasificación de estas enfermedades hace que los estudios internacionales ofrezcan una información variable de unos a otros. De manera general, las cifras de prevalencia de las EspA se sitúan entre el 0,1% y el 2,5% de la población y se estima una incidencia que va desde los 0,84 casos a los 77 casos por cada 100.000 habitantes/año (4).

Esta tendencia también se observa en nuestro país, donde hay un estudio que utilizando los criterios ESSG (*European Spondyloarthropathy Study Group*) como "gold estándar" ha estimado que la incidencia anual de las EspA es de 62,5 personas por cada 100.000 (11).

La EspAax y la APs son enfermedades musculoesqueléticas inflamatorias crónicas muy comunes y con un importante impacto sanitario y social. Una revisión sistemática reciente sobre las cifras de prevalencia media de la EA por continentes concluye que, aunque existen importantes diferencias entre los distintos continentes, se encuentra coherencia en las cifras reportadas dentro de estas regiones. De esta forma hay estudios suficientes para estimar que en Europa entre 1,30 y 1,56 millones de personas pueden tener EA (12).

Las estimaciones sobre incidencia y prevalencia de la APs muestran variaciones importantes entre las diferentes zonas geográficas y países. En general, con los datos disponibles parece que la psoriasis afecta, aproximadamente a un 3,2% de la población general y que casi un tercio de los pacientes con psoriasis tienen artritis. Por lo tanto, la prevalencia de la APs puede variar entre el 0,3% y el 1,0% (5).

En España hay pocos estudios que hayan analizado las prevalencias de estas patologías (13, 14). A pesar de ello, los datos obtenidos coinciden con los de otros países occidentales. Y entre el 1% y el 3% de la población general puede verse afectada por alguna de estas enfermedades (15-18).

De igual forma, la incidencia anual estimada es de 3,6 casos por cada 100.000 habitantes (95% CI: 0,9-14,0) para APs y de 7,2 casos por cada 100. 000 habitantes (95% CI: 2,7-19,0) para EA (9).

4.2 Impacto, calidad de vida

La importancia que tienen estas enfermedades no viene dada únicamente por sus índices de incidencia y prevalencia, sino también por su impacto en el individuo, la sociedad y el sistema socio-sanitario. Un impacto que está a su vez asociado a una mayor comorbilidad y mortalidad para las personas que las padecen. (19-27).

Aunque el espectro clínico de las dos enfermedades es heterogéneo, el impacto en la calidad de vida, relacionada con la salud de las personas afectadas, puede ser muy negativo en ambas enfermedades (28). El dolor y la limitación funcional afectan a la persona tanto en la esfera física como en la psicológica e incluso en la sexual. Y además de esto, muchas veces hay que añadir que las enfermedades reumáticas no son bien entendidas ni aceptadas, lo que puede producir problemas en el plano socio-laboral y en el socio-afectivo del paciente (4). El análisis de los datos del estudio de "Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española" (EPISER), muestra que cuando la carga de enfermedad se mide teniendo en cuenta el impacto en la calidad de vida, tanto en su dimensión física como mental, las enfermedades reumáticas se sitúan entre las primeras debido a su frecuencia, y a la misma altura que otras enfermedades crónicas prevalentes como las neurológicas, cardiovasculares y respiratorias (26, 29).

4.3 Carga de enfermedad

La carga de enfermedad atribuible al conjunto de las enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas permite medir las pérdidas de salud que para una población representan tanto las consecuencias mortales como las no mortales de las enfermedades, y ofrece la posibilidad de sintetizar en un único valor el conjunto de datos epidemiológicos de cada enfermedad (mortalidad, incidencia y discapacidad) (30).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades reumáticas en su conjunto suponen la primera causa de discapacidad física (de origen no mental) en el mundo occidental. En concreto, se estima que entre el 17% y el 19% de las incapacidades laborales están provocadas por alguna de las más de 250 patologías reumáticas. En este sentido, las enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas provocan un gasto considerable, ya que causan entre el 10% y el 15% de las consultas de Atención Primaria, y una de cada diez urgencias

hospitalarias se debe a estas patologías. Además, también son responsables de bajas laborales, pérdida de productividad laboral, prestaciones sociales, etc., lo que supone unos altos costes indirectos.

Se han llevado a cabo pocos estudios prospectivos observacionales a gran escala sobre la carga de enfermedad que conllevan la EspAax y la APs. Pero en los resultados obtenidos se constata que son enfermedades que suponen un importante coste socio-económico, tanto desde el punto de vista laboral, ya que la incidencia de estas enfermedades se encuentra mayoritariamente entre los 20 y los 60 años de edad, como desde el punto de vista social, incrementando el gasto sanitario y la dependencia en pacientes de edades más avanzadas (31, 32).

Así, por ejemplo, las bajas por enfermedad en el trabajo, relacionadas con la EA, varían entre 6,5 y 18 días por paciente por año y entre un 15% y un 20% de los pacientes necesita la ayuda de sus familiares o de otras personas (33, 34). También hay datos que sitúan los costes totales medios anuales entre los 4.782 y 5.806 euros (35). Desde el punto de vista socioeconómico, los estudios europeos muestran que, independientemente de la diversidad que puede haber en los valores de costes, el impacto de la EA está principalmente relacionado con la pérdida de productividad, y que la discapacidad funcional es lo que mejor indica los elevados costes que supone tratar esta enfermedad, ya sea durante el primer o el quinto año (36, 37).

Sobre la carga de enfermedad de la APs los estudios con datos referidos a resultados económicos y de calidad de vida de los pacientes son más escasos todavía. Algunos estudios europeos muestran que, por ejemplo, en Alemania, la media anual de coste directo de un paciente con APs fue de 3.156 euros y el coste indirecto puede variar de 2.414 a 7.919 euros, dependiendo del método utilizado para cuantificarlo. En Hungría, los costes totales medios por paciente fueron de 5.574 euros al año, de los cuales 2.670 eran costes directos y 2.904 costes indirectos. En estos estudios se concluye que el comportamiento de la enfermedad, la incapacidad de las funciones motoras y la gravedad de los síntomas de la piel eran factores determinantes en los costes (38, 39).

En España el coste total medio de la APs (incluyendo costes directos e indirectos) se ha estimado en aproximadamente 7.920 euros por paciente al año (4, 40); alcanzando incluso los 75.000 euros en los casos de mala evolución o de enfermedad grave (4, 41).

4.4 Organización y asistencia a las personas con enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas en el Sistema Nacional de Salud

Normalmente, el primer punto de contacto de las personas con enfermedades reumáticas con el sistema sanitario es la Atención Primaria, y es en este nivel asistencial donde se decide la necesidad de derivación a Atención Especializada. En la Atención Especializada la modalidad asistencial más frecuente son las consultas, actividad que va en aumento debido a la mejora de las técnicas diagnósticas y la posibilidad de resolución sin necesidad de hospitalización. Las actividades preventivas y de promoción de la salud llevadas a cabo en el ámbito asistencial de Atención Primaria son determinantes a la hora de mejorar la situación en cuanto a incidencia, prevalencia y mejora de la calidad de vida de una gran parte de enfermedades reumáticas. Una adecuada coordinación y comunicación entre ámbitos asistenciales y con otros servicios socio-sanitarios da como resultado una atención más eficiente y centrada en el paciente, lo que facilita su atención integral y continuada (26).

En este marco conceptual, el manejo más eficiente de las enfermedades reumáticas exige la coordinación y participación de distintos profesionales en torno a necesidades específicas del paciente en momentos concretos, sin que se produzcan redundancias ni déficits. El paradigma de esta complejidad son las patologías de carácter autoinmune e inflamatorio (26).

Según la estrategia nacional, la atención sanitaria debe centrarse en el paciente, y dos aspectos importantes para conseguirlo son la educación para el autocuidado y la gestión del riesgo en el uso de medicamentos. Por todo ello, cualquier iniciativa o programa encaminado a promover y facilitar el autocuidado (paciente experto, escuelas de pacientes o la consulta de enfermería y rehabilitación/fisioterapia), serán beneficiosos tanto para el paciente como para los profesionales y el sistema. Así mismo, debido a la cronicidad de estas enfermedades, lo que hace que muchos pacientes tengan que tomar distintos medicamentos y con frecuencia de forma simultánea durante la evolución de su enfermedad, es importante también incorporar medidas que garanticen la seguridad del paciente (26).

La Estrategia Nacional en enfermedades reumáticas establece un conjunto de objetivos, recomendaciones e indicadores que contribuirán a mejorar la calidad de las intervenciones y los resultados en salud de las personas con estas enfermedades. Siempre de forma realista, en función de los recursos disponibles y del ámbito de competencias de las Comunidades Autonómicas (CCAA) y en base a la información y evidencia científica disponibles (26).

La calidad de la atención a las personas con enfermedades reumáticas y los resultados en salud son aspectos difíciles de evaluar. Desde la Estrategia se proponen un conjunto de indicadores que permiten el análisis temporal de estas enfermedades a través de fuentes de información de ámbito nacional. Otros indicadores deberán ser proporcionados por las CCAA y en ocasiones por las sociedades científicas participantes y las asociaciones de pacientes (26).

4.5 Manifestaciones clínicas

Las espondiloartritis son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten ciertas características clínicas, inmunogenéticas y radiográficas que las diferencian de otras enfermedades (42): 1) agregación familiar, 2) mecanismos patogénicos, 3) asociación con el HLA-B27 y con infecciones generalmente del trato gastrointestinal o genitourinario, 4) afectación de la entesis (zona de inserción de tendones, fascias y ligamentos, tanto en articulaciones periféricas como en la columna vertebral), y 5) síntomas y signos clínicos.

Son enfermedades que se caracterizan por provocar una inflamación crónica de las entesis y otras estructuras musculoesqueléticas con tendencia a producir anquilosis ósea. Las características clínicas más típicas y frecuentes son: sacroilitis, entesitis, espondilitis, oligo o poliartritis, uveítis (inflamación ocular), psoriasis e inflamación intestinal. También pueden aparecer otros síntomas y signos extrarticulares, pero en general son menos frecuentes.

Cada una de las EspA tiene peculiaridades propias, lo que hace que haya que considerarlas como entidades específicas y que su tratamiento y seguimiento también tengan que adaptarse a tales características específicas (4).

Espondiloartritis axial (EspAax)

La EspAax se asocia estrechamente con el HLA-B27 (43). Es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de etiología desconocida, que afecta primariamente al esqueleto axial (articulaciones sacroilíacas y columna vertebral) y las entesis, y cuya lesión más característica es la sacroilitis (44).

Se sabe que el proceso inflamatorio puede provocar una osificación condral y anquilosis fibrosa que conduce, en estadios avanzados y hasta en un 30% de los pacientes, a la anquilosis. Otra característica, menos frecuente pero no por ello menos importante, es la afectación de articulaciones periféricas, en especial de las articulaciones de miembros inferiores como las caderas, rodillas y pies, pudiendo aparecer manifestaciones extrarticulares como la uveítis (4, 45). La EspAax también está asociada a comorbilidades importantes, como la enfermedad

cardiovascular y la osteoporosis (46). Otras comorbilidades menos frecuentemente asociadas incluyen manifestaciones renales, neurológicas y pulmonares (47).

Artritis psoriásica (APs)

La APs es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema musculoesquelético asociada a la presencia de psoriasis cutánea, y generalmente a un factor reumatoide negativo. Su heterogeneidad clínica y la ausencia de criterios de clasificación hasta hace unos años, ha dificultado la realización de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos específicos (4, 5).

La asociación de una de las diferentes formas de psoriasis cutánea con una o más de las distintas expresiones clínicas de la APs puede explicar la dificultad de evaluar el perfil genético de la enfermedad (48). En particular, el Cw6 se ha asociado con la psoriasis, mientras que el HLA-B27, HLA-B38 y HLA-B39 se han asociado con APs (49).

Hay factores ambientales, como la infección por VIH, el estrés traumático y la obesidad que parecen aumentar la susceptibilidad a desarrollar APs. Además, algunas formas de psoriasis que incluyen distrofia ungueal, lesiones del cuero cabelludo, y la psoriasis interglútea/perianal se han correlacionado con una mayor probabilidad de desarrollar APs (50).

La APs aumenta los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión y la dislipemia, con un perfil lipídico aterogénico, lo que aumenta la incidencia de arteriosclerosis subclínica (51-54). También hay un aumento de la prevalencia del síndrome metabólico, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad moderada a grave de la piel, en los que la enfermedad también suele tener un gran impacto psicológico (55). Todo ello implica una pérdida de calidad de vida de dichos pacientes.

5. Preguntas clínicas de investigación

Tratamiento de la espondiloartritis axial (EspAax)

Intervención precoz

2017

1. En pacientes con espondiloartritis axial, ¿la intervención farmacológica precoz mejora la capacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida?

Terapias biológicas frente a FAME tradicionales

2. En pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica, ¿cuál es la eficacia de las distintas terapias biológicas frente a placebo o FAME tradicionales? ¿Cuál es la eficacia relativa de las distintas terapias biológicas?

Respuesta al tratamiento

2017 nueva

3. En pacientes con espondiloartritis axial, ¿cuáles son los factores pronósticos de respuesta al tratamiento biológico?

2017 nueva

4. En pacientes con espondiloartritis axial, ¿la intervención farmacológica con TB frena la progresión del daño estructural y la lesión radiográfica axial?

Fallo al tratamiento

2017 nueva

5. En pacientes con espondiloartritis axial que no han respondido a anti-TNF, ¿es eficaz la intervención con otro anti-TNF u otra terapia biológica?

Optimización del tratamiento

2017

6. En pacientes con espondiloartritis axial, ¿se puede suspender el tratamiento con inhibidores del TNF? ¿Se puede reducir el tratamiento con inhibidores del TNF?

Pronóstico visual

7. En pacientes con espondilitis anquilosante, ¿la utilización de biológicos, en comparación con el empleo de la sulfasalazina, disminuye el número de recidivas de uveítis y mejora el pronóstico visual?

Ejercicio

8. En los pacientes con espondilitis anquilosante, ¿qué tipo de programa de ejercicio es más eficaz para mejorar los parámetros clínicos y funcionales?

Hábito tabáquico

9. En pacientes con espondiloartritis axial, ¿el tabaco empeora las manifestaciones clínicas (artritis, afectación axial, entesitis, daño estructural)?

Tratamiento de la artritis psoriásica (APs)

Intervención precoz

2017

10. En pacientes con artritis psoriásica, ¿la intervención farmacológica precoz mejora la capacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida?

Terapias biológicas en monoterapia

2017

11. En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia de las terapias biológicas en monoterapia, en su forma periférica, axial, entesitis, dactilitis, uveítis, piel y uñas?

FAME tradicionales

2017

12. En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia de los FAME en su forma periférica, axial, entesitis, dactilitis, uveítis, piel y uñas?

Metotrexato y Terapia Biológica

2017

13. En pacientes con artritis psoriásica, ¿es más eficaz el tratamiento combinado de MTX y TB que el tratamiento con TB en monoterapia?

Fallo al tratamiento

2017 nueva

14. En pacientes adultos con artritis psoriásica con afectación axial y/o periférica y fallo a un anti-TNF ¿es eficaz el tratamiento con una segunda terapia biológica?

Morbilidad cardiovascular

2017 nueva

15. En pacientes con artritis psoriásica axial y /o periférica, el tratamiento con FAME o terapias biológicas, ¿reduce la morbilidad cardiovascular?

Manejo multidisciplinar

16. En pacientes con artritis psoriásica y psoriasis cutánea moderada-grave, ¿cuál es el beneficio, en términos de mejoría de control clínico y satisfacción del paciente, de un manejo multidisciplinar (consultas dermatología-reumatología) del paciente?

Tratamiento de la espondiloartritis axial y la artritis psoriásica

Educación sanitaria

17. En pacientes con espondiloartritis axial, ¿es beneficiosa la educación sanitaria impartida por la enfermera? En pacientes con artritis psoriásica y afectación periférica y/o axial, ¿es beneficiosa la educación sanitaria impartida por la enfermera?

6. Tratamiento de la espondiloartritis axial (EspAax)

2017

Pregunta clínica 1

En pacientes con espondiloartritis axial, ¿la intervención farmacológica precoz mejora la capacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida?

Resumen de la evidencia

No existe suficiente evidencia sobre la eficacia del tratamiento farmacológico precoz en pacientes con espondiloartritis axial (56-61).	**2b, 4**
En análisis secundarios en los que se evalúa la eficacia de las intervenciones farmacológicas en pacientes con espondiloartritis axial, los pacientes con enfermedad de menor duración respondieron mejor al tratamiento con iTNF (57, 62, 63).	**2b, 4**

Recomendaciones

2017

Se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico, en pacientes con espondiloartritis axial, tan pronto se haya realizado el diagnóstico (Recomendación de grado D).

En la mayoría de enfermedades crónicas complejas, y en especial en la artritis reumatoide (AR), existen datos consistentes que sugieren que la instauración de un tratamiento precoz y efectivo es clave para mejorar la respuesta clínica y posiblemente reducir la carga de enfermedad (discapacidad, bajas laborales, mejora calidad de vida) (64-68). Los pacientes con EspAax tienen a la larga una carga de enfermedad importante, comparable a la AR (39, 40). Con frecuencia estos pacientes presentan un retraso diagnóstico superior a 6 años como consecuencia del desconocimiento de la enfermedad (69, 70). Actualmente se dispone de diversas alternativas terapéuticas muy eficaces para el tratamiento de la enfermedad (71). El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado podrían mejorar significativamente a estos pacientes y reducir la carga de la enfermedad a largo plazo.

Calidad de la evidencia

No se han identificado estudios de calidad que hayan sido diseñados específicamente para responder a la pregunta clínica. Solamente se ha encontrado un ECA que realiza un análisis secundario que se centra en la cuestión y al que se ha rebajado su nivel de evidencia dentro de la escala del CEBM de Oxford. No obstante, el grupo elaborador de la guía (GEG) ha considerado oportuno incluir en el análisis de la evidencia otros estudios que no cumplen completamente los criterios de inclusión planteados inicialmente. Se pretende reunir así la máxima información posible para poder orientar a los miembros del GEG en la formulación de las recomendaciones.

Hay un ECA doble ciego, de 12 semanas de duración seguido de una extensión abierta hasta 52 semanas, que evalúa la eficacia del tratamiento con adalimumab (ADA) frente a placebo en pacientes con EspAax-nr, activa (BASDAI ≥ 4) y con falta de respuesta a, al menos, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Aunque el estudio no se diseñó para comparar la diferencia en la respuesta a una intervención precoz frente a tardía, los autores incluyen un análisis de posibles predictores de respuesta. Cuando analizan los datos a las 52 semanas, los pacientes con ≤ 3 años de evolución (además de aquellos con PCR > 6 mg/L y los de ≤ 30 años) tienen un porcentaje mayor de alcanzar respuesta ASAS40 (P=0,006) o BASDAI 50 (P= 0,014) que los pacientes con más de 10 años de evolución. Sin embargo, en el análisis multivariante, la menor duración de la enfermedad pierde significación estadística, aunque la menor edad y la PCR elevadas permanecen como predictores de respuesta BASDAI50 y ASAS40. Los autores explican la pérdida de significación por el solapamiento con la edad del paciente y concluyen que, además de aquellos con menor edad y PCR más elevada, los pacientes con enfermedad de menor duración responden mejor al tratamiento (57) (Nivel de evidencia 2b).

Un estudio abierto, observacional y prospectivo en un solo centro y de tres meses de duración, analiza en 95 pacientes con EA (criterios de clasificación de Nueva York) activa (BASDAI ≥ 40/100), la eficacia de los AINE y los posibles predictores de respuesta de estos fármacos. Los pacientes que responden al tratamiento tienen una menor duración de la enfermedad que los no respondedores (4 años (0,5-13) frente a 8 años (1-34); p<0,001). Los autores, en la discusión, defienden que su resultado de mejor respuesta de los pacientes con menor tiempo de evolución de la enfermedad, hallazgo similar al encontrado con el tratamiento con inhibidores del TNF (iTNF), sugiere que este predictor de respuesta no se relaciona con el tratamiento sino con las características clínicas de estos pacientes (56) (Nivel de evidencia 4).

Un estudio analiza los datos de dos ensayos clínicos para identificar parámetros predictores de respuesta clínica a iTNF (infliximab, etanercept y 12 semanas de duración) en 99 pacientes con EA. El análisis univariante demuestra que la menor duración de la enfermedad, además de un menor BASFI, aumento de VSG y PCR, y menor edad, predice una mayor respuesta BASDAI50 (OR: 0,93; 0,88 – 0,98; p = 0,003). Cuando estratifican los enfermos según la duración de la enfermedad (≤ 10 años, 11 – 20 años, >20 años), observan una respuesta BASDAI50 en un porcentaje mayor y significativamente superior en los pacientes con menor duración de la enfermedad (73%; 58% y 31% respectivamente; χ^2 = 11,7; p = 0,003) (59) (Nivel de evidencia 2b). Un estudio publicado posteriormente y con datos de los mismos ensayos que el anterior, analiza la capacidad de predicción en la respuesta a iTNF de la presencia y extensión de lesiones inflamatorias en la RMN, en las articulaciones sacroilíacas o en la columna. Se tienen en cuenta tres parámetros predictivos (duración de la enfermedad, PCR (mg/L) y RMN (Berlín)). Aunque cada parámetro, individualmente, tenía una capacidad predictiva moderada en el mejor de los casos, ésta mejoraba con la combinación de los tres. Los pacientes con dos de los parámetros alcanzan respuesta de al menos el 45% y aquellos con uno de los dos parámetros al menos el 25%. Los autores destacan la influencia de la presencia de inflamación en la RMN e insisten en que es la combinación de los tres parámetros, duración de la enfermedad, PCR elevada e índice de Berlín elevado, la que predice la respuesta al tratamiento con iTNF (60) (Nivel de evidencia 2b).

Un estudio analizó los datos de dos ensayos clínicos en pacientes con EspAax precoz activa tratados con etanercept vs SSZ en un caso y adalimumab vs placebo en el otro, durante un año. Los pacientes con menor evolución (<4 años) mostraron mayores mejorías de BASDAI, BASFI, BASMI y ASDAS que los pacientes con enfermedad de mayor duración. Además, el cambio en el BASDAI se asoció con el cambio de la inflamación de las SI evaluada por RM (índice de Berlín) y el cambio de la PCR en los pacientes de menos de 4 años de evolución. Propusieron que 4 años podría ser un buen punto de corte para identificar la ventana de oportunidad (61) (Nivel de evidencia 2b).

En un análisis de datos del Registro Británico de biológicos, se hizo un análisis multivariante de los predictores de mejoría de BASDAI y BASFI en 261 pacientes a los 6 meses de tratamiento con infliximab, etanercept y adalimumab. Se escogieron las variables que alcanzan una p ≤ 0,2, en un modelo de regresión logística y no se encontró relación entre la duración de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Los autores concluyen que los reactantes de fase elevados al inicio del tratamiento predicen la respuesta al mismo (58) (Nivel de evidencia 4).

Ante la escasa evidencia identificada para esta pregunta, se ha optado por incluir información procedente de dos estudios adicionales que solamente están publicados como resúmenes presentados en congresos. Un ensayo abierto de cinco años de seguimiento incluye pacientes con EspA muy precoz, aunque no especifica criterios de clasificación, ni tiempo de evolución. Es la continuación de un ECA de 16 semanas de duración (n=39), en el que se administraba infliximab (INF) frente a placebo (PBO). Después del seguimiento durante 40 semanas, si hay brote (BASDAI ≥ 4), los pacientes se incluyen en el estudio abierto (n= 25). El 58% de los pacientes tratados con INF al principio siguen con iTNF frente al 100 % de los tratados con PBO. Los autores concluyen que un tercio de los pacientes tratados precozmente con un curso de tres meses de INF permanecen bien y sin tratamiento a los cinco años y todos los pacientes que recibieron inicialmente PBO precisan tratamiento con iTNF a los 5 años (72). Un estudio con datos de 4 ensayos clínicos, 12 semanas de duración y 1281 pacientes, analizó la relación entre la duración de la enfermedad y las características basales y la respuesta al tratamiento de placebo/ sulfasalazina (SSZ) frente a etanercept. Se clasificó la duración de la enfermedad en cuatro categorías (< 2 años; 2 – 5 años; 5 – 10 años y > 10 años). En general, en todas las categorías los pacientes respondieron a etanercept en un porcentaje superior al de SSZ o placebo. Los pacientes con menor duración de la enfermedad tuvieron una tendencia a una mejor respuesta a ETA para la mayoría de las variables dicotómicas, que no se observó en el caso de la SSZ o PBO. Esta tendencia fue significativa para los ≤ 40 años al diagnóstico. Los autores concluyen que ETA fue más eficaz que SSZ y PBO independientemente de la duración de la enfermedad. Los pacientes con duración menor de 2 años parecían tener la mayor respuesta (73).

Actualización 2017

La última actualización de las Recomendaciones SER sobre el uso de terapias biológicas en Espondiloartritis axial (EspAax) añade nuevas referencias que sustentarían el beneficio del inicio precoz del tratamiento en pacientes con Espondiloartritis axial.

Hay dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comunican la eficacia de la terapia anti-TNF en EspAax precoz. En el primero se incluyeron pacientes con “dolor lumbar inflamatorio” (DLI) de menos de 3 años de duración y HLA-B27+ además de sacroileitis activa en RMN. Fueron tratados con infliximab con respuestas clínicas favorables (ASAS20 y ASAS40, ASAS-PR, BASDAI), mejoría o resolución de las lesiones inflamatorias de RMN (edema óseo) y mejorías de la función (BASFI) y la calidad de vida (ASQoL) a las 16 semanas, superiores a las del grupo placebo (62).

En el segundo (63) se incluyeron pacientes con diagnóstico de EspAax activa, de menos de 3 años de evolución, con inflamación activa en la RM SI, sin uso previo de AINE (o sometidos a un lavado si los recibían antes) y fueron asignados (2: 1) a recibir naproxeno (NPX) 1000 mg diarios más IFX 5 mg/kg o placebo hasta la semana 24. Se observaron más remisiones parciales ASAS (ASAS-PR) en el grupo con IFX+NPX (61.9%) que en el de PBO+NPX (35.3%) en la semana 28 (p=0.002). Además, más pacientes en el grupo con IFX+NPX tenían mejorías ASDAS, ASDAS-ID, respuesta ASAS-40 o mejorías en BASDAI o BASFI entre otros.

La mejor respuesta clínica observada con el tratamiento precoz, con independencia de si se trata de terapia con iTNF o AINE, sugiere que el tratamiento precoz es un factor predictor de respuesta clínica en estos pacientes (56, 57, 60, 61, 73, 74).

En la formulación de las recomendaciones y por lo que respecta a su aplicabilidad y posibilidad de generalizar los resultados, el grupo de expertos ha tenido en cuenta que a pesar de que no existe ningún estudio específico bien diseñado, los resultados son consistentes con la afirmación de que el tiempo de evolución de la enfermedad es un factor predictor de respuesta clínica en pacientes con EspAax. Conviene matizar, sin embargo, dos cuestiones: la primera es que no existen datos definitivos que permitan establecer con precisión qué se entiende por tratamiento precoz. En algunos estudios se sugiere que podría tratarse de un periodo inferior a 5 años con respecto al inicio de los síntomas (57, 59, 61, 73); aunque se muestra que hay también mejor respuesta clínica en pacientes de menos de 10 años evolución (57, 59, 60, 73). La segunda cuestión es que si los resultados han sido similares con distintos tratamientos esto sugeriría que la predicción de respuesta está más relacionada con las características clínicas de los pacientes que con el tratamiento en sí. El GEG concluye que conseguir una buena respuesta clínica, incluso la remisión clínica de la enfermedad puede reducir a la larga los costes sanitarios directos e indirectos de estos pacientes. Y las evidencias apuntan a que este objetivo es más fácil conseguirlo cuánto más precoz sea el tratamiento.

Pregunta clínica 2

En pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica, ¿cuál es la eficacia de las distintas terapias biológicas frente a placebo o FAME tradicionales? ¿Cuál es la eficacia relativa de las distintas terapias biológicas?

Resumen de la evidencia

Las terapias biológicas inhibidores del TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab y golimumab) han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica. Con respecto a placebo, disminuyen la actividad de la enfermedad y mejoran la capacidad funcional (57, 62, 70, 75-78).	**1b**
Los biológicos adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab y golimumab, con respecto a placebo, contribuyen a (57, 62, 70, 75-78): • Disminuir la actividad inflamatoria. • Mejorar la capacidad funcional.	**1b**
El biológico tocilizumab no mejora los parámetros clínicos ni funcionales de la espondiloartritis axial no radiográfica que no han respondido previamente al tratamiento con iTNF (79).	**4**

Recomendaciones

Se recomienda la utilización de terapia iTNF, como el tratamiento farmacológico de elección para los pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica activa* refractarios a AINE (Recomendación de grado A).

* Definida por signos objetivos de inflamación con elevación de la PCR y/o RMN.

No se recomienda la utilización de tocilizumab en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica refractarios a AINE y/o tratamiento con iTNF (Recomendación de grado C).

Los criterios de clasificación ASAS de espondiloartritis axial (EspAax) (80) han permitido incorporar el concepto de espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr), caracterizada por ausencia de daño estructural en la radiografía y considerada como estadio precoz de la EspAax. Diversos estudios indican manifestaciones clínicas y carga de la enfermedad comparables (81-85), tanto en pacientes con EspAax-nr como en EA según criterios modificados de New York (1). Por tanto, ambos estadios requieren tratamiento, independientemente de la presencia de daño estructural. En los consensos actuales, las recomendaciones de tratamiento para EspAax,

incluyendo EspAax-nr, indican a las terapias iTNF como opción de tratamiento en caso refractario a AINE (14, 86). En EA hay clara evidencia que el tratamiento con iTNF es eficaz en mejorar los signos y síntomas y la capacidad funcional de la enfermedad (75, 87, 88); incluso hay datos a favor de un posible efecto enlentecedor de la progresión radiográfica espinal (89, 90). También se están realizando ensayos clínicos con ustekinumab (inhibidor IL-12/23) y secukinumab (inhibidor IL-17), en EA refractaria a AINE (91, 92), con buenos resultados preliminares.

Calidad de la evidencia

Hay un metaanálisis que incluye un total de 20 estudios (15 en pacientes con EA y 5 en EspAax-nr), con datos de 3096 pacientes y cuyo objetivo es evaluar la eficacia de terapia con iTNF frente a placebo, en pacientes con EA y EspAax-nr. En EspAax-nr se incluyeron dos estudios de adalimumab, uno de infliximab, uno de certolizumab pegol y uno de etanercept, todos ellos con una duración mínima de al menos 12 semanas. El tratamiento con iTNF mostró una mayor eficacia que placebo en el BASDAI (tamaño efecto 0,73; IC95% 0,44 a 1,01), BASFI (tamaño efecto 0,57; IC95% 0,29 a 0,85) y respuesta ASAS 40 (OR 3,6; IC95% 2,5 a 5,3). En la revisión sistemática (RS), a partir de los datos de algunos de los estudios incluidos, se realiza un análisis de la eficacia de la terapia con iTNF entre pacientes con EA y EspAax-nr, sin encontrar diferencias significativas (75) (Nivel de evidencia 1a).

Otra revisión sistemática (RS) incluye 7 estudios con un total de 117 pacientes con EspA indiferenciada según criterios ESSG (93), para evaluar la eficacia de diferentes fármacos (94). Sólo dos de los estudios, que ya habían sido recogidos en el metaanálisis previo, evalúan la eficacia de tratamiento con iTNF frente a placebo en EspAax-nr. Un estudio inglés comparó la eficacia de infliximab (IFX) (5mg/kg peso en semanas 0, 2, 6, 12) frente a placebo durante 16 semanas, en 40 pacientes con lumbalgia inflamatoria (según criterios Calin (95)) de menos de 3 años, HLA-B27 positivo y resonancia magnética (RMN) de sacroilíacas positiva. Todos los pacientes incluidos en el estudio, menos un 12 %, cumplían los criterios de EspAax-nr y sólo tres cumplían criterios de Nueva York. Se objetivó una mejora de respuesta ASAS40 en el 61% de los pacientes del grupo IFX frente a 17% en el grupo placebo (p=0,009). También se observó una mejoría significativa en las puntuaciones BASDAI, BASFI y ASQoL en el grupo IFX. La remisión parcial ASAS fue mayor en el grupo IFX (55,6% frente a 12,5%, p= 0,009). La reducción media en la puntuación total de RM fue significativamente mayor en los pacientes tratados con IFX -2,0 (IQR -6,25, 0,0) frente a 0 (IQR -2,00, 1,5). En el grupo placebo se observó, a posteriori, que tres

pacientes tenían una puntuación basal de 0 en la RMN, por lo que los resultados podrían estar sesgados, debido al pequeño tamaño muestral. No se observaron eventos adversos graves (62) (Nivel de evidencia 1b)**.** El otro estudio, comparó la eficacia de adalimumab (40 mg cada dos semanas) con placebo en 46 pacientes con EspAax-nr refractarios a AINE. En la semana 12, el grupo adalimumab (n=22) presentó una mayor respuesta ASAS40 y remisión parcial ASAS en el 54% y 23% de los pacientes frente a 12% y 0% en grupo placebo (n=24), respectivamente. También se observaron mejorías significativas en respuesta ASAS20, BASDAI50 y en BASDAI, BASFI, VGM, VGP, PCR, dolor general y nocturno a favor de adalimumab. El efecto se mantuvo a la semana 52 de tratamiento para todo el grupo después de que los pacientes con placebo también comenzaran tratamiento con adalimumab. Una edad joven (≤ 30 años) y PCR basal elevada (> 6mg/L) fueron los mejores predictores de respuesta ASAS40 o BASDAI50. Se observó una tendencia a una mayor respuesta ASAS 40 y BASDAI 50 entre pacientes con HLA-B27 positivo y RMN positiva, pero sin significación estadística. No hubo efectos adversos graves relacionados con adalimumab (57) (Nivel de evidencia 1b)**.**

Un estudio multicéntrico investigó la eficacia de adalimumab (40 mg cada dos semanas) frente a placebo en 185 pacientes con EspAax-nr según criterios ASAS de EspAax (80), refractarios a AINE. A la semana 12, más pacientes en tratamiento con adalimumab (n=94) alcanzaron una respuesta ASAS40 y remisión parcial ASAS comparados con el grupo placebo (n=91) (36% frente a 15% y 16% frente a 5%; p ≤0,001), respectivamente. También se observaron mejorías significativas en respuestas ASAS20, BASDAI50, ASAS 5/6, ASDAS y en BASDAI, VGP, PCR, dolor lumbar total, HAQ y SF-36. Respecto al BASFI se observó una tendencia a la mejoría en el grupo adalimumab comparado con placebo (-1,1 frente a -0,6, p=0,05). En el grupo tratado con adalimumab hubo una reducción significativa frente a placebo en el índice SPARCC (*The SpondyloArthritis Research Consortium of Canada*, que cuantifica la inflamación articular en la columna y articulaciones sacroiliacas en pacientes con EA) con valores de -1,8 frente a 0,2 en columna y -3,2 frente a -0,6 en sacroiliacas. Se analizaron predictores de respuesta a tratamiento objetivando que una duración de síntomas < 5 años (p=0,02), edad < 40 años (p=0,05) y PCR basal elevada (p=0,03) se asociaba con mayor respuesta ASAS 40 en grupo adalimumab. Por el contrario, no se observó este efecto según la positividad del HLA B27 (p=0,42) y la presencia de sacroilitis por RMN basal (p=0,65). Sin embargo, al analizar por regresión logística se observó en aquellos pacientes con puntuación SPARCC en RMN de sacroiliacas basal ≥ 2 o una PCR basal elevada, una mayor respuesta ASAS 40 en el grupo adalimumab frente a placebo (41% frente a 14%), aunque la interacción no fue significativa y el número de pacientes era pequeño (70) (Nivel de evidencia 1b).

Otro estudio multicéntrico analizó la eficacia de certolizumab pegol (CZP) (200 mg cada dos semanas y 400 mg una vez al mes) frente a placebo en 325 pacientes con EspAax según criterios ASAS (80), incluyendo 178 EA y 147 EspAax-nr, de menos de 5 años de duración. Los pacientes debían presentar actividad según BASDAI ≥ 4 y tener PCR elevada (> 7,9 mg/L) y/o sacroilitis por RMN, así como ser refractarios a AINE. Un 11% de EA y un 20% de EspAax-nr habían recibido tratamiento con iTNF previo. En el subgrupo de pacientes con EspAax-nr se objetivó a las semanas 12 y 24, una mayor respuesta ASAS 40 en los grupos de certolizumab pegol (n=46 CZP 200mg y n=51 CZP 400mg) que con placebo (n=50) (48% y 47% frente a 16%; 57% y 45% frente a 14%; p<0,001), respectivamente. Ambas dosis de CZP también mostraron diferencias significativas en cambios desde la basal frente a placebo en BASDAI, ASDAS, BASFI y BASMI. Se observaron mejorías similares en ambos regímenes de dosis de CZP (77). El efecto se mantuvo hasta la semana 96 de tratamiento para todo el grupo después de que los pacientes con placebo fueron empezados a tratar con CZP (96) (Nivel de evidencia 1b).

Un estudio multicéntrico analizó la eficacia de etanercept (50 mg cada semana) junto con AINE frente a placebo en 215 pacientes con EspAax según criterios ASAS (80), de menos de 5 años de duración y refractarios a AINE. Se excluyeron pacientes con EA según criterios de New York y aquellos con terapia iTNF previa. En el examen basal el 81% de los pacientes tenían RMN de sacroiliacas positiva y un 43% PCR elevada (>3mg/L). Se objetivó a la semana 12, una mayor respuesta ASAS 40 en el grupo etanercept (n=106) que en el placebo (n=109) (32% frente a 16%; p=0,0006). Hubo diferencias significativas en cambios desde la evaluación basal frente a placebo en BASDAI (-2,0 frente a -1,3), ASDAS (-1,1 frente a- 0,5), BASFI (-1,4 frente a - 0,8), PCR (-3,0 frente a 0,1), dolor lumbar (-2,0 frente a -1,1) e índice de MASES (-1,4 frente a -0,7). En el grupo de pacientes tratados con etanercept se objetivó a la semana 12 una reducción en el índice SPARCC de inflamación en RMN de sacroiliacas (-3,8 frente a -0,8; *p* <0,001) y columna (-2,1 frente a -1,2; *p* =0,04). Un análisis post hoc sugirió un aumento de la respuesta ASAS40 a favor de etanercept a mayor nivel de PCR basal (p=0,003) o índice de inflamación en RMN sacroiliacas (p=0,146). Los efectos se mantuvieron hasta la fase abierta en la semana 24 (76) (Nivel de evidencia 1b).

Un estudio francés retrospectivo de casos clínicos, investigó la eficacia de tocilizumab (4 o 8 mg/kg cada 4 semanas durante al menos 3 meses), en 21 pacientes con EspA según criterios ASAS axial (80) o periférica (97), refractarios a dos terapias con iTNF. Trece pacientes tenían enfermedad axial y de éstos, cuatro sin sacroilitis radiográfica. Al tercer mes ningún paciente alcanzó una disminución mínima de 20 mm en BASDAI. Sólo un paciente tenía una mejoría

ASDAS clínicamente importante, pero ninguno alcanzó la mejoría mayor según ASDAS. Un paciente alcanzó una disminución del BASFI mayor del 20%. Al sexto mes, con sólo 2 pacientes, ninguno alcanzó disminución mínima de 20 mm en el BASDAI, ni respuesta BASDAI 50, ni mejoría ASDAS. Únicamente un paciente presentó una disminución del BASFI mayor del 20%. En los cuatro pacientes con EspAax-nr hubo una disminución de los reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR). No se observaron eventos adversos graves (79) (Nivel de evidencia 4).

Mediante búsqueda manual se identificó un estudio multicéntrico que incluye 197 pacientes con EspAax-nr tratados con golimumab frente a placebo, con una duración prevista de 44 semanas, demuestra en la semana 16 que golimumab fue significativamente más eficaz que el placebo: ASAS 20 (71,1% frente a 40,0%, p<0,0001); ASAS 40 (56,7% frente a 23,0%; P<0,0001). Se objetivó mejor respuesta ASAS 20 y 40 con GOL entre los pacientes con inflamación RMN de sacroiliacas o PCR basal elevada (subgrupo OSI). No existían diferencias en los pacientes con RMN- y niveles normales de PCR. Hubo también mejorías significativas con GOL frente a PBO en BASDAI 50, ASAS PR, cambios score SPARCC de sacroiliacas ($p < 0.0001$.; $p < 0.014$. $p < 0.001$ respectivamente) (78).

Al formular las recomendaciones, el grupo de expertos ha tenido en cuenta que los resultados de los distintos estudios revisados son relativamente consistentes y concluyen que la terapia con iTNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab y golimumab) es eficaz en pacientes con EspAax-nr, a nivel clínico, funcional e incluso, como en algunos de ellos se ha demostrado, mejora también la inflamación por RMN. Se necesitan más ECA en pacientes con EspAax-nr para fortalecer la evidencia sobre la eficacia de la terapia con iTNF en esta indicación. Respecto a la eficacia de otras terapias biológicas en EspAax-nr, sólo disponemos de datos sobre tocilizumab intravenoso en una serie de casos, sin observarse eficacia clínica en pacientes con EspAax, a pesar de disminuir los reactantes de fase aguda.

Los resultados de los estudios, sobre terapia con iTNF identificados, son aplicables a nuestro sistema sanitario ya que los agentes terapéuticos evaluados se utilizan en nuestro entorno desde hace tiempo en pacientes con EspA. En España adalimumab, certolizumab pego, etanercept y golimumab tienen aprobada la indicación de tratamiento en EspAax-nr. Algunos de los estudios presentados objetivaban como predictores de mejor respuesta a tratamiento con iTNF, la presencia basal de PCR elevada y/o inflamación en RMN de sacroiliacas (57, 70, 76). Por ello las recomendaciones ASAS/EULAR (86) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), exigen tener un dato objetivo de actividad, bien por VSG o PCR elevada y/o sacroilitis por RMN, como requisito para poder indicar la terapia con iTNF en EspAax-nr.

Actualización 2017

La última versión del Consenso SER también recomienda el inicio de terapia biológica en pacientes con EspAax-nr cuando se acompañe además de PCR alta y/o signos de inflamación en RMN (98).

Los estudios presentados ponen de manifiesto la gran potencia antiinflamatoria de la terapia con iTNF en EspAax-nr, por lo que, al tratarse generalmente de una población joven en edad laboral, presupondrá un ahorro de costes tanto a nivel social como sanitario**.** Por último, los datos publicados sugieren además que los tratamientos con iTNF parecen tener un buen perfil riesgo/ beneficio en pacientes con EspAax-nr.

2017 nueva

Pregunta clínica 3

En pacientes con espondiloartritis axial, ¿cuáles son los factores pronósticos de respuesta al tratamiento biológico?

Resumen de la Evidencia

Los factores predictivos de respuesta identificados incluyen: la edad, el sexo, el tabaco, el peso, la actividad de la enfermedad (incluyendo RM), la capacidad funcional, el tiempo de evolución de la enfermedad y el HLA B27 (57, 70, 99-104).	**2b, 3, 4**

Recomendaciones

Se recomienda tener en cuenta la valoración de factores predictivos de respuesta a la hora de indicar TB, pero en ningún caso es obligatorio para la instauración del tratamiento (Recomendación de grado D).

Calidad de la evidencia

Numerosos estudios han asociado ciertas variables de la enfermedad con una mejor respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF. La menor edad al inicio del tratamiento y el menor tiempo de evolución se han asociado con mejor respuesta tanto en pacientes con EA (59, 99-102) como en pacientes con EspAax-nr (57, 70) (Nivel de evidencia 2b, 3, 4). La mayor actividad de la enfermedad al inicio del tratamiento constituye uno de los mayores factores predictivos de buena respuesta que aparece en la mayoría de estudios tanto en pacientes con EA como en pacientes con EspAax-nr (57, 70). Diversos estudios apuntan a que los individuos de sexo masculino presentarían una mejor respuesta terapéutica (99, 100, 102) (Nivel de evidencia 2b, 3, 4). Por el contrario, el sexo femenino (103) y una mayor discapacidad al inicio del tratamiento (BASFI inicial elevado) se asociarían a menor respuesta terapéutica (59, 101, 102) (Nivel de evidencia 2b, 3, 4). El sobrepeso expresado como índice de masa corporal (IMC) elevado se ha asociado en algunos estudios con menor respuesta al tratamiento, y se ha descrito además una asociación independiente entre IMC>30 y fallo al tratamiento (103). Los fumadores presentan menor reducción de la actividad de la enfermedad (BASDAI, ASDAS), especialmente cuando la PCR es alta, y peor respuesta al tratamiento, incluso si son ex-fumadores (104). Con respecto al HLA B27 existen datos contradictorios, si bien la mayoría de estudios apuntan a una mejor respuesta terapéutica en los individuos B27 positivos (102). En un reciente estudio, se sugiere

que una respuesta precoz a la terapia anti-TNF es uno de los factores que más se asocia con buena respuesta a largo plazo (105).

No se dispone por el momento de factores predictivos contrastados de respuesta a la terapia con secukinumab.

Existen numerosos factores asociados a la respuesta a la terapia anti-TNF. Ninguno de ellos, de forma aislada o en combinación, permite predecir con seguridad la respuesta final observada, por lo que su ausencia no debe impedir la instauración de la TB. Sin embargo, y en base a los resultados expuestos, parece importante, a la hora de mejorar la respuesta terapéutica a la TB, no retrasar el tratamiento en los pacientes activos pese a tratamiento con AINE, y mantener unos hábitos de vida saludables (evitar tabaco y sobrepeso).

2017 nueva

Pregunta clínica 4

En pacientes con espondiloartritis axial, ¿la intervención farmacológica con terapia biológica (TB) frena la progresión del daño estructural y la lesión radiográfica axial?

Resumen de la Evidencia

La terapia biológica es eficaz en reducir la inflamación ósea vertebral y de sacroilíacas. Datos recientes sugieren que la terapia biológica es también eficaz en reducir la progresión radiográfica en EA (76, 89, 90, 106-108).	**1b**
Entre los factores predictivos de daño estructural se incluyen: el daño radiográfico basal, la afectación en RM, el sexo, el tabaco y la actividad de la enfermedad (109-111).	**2b**

Recomendaciones

Se recomienda valorar los factores predictivos de progresión de daño estructural en la indicación de TB (Recomendación de grado D).

Calidad de la evidencia

Respecto a la progresión del daño radiográfico, la presencia de lesión radiográfica basal (sindesmofitos en la RX de columna vertebral) es el factor predictivo de progresión más importante (109, 111). Otros factores que se han asociado a mayor progresión del daño radiográfico son el sexo masculino, el tabaco y especialmente la persistencia de actividad inflamatoria de la enfermedad (valorada clínicamente, por niveles séricos de PCR y/o presencia edema óseo en la RNM) (110, 111). Además, se ha observado que una mayor actividad de la enfermedad (ASDAS) se asocia longitudinalmente con mayor progresión radiográfica en un estudio de 12 años de seguimiento de los pacientes de la cohorte OASIS (112) (Nivel de evidencia 2b).

La TB ha demostrado un efecto precoz de la inhibición de la inflamación ósea vertebral y de SI valorada por RNM, ya objetivable a las 6 semanas del inicio del tratamiento. Este efecto es superior al obtenido con AINE o SSZ (76, 106-108) (Nivel de evidencia 1b). Es por ello probable que exista una "ventana de oportunidad terapéutica" en las fases más precoces de la

enfermedad (EspAax-nr) donde la TB parece ser especialmente eficaz en la inhibición de los focos de osteítis a nivel de SI o vertebral (113). La reducción del edema óseo tras TB se asocia con el control de la actividad de la enfermedad y la PCR, especialmente en EspAax-nr. Sin embargo, en los primeros estudios a 2 años la desaparición del edema óseo tras anti-TNF, especialmente en pacientes con enfermedad más evolucionada, no demostró frenar la aparición de focos de degeneración grasa y la progresión del daño estructural (sindesmofitos) (114-116). En este sentido existen datos que apoyan que la asociación de inflamación más degeneración grasa (DG) o la DG sin inflamación previa se asocia significativamente con la formación de sindesmofitos tras 5 años de tratamiento con infliximab (117). Datos recientes, sin embargo, apuntan a que el tratamiento con anti-TNF continuo durante más de 4 años se asocia a una reducción significativa de la progresión del daño estructural vertebral valorado por radiografía simple (mSASSS) (89, 90). La progresión del daño estructural fue menor cuanto más precoz fue el inicio del tratamiento, especialmente en aquellos casos de menos de 5 años de evolución de la enfermedad y cuanto mayor fue el tiempo de tratamiento con anti-TNF (90).

Los datos de los ensayos principales de secukinumab parecen indicar que la reducción de la lesión osteítica se asocia a no progresión de las lesiones grasas y a una baja tasa de progresión del daño estructural vertebral a los 2 años (0.3(2.52) Uds mSASSS), que también fue baja (0.38-0.52) en los pacientes con factores predictores de progresión, como sindesmofitos o PCR alta basales (118).

Los datos disponibles con respecto a la progresión radiográfica y la TB combinada con AINE son preliminares. En un único estudio con 40 pacientes con EA la progresión radiográfica a los 2 años valorada por mSASSS fue menor en el grupo de tratamiento combinado con anti-TNF + AINE que en el grupo tratado solo con anti-TNF (119).

2017 nueva

Pregunta clínica 5

En pacientes con espondiloartritis axial que no han respondido a anti-TNF, ¿es eficaz la intervención con otro anti-TNF u otra terapia biológica?

Resumen de la evidencia

El tratamiento con un segundo anti-TNF en pacientes con EA que han fallado a un anti-TNF previo es eficaz en un porcentaje elevado de pacientes (hasta 30-50%)*. No obstante, la respuesta clínica observada es menor a la que experimentan los pacientes que reciben un primer anti-TNF (120-125).	4
La evidencia para evaluar la eficacia del cambio a un tercer anti-TNF en pacientes con EA es muy limitada (120-122).	4
El tratamiento con secukinumab en pacientes con EA que han fallado a un anti-TNF es eficaz en un porcentaje elevado de pacientes (hasta 30-50%). La respuesta es menor a la observada en pacientes que no han sido tratados con anti-TNF (126).	4

Recomendaciones

Se recomienda que, después del fracaso a un primer anti-TNF, el paciente sea tratado con otro anti-TNF o anti-IL17A (Recomendación de grado D).

Calidad de la evidencia

El tratamiento con un segundo anti-TNF o secukinumab en pacientes con EA que han fallado a un anti-TNF previo es eficaz en un porcentaje elevado de pacientes, aunque la experiencia con secukinumab es aún limitada. No obstante, la respuesta clínica observada es menor a la que experimentan los pacientes que reciben un primer biológico (120-125, 127) (Nivel de evidencia 4). No hay datos de diferencias en eficacia ni supervivencia entre el cambio de anti-TNF o el cambio de diana terapéutica (secukinumab). La eficacia disminuye con el uso de sucesivos tratamientos biológicos, pero sigue encontrándose respuesta tras el tercer biológico (120-125, 127) (Nivel de evidencia 4). Hay datos que sugieren una mejor respuesta en los pacientes que

cambian a un segundo anti-TNF por ineficacia secundaria o toxicidad del primero frente a los pacientes que presentan falta primaria de respuesta a anti-TNF.

La supervivencia del fármaco fue menor en los sucesivos cambios de anti-TNF (120, 121, 123, 125), no obstante, las diferencias no fueron significativas, posiblemente por pequeño tamaño muestral. Sí parece haber diferencias de supervivencia en favor de los que cambian por ineficacia secundaria y toxicidad frente a ineficacia primaria (128) (Nivel de evidencia 4). En esta situación de ineficacia primaria del anti-TNF, sería razonable valorar el cambio de diana terapéutica y usar secukinumab.

No existe todavía evidencia sobre la eficacia del cambio a anti-TNF tras fracaso a secukinumab, pero los panelistas del documento de recomendaciones de EspAax consideraron razonable utilizar anti-TNF en esta situación. La recomendación se podía quizá haber formulado cambiando el término "primer anti-TNF" por "primer fármaco biológico", pero en el momento de realizar el documento de consenso no había evidencia ni experiencia sobre el fracaso a anti-IL17A y la utilización posterior de anti-TNF.

No existen datos sobre el cambio de terapia anti-TNF en EspAax-nr, pero se asumió que la respuesta no diferiría de la de los pacientes con EA.

No hay evidencias de eficacia de otros biológicos (como rituximab o abatacept) tras el fracaso de los anti-TNF.

Pregunta clínica 6a

En pacientes con espondiloartritis axial, ¿se puede suspender el tratamiento con inhibidores del TNF?

Pregunta clínica 6b

En pacientes con espondiloartritis axial, ¿se puede reducir el tratamiento con inhibidores del TNF?

Resumen de la evidencia

La suspensión del tratamiento con iTNF, en pacientes con espondiloartritis axial, conduce a la aparición de brote de la enfermedad en pocos meses en la mayor parte de los pacientes (129-133).	**4**
La reducción de dosis de la terapia con iTNF es eficaz para mantener la remisión o actividad baja de la enfermedad en un elevado número de pacientes (>50%) con espondilitis anquilosante (134-141).	**2b, 4**
No existen datos suficientes para identificar, claramente, cuáles son los factores que predicen un buen desenlace tras la reducción de dosis de la terapia con iTNF en pacientes con espondiloartritis axial (134-141).	**2b, 4**

Recomendaciones

	En aquellos pacientes con espondiloartritis axial que alcancen el objetivo clínico no se recomienda suspender el tratamiento con terapia iTNF (Recomendación de grado C).
2017	Se recomienda valorar la posibilidad de reducir la dosis del fármaco anti-TNF en los pacientes con EspAax que hayan alcanzado remisión o baja actividad de la enfermedad de forma mantenida (Recomendación de grado D).
2017	Se recomienda que, ante un aumento de la actividad de la enfermedad, en aquellos pacientes en los que se ha reducido la dosis de anti-TNF, se considere el aumento de las dosis, volviendo a las dosis previas o a dosis estándar (Recomendación de grado D).

En pacientes con espondiloartritis axial, la terapia con iTNF ha demostrado ser eficaz para mejorar los síntomas y signos de la enfermedad. Sin embargo, no ha demostrado inhibir la progresión radiográfica a corto/medio plazo. En base a ello, razones de seguridad y el elevado coste que supone el tratamiento con este tipo de fármacos no está claro todavía si debe retirarse la terapia con iTNF en aquellos pacientes con espondiloartritis axial que alcanzan un estado de actividad baja de la enfermedad o de remisión o si, por lo contrario, se debe seguir administrando esta terapia en estos pacientes a largo plazo. La misma duda se plantea sobre si

puede mantenerse la terapia a la misma dosis en aquellos pacientes que alcanzan un estado de baja actividad de la enfermedad o de remisión o si, por lo contrario, se puede reducir la dosis de fármaco administrado sin que ello suponga un incremento de la actividad de la enfermedad en estos pacientes.

Pregunta 6a

Calidad de la evidencia

La mayoría de la evidencia científica encontrada, sobre la suspensión del tratamiento con terapia iTNF en pacientes con EspAax, proviene de estudios que incluyen pacientes con enfermedad de larga evolución. Son además estudios que pueden considerarse descriptivos porque en ellos no se compara directamente la suspensión del tratamiento con iTNF frente a la continuación o mantenimiento del mismo. Simplemente se suspende el tratamiento en todos los participantes en el estudio y se analizan los resultados obtenidos de esta suspensión.

Se han encontrado cinco estudios que incluyen datos de 215 pacientes con espondiloartritis axial, siendo la mayoría pacientes con enfermedad establecida: 76% espondilitis anquilosante y 24% espondiloartritis axial no radiográfica (129-133). En todos los estudios se suspendió la terapia con iTNF a pacientes que estaban recibiendo dosis estándar de tratamiento, y se les siguió para evaluar la aparición de brote de la enfermedad. Los fármacos iTNF suspendido fueron etanercept (130, 131, 133), infliximab (129), y adalimumab (132). El número total de pacientes incluidos en los estudios osciló entre 24 y 111 y el tiempo de seguimiento tras la suspensión de la terapia con iTNF entre 36-52 semanas. La duración media de la enfermedad entre 3-15 años y el tiempo recibiendo terapia con iTNF antes de suspenderla osciló entre 2,5 y 36 meses. El porcentaje de pacientes que desarrollaron un brote durante el periodo de seguimiento varió entre 69%-100%. El tiempo medio hasta el brote osciló entre 6 y 24 semanas. Además, en los cuatro estudios observacionales, los pacientes con brote fueron re-tratados con el mismo fármaco iTNF que habían recibido previamente. En general, tras re-administrar la terapia con iTNF a estos pacientes, se observó una mejoría similar a la alcanzada al inicio del ensayo clínico en la mayoría de variables de desenlace. En resumen, la evidencia científica indica que la suspensión de terapia con iTNF en pacientes con espondiloartritis axial conduce en la mayoría de los casos a la aparición de brote de la actividad de la enfermedad al cabo de pocos meses (Nivel de evidencia 4).

Los resultados de los distintos estudios revisados son consistentes y van en la misma dirección en cuanto al desarrollo de brote de la enfermedad en la mayoría de los pacientes con

espondiloartritis axial que suspenden la terapia con iTNF. Son resultados que pueden aplicarse a nuestro sistema sanitario ya que la terapia con iTNF es de uso común en nuestro entorno. Por otro lado, la mayoría de la evidencia científica encontrada proviene de estudios que incluyen pacientes con enfermedad de larga evolución. Por tanto, queda por confirmar que la mayoría de los pacientes con una enfermedad más precoz también puedan desarrollar brotes de la enfermedad al poco tiempo de suspender la terapia con iTNF.

El impacto clínico de estos resultados es relevante. La terapia con iTNF supone uno de los principales gastos dentro de nuestro sistema sanitario. Sin embargo, en los estudios realizados se ha observado que la gran mayoría de los pacientes que suspenden el tratamiento con iTNF experimentan un brote de la actividad de la enfermedad al poco tiempo. Por ello, no se recomienda la suspensión de la terapia con iTNF en estos pacientes.

Pregunta 6b

Calidad de la evidencia

Toda la evidencia científica encontrada, sobre la reducción del tratamiento con terapia iTNF en pacientes con EspAax, proviene de estudios que incluyen pacientes con espondilitis anquilosante. No existe evidencia sobre pacientes con EspAax-nr.

Se han encontrado ocho estudios. El diseño de estos estudios fue de cohorte retrospectiva (134, 137, 140), y prospectiva (136, 139, 141) y ensayo clínico (135, 138). En dichos estudios, a los pacientes que habían alcanzado la remisión clínica (BASDAI<2 y PCR normal) o baja actividad de la enfermedad (BASDAI<4 y PCR normal) tras recibir dosis estándares de algún fármaco iTNF, se les redujo la dosis de tratamiento en base a un protocolo establecido o al criterio del médico. El número total de pacientes incluidos en los estudios osciló entre 8 y 136, oscilando entre 8 y 109 los que recibieron dosis reducida de fármaco. La duración media de la enfermedad fue 3-13 años El tiempo de seguimiento tras reducir la dosis del tratamiento estuvo entre los 6 y 21 meses. Los fármacos iTNF empleados fueron etanercept (134-137, 139), infliximab (138) y adalimumab /etanercept/infliximab (140, 141). El tiempo en remisión o con baja actividad de la enfermedad antes de reducir la dosis de la terapia con iTNF sólo se recogió en cuatro de los estudios y fue heterogéneo: < 3 meses (136), al menos 3 meses (137) o 6 meses (134, 141). Cinco de los estudios recogieron el porcentaje de pacientes que mantuvieron el estado de remisión clínica o baja actividad de la enfermedad (47%, 75%, 53-81%, 86% y 100%) (134-136, 140, 141). Los otros tres estudios mostraron el cambio medio en las medidas de actividad de la enfermedad tras reducir la dosis. La media del BASDAI en estos estudios antes de reducir la dosis de terapia con

iTNF era 2,3, 1,6 y 3,1 y al final del estudio 0,6, 1,4 y 2,1, respectivamente (137-139). La disminución de dosis se hizo más frecuentemente aumentando el intervalo de administración que disminuyendo la dosis de la inyección o infusión del fármaco. En resumen, la evidencia científica indica que la reducción de dosis de terapia con iTNF es eficaz en un elevado porcentaje (>50%) de pacientes con espondilitis anquilosante para mantener la remisión clínica o baja actividad de la enfermedad al cabo del tiempo (al menos un año). Hasta ahora, los estudios realizados no han permitido identificar claramente cuáles son los factores que predicen un buen desenlace tras la reducción de dosis de la terapia con iTNF (Nivel de evidencia 2b, 4).

Actualización 2017

La revisión realizada para la elaboración de las Recomendaciones de EspAax incorpora 5 estudios más (142-146), con resultados similares a los obtenidos previamente en la GPC. Así la tasa de recaídas en pacientes con EA a los que se aplicaron estrategias de reducción de las dosis osciló entre el 0 y el 47% (134-138, 140, 142, 144-146).

Sigue sin haber estudios dirigidos específicamente a evaluar factores que predigan el desenlace tras la reducción de dosis de la TB, pero algunos apuntan que la menor duración de la remisión antes de la reducción de dosis, la menor duración del tratamiento y la menor duración de la enfermedad son factores asociados a la presencia de recaídas (144). Por el contrario, un mayor ASQoL antes de la optimización, el sexo masculino y no haber recibido previamente anti-TNF se asociaron con buena respuesta a la optimización (140, 145).

Los resultados de los distintos estudios identificados son consistentes y van en la misma dirección en cuanto a que es posible la reducción de dosis del tratamiento con iTNF en pacientes con espondiloartritis axial, una vez que estos han alcanzado el objetivo clínico. Son resultados de aplicación directa a nuestro sistema sanitario ya que la terapia con iTNF es de uso común en nuestro entorno. Sin embargo, la evidencia científica encontrada proviene únicamente de estudios que incluyen pacientes con espondilitis anquilosante y queda por confirmar que estos resultados sean aplicables también a aquellos pacientes con una enfermedad más precoz o menos agresiva.

Actualización 2017

No se dispone de datos respecto a la respuesta a la optimización en pacientes con EspAax-nr para formular una recomendación basada en la evidencia. Sin embargo, la misma carga de

enfermedad de ambas poblaciones (82, 147) y la tasa de respuesta observada a la TB similar en ambas poblaciones (70, 76-78) aconsejan en pacientes EspAax-nr seguir la misma pauta que en los pacientes con EA.

El impacto clínico de estos resultados es muy relevante. La terapia con iTNF supone el principal gasto farmacológico de los pacientes con espondiloartritis axial dentro de nuestro sistema sanitario. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que no todos los pacientes a los que se les redujo la dosis de tratamiento mantuvieron la respuesta clínica inicial. Por tanto, se necesitan más datos para poder identificar con antelación en qué pacientes es posible disminuir la dosis de fármaco y en qué pacientes esto no es factible.

Pregunta clínica 7

En pacientes con espondilitis anquilosante, ¿la utilización de biológicos, en comparación con el empleo de la sulfasalazina, disminuye el número de recidivas de uveítis y mejora el pronóstico visual?

Resumen de la evidencia

Son escasos los estudios que hayan evaluado la efectividad de los biológicos, en comparación con el empleo de la sulfasalazina, para reducir el número de recidivas de uveítis y mejorar el pronóstico visual en el tratamiento de la espondilitis anquilosante. Etanercept no ha demostrado superioridad a corto plazo. Del resto de iTNF no existe evidencia comparativa (148).	**1b-**

Recomendaciones

El grupo elaborador de la guía considera que, en pacientes con espondilitis anquilosante, los iTNF, especialmente los anticuerpos monoclonales, han resultado eficaces en la disminución del número de recidivas de uveítis y mejora del pronóstico visual, pero no puede establecerse su superioridad o inferioridad frente a la sulfasalazina basándose en la evidencia científica actual (Recomendación de grado D).

Las uveítis anteriores son una importante causa de morbilidad en los pacientes con espondilitis anquilosante y pueden ser causa de ceguera en estos pacientes. Se ha publicado que el empleo de sulfasalazina disminuye en número de episodios por año y la gravedad de los mismos. Por otra parte, también se ha descrito que la terapia biológica empleada en el tratamiento de la EA (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol) es efectiva en las uveítis que sufren estos pacientes. La uveítis *per se* no figura en la ficha técnica de ninguna de estas medicaciones. Creemos que resulta pertinente valorar la eficacia de ambos tratamientos para la inflamación ocular en cuanto al número de episodios por año y función visual.

Calidad de la evidencia

La evidencia identificada para esta pregunta clínica es escasa y tras su evaluación no pudieron incluirse estudios de calidad que pudieran responderla (149, 150). Mediante búsqueda manual se identificó un estudio que compara la eficacia de un fármaco biológico frente a un FAME tradicional.

Un estudio, realizado en 566 pacientes adultos, evalúa la eficacia y seguridad a la semana 16 de etanercept (50mg /semanal) frente a sulfasalazina (SSZ) (hasta 3 g/día, mínimo 1,5 g/día) en pacientes con EA activa, (en tratamiento durante ≥3 meses con ≥ 1 AINE a dosis máxima o la dosis máxima tolerada). La variable de desenlace primaria de eficacia es el porcentaje de pacientes que alcanza ASAS 20 a la semana 16. El estudio, además, determina variables de desenlace de seguridad como el porcentaje de eventos adversos, y en particular, la tasa de enfermedad inflamatoria intestinal y de uveítis. Etanercept es más eficaz que SSZ (ASAS 20: 75,9% frente a 52,9%, (p<0,0001), a la semana 16). También es más eficaz en el resto de variables secundarias de eficacia analizadas. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el número o tipo de eventos adversos (incluidos los graves o que obligaron a la suspensión). No hubo ningún caso nuevo de enfermedad inflamatoria intestinal, ni tampoco ningún brote entre los pacientes que ya estaban diagnosticados de la misma al inicio del estudio. En relación a la tasa de uveítis, tanto de nueva aparición como brotes en pacientes con episodios previos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos [grupo etanercept 10,7 uveítis /100 pacientes-año (IC95% 5,5 a 17,6) frente a grupo SSZ 14,7 uveítis /100 pacientes-año (IC95% 6,4 a 26,5), (p= 0,486)] (148) (Nivel de evidencia 1b-)**.**

En este estudio encontramos posibles sesgos para responder a nuestra pregunta. La tasa de uveítis no es una variable de desenlace primaria de eficacia, sino que está incluida dentro de los eventos adversos. Por otro lado, el seguimiento es a muy corto plazo (16 semanas), tiempo insuficiente que limita en especial la interpretación sobre esta tasa de uveítis en ambos grupos. Además, se aprecia desigualdad temporal para alcanzar la dosis plena de los tratamientos que se comparan. Los pacientes en el grupo de sulfasalazina titulaban la dosis de forma progresiva hasta alcanzar 3 g en la semana 6, mientras que en el grupo de etanercept desde la primera semana estaban con la dosis completa de 50 mg/semanal. A su vez, no todos los pacientes toleraron la dosis de 3 g/día de SSZ. La evidencia se considera no concluyente y se le ha asignado un signo “- “. Se necesitan más estudios de calidad que investiguen la eficacia relativa de las terapias biológicas, en comparación con el empleo de la sulfasalazina, para disminuir el número de recidivas y mejorar el pronóstico visual en pacientes con espondilitis anquilosante.

Pregunta clínica 8

En los pacientes con espondilitis anquilosante, ¿qué tipo de programa de ejercicio es más eficaz para mejorar los parámetros clínicos y funcionales?

Resumen de la evidencia

Los programas de ejercicio son eficaces en la mejoría de la función física, actividad de la enfermedad y la expansión torácica en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) frente a aquellos pacientes que no realizan ejercicio. No hay evidencia suficiente sobre la eficacia relativa de los diferentes programas de ejercicio en la mejora de los parámetros clínicos y funcionales de la EA (151).	**2a, 2b**
Se han encontrado efectos beneficiosos en cuanto a la mejoría del dolor, la rigidez, la movilidad espinal y la función cardiorrespiratoria (151).	**2a, 2b**
La realización de ejercicios supervisados en grupo tiene mejores resultados en términos de calidad de vida (QoL) que la realización de ejercicios domiciliarios no supervisados. No hay diferencias, sin embargo, en cuanto a la función física, dolor, rigidez y mejoría de la movilidad axial (151).	**2a, 2b**
La combinación de la terapia farmacológica y el ejercicio en pacientes con EA ha demostrado eficacia en términos de funcionalidad, movilidad, calidad de vida, y en los índices de actividad de la enfermedad, especialmente cuando son ejercicios supervisados (152).	**2a, 2b**

Recomendaciones

A los pacientes adultos diagnosticados de espondilitis anquilosante se les recomienda realizar, como parte del tratamiento de su enfermedad, programas de ejercicios para mejorar los síntomas, la calidad de vida y la forma física relacionada con la salud (Recomendación de grado B).
La recomendación anterior se hace extensiva a los pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (Recomendación de grado D).
Los programas deben incluir ejercicios de tipo aeróbico y ser realizados preferentemente de forma supervisada en grupo. (Anexo 2) * (Recomendación de grado B).

*En el *anexo 2* se incluye información más detallada que puede orientar a los pacientes sobre este tipo de ejercicios.

El ejercicio y la educación son considerados la piedra angular del tratamiento no farmacológico de pacientes diagnosticados de espondilitis anquilosante (153, 154). No hay estudios de calidad sobre el papel del ejercicio en pacientes con escasa limitación de movilidad y mínima repercusión funcional, pero para que sean seguros y efectivos, parece razonable aplicar en ellos los conceptos de ejercicio y actividad física propuestos por el *American College of Sports Medicine* para pacientes con enfermedades crónicas (155). La mayoría de los estudios publicados sobre programas de ejercicios se centran en la fase intermedia-avanzada de la enfermedad y excluyen, específicamente, a pacientes en fase de anquilosis. En estos pacientes, moderadamente afectados, se ha utilizado una amplia variedad de programas de ejercicios, con un predominio no justificado de los ejercicios clásicos de estiramiento ya que aún no hay datos suficientes sobre la superioridad de un programa de ejercicios sobre otro (156).

Calidad de la evidencia

Una revisión sistemática evalúa, en adultos con espondiloartritis, los efectos del ejercicio terapéutico sobre parámetros como: dolor, rigidez, calidad de vida, función física, actividad de la enfermedad, forma física relacionada con la salud (función cardiorrespiratoria, fuerza muscular, flexibilidad y composición corporal) y factores de riesgo cardiovascular. Se incluyeron 24 ensayos clínicos controlados (6 cuasi aleatorizados y 18 aleatorizados) con 1460 pacientes diagnosticados de espondilitis anquilosante. Se incluían pacientes con afectación intermedia-avanzada y al menos uno de los grupos de estudio fue tratado mediante ejercicios terapéuticos. Solo en dos casos se siguieron las recomendaciones del *American College of Sports Medicine*. Se excluyeron aquellas intervenciones que consistían sólo en recomendaciones generales o consejos para hacer ejercicio, pero sin prescripción de ejercicios específicos como tal, y aquellos estudios donde el ejercicio se combinaba con otro tipo de intervención con modalidades pasivas (terapia manual, medios físicos...), para analizar específicamente la eficacia de los programas de ejercicios. Las características de los programas de ejercicio empleados eran bastante heterogéneas en duración (de 3 semanas a 3 años), frecuencia (de dos veces al día a una vez por semana), tipo (flexibilidad, posturales, respiratorios, aeróbicos, fortalecimiento, propioceptivos, reeducación postural global, Pilates, hidroterapia, actividades deportivas…), lugar de realización (en un centro en grupo, en casa…), o grado de supervisión (con o sin ella). Las medidas de resultados empleadas fueron también muy diversas. Las conclusiones generales son que, en pacientes con EA, el ejercicio terapéutico resulta más beneficioso que la no intervención y debe hacerse de modo regular. Los resultados específicos son los siguientes:

- Hay evidencia moderada que apoya las intervenciones basadas en ejercicios para mejorar la función física (expresada con BASFI), la actividad de la enfermedad (expresada con BASDAI) y la expansión torácica comparado con grupos controles.
- Hay evidencia débil del efecto de las intervenciones para mejorar el dolor, la rigidez, la movilidad vertebral y la función cardiorrespiratoria.
- Añadir ejercicios aeróbicos a programas de ejercicios de flexibilidad no mejora los factores de riesgo cardiovascular pero sí los resultados cardiorrespiratorios.
- Realizar ejercicios en grupo supervisados, frente a hacerlos en el domicilio de forma no supervisada, tiene efectos superiores sobre la calidad de vida, pero no en otras medidas de resultados.
- No está claro aún cuál es el mejor protocolo de ejercicios para mejorar los parámetros clínicos y funcionales de la espondilitis anquilosante.

Esta misma revisión investiga la comparación de programas de ejercicios con otras modalidades rehabilitadoras (rehabilitación hospitalaria, balneoterapia, cinesiterapia respiratoria mediante espirometría incentivada, spa). No se encuentran mejorías significativas en las medidas de actividad de la enfermedad ni en medidas funcionales (151) (Nivel de evidencia 2a, 2b).

Una revisión de 15 estudios con un total de 1516 pacientes con EA, estabilizados clínicamente con fármacos biológicos, analiza el posible papel sinérgico entre el ejercicio terapéutico y estos fármacos. Los estudios incluidos fueron 9 ensayos clínicos controlados aleatorizados, 3 ensayos clínicos controlados no aleatorizados y 3 estudios sin grupo control ni aleatorización. En 10 de los 15 estudios el protocolo de rehabilitación con ejercicios se asociaba a una mejoría estadísticamente significativa en la capacidad funcional (expresada con BASFI) y en la movilidad de la columna (expresada por BASMI). En seis de los 15 estudios se produjo una mejoría significativa en la calidad de vida (expresada por SF-36, HAQ y ASQol) y en 9 de ellos disminuyó significativamente el BASDAI. También se observaron efectos favorables en los problemas psicológicos y la fatiga, factores que también contribuyen a mejorar la calidad de vida. Uno de los estudios incluidos muestra que algunas modalidades de tratamiento como el Pilates se asocia a mejoras significativas tanto en el BASDAI como el BASFI o el BASMI. Los autores de la revisión concluyen que el efecto favorable del tratamiento con iTNF no justifica el abandono de los programas de ejercicios ya que asociarlos tiene un efecto sinérgico (152) (Nivel de evidencia 2a, 2b).

Los resultados de las dos revisiones identificadas son consistentes y van en la misma dirección en cuanto a la eficacia del ejercicio terapéutico en los pacientes con espondilitis anquilosante.

Sin embargo, como ambas incluyen estudios con distintos diseños y riesgo de sesgos se necesitan más estudios de calidad que investiguen la eficacia relativa de los programas de ejercicio en pacientes con espondiloartritis axial.

En cuanto a la aplicabilidad y posibilidad de generalización, el GEG encuentra que estas intervenciones son, en general, aplicables directamente en nuestro sistema sanitario. Aunque el curso de la enfermedad puede ser muy variable, los programas de ejercicio han demostrado eficacia en numerosos parámetros de desenlace (clínicos y funcionales) en pacientes adultos en fase intermedia-avanzada de la espondilitis anquilosante. No hay muchos datos, sin embargo, sobre pacientes en fase inicial (corta duración de la sintomatología, ni tampoco sobre pacientes en fase de anquilosis. Hay, sin embargo, un estudio prospectivo en el que se siguió a un número muy amplio de pacientes con EA durante 4,5 años. Los autores distinguieron dos grupos: 1) pacientes con una evolución de la enfermedad menor de 15 años, donde el subgrupo que realizaba actividades aeróbicas recreacionales de forma habitual (más de 200 minutos/semana) tenía menos dolor y rigidez que el subgrupo que efectuaba ejercicios específicos de espalda, aunque no mostraba cambios significativos en la limitación funcional; y 2) pacientes con una evolución superior a 15 años, donde el subgrupo que realizaba ejercicios de espalda (al menos 5 días a la semana) tenía menos dolor y mejor función física y se observaba en él una tendencia a una menor progresión en la limitación funcional. En resumen, lo que el estudio sugiere es que en las fases iniciales de la EA lo ideal es un programa de ejercicio aeróbico recreacional de la misma intensidad y duración que se recomienda para mejorar el nivel de forma física en la población general. Los ejercicios específicos de espalda deben reservarse para los estadios intermedios-avanzados de la enfermedad (157).

Los expertos también señalan que en nuestro medio todavía predominan los programas tradicionales o clásicos (de flexibilidad vertebral y torácica, posturales y respiratorios) frente a programas más novedosos como ejercicios de fortalecimiento, aeróbicos, Pilates, etc... Para el GEG lo ideal sería utilizar programas mixtos, combinando ambos y que, en general, cualquier tipo de ejercicio es siempre mejor que la inactividad para los pacientes con EA. No obstante, lo deseable sería individualizar los programas de ejercicios, supervisarlos y realizar un seguimiento apropiado para mejorar el cumplimiento terapéutico a largo plazo. Las asociaciones de pacientes y los grupos de autoayuda pueden ser útiles para aprender los ejercicios con un componente educativo donde la información transmitida sea práctica y en tono positivo, que parece ser el modo en que los pacientes desean recibirla (158).

Los pacientes con EA tienen un aumento del riesgo cardiovascular (159) y los programas de ejercicio de tipo aeróbico favorecen la salud cardiovascular mejorando la forma física. Los expertos de la guía valoran que el ejercicio físico debe ser una medida complementaria del tratamiento farmacológico desde el momento en que se diagnostica la enfermedad. Sin embargo, sólo uno de cada tres pacientes con EA realiza ejercicios con la frecuencia mínima deseable, normalmente por fatiga o falta de tiempo (160).

Pregunta clínica 9

En pacientes con espondiloartritis axial, ¿el tabaco empeora las manifestaciones clínicas (artritis, afectación axial, entesitis, daño estructural)?

Resumen de la evidencia

El tabaquismo activo se asocia de forma independiente con la progresión radiográfica espinal en los pacientes con espondilitis anquilosante y en los pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (111).	**1b**
Ser fumador se asocia de forma independiente con la aparición más temprana del dolor lumbar inflamatorio, mayor actividad de la enfermedad, mayor inflamación axial en la resonancia, peor capacidad funcional y peor calidad de vida en los pacientes con espondiloartritis axial de reciente comienzo (161, 162).	**4**
En pacientes con espondilitis anquilosante, el hábito tabáquico se asocia con progresión de la incapacidad funcional (163).	**2b**

Recomendaciones

Se recomienda instar a los pacientes fumadores con espondiloartritis axial para que abandonen el hábito tabáquico desde el momento del diagnóstico (Recomendación de grado C).

En los últimos años se ha investigado sobre factores pronósticos de los pacientes con espondilitis anquilosante y, en especial, en identificar cuáles de ellos influyen en un peor pronóstico radiográfico y de capacidad funcional. Entre los factores que se han implicado, diversos estudios han señalado al tabaco como un factor independiente de mal pronóstico. Aun así, los estudios no son homogéneos y son muchas las preguntas que se plantean. Entre ellas es interesante saber si la influencia del hábito tabáquico es clínicamente relevante tanto en la progresión radiográfica y funcional ya mencionadas, como en la presencia de sinovitis o entesitis activas, y también si afecta a otros desenlaces ligados con la actividad de la enfermedad como el BASDAI, ASDAS, PCR, respuesta a los tratamientos administrados, entre otros. Por tanto, es muy importante que los clínicos dispongan de evidencia científica sobre qué influencia tiene el tabaco en las manifestaciones clínicas de la espondiloartritis axial.

Calidad de la evidencia

Un estudio transversal, evalúa el efecto del tabaquismo en 606 pacientes con EA. Las puntuaciones de BASFI, dolor NRS, ASQoL y los 4 dominios del EASi-QoL (función física, actividad de la enfermedad, bienestar emocional, participación social) fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes que habían fumado en alguna ocasión en comparación con los que no habían fumado nunca. Los autores concluyen que el tabaco tiene una asociación dosis dependiente con la gravedad de la enfermedad en los pacientes con EA. Los pacientes fumadores activos tienen una mayor actividad de la enfermedad y peor capacidad funcional y calidad de vida, independientemente de la edad, sexo, duración de la enfermedad y situación social (162) (Nivel de evidencia 4).

Un estudio longitudinal prospectivo, trata de identificar las características, según criterios de Nueva York, que predicen la tasa de progresión de la discapacidad funcional medida por HAQ-S a 5 años, de 241 pacientes con EA. Los pacientes se clasificaron como fumadores o no fumadores, pero no se evaluó la intensidad del tabaquismo. Sólo la edad, el hábito tabáquico, ISEL score y la frecuencia de realización de ejercicios de columna, se asociaron de forma significativa e independiente con la tasa de progresión del HAQ-S en el análisis multivariante, que aumentó 0,025 unidades/año (IC95% 0,0071 a 0,0429, p=0,007) en los pacientes fumadores en comparación con los no fumadores. Para evaluar si había predictores adicionales de progresión de la discapacidad funcional en pacientes con EA de reciente comienzo, se seleccionaron los que tuvieran una espondilitis anquilosante de menos de 10 años de evolución en el momento de entrar en el estudio (n= 58). La tasa de progresión del HAQ-S aumentaba 0,0545 unidades/año en los pacientes fumadores en comparación con los no fumadores (p=0,004). Los autores concluyen que el tabaco se asocia con progresión de la discapacidad funcional independientemente de la edad, y de otros factores como el nivel educacional, la comorbilidad y la frecuencia de realización de ejercicio. También se asocia con la progresión de la discapacidad funcional en pacientes con EA de menos de diez años de evolución (163) (Nivel de evidencia 2b).

Un estudio observacional longitudinal, de dos años de seguimiento, evalúa la tasa de progresión y los predictores de progresión radiográfica espinal en 95 pacientes con EspAax-nr y 115 pacientes con EA. Los parámetros que se asociaron de forma independiente con la progresión radiográfica (mSASSS ≥2) fueron: la presencia basal de sindesmofitos, niveles elevados de VSG, concentraciones elevadas de PCR y el tabaquismo activo. Los mismos parámetros, excepto el tabaquismo activo, se asociaron con la aparición de nuevos sindesmofitos, y/o progresión de los

ya existentes. En el tabaquismo activo, la diferencia (fumador activo en comparación con no fumador) no fue significativa. Los autores concluyen que el tabaquismo activo se asocia de forma independiente con la progresión radiográfica espinal en los pacientes con espondilitis anquilosante y en los pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica precoz (111) (Nivel de evidencia 1b).

Un análisis transversal de la cohorte multicéntrica francesa (DESIR) de 647 pacientes evaluó la asociación del tabaquismo activo con desenlaces clínicos, funcionales y daño estructural en los pacientes con EspAax de reciente comienzo. Se recogió únicamente si los pacientes eran o no fumadores, sin tener en cuenta la cantidad de paquetes de tabaco-año. El tabaquismo activo, se asoció independientemente con la aparición más temprana del dolor lumbar inflamatorio en el análisis multivariante; también lo hizo con el ASDAS-PCR, BASDAI y BASFI (variables dependientes). La asociación entre el tabaco y el HAQ-AS obtenida en el análisis univariante, se perdió en el multivariante. En cuanto a la calidad de vida, ser fumador se asoció positivamente, e independientemente de otros factores, con la puntuación del Euro-Qol y negativamente con las puntuaciones del componente mental y físico. También con la existencia de lesiones inflamatorias en la columna y en las sacroilíacas en la resonancia magnética y con la presencia de lesiones estructurales. Por último, el tabaco se asoció de forma independiente con el mSASSS, pero no con la sacroilitis radiográfica. Los autores concluyen que ser fumador se asocia de forma independiente con la aparición más temprana del dolor lumbar inflamatorio, mayor actividad de la enfermedad, mayor inflamación axial en la resonancia, mayor daño estructural axial en la resonancia y en las radiografías, peor capacidad funcional y peor calidad de vida en los pacientes con espondiloartritis axial de reciente comienzo (161) (Nivel de evidencia 4).

Además de los estudios descritos se identificaron otros que quedaron excluidos de la tabla resumen de la evidencia por algunas de sus limitaciones metodológicas. En todos ellos se evalúa si el tabaquismo puede considerarse un factor de riesgo asociado o ser predictor de actividad de la enfermedad, capacidad funcional o movilidad en pacientes con EA. Algunas de sus limitaciones se deben al pequeño tamaño de los estudios, a que los exfumadores son incluidos en el mismo grupo que los fumadores activos, a que no se puede establecer cuánto de la variación de las limitaciones funcionales puede deberse a diferencias en la actividad de la enfermedad o el tratamiento y a que no se tienen en cuenta otros posibles factores de confusión como la realización de ejercicio o el nivel educacional. No obstante, se considera útil resumir la información que aportan para orientar a los miembros del GEG en la formulación de las

recomendaciones. Aunque la mayoría son estudios transversales, hay alguno de cohortes. Los principales resultados se describen a continuación:

- El hábito tabáquico es un factor de riesgo que se asoció de forma significativa con el BASFI y el HAQ-S (164-166). También se encuentran datos de asociaciones significativas con las puntuaciones de la expansión torácica, Schöber lumbar modificado, distancia occipucio-pared, distancia mentón-manubrio esternal y capacidad vital forzada (164, 167); con la rigidez matutina, índice de entesitis, distancia dedos-suelo, movilidad total de la columna, afectación radiográfica, capacidad funcional (índice de Dougados) (167) (Nivel de evidencia 4).
- Los fumadores activos tenían significativamente peores puntuaciones de EVA y VGP (164, 165). Así mismo, la calidad de vida (ASQoL) y la actividad de la enfermedad (BASDAI) eran peores en el grupo de pacientes fumadores activos (164, 165, 168, 169) (Nivel de evidencia 4).
- Ser fumador activo es una de las variables que se asociaron de forma significativa e independiente con el daño radiográfico grave (percentil 75 BASRI-s/duración de EA) (170) (Nivel de evidencia 4).
- La movilidad (BASMI) fue peor en el grupo de pacientes fumadores activos en comparación con los no fumadores (168) (Nivel de evidencia 4).
- La anquilosis fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes fumadores activos (168) (Nivel de evidencia 4).
- En los pacientes fumadores, la intensidad del tabaquismo (nº cigarrillos/día por años de tabaquismo) se correlacionó significativamente con BASFI, rotación cervical, distancia dedos-suelo y distancia occipucio-pared (171). También se muestra una asociación significativa entre la intensidad y una puntuación peor del BASDAI, ASQoL y BASMI (168). Los pacientes con una historia de >20 paquetes de cigarrillos/año, tenían menos probabilidad de encontrarse en el grupo de menor daño radiográfico (170). Además, el nº de paquetes de cigarrillos/año fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con anquilosis radiográfica en comparación con el grupo de pacientes con sacroilitis mínima y moderada (168) (Nivel de evidencia 4).
- La duración del tabaquismo (edad de inicio, años de duración) también se correlacionó de forma significativa con BASFI, distancia dedos-suelo y distancia occipucio-pared (171) (Nivel de evidencia 4).
- En análisis multivariantes, los pacientes fumadores tuvieron puntuaciones mayores de VSG, PCR, distancia occipucio-pared y distancia dedos-suelo (171), BASFI y HAQ-S (166).

También tuvieron valores menores del BASDAI, peor calidad de vida (ASQoL) y peor EVA y VGP (164, 165) o de Schöber modificado, flexión lateral lumbar y expansión torácica (171) (Nivel de evidencia 4).

- Cuando se analizó de forma independiente el grupo de pacientes exfumadores, las puntuaciones obtenidas de BASFI y HAQ fueron similares a las del grupo de pacientes no fumadores (165, 166, 168) (Nivel de evidencia 4).

En resumen, estos estudios indican que el tabaquismo activo fue la variable predictora más consistente de peor desenlace de la EspAax. Ser fumador activo se asocia con una actividad mayor de la enfermedad, peor capacidad funcional y afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes, lo que se traduce, en definitiva, en un peor pronóstico de la enfermedad.

Al formular las recomendaciones el GEG ha tenido presente la consistencia de los resultados de los distintos estudios identificados, que van en la misma dirección en cuanto a la influencia del hábito tabáquico sobre la enfermedad. Se ha considerado la relevancia y el impacto clínico que la instauración de la recomendación tendría. En cuanto a la aplicabilidad y posibilidad de generalización, los expertos consideran que en España los programas de salud, tanto de Asistencia Primaria como Especializada, cuentan con recursos para que el paciente participe en programas de deshabituación tabáquica, por lo que los resultados de los estudios identificados serían fáciles y útiles de aplicar en los pacientes de nuestro sistema sanitario.

7. Tratamiento de la artritis psoriásica (APs)

2017

Pregunta clínica 10

En pacientes con artritis psoriásica, ¿la intervención farmacológica precoz mejora la capacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida?

Resumen de la evidencia

2017

Una intervención terapéutica precoz y un seguimiento clínico estrecho mejora las tasas de respuesta (ACR20, ACR50 y ACR70), el control de la actividad cutánea y los índices de capacidad funcional y calidad de vida. No hay diferencias, sin embargo, en cuanto a la progresión radiográfica (172).	4
Algunos análisis secundarios realizados en distintos estudios indican que el tiempo de evolución de la enfermedad podría ser un predictor de la respuesta al tratamiento en pacientes con artritis psoriásica periférica, tanto desde el punto de vista clínico como radiográfico, de forma que un menor tiempo de evolución parece predecir una mejor respuesta (173-179).	4

Recomendaciones

2017

Se recomienda una intervención farmacológica precoz con FAME sintéticos convencionales (FAME-c) en pacientes con artritis psoriásica, principalmente en aquéllos con factores de mal pronóstico basales, con la finalidad de mejorar los signos y los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida (Recomendación de grado D).

La artritis psoriásica (APs) puede conducir a la destrucción articular con el consiguiente impacto sobre la capacidad funcional y la calidad de vida. En series con enfermedad de corta duración (≤ 2 años) se identifican erosiones articulares en casi el 50% de los pacientes (180, 181). Es importante identificar factores de pronóstico adversos en las primeras visitas que realiza el paciente, pues estos factores pueden guiar la decisión terapéutica. Las intervenciones farmacológicas precoces podrían prevenir el daño estructural, manteniendo la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con APs.

Calidad de la evidencia

Actualización 2017

La evidencia en este campo es escasa, sólo se ha identificado un nuevo ensayo clínico que responda a la pregunta clínica (estudio TICOPA). En dicho ensayo, se evalúan los beneficios de una intervención terapéutica precoz y un seguimiento clínico estrecho (grupo 1: cada 4 semanas) frente a la práctica clínica habitual (grupo 2: cada 12 semanas). Se incluyeron 206 pacientes con APs precoz (< 24 meses de duración de los síntomas) (172). Como resultado se observó que las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 a la semana 48 fueron superiores en el grupo 1 frente al grupo 2. Asimismo, se observó un mayor beneficio en el control de la psoriasis y en los índices de capacidad funcional y calidad de vida en los pacientes del grupo 1. En cambio, no se objetivaron diferencias en la progresión radiográfica al final del seguimiento entre ambos grupos de seguimiento (172) (Nivel de evidencia 4).

El resto de la evidencia disponible es la que ya se incluía en la ESPOGUÍA 2015:
Hay un estudio en el que han realizado el seguimiento clínico de 1077 pacientes con APs de manera prospectiva durante 32 años. Los pacientes se dividen en dos grupos según el tiempo de evolución: a) vistos en la clínica dentro de los dos primeros años desde del diagnóstico (APs precoz o APsp, n = 436); b) diagnóstico establecido más de dos años antes de la primera visita (APs establecido o APse, n = 641). Ambos grupos presentaban un número similar de articulaciones inflamadas y actividad de psoriasis y una frecuencia similar de afectación axial. El deterioro radiográfico fue mayor en el grupo de APse que, además, tenían mayor probabilidad de haber recibido terapia con FAME o fármacos biológicos. En el análisis multivariante el grupo de APse presentaba una progresión mayor comparada con el de APsp. Existía una clara correlación con esta progresión cuando se estratificaba con duración de la enfermedad en la primera consulta. (1-2 años frente a < 1 año: 1,53 (0,99 - 2,36) p = 0,05); (2-4 años frente a < 1 año: 1,70 (1,11- 2,62) p = 0,01); (5-9 años frente a < 1 año: 1,83 (1,16 - 2,88) p = 0,009); (10-20 años frente a < 1 año: 1,83 (1,14 - 2,96) p = 0,01); (> 20 años frente a < 1 año: 2,96 (1,64 - 5,34) p=0,0003) (173) (Nivel de evidencia 4).

Un estudio realiza un análisis post-hoc de un ECA doble ciego anterior, con pacientes aleatorizados a ETA 50 mg/semana (n=372). Se estratificó a los pacientes según la duración de la APs: a) pacientes con duración de la enfermedad ≤ 2 años (precoz (APsp) y b) pacientes con duración > 2 años (establecida (APse). La duración media de la enfermedad era de 0,5 años en el primer grupo y de 7,7 años en el segundo. A las 24 semanas el grupo de APsp presentaba una

mejoría superior respecto al grupo APse en las medidas de desenlace percibidas por los pacientes (PRO). La principal limitación del estudio es que se trataba de un análisis post-hoc, no diseñado para valorar el efecto del tratamiento precoz en pacientes con psoriasis y APs (175, 178) (Nivel de evidencia 4).

Un estudio abierto de 35 pacientes con APs -forma oligoarticular/entesítica precoz (< 2 años de evolución), compara el tratamiento con AINE a dosis plenas durante 3 meses, añadiendo MTX posteriormente frente a tratamiento combinado desde el inicio con AINE y MTX. A los 3 meses, los pacientes del grupo de tratamiento combinado desde el inicio presentaban una mejoría significativa en el número de articulaciones dolorosas y número de articulaciones tumefactas comparados con el otro grupo ($p < 0,05$). Sin embargo, a los 6 meses no hubo diferencias en ninguna de las variables analizadas ($p < 0,05$). Los autores sugieren que en pacientes con oligoartritis temprana, un retraso de 3 meses en la introducción de MTX no produce diferencias en la eficacia clínica (177) (Nivel de evidencia 4).

Un estudio multicéntrico longitudinal observacional de 24 semanas de duración valora la eficacia y seguridad de los iTNF en un grupo de 29 pacientes con APsp (duración de la enfermedad menor de 12 meses) y con mala respuesta a tratamiento convencional de AINE y FAME. En la semana 24, el 82% de los pacientes presentaba una mejoría de DAS28 > 1,2 (respuesta EULAR); un 13,8% presentaron una pobre respuesta y el 3,5% no tuvieron respuesta. El DAS28 basal de 5,3 (4 - 6,8) también disminuyó a 3 (0,5-5,2) en la semana 24. Todas las variables evaluadas mejoraron respecto a basal ($p< 0,001$). Ante los resultados, los autores sugieren que el tratamiento con iTNF en pacientes con APs periférica es efectivo (176) (Nivel de evidencia 4).

Un estudio prospectivo realiza un seguimiento de 5 años a 197 pacientes de APs precoz (< 2 años de evolución), para obtener información de predictores de medidas de desenlace clínicas. En el análisis multivariante los factores independientes predictores de la mínima actividad de la enfermedad (MDA) fueron: un menor retraso entre el inicio de síntomas, la inclusión del paciente en el registro y un menor HAQ en el momento de la inclusión. El hallazgo más llamativo del estudio es que la corta duración de los síntomas a la inclusión de los pacientes es el principal factor predictor de respuesta (179) (Nivel de evidencia 4).

Un estudio transversal de una cohorte de 283 pacientes estudia el efecto del retraso en la primera visita a consultas de reumatología sobre varios desenlaces funcionales y estructurales. El retraso medio hasta la primera consulta en reumatología fue de 1 año (IQR 0,5-2,9). Un 30% fue visto a los 6 meses del inicio de los síntomas, un 53% dentro el primer año y un 71% dentro

de los dos primeros años. Mediante regresión múltiple se observó una asociación significativa entre los pacientes atendidos más tardíamente y el desarrollo de erosiones en articulaciones periféricas y un peor HAQ (OR 4,25 p= 0,0019 y OR 2,2 p= 0,004, respectivamente). El retraso diagnóstico mayor de 1 año se asoció con artritis mutilante, menores posibilidades de alcanzar remisión libre de fármaco y peor capacidad funcional. El retraso diagnóstico mayor de 2 años se asoció con menor nivel de educación, menor índice de masa corporal (IMC), erosiones en articulaciones periféricas y peor HAQ. Los autores concluyen que el retraso diagnóstico desde el inicio de los síntomas hasta la primera consulta en reumatología está relacionado con el desarrollo de erosiones en articulaciones periféricas y el mayor deterioro funcional a largo plazo; pero reseñan algunas limitaciones del estudio, como que no se midió el tiempo y las razones por la que los pacientes se retrasan en acudir a Atención Primaria, ni se investigó el tiempo que se tarda en derivar al paciente a reumatología, ni la potencial imprecisión en la recogida de los datos de forma retrospectiva y la posibilidad de que, al tratarse de pacientes atendidos en consulta de reumatología, presenten una enfermedad más grave (174) (Nivel de evidencia 4).

A la hora de elaborar las recomendaciones, el GEG ha sido consciente de la escasez de la evidencia existente sobre la eficacia de la intervención farmacológica precoz y de algunas cuestiones referidas al nivel de calidad de los estudios incluidos: a) aunque los análisis post hoc se consideran análisis inadecuados y deben interpretarse con mucha precaución, en ocasiones pueden tener justificación, para aprovechar la información obtenida en un ensayo clínico. Su utilidad, si es tenida en cuenta, debería tener un carácter meramente exploratorio; b) los posibles sesgos a los que suelen estar sujetos los estudios abiertos no aleatorizados; c) si en un estudio no se realiza valoración radiográfica y sólo se incluyen pacientes con forma oligoarticular-entesítica, no se pueden extrapolar estos datos a otras formas periféricas de APs. Aun así, los resultados de los distintos estudios identificados van en la misma dirección en cuanto a la eficacia de la intervención farmacológica precoz. De modo que un menor tiempo de evolución parece predecir una mejor respuesta terapéutica. También se alude al hecho de que un retraso en la primera visita al reumatólogo se asocia a mayor daño estructural, peor respuesta a tratamiento con FAME, y peor capacidad funcional. De ello se puede inferir, sin que exista una evidencia sólida al respecto, que una intervención farmacológica temprana se podría acompañar de mejores desenlaces desde el punto de vista clínico de función física, de desenlaces percibidos por el paciente, y de calidad de vida.

El GEG considera que, dada la debilidad de la evidencia encontrada, no se puede generalizar la intervención farmacológica temprana a cualquier caso de APs periférica atendido en el sistema nacional de salud de nuestro país. La intervención farmacológica temprana, y posiblemente las estrategias de control estrecho buscando tratamientos por objetivos (T2T), podrían mejorar el pronóstico clínico y no tanto radiográfico de la APs periférica. No obstante, las estrategias intensivas de control estrecho se pueden acompañar de una mayor prevalencia de efectos secundarios.

2017

Pregunta clínica 11

En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia de las terapias biológicas en monoterapia, en su forma periférica, axial, entesitis, dactilitis, uveítis, piel y uñas?

Resumen de la evidencia

No hay suficiente evidencia sobre la eficacia de la terapia biológica en monoterapia frente a FAME convencionales o frente a placebo. En los estudios en los que se compara el tratamiento con biológico frente a placebo, en cada uno de los grupos de comparación existe un porcentaje variable de pacientes en tratamiento con metotrexato (182-187).	**2b**
Los resultados que se muestran a continuación proceden de análisis secundarios de los subgrupos de pacientes sin tratamiento con metotrexato: En los pacientes tratados con golimumab en monoterapia, e independientemente de la dosis (50 mg, 100 mg), la progresión radiográfica a las 24 semanas de tratamiento es menor que con placebo. No se han evaluado parámetros de actividad clínica (183). Ustekinumab en monoterapia, independientemente de la dosis (45 mg, 90 mg), fue significativamente superior a placebo en eficacia (respuesta ACR20) y en la reducción de la progresión radiográfica a las 24 semanas de tratamiento (RR 2,37; IC95% 1,59 a 3,53 y RR 3,31; IC95% 1,60 a 6,86) (182, 184, 185). Secukinumab a dosis de 150 y 300 mg en monoterapia fue significativamente superior (respuestas ACR20 y ACR 50) a placebo (sin MTX) a las 24 semanas de tratamiento (186, 187).	**2b**

2017

Recomendaciones

Las terapias biológicas en monoterapia han demostrado mayor eficacia que los FAME o placebo en el tratamiento de los pacientes con artritis psoriásica en sus diferentes manifestaciones: periférica, axial, entesitis, dactilitis y uveítis (Recomendación de grado D).
Se recomienda el uso de terapia biológica en pacientes con APs periférica refractarios al menos a un FAME-c (Grado de recomendación A).
Se recomienda, en pacientes con formas predominantemente axiales de APs refractarias a AINE, el uso de terapia biológica (i-TNF o anti-IL17A) (Recomendación de grado D).

2017

2017

Un porcentaje muy importante de los pacientes con artritis psoriásica en la práctica clínica están en tratamiento biológico en monoterapia. Sin embargo, la mayor parte de los ensayos clínicos realizados comparan la combinación de tratamiento biológico con metotrexato frente a placebo (que suele ser metotrexato en monoterapia) por lo que se hace necesaria una revisión de la literatura que analice la eficacia de la terapia biológica en monoterapia frente a placebo o FAME convencional de la APS en sus diferentes manifestaciones (periférica, axial, entesitis, dactilitis y uveítis) y sobre la progresión radiográfica.

Calidad de la evidencia

La evidencia científica encontrada para esta pregunta es escasa y no se han identificado estudios de calidad que hayan sido diseñados específicamente para responderla. La información analizada se ha obtenido de subanálisis de los estudios que se han realizado, en el que, si bien se mantiene el doble ciego, no permite garantizar la homogeneidad basal de cada uno de los grupos, por lo cual se ha decidido disminuir su nivel de evidencia, según la escala del CEBM de Oxford, al que le corresponde a los ECA de baja calidad.

Un ECA doble ciego en su fase de extensión a un año, evalúa la progresión radiográfica de los pacientes con APs activa tratados con golimumab. El subgrupo de los pacientes tratados con golimumab en monoterapia (146 pacientes, dosis de 50 mg o 146 pacientes, dosis de 100 mg, cada 4 semanas) tuvo una menor progresión radiográfica que los tratados con placebo [GOL50 monoterapia 75/146 (51%): 0,01 (1,47); GOL100 monoterapia 75/146 (51%): 0,11 (1,28); placebo (sin MTX basal) 58/113 (51%): 0,31 (1,28)]. Ambas dosis en conjunto mostraron un efecto protector en la aparición de erosiones basada en el cambio más pequeño detectable comparado con placebo (RR: 0,40; IC95% 0,16 a 0,98) (183) (Nivel de evidencia 2b).

Desde hace varios años se dispone de dos nuevos agentes con mecanismo de acción diferente, el ustekinumab (anti-IL12/23) y secukinumab (anti-IL17A).

Hay dos ECA que evalúan la eficacia y seguridad de ustekinumab en pacientes con APs activa y otro estudio realiza un análisis integrado de los resultados de la progresión radiográfica a 52 semanas de estos dos ECA. Un ECA doble ciego controlado (PSUMMIT 1) evaluó a 615 pacientes con APS poliarticular activa Naive a tratamiento biológico. Cuando se analiza el subgrupo de los pacientes en tratamiento con ustekinumab en monoterapia (44 pacientes dosis 45 mg y 55 pacientes dosis 90 mg) frente a placebo (22 pacientes sin metotrexato), sólo se dispuso de los datos de la variable ACR20 a las 24 semanas. Esta respuesta fue significativamente superior en los pacientes tratados con ustekinumab en monoterapia, independientemente de la dosis, que

con placebo (ACR20 2,37; IC95% 1,59 a 3,53) (184) (Nivel de evidencia 2b). Un ECA doble ciego (PSUMMIT 2) evaluó a 312 pacientes con APs poliarticular incluyendo a pacientes refractarios a terapia con iTNF-alfa. Cuando analizan el subgrupo de los pacientes en tratamiento con ustekinumab en monoterapia (18 pacientes dosis 45 mg y 25 pacientes dosis 90 mg) frente a aquellos en tratamiento con placebo (7 pacientes sin MTX), sólo se dispone de los datos de la variable ACR20 a 24 semanas. Los pacientes tratados con ustekinumab en monoterapia, independientemente de la dosis, mostraron una respuesta ACR20 a las 24 semanas significativamente superior a placebo (RR respuesta ACR20 3,31; IC95% 1,60 a 6,86) (185) (Nivel de evidencia 2b). Finalmente, se analizaron los datos conjuntos de los pacientes que participaron en los dos estudios anteriores para evaluar los efectos de ustekinumab sobre la progresión radiográfica. En el análisis del subgrupo de pacientes tratados con ustekinumab en monoterapia, independientemente de la dosis (155 pacientes dosis 45 mg y 155 pacientes dosis 90 mg), los autores mostraron una menor progresión radiográfica a la semana 24 [media de cambio 0,3 (DE 2,6)] comparado con placebo (sin MTX) [media de cambio 1,1 (DE 5,0)] (182, 188) (Nivel de evidencia 2b).

Actualización 2017

En cuanto a la evidencia disponible sobre la eficacia de secukinumab, los ECA fase 3 FUTURE 1 y 2, evaluan la eficacia y seguridad de secukinumab en pacientes con APS activa refractarios a FAMEc o anti-TNF. En el estudio FUTURE 1 (186), los pacientes tratados con secukinumab (grupo 150 mg + 75 mg) en monoterapia mostraron una respuesta ACR20 a la semana 24 significativamente superior que los tratados con placebo (sin MTX) [RR respuesta ACR20 3,48 (IC95% 1,97-6,14)]. Lo mismo ocurrió para las dosis individuales de 150 y 75 mg en monoterapia [RR 3,28 (IC95% 1,81-5,95) y RR 3,68 (2,05-6,60), respectivamente] (186) (Nivel de evidencia 2b).

En el estudio FUTURE 2 (187), cuando se analizan los pacientes en tratamiento con secukinumab en monoterapia con aquellos en tratamiento con placebo (sin MTX), sólo se dispusieron de los datos de las variables ACR20, 50 y 70 a las 24 semanas. Los pacientes tratados con secukinumab (grupo 300 mg + 150 mg) en monoterapia mostraron una respuesta ACR20 a la semana 24 significativamente superior que los tratados con placebo (sin MTX) [RR respuesta ACR20 5,14 (IC95% 2,20-12,00)]. Lo mismo ocurrió para las dosis individuales de 300 y 150 mg en monoterapia [RR 5,14 (IC95% 2,20-12,00), para ambos] pero

no con secukinumab 75 mg en monoterapia [RR respuesta ACR20 1,48 (IC95% 0,52-4,20)] (Nivel de evidencia 2b)

Los pacientes tratados con secukinumab (combinado 300+150) en monoterapia tuvieron una respuesta ACR50 en la semana 24 significativamente superior a los tratados con placebo (sin MTX) [RR respuesta ACR50 5,57 (IC95% 1,81-17,15)]. Y lo mismo ocurrió para las dosis individuales de 300 y 150 mg en monoterapia [RR 5,14 (IC95% 1,61-16,4) y RR 6,00 (1,91-18,89), respectivamente] pero no con secukinumab 75 mg en monoterapia [RR respuesta ACR50 1,54 (IC95% 0,39-6,09)]. Los pacientes tratados con secukinumab (combinado 300+150) en monoterapia mostraron una respuesta ACR70 a la semana 24 numéricamente superior a los tratados con placebo (sin MTX), sobre todo con la dosis de 150 mg, pero no con la de 75 mg (187) (Nivel de evidencia 2b).

En la revisión realizada para la elaboración de esta pregunta, no se han encontrado estudios que evalúen la eficacia específica de infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, abatacept, brodalumab, tocilizumab, anakinra o rituximab, en monoterapia frente a placebo o FAME sintéticos, para pacientes con APs, en su forma periférica, axial, entesitis, dactilitis y uveítis.

El GEG ha tenido presente que para analizar la eficacia de las distintas terapias biológicas en monoterapia frente a placebo hay que realizar subanálisis de los ECA con los subgrupos de pacientes sin tratamiento con metotrexato, por lo que la evidencia de estas conclusiones es menor. En cuanto a la aplicabilidad y posibilidad de generalización del tratamiento de las terapias biológicas en monoterapia, el GEG considera que los resultados obtenidos son aplicables en nuestro entorno ya que los pacientes seleccionados para los estudios analizados tienen características semejantes a los que acuden a nuestras consultas. El GEG también reconoce que son resultados relevantes y prometedores, ya que en la práctica clínica diaria hay una gran cantidad de pacientes que están en terapia biológica en monoterapia por diferentes circunstancias (intolerancia a FAME convencionales, hipertransaminasemia, etc.).

Actualización 2017

En aquellos pacientes con APs periférica en los que los FAME hayan sido ineficaces, o hayan tenido que retirarse por intolerancia, estaría indicado el uso de la terapia biológica. En relación a los agentes iTNF, diferentes ensayos clínicos han demostrado que son eficaces en todos los dominios de la APs. Se ha evidenciado también que poseen un efecto significativo

sobre la inhibición del daño estructural (189-192). Disponemos, además, de dos nuevos agentes con mecanismo de acción diferente, el ustekinumab (i-IL12/23) (182, 184, 185) y secukinumab (anti-IL17A) (187, 193), los cuales han demostrado ser eficaces en controlar las manifestaciones de la APs y en la inhibición del daño radiográfico, por lo que son opciones igualmente válidas para los pacientes con APs y respuesta inadecuada a FAME, especialmente en aquellos casos con afectación cutánea grave.

A falta de estudios específicos en APs con predominio de afectación axial, el GEG considera conveniente seguir las recomendaciones formuladas para EspAax. De esta forma, el primer agente biológico debería ser, atendiendo a la práctica clínica habitual, un iTNF. No obstante, los datos recientemente publicados de secukinumab en espondilitis anquilosante son igualmente óptimos, aunque todavía no existe indicación de este fármaco en la forma no radiográfica.

En cualquier caso, el grupo elaborador estima conveniente la necesidad de la realización de más ECA, con calidad metodológica, que demuestren la eficacia de los tratamientos biológicos utilizados como monoterapia en pacientes con artritis psoriásica en sus diferentes manifestaciones: periférica, axial, entesitis, dactilitis y uveítis.

2017

Pregunta clínica 12

En pacientes con artritis psoriásica, ¿cuál es la eficacia de los FAME en su forma periférica, axial, entesitis, dactilitis, uveítis, piel y uñas?

Resumen de la evidencia

La utilización de metotrexato en pacientes con artritis psoriásica obtiene resultados significativos en la disminución de la valoración global de la enfermedad por el médico y por el paciente y en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas (177, 194, 195).	**2b**
El uso precoz y a dosis elevadas de metotrexato, en pacientes con artritis psoriásica, se asocia a una reducción de la progresión radiográfica (196).	**4**
La utilización de leflunomida en pacientes con artritis psoriásica, muestra un efecto beneficioso significativo respecto a las manifestaciones periféricas en las variables PsARC, media de recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas y en las escalas de valoración global por el médico y paciente; y también se asocia con una mejoría significativa en la variable de dactilitis (197-199).	**4**
2017 La utilización de apremilast en pacientes con artritis psoriásica periférica tras una respuesta inadecuada o intolerancia a FAME muestra más eficacia frente a placebo (medida como incremento de respuesta ACR20, disminución de DAS28 (PCR)), capacidad funcional (HAQ-DI) y en la valoración global del médico y paciente). También mejora la entesitis medida por MASES y la dactilitis (200-202). Sin embargo, no hay evidencias de que apremilast reduzca la progresión radiográfica ni de que mejore las manifestaciones axiales o la uveítis.	**1b**

Recomendaciones

Se recomiendan los FAME tradicionales (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina) como tratamiento de primera línea de la artritis psoriásica periférica activa (Recomendación de grado C).
Entre ellos se considera el metotrexato como el de primera elección, por sus efectos sobre la artritis y la psoriasis (Recomendación grado D).
Estos fármacos no deberían ser utilizados para tratar síntomas de enfermedad axial. No existe evidencia que apoye su uso en entesitis. Existen dudas sobre su eficacia en dactilitis (Recomendación de grado C).

2017	Se recomienda la utilización de apremilast para el tratamiento de artritis periférica, tras fracaso o intolerancia a FAME-c, cuando se considere que es más conveniente que la terapia biológica por el perfil del paciente (Recomendación de grado C).
2017	Se recomienda en pacientes con APs y entesitis refractarios a AINE y tratamiento local, el uso de terapia biológica o FAME-e (apremilast) (Recomendación de grado C).
2017	Se recomienda, en pacientes con APs y dactilitis refractaria a AINE y tratamiento local con infiltraciones de corticoides, el uso de terapia biológica o FAME- e (apremilast) (Recomendación de grado C).

Debido a la heterogeneidad clínica de la artritis psoriásica se han separado las recomendaciones terapéuticas en cinco dominios de afectación de la enfermedad (artritis periférica, artritis axial, entesitis, dactilitis y afectación cutánea y ungueal) (203, 204). El metotrexato (MTX) se ha utilizado tradicionalmente como FAME en artritis psoriásica (APs), en sus manifestaciones articulares y cutáneas (205) siendo uno de los tratamientos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de esta patología (204, 206). Sin embargo, la escasez de ensayos clínicos de calidad que documenten su eficacia en APs, plantea cuestiones sobre la idoneidad de su uso y sobre las manifestaciones de la APs en las que el MTX es eficaz (204, 207).

Varias revisiones sistemáticas (RS) han evaluado la eficacia de los FAME (205, 208-210) y concluyen que los estudios han demostrado una eficacia relativa de estos fármacos en las formas periféricas, lo que ha llevado a grupos como GRAPPA y EULAR a elaborar recomendaciones para el tratamiento de la artritis periférica activa, con FAME tradicionales, como metotrexato (MTX), sulfasalazina (SSZ) y leflunomida (LEF); sin embargo, faltan ensayos clínicos de calidad para sustentar esta indicación.

Tampoco hay suficiente consenso acerca de la utilidad de estos fármacos en las otras manifestaciones articulares (axiales, dactilitis o entesitis) o extrarticulares (uveítis, onicopatía). En consecuencia, es necesario actualizar la evidencia para reevaluar la eficacia de los FAME tradicionales en el tratamiento de APs.

Calidad de la evidencia

Los ensayos clínicos de MTX, por diferentes circunstancias de carácter metodológico, no han conseguido mostrar datos concluyentes sobre su eficacia en APs (195). Sin embargo, la extensa experiencia clínica con MTX, basada en la práctica clínica habitual, estudios observacionales y registros de pacientes con APs, ha situado el MTX como el FAME de elección en esta enfermedad.

Se han identificado tres estudios que evalúan la eficacia del MTX en APs. Un ECA evaluó la utilización de MTX comparado con placebo en 221 pacientes. La comparación no mostró resultados significativos a los 6 meses en el índice de respuesta PsARC (OR 1,77; IC95% 0,97 a 3,23), ACR20 (OR 2,00; IC95% 0,65 a 6,22) o DAS-28 (OR 1,70; IC95% 0,90 a 3,17). Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en los recuentos articulares, marcadores de inflamación (VSG, PCR), capacidad funcional (HAQ) y escala de dolor. Los únicos beneficios observados fueron la disminución en la evaluación global del médico y del paciente y en la afectación cutánea (P = 0,03; P<0,001 y P= 0,02 respectivamente). Sin embargo, los criterios de inclusión seleccionaban pacientes poco activos, el período de reclutamiento fue extremadamente largo, las dosis medias de metotrexato fueron inferiores a las habituales y hubo un elevado número de pérdidas de pacientes en el seguimiento (solo 65% y 69% en los grupos activo y placebo completaron el EC); todo ello disminuye la validez del estudio (194, 195). (Nivel de evidencia 2b).
Un estudio retrospectivo, realizado entre 1994 y 2004, comparó la progresión radiográfica y la evolución de la artritis periférica con una cohorte de un estudio previo de los mismos autores (1978 – 2003). Los pacientes de la cohorte más reciente tenían una duración inferior de la APs y recibieron dosis superiores de MTX respecto a la cohorte antigua. Al cabo de 24 meses, el 68% de los pacientes de la cohorte más reciente mejoraron más de un 40% en los recuentos articulares, cifra superior a la de la cohorte antigua. La progresión radiográfica fue también significativamente menor (1,5 ± 1,8 frente a 2,3 ± 1,2). Estos resultados sugieren que el uso del MTX a dosis mayores (16,5 mg/semana vs 10,6 mg/semana) en etapas precoces de la enfermedad, produce una mejor respuesta clínica con un mayor efecto sobre la progresión radiográfica (196) (Nivel de evidencia 4).
El resto de la evidencia científica incluida para evaluar el MTX corresponde a los resultados de una revisión sistemática. Se incluyen en ella tres ECA que comparan MTX en monoterapia frente a placebo y siete estudios abiertos o retrospectivos de MTX en APs. Sin embargo, no ofrece información detallada sobre los resultados de estos estudios y los datos sobre progresión radiográfica no son concluyentes ya que solo analizaron un pequeño estudio caso-control (74).

En la evaluación de la eficacia de leflunomida (LEF) se han identificado dos estudios. Un estudio observacional prospectivo multinacional de 24 semanas de duración incluye 440 pacientes, con diagnóstico de APs activa y sin tratamiento previo con LEF. El 86,4% de los pacientes (IC95% 82,8% a 89,4%) obtuvieron respuesta PsARC a las 24 semanas, con una disminución media de recuento del número de articulaciones dolorosas (NAD) e inflamadas (NAI) (18,5 a 8,9 y 12,9 a 5,4, respectivamente; P < 0,0001. Por otro lado, el 51,2% (n=467) de los pacientes con dactilitis experimentaron una mejoría significativa frente al 46,7% que no presentaron cambios. El estudio concluye que LEF es una opción eficaz y bien tolerada para el tratamiento de APs en la práctica clínica habitual, con efecto beneficioso en artritis periférica y dactilitis, además de en otros síntomas como la fatiga, dolor y, de menor intensidad, en la psoriasis (197) (Nivel de evidencia 4).

Un estudio observacional prospectivo evaluó la efectividad y seguridad de LEF sola (n=43; 50,6%) y en combinación con MTX (n=42; 49,4%), en condiciones de práctica clínica habitual. El 38%, 48% y 56% de los pacientes obtuvieron una disminución de ≥40% en los recuentos de las articulaciones inflamadas a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente. El 27%, 28% y 38% de los pacientes obtuvo una respuesta PASI50 a los 3,6 y 12 meses, con un PASI75 del 19% a los 3 y 6 meses y del 32% a los 12 meses. Los datos observados eran similares entre los tratados solo con LEF y los tratados con LEF más MTX. Se concluyó que LEF consiguió la mejoría en al menos el 50% de los pacientes al año. El uso de MTX concomitante era predictor de una respuesta PASI50 a los 12 meses (OR 6,19; IC 95% 0,20 a 31,97). La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento fue del 35% (16 pacientes en el grupo LEF y 14 en el grupo LEF+MTX) (199) (Nivel de evidencia 4).

En la evaluación de la eficacia de sulfasalazina (SSZ) solamente se identificó una revisión sistemática (RS). Aunque su fecha de publicación es de 2012, los estudios incluidos corresponden a evidencia anterior a 2008 y ya incluida en la ESPOGUIA de 2009. La revisión, que no ofrece información detallada sobre los resultados de estos estudios, resume las siguientes conclusiones: SSZ fue efectiva para el tratamiento de artritis periférica; dos estudios comunicaron datos sobre dactilitis sin encontrar diferencia significativa entre SSZ y placebo; un estudio no halló beneficio significativo sobre el placebo en entesitis; en un pequeño estudio (20 pacientes) casos-control, la SSZ no tuvo efecto sobre la progresión radiográfica (74).

La evidencia identificada para responder a esta pregunta clínica es escasa y de desigual calidad metodológica. Los elaboradores de la GPC han considerado de utilidad incluir otros estudios

que, aunque en sentido estricto no cumplen los criterios de inclusión porque la comparación no es de FAME tradicionales frente a placebo, pueden ayudar en la formulación de las recomendaciones.

Un ECA incluido en una de las revisiones sistemáticas identificadas evaluó la eficacia del MTX en un grupo de 35 pacientes con APs aleatorizados en dos grupos: el grupo A en tratamiento con AINE durante tres meses, asociando MTX (10mg/sem i.m.) los siguientes tres meses. El grupo B estuvo con la combinación de AINE y MTX (10mg/sem i.m.) durante el período completo de seis meses. A los 3 meses, todas las variables mejoraron de forma significativa ($p<0,05$) en ambos grupos. Sin embargo, el grupo con tratamiento continuo de MTX tuvo una mejoría más rápida y marcada que era estadísticamente significativa ($p<0,05$), solo en síntomas clínicos (NAD y NAI). (177) (Nivel de evidencia 2b).

Un ECA abierto de pequeño tamaño muestral (n=32) comparó la eficacia y seguridad de LEF frente a MTX. El grupo de LEF (N= 17) recibió una dosis de l00 mg durante los tres primeros días continuando con 20 mg/día. El grupo de MTX (n=15) estaba tratado con 10 mg/sem. Se permitió en ambos grupos ibuprofeno, con un máximo de 1.400 mg/día. En ambos grupos se observó mejoría significativa en NAD, NAI, EVA de dolor y PASI a los 6 meses. Los autores concluyeron que LEF parece ser tan efectiva y segura como MTX en el tratamiento de la artritis psoriásica (198) (Nivel de evidencia 2b).

Actualización 2017

Como nueva evidencia, el estudio de una cohorte nórdica (179) en pacientes con APs que evaluó la eficacia de MTX durante los primeros 6 meses de tratamiento, obtuvo resultados equiparables a los obtenidos en la cohorte de pacientes con artritis reumatoide y, además, la supervivencia del fármaco a los 2 años fue similar en ambos grupos (aproximadamente el 66% de cada grupo), revelando que la descontinuación del tratamiento se relacionaba con los subgrupos de pacientes más jóvenes y los de edad más avanzada, así como con los que presentaban mayor deterioro funcional.

En el estudio TICOPA (172) que corresponde a la estrategia "*treat to target*" en pacientes británicos con diagnóstico precoz de APs con menos de 2 años de sintomatología, el 22% de los pacientes que recibieron MTX en monoterapia alcanzaron la mínima actividad de la enfermedad. Es importante resaltar que MTX debe prescribirse a una dosis eficaz, que

generalmente oscila entre 15 y 25 mg/semanales, por una vía de administración adecuada a cada caso (subcutánea u oral) y añadiendo suplementos de ácido fólico.

Respecto al papel de los FAME en la inhibición del daño estructural y la progresión radiológica, existen discrepancias y por el momento no hay suficiente evidencia. Un estudio indica que el MTX a dosis altas (196) pueda tener algún efecto (dosis media de 16,2 mg/semanales) comparando con un estudio previo de los mismos autores de pacientes que recibían una dosis media de 10,8 mg/semanales. Una revisión posterior de 3 estudios de pacientes con APs tratados con MTX, encontró discordancia respecto a la progresión del daño estructural, con ausencia de beneficio en dos de ellos y resultados favorables en el otro (189).

No se han encontrado nuevos registros sobre efectividad de LEF o SSZ en el control de la actividad inflamatoria de la artritis psoriásica periférica, ni tampoco evidencia de resultados de la asociación de cualquiera de estos dos fármacos con MTX para el control de la actividad de esta patología.

En la actualización de la guía se ha considerado no sólo la evaluación de la eficacia de los FAME tradicionales sino también la eficacia de los FAME con diana específica (FAME-e). Apremilast es una pequeña molécula que inhibe a la fosfodiesterasa 4 (PDE-4). La inhibición de la PDE-4 provoca un aumento de los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) que modula la expresión de citocinas, reduciendo las pro-inflamatorias (IL-23, IL-17, IL-6, etc.) y aumentado las anti-inflamatorias (IL-10) (211). Los datos de eficacia de apremilast en artritis psoriásica periférica, en base a resultados de los ensayos clínicos, parecen inferiores a la terapia biológica, ya que demuestran beneficio clínico que es únicamente significativo en indicadores de respuesta clínica tales como ACR20 y PASI50, además de en escalas de función física como SF-36. En el ECA de Schett se evalúa la efectividad de apremilast (20 mg/12 h o 40 mg/24 h) frente a placebo, durante 28 semanas. Apremilast demostró ser significativamente más eficaz que el placebo en artritis periférica (ACR20), entesitis y dactilitis. La información obtenida en análisis post hoc concluye que no hay diferencias en la tasa de respuesta ACR 20 en los dos subgrupos: apremilast en monoterapia o en combinación con metotrexato (200) (Nivel de evidencia 1b). El ensayo clínico PALACE 1 aleatorizó 504 pacientes a las ramas de apremilast (20 mg/12h o 30 mg/12h) y placebo. Los resultados a 16 semanas muestran un porcentaje de respuesta ACR20 significativamente mayor para las ramas de apremilast (31%, 40% vs 19%) (201). A la semana 52, el porcentaje

de respuesta ACR20 fue de 63.0% y 54.6% para los pacientes con apremilast a dosis de 20 y 30mg/12h (202) (Nivel de evidencia 1b).

La ausencia de datos sobre progresión radiográfica, la falta de experiencia en su uso y de estudios comparativos con FAME-c o biológicos, arroja dudas sobre su lugar en el algoritmo terapéutico de la APs periférica. Por otra parte, su perfil de seguridad es bueno apoyando su utilización en aquellos pacientes en los que, por la presencia de comorbilidades o antecedentes de infecciones severas, no se aconseja el uso de otras opciones terapéuticas (212). A pesar de su seguridad, se requiere vigilancia del seguimiento en paciente con perfil depresivo, por el riesgo de ideación autolítica que se ha descrito en algunos pacientes (213).

En cuanto a la **afectación axial** en la artritis psoriásica, el uso de FAME-c no está justificado, por falta de evidencia sobre su eficacia a este nivel. No existe, por el momento, evidencia científica suficiente para indicar el uso de apremilast en pacientes con EspAax. Un estudio piloto en fase II doble ciego, controlado con placebo realizado en un solo centro, valoró la eficacia de apremilast 30 mg frente a placebo durante 12 semanas en 36 pacientes con EA activa (214). Aunque existían diferencias a favor de los pacientes tratados con apremilast, estas no alcanzaron significación estadística, incluido el cambio en BASDAI a la semana 12, que fue el objetivo principal del estudio.

En aquellas formas de APs con afectación predominantemente **entesítica** se recomienda el uso en primer lugar de AINE, fisioterapia e infiltraciones locales perientésicas con corticoides, pese a que hasta la fecha no hay estudios aleatorizados y controlados con placebo que avalen su eficacia. No existe evidencia que apoye el uso de FAME-c en entesitis. No obstante, en los pacientes con APs y entesitis se podría valorar el uso de FAME-c siempre que haya artritis periférica asociada. Si a pesar del tratamiento anterior, no se consigue una buena respuesta, el uso de terapia biológica o apremilast sería la opción correcta.

Los estudios de imagen han identificado que la **dactilitis** es un trastorno complejo multicompartimental que afecta estructuras tendinosas y partes blandas, con características propias que incluyen: tenosinovitis, sinovitis, capsulitis e inflamación de estos tejidos blandos, dentro del espectro de manifestaciones de la APs (215). En aquellas formas de APs con presencia de dactilitis se recomienda el uso, en primer lugar, de AINE e infiltraciones locales con corticoides, aunque por el momento no disponemos de estudios aleatorizados y controlados con placebo que avalen su eficacia. En los pacientes con APs y dactilitis se podría

valorar el uso de FAME-c siempre que haya artritis periférica asociada. Los FAME-c tienen un tamaño de efecto en general pequeño en dactilitis puras (216).

No se encontró evidencia científica sobre la eficacia de los FAME tradicionales en uveítis ni en onicopatía psoriásica.

Los FAME resultan una alternativa costo-efectiva y segura en el tratamiento inicial de APs, sobre todo en las formas periféricas. La utilización inicial de los FAME asociados a infiltración de corticosteroides y AINE en la dactilitis y entesitis debe ser valorada individualmente, aunque podría ser una opción aceptable en ciertos casos (en los que también haya artritis periférica). Sin embargo, el uso de FAME en las formas axiales y en las formas entesíticas puras no está justificado. Los FAME con diana específica, como apremilast, han demostrado eficacia en artritis periférica, entesitis y dactilitis.

En cuanto a la aplicabilidad y posibilidad de generalización de los resultados obtenidos en los estudios identificados, el GEG ha tenido en cuenta que los agentes terapéuticos evaluados son de uso común en nuestro sistema sanitario. Además, la población sobre la que se han realizado los estudios se asemeja a la encontrada en nuestra práctica clínica habitual debido a que se realizan tanto en pacientes con APs de larga evolución como en pacientes con APs de reciente comienzo.

2017

Pregunta clínica 13

En pacientes con artritis psoriásica, ¿es más eficaz el tratamiento combinado de metotrexato (MTX) y terapia biológica (TB) que el tratamiento con TB en monoterapia?

Resumen de la evidencia

En el análisis de subgrupos secundarios (análisis post hoc, no con comparaciones directas) sobre la eficacia del tratamiento de terapia biológica en monoterapia (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab) frente al tratamiento combinado de metotrexato y terapia biológica no se observan diferencias significativas (183, 217-219).	**2b**
Cuando se compara la eficacia de ustekinumab (dosis de 45 mg y 90 mg) en monoterapia, frente a la combinación de ustekinumab y metotrexato, las respuestas observadas en los grupos tratados con ustekinumab fueron similares en los pacientes que recibieron o no MTX concomitante (184, 185).	**2b-**
No existen diferencias en el perfil de seguridad entre terapia biológica en monoterapia frente a la combinación de terapia biológica y metotrexato (183-185, 200, 217-219).	**2b**
Los datos de registros poblacionales muestran que la tasa de mantenimiento de la terapia biológica (adalimumab, infliximab) parece prolongarse con la combinación con metotrexato (220-222).	**2b, 4**
No se dispone de estudios que hayan evaluado la efectividad de las siguientes terapias biológicas en monoterapia: abatacept, alefacept, anakinra, brodalumab y tocilizumab.	

Recomendaciones

2017

Se recomienda la utilización de terapia biológica, tanto en monoterapia como en combinación con FAME-c, para todas las manifestaciones periféricas de la artritis psoriásica. La terapia combinada con metotrexato puede aumentar la supervivencia de los fármacos monoclonales i-TNF, sobre todo los quiméricos (Recomendación de grado C).

En la artritis reumatoide el tratamiento con iTNF en combinación con metotrexato (MTX) ha demostrado ser más eficaz que si se utiliza un iTNF solo en monoterapia. Consecuencia de ello es la recomendación de uso de terapia combinada en esta enfermedad. MTX es recomendado como FAME de primera línea en artritis psoriásica, pero ni EULAR ni GRAPPA recomiendan su

uso en combinación con iTNF. No obstante, la combinación de MTX con iTNF se ha propuesto como un buen método para conseguir una mejor respuesta en pacientes con psoriasis grave o moderada (223). Algunos estudios refieren mayor eficacia que con monoterapia (224) y otros sugieren menor formación de anticuerpos anti-fármaco, por tanto, menor inmunogenicidad (225). Por ello, es importante actualizar la evidencia científica que valore el uso concomitante del MTX e iTNF en el tratamiento de la artritis psoriásica para poder posicionarse de manera coherente ante esta situación.

Calidad de la evidencia

La evidencia científica identificada para responder a esta pregunta clínica es escasa. En todos los estudios encontrados, excepto uno, no se realizan comparaciones directas de eficacia y seguridad entre el tratamiento combinado de metotrexato (MTX) y terapia biológica (TB) frente al tratamiento con TB en monoterapia, sino que son estudios diseñados para valorar el tratamiento con TB a distintas dosis frente a placebo. La información analizada, por tanto, se ha obtenido de un estudio diseñado para responderla, incluido en la revisión sistemática encontrada, y del análisis de subgrupos secundarios (no con comparaciones directas) en los que el porcentaje de pacientes que reciben MTX es muy variable, por lo que su nivel de evidencia ha sido rebajado dentro de la escala del CEBM de Oxford.

Una revisión sistemática (RS) incluye diferentes tipos de estudios (ECA, registros poblacionales y estudios de cohorte) que evalúan la efectividad de adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab en diferentes dosis frente a placebo. Los estudios dan información secundaria (análisis post hoc) sobre la TB en monoterapia frente a la combinación de MTX y TB. La combinación de fármacos mostró un efecto clínico beneficioso muy escaso frente a la TB en monoterapia (217) (Nivel de evidencia 2b). Algunos estudios poblacionales incluidos en esta RS encuentran que la tasa de mantenimiento de los fármacos anti-TNF (sobre todo infliximab, pero también en algún estudio de adalimumab) parece prolongarse con la combinación con MTX (220-222) (Nivel de evidencia 2b, 4).

Un ECA, con publicaciones a las 52, 104 y 256 semanas, evalúa la efectividad de golimumab en dosis de 50 mg y 100 mg frente a placebo. En análisis post hoc se obtiene información secundaria de la efectividad de la TB en monoterapia frente a la combinación de MTX y TB. La combinación de fármacos mostró escaso efecto beneficioso (mejoría clínica) frente a la TB en monoterapia (183, 218, 219) (Nivel de evidencia 2b).

Dos estudios, con resultados del ECA PSUMMIT publicados en dos periodos de tiempo, evalúan la efectividad de ustekinumab a los 6 y 12 meses, con dosis de 45 mg y 90 mg frente a placebo. En la dosis ustekinumab 45 mg la tasa de mejora fue mayor que con MTX (43,4%) y en la dosis de 90 mg la tasa de mejora fue mayor sin MTX (53,4%). En análisis post hoc la información obtenida de las tasas de respuesta no muestra diferencias significativas en eficacia entre ustekinumab (diferentes dosis en monoterapia) comparado con asociación con MTX (184, 185) (Nivel de evidencia 2b-).

En todos estos estudios, el perfil de seguridad entre TB en monoterapia frente a la combinación de TB y MTX no mostró diferencias (183-185, 200, 217-219) (Nivel de evidencia 2b).

No se han identificado estudios que cumplan los criterios de inclusión y/o no discriminen los resultados por subgrupo de MTX + TB para los siguientes tratamientos biológicos: abatacept, alefacept, anakinra, brodalumab y tocilizumab. Sin embargo, un ECA fase III ha demostrado que la eficacia de secukinumab a las 24 semanas fue independiente de si el paciente estaba en tratamiento concomitante con metotrexato (186, 187) (Nivel de evidencia 2b).

Actualización 2017

No se han encontrado estudios con comparaciones directas de eficacia y seguridad entre el tratamiento combinado de MTX y terapia biológica (TB) frente al tratamiento con TB en monoterapia en APs. Los datos procedentes de los ensayos clínicos no objetivan diferencias significativas en cuanto a desenlaces de eficacia (respuestas ACR) o de seguridad entre los pacientes en tratamiento combinado y pacientes con tratamiento biológico en monoterapia (178, 183, 187, 191, 212, 217, 219, 226-234) (Nivel de evidencia 2b, 4).

No se pueden extraer conclusiones válidas de eficacia ni de seguridad para cada fármaco biológico combinado con MTX comparado con TB en monoterapia. En general, la combinación con MTX no mostró una mejoría clínica significativa respecto a la monoterapia (217). Sin embargo, la terapia combinada con MTX, en algunos registros de pacientes, aportaría mayor supervivencia del fármaco, especialmente en anticuerpos monoclonales, sobre todo con infliximab, por lo que se podría considerar su uso en esta circunstancia (220, 221, 235, 236). Los expertos concluyen que es necesario realizar estudios de calidad diseñados para evaluar la eficacia del tratamiento combinado de MTX y TB frente al tratamiento con TB en monoterapia.

2017 nueva

Pregunta clínica 14

En pacientes adultos con artritis psoriásica con afectación axial y/o periférica y fallo a un anti-TNF ¿es eficaz el tratamiento con una segunda terapia biológica?

Resumen de la evidencia

Se han demostrado tasas favorables de respuestas (ACR20/50/70, EULAR y DAS28) en los pacientes cuando cambian a un segundo agente iTNF, aunque con valores inferiores, en general, a las que se obtienen en pacientes no expuestos previamente a estos fármacos (125, 185, 191, 237-239).	**1b**
Algunos estudios muestran una ligera reducción de la supervivencia del segundo biológico en comparación con el primero, y claramente peor en el caso del tercero (221, 222, 240-243).	**2b**
No existen estudios que comparen la utilidad de usar un segundo iTNF frente a un cambio de diana terapéutica (IL12/23 o anti-IL17A).	

Recomendaciones

2017

Se recomienda, en pacientes con APs periférica y fallo a un i-TNF, cambiar a otra terapia biológica, ya sea otro i-TNF o un fármaco con otro mecanismo de acción, como i-IL12/23 o anti-IL17A o FAME-e (apremilast) (Grado de recomendación B).

Calidad de la evidencia

La evidencia disponible para responder esta pregunta se basa en resultados de registros, es decir, práctica clínica habitual, en ECA y en algunos estudios retrospectivos. Los datos procedentes de los ensayos clínicos indican que la respuesta a un segundo agente iTNF es buena, aunque inferior en general a la que se obtiene en pacientes no expuestos previamente a estos fármacos. El estudio ACCLAIM (238) y los diferentes ECA con fármaco modificador de enfermedad biológico (FAMEb) muestran de forma general que los pacientes iTNF-naïve presentan tasas de repuesta ACR superiores a las de los pacientes que procedían de tratamiento previo con TNF (125, 185, 191, 237-239) (Nivel de evidencia 1b) aunque sin diferencias significativas entre el primero y segundo iTNF en la mayoría de los estudios.

Los registros muestran un efecto menor sobre la actividad de enfermedad del segundo biológico en comparación con la del primer iTNF (221, 222, 241, 243) (Nivel de evidencia 2b), y que

disminuía todavía más con el tercer iTNF (222). No se observaron diferencias en función del motivo de suspensión del primer iTNF (efecto adverso o falta de eficacia) (221, 222, 241, 243) ni entre las diferentes moléculas de iTNF (222, 240) (Nivel de evidencia 2b). Coates et al y Ruward et al, (240) muestran una buena respuesta al segundo y tercer iTNF (242) pero inferior a la de los pacientes naïve, y una ligera reducción de la supervivencia del segundo biológico en comparación con el primero y claramente peor en el caso del tercero. En un registro noruego (241) la supervivencia a los 3 años fue del 36% para el segundo iTNF comparado con el 57% para el primero (p<0,001). En el registro danés (221), la mediana de la supervivencia del primer iTNF fue 2,2 años (intervalo de confianza (IC) 95% 1,9-2,5) y la del segundo iTNF fue 1,3 años (IC 95% 1,2-1,6) (p<0,001). En el caso del registro francés (243) la mediana de supervivencia del primer iTNF fue 2 años (0,1-15,7), del segundo 1,3 años (0,1–9,7) y 1,6 años la del tercer iTNF (0,1–7,3). Y el registro sueco (222) muestra una mediana de supervivencia del segundo anti-TNF de 64 meses (IC 95% 31-97) comparado con los 14 meses (IC 95% 5-23) para los que cambiaron al tercer anti-TNF. No existen estudios que comparen la utilidad de usar un segundo iTNF frente a un cambio de diana terapéutica (IL12/23 o anti-IL17A) por lo que en la actualidad ambas opciones terapéuticas son igualmente válidas. Tanto en los estudios de ustekinumab como en los de secukinumab, al igual que ocurre con los fármacos iTNF, se demuestra que la respuesta a dichos fármacos en los pacientes que no han sido expuestos previamente a biológicos es superior si se compara con la que se obtiene en los pacientes que ya han fallado a un iTNF, por lo que la eficacia esperada siempre será mejor cuanto antes utilicemos el fármaco biológico, independientemente de cuál sea éste (96, 186, 187). Apremilast también demostró mayores respuestas ACR20 en pacientes que no habían sido expuestos previamente a terapia biológica (201).

2017 nueva

Pregunta clínica 15

En pacientes con artritis psoriásica, el tratamiento con FAME o terapias biológicas, ¿reduce la mortalidad cardiovascular?

Resumen de la evidencia

No hay estudios suficientes que evalúen los efectos de la utilización de agentes biológicos y otros FAME en eventos cardiovasculares en los pacientes con APs (244, 245).	2a
Algunos estudios sugieren que es posible que iTNF y metotrexato, actuando como inhibidores de la inflamación, puedan tener efectos cardioprotectores. Sin embargo, se necesitan estudios prospectivos a largo plazo y de calidad para explorar los efectos de tales fármacos sobre la morbimortalidad cardiovascular (244, 245).	2a

Recomendaciones

2017

El perfil de riesgo cardiovascular se debe tener en cuenta tanto en la evaluación como en el manejo terapéutico de estos pacientes (Grado de recomendación D).

Calidad de la evidencia

El abordaje del riesgo cardiovascular (RCV) en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas es importante desde que se conoce la conexión entre la inflamación, la disfunción del endotelio y el incremento de la aterogénesis (246). Asociado al papel de la inflamación se ha observado, en los pacientes con artritis psoriásica, un aumento de los factores de RCV (hipertensión, diabetes, dislipemia, etc.) cuya consecuencia es una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares (247). Otro aspecto significativo en el que tenemos que incidir es la prevención de la obesidad, ya que además de ser un factor de riesgo cardiovascular puede asociarse a una peor respuesta a los tratamientos inmunosupresores y a una mayor dificultad de alcanzar un estado de mínima actividad de la enfermedad (51).

De la revisión sistemática en este campo, se infiere que los datos epidemiológicos son insuficientes para llegar a conclusiones definitivas sobre los efectos de los fármacos biológicos

y FAME-c en eventos cardiovasculares en los pacientes con artritis psoriásica. Sin embargo, los i-TNF y metotrexato actuando como inhibidores de la inflamación, pueden tener efectos cardioprotectores (244, 245) (Nivel de evidencia 2a).

Por otra parte, la decisión terapéutica del especialista debe ser lo más costo/eficiente posible con el mayor beneficio clínico para el paciente sin que ello suponga una carga extra para el sistema nacional sanitario.

Pregunta clínica 16

En pacientes con artritis psoriásica y psoriasis cutánea moderada-grave ¿cuál es el beneficio, en términos de mejoría de control clínico y satisfacción del paciente, de un manejo multidisciplinar (consultas dermatología-reumatología)?

Resumen de la evidencia

Los pacientes adultos con artritis psoriásica y psoriasis moderada-grave experimentan mejoría clínica tras realizar cambios terapéuticos conjuntos en la consulta multidisciplinar respecto a su situación basal de derivación desde las consultas habituales (248, 249).	4
En pacientes adultos con artritis psoriásica y psoriasis grave, el manejo en la consulta multidisciplinar produce un grado más alto de satisfacción (250).	4
Los pacientes adultos con psoriasis y artritis psoriásica grave califican mejor su experiencia en la consulta multidisciplinar que en las consultas habituales (250).	4

Recomendaciones

Se recomienda que dermatólogos y reumatólogos trabajen en estrecha colaboración, ya sea en la misma consulta o separados, para conseguir un control óptimo de la enfermedad psoriásica (Recomendación de grado D).
Siempre y cuando en el área sanitaria de referencia se oferte la modalidad de asistencia multidisciplinaria, cuya implantación es actualmente minoritaria, se recomienda este tipo de consulta (Recomendación de grado D).

La frecuente asociación establecida entre psoriasis y artritis psoriásica, –entre un 5%-30% de casos de psoriasis asocian artritis psoriásica en algunas series–, y el hecho de que la manifestación cutánea preceda la articular en la mayoría de los casos –sólo un 10%-15% refiere que la artritis psoriásica apareció en primer lugar– (251), convierte a esta patología en una fuente de frecuentes interconsultas entre los especialistas que manejan ambas manifestaciones, reumatólogo y dermatólogo. Existen, a favor de las consultas multidisciplinares, argumentos teóricos en términos médicos de diagnóstico precoz, mejoría en el control y prevención de discapacidad; así como económicos en términos de ahorro; y humanos en cuanto a comodidad

y satisfacción, que avalarían su instauración en el medio hospitalario. Se debe remarcar que la idoneidad de una consulta multidisciplinaria debería medirse por su capacidad para lograr los objetivos principales en el manejo de la APs: diagnóstico y tratamiento precoz.

Calidad de la evidencia

Un estudio evalúa el impacto de una consulta multidisciplinar semanal dermatología-reumatología, a lo largo de 6 años, en el diagnóstico y tratamiento de psoriasis y artritis psoriásica en 270 pacientes adultos (con síntomas cutáneos y musculoesqueléticos). Los pacientes son derivados desde dermatología (43%), reumatología (27%) y Atención Primaria. El 53% de los pacientes obtuvo el diagnóstico de *novo* de APs. Además, con cierta frecuencia, se modificó el manejo previo observando una reducción en el uso de tratamiento tópico (desde un 50% a un 38,8%) y un incremento en la indicación de sistémicos no biológicos-FAME (desde un 14,6% a un 25,4%) y de biológicos (desde un 15,7% a un 36,9%) tanto para pacientes derivados por reumatología como por dermatología (OR 5,1). El estudio presenta algunas limitaciones al no haber incluido como desenlaces índices validados de eficacia articular y cutánea. También está presente un factor de confusión significativo que es la derivación desde Atención Primaria (248) (Nivel de evidencia 4).

Un segundo estudio evalúa la satisfacción en 48 pacientes adultos atendidos en consulta multidisciplinar mensual dermatología-reumatología. A los pacientes se les entrega una encuesta de satisfacción y los datos son interpretados por un facultativo independiente. Los pacientes califican con un 4,91 (escala 0-5) su experiencia en la consulta multidisciplinar respecto a un 2,85 (0-5) en las consultas habituales de dermatología o reumatología. Hasta un 94% de los pacientes se mostraron muy satisfechos, refiriendo el tiempo de espera como aspecto que debía mejorarse. Entre las limitaciones del estudio están el pequeño tamaño de la muestra y que la encuesta se realiza una única vez, por lo que no puede conocerse la satisfacción de los pacientes a largo plazo. Tampoco se establece una comparación con otra serie de pacientes que acudan a consultas habituales de reumatología y dermatología (250) (Nivel de evidencia 4).

Hay un tercer estudio con 199 pacientes, remitidos desde consulta de dermatología (40% de los casos) o reumatología (57% de los casos), confirmando el diagnóstico de psoriasis y/o artritis psoriásica en consulta multidisciplinar dermatología-reumatología en 188 casos. Se valoran: a) diagnóstico de *novo* de APs que es del 30% de los pacientes remitidos por psoriasis cutánea

desde dermatología; b) las modificaciones terapéuticas que se realizan en el 53,6% de los pacientes, en el 44% de ellos por mal control cutáneo, en el 26% por mal control articular y en el 15% por ambas. Estas modificaciones consisten, mayoritariamente, en la introducción de fototerapia (27%), metotrexato (54%) y biológicos (11,2%); c) respuesta al control en la consulta multidisciplinar, con mejoría en el 56% de los casos tras una media de 9 meses de seguimiento (249) (Nivel de evidencia 4).

A la vista de los resultados expuestos anteriormente, los escasos estudios existentes sobre el manejo multidisciplinar dermatológico-reumatológico de la APs, apuntan a una mejoría en la sensibilidad a la hora de detectar la artritis psoriásica de *novo*, así como una llamativa satisfacción de los pacientes atendidos en estas consultas. La generalización de estos hallazgos, sin embargo, es problemática por lo limitado de la evidencia, el diseño, la calidad de los estudios disponibles y el escaso tiempo de seguimiento.

Al formular la recomendación, el GEG ha considerado que, bajo una óptica de optimización de costes, la creación de consultas multidisciplinares dermatológico-reumatológicas supondría una reducción de la frecuentación a cada consulta por separado, al tiempo que parece que mejora la percepción de calidad por parte del paciente y su confort evitando la duplicidad de consultas y pruebas. También parece incrementarse la sensibilidad a la hora de detectar APs de *novo*, lo que haría posible un abordaje desde las primeras etapas de la enfermedad, y mejoraría el pronóstico. Sin embargo, hacen falta más estudios mejor diseñados, con muestras más amplias de pacientes y de larga duración, para confirmar estas potenciales diferencias entre consulta multidisciplinaria y convencional. Por último, aunque fuera deseable el manejo en las consultas de dermatología-reumatología, se trata de iniciativas de implantación gradual y en la actualidad son minoritarias en todo el territorio nacional.

Pregunta clínica 17

En pacientes con espondiloartritis axial, ¿es beneficiosa la educación sanitaria impartida por la enfermera?

En pacientes con artritis psoriásica y afectación periférica y/o axial, ¿es beneficiosa la educación sanitaria impartida por la enfermera?

Resumen de la evidencia

Hay muy poca evidencia sobre resultados de los beneficios que la educación sanitaria impartida por enfermería puede tener en pacientes específicamente diagnosticados con artritis psoriásica (252-259).	**1b,2b,4**
La consulta de enfermería aumenta las tasas de adherencia al tratamiento, sobre todo si esta educación es grupal (252, 253).	**1b**
La educación realizada por una enfermera favorece el automanejo de los pacientes de su enfermedad (252, 253, 259).	**1b**
La consulta de enfermería aumenta la satisfacción de los pacientes a la atención recibida y mejora la adherencia de los pacientes al tratamiento prescrito por el reumatólogo (259).	**2b**
La participación de una enfermera en los programas de intervención sobre pacientes fumadores con enfermedades reumáticas puede contribuir a la reducción o el cese del hábito tabáquico (255).	**4**
La consulta clínica de seguimiento a pacientes con artropatías inflamatorias, realizada por enfermería especializada de forma presencial o telefónica, aumenta la satisfacción de los pacientes ante este tipo de asistencia (254, 257).	**1b, 4**
La mayoría de los pacientes, con enfermedades inflamatorias crónicas, consideran útiles o muy útiles los talleres educacionales que reciben por parte de enfermería y previos al inicio de la terapia subcutánea, porque ayudan a disminuir su temor ante esta forma de aplicación de tratamiento (256).	**4**

Recomendaciones

Se recomienda la participación de enfermería clínica especializada, bien de forma presencial o telefónica, en las consultas de seguimiento de pacientes con espondiloartritis axial o con artritis psoriásica ya que aumenta el grado de satisfacción de los mismos (Recomendación de grado D).

Los pacientes fumadores con espondiloartritis axial o con artritis psoriásica, podrían beneficiarse de la utilización de programas de educación sobre cese tabáquico proporcionados por una enfermera, porque éstos pueden incrementar las tasas de abandono del hábito tabáquico (Recomendación de grado D).
Se recomienda la realización de talleres educacionales impartidos por enfermería, previos al inicio de terapias subcutáneas, pues contribuyen a disminuir el temor de los pacientes hacia esta forma de aplicación de tratamiento (Recomendación de grado D).
Se recomienda la colaboración de enfermería para resolver las dudas y ayudar al paciente en la cumplimentación de los cuestionarios de autoevaluación; siempre que no se influencie en las opiniones y preferencias del aquel (Recomendación de grado D).
Los pacientes con artritis psoriásica podrían beneficiarse de la ayuda de programas de educación, preferiblemente en forma grupal, impartidos por enfermería clínica especializada. Se favorecería así el automanejo del propio paciente y el aumento de la adherencia al tratamiento (Recomendación de grado D).

Los pacientes con EspAax con afectación periférica y/o axial o con APs sufren procesos, generalmente crónicos, que provocan dolor, incapacidad funcional, llegando a ocasionarles problemas psicológicos en forma de ansiedad, depresión, etc., que afectan a su entorno familiar y social. Los profesionales de la salud deben proporcionar una atención integra y multidisciplinar, en la que la enfermera tendría un papel importante mediante el desarrollo de un programa educacional para el paciente y su familia. Esto incluye todas aquellas actividades estructuradas orientadas a aumentar los conocimientos del paciente sobre temas relacionados con su enfermedad, o pudiéndose ocupar de la educación del paciente a nivel individual, grupal y comunitario (260). La enfermera de reumatología puede colaborar en un programa de educación para el paciente (individual o a través de talleres grupales), que le ayude en el manejo de su enfermedad y en el control de las comorbilidades que acompañan a este tipo de patologías. Los puntos más importantes que se incluyen en los programas de educación al paciente llevados a cabo por enfermería son: información y formación al paciente sobre los procesos diagnósticos, su enfermedad, tratamientos, ejercicios, control del dolor y protección articular (261).

La educación al paciente es la base de cualquier intervención hacia estos pacientes. Un paciente educado en todos los aspectos es un paciente capacitado para participar activamente en el cuidado de su salud.

Calidad de la evidencia

Hay poca evidencia sobre resultados de los beneficios que la educación sanitaria impartida por enfermería puede tener en pacientes con EspAax o con artritis psoriásica. De hecho, casi todos los estudios publicados están realizados con una mezcla de pacientes de diversas patologías que se engloban dentro de la etiqueta de poliartritis, artritis inflamatorias o enfermedades reumáticas.

Un ECA analiza el efecto que tiene una consulta clínica, realizada por una enfermera para control de la enfermedad, en pacientes con artritis inflamatorias (AR, APs, EA, AIJ o poliartritis no diferenciada). 68 pacientes fueron asignados al azar para ser seguidos, a los 3, 9 y 21 meses, por parte de una enfermera clínica especialista o por su reumatólogo. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a la satisfacción del paciente –Cuestionario de Satisfacción de Leeds (LSQ)– en todas las subescalas del cuestionario en el grupo del seguimiento por la enfermera, así como en la satisfacción general tanto a los 9 (diferencia de media ajustada entre grupos de -0,74; IC95% -0,96 a -0,52) como a los 21 meses (-0,69; IC95% -0,87 a -0,50). El DAS-28 mejoró en ambos grupos tanto a los 9 como a los 21 meses sin que hubiera diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (254) (Nivel de evidencia 1b).

Un estudio de intervención sin grupo control, evalúa el efecto de un programa de educación realizado por un reumatólogo y una enfermera en 152 pacientes fumadores con enfermedades reumáticas (AR, espondiloartritis que incluían EA y APs, y enfermedades del tejido conectivo). La intervención consistió en: una visita basal, incluyendo consejos verbales y escritos por el reumatólogo, haciendo hincapié en los beneficios de dejar de fumar. Los pacientes completaron un cuestionario que incluía preguntas acerca de la dependencia al tabaco y los intentos anteriores de dejar de fumar. En las visitas de seguimiento, realizadas por la enfermera de forma telefónica, se les preguntaba sobre su hábito tabáquico; se les daba refuerzo de la información recibida hasta ese momento; se les ofrecía una nueva consulta o se les ofrecía tratamiento farmacológico para dejar de fumar. Las tasas de abandono del hábito de fumar fueron 11,8%, 14,4% y 15,7% a los 3, 6 y 12 meses. El 19% de los pacientes redujeron el consumo de cigarrillos al 50% a los 12 meses (OR 3,8; IC95% 1,8 a 8,1). El análisis de regresión lineal mostró que una puntuación menor de dependencia (p =0,03) y los intentos previos para dejar de fumar (p =0,04) se asociaron significativamente con el abandono del tabaco de forma definitiva a los 12 meses (255) (Nivel de evidencia 4).

Un estudio prospectivo, realizado en 2 fases (2011-2012), evaluó la utilidad de la formación proporcionada por enfermería en cuanto a la utilización de la pluma y la jeringa de etanercept, en 29 pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas. El 21% de los pacientes tenía EA y el 3% espondiloartritis indiferenciada. Se valoró también el temor de los pacientes previo a la administración, el dolor posinyección, la dificultad de manejo y el grado de satisfacción de la inyección con jeringa frente a pluma de etanercept, así como las preferencias de los pacientes tras haber utilizado ambos dispositivos. Los instrumentos utilizados para la recogida de datos fueron un cuestionario basal y otro de seguimiento (desarrollados para dicho propósito) que evaluaban las variables con escalas analógicas visuales [EVA] a los 2, 4 y 6 meses. Comparando el dispositivo de jeringa con el de pluma, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en el temor, ni en el dolor, ni en la dificultad de manejo del dispositivo ($p = 0,469$; $p = 0,812$ y $p = 0,169$ respectivamente). A los 6 meses, el 59% de los pacientes refirieron estar satisfechos o muy satisfechos con la pluma, el 93% encontraron el taller de enfermería útil o muy útil y el 55% prefirieron la pluma (256) (Nivel de evidencia 4).

Un estudio evalúa la ayuda de la enfermera en la realización del BASDAI en 162 pacientes diagnosticados de EA. En primer lugar, el BASDAI fue completado por el paciente (autoinforme). Posteriormente, volvió a completarlo con la ayuda de la enfermera. Si el valor absoluto de la diferencia entre ambos cuestionarios era ≥1 cm (la diferencia mínima clínicamente importante), estos pacientes se definieron como discordantes. Las puntuaciones medias del BASDAI no fueron muy diferentes entre los cuestionarios realizados por el paciente (3,07, SD 2,31) y el auto-guiado por la enfermera (2,89, SD 2,31). El 23,4%, tuvieron resultados discordantes. Comparados con los pacientes no discordantes, los pacientes discordantes tenían enfermedad más activa; eran mayores; había más mujeres; tenían ≤ 8 años de educación y leían menos el periódico. En el análisis de regresión logística los principales factores que explicaron la discordancia fueron: duración de la educación: 3,1 (rango de 1,21 a 7,88); edad: 1,19 (rango de 0,97 a 1,46) y la frecuencia de lectura de periódicos: 2,63 (0,96 a 7,18) (262) (Nivel de evidencia 4).

Un ECA abierto analiza el efecto de un programa de educación impartido por una enfermera en 141 pacientes con poliartritis (AR, APs y poliartritis no especificada). La intervención consistió en 3 sesiones de educación grupal y una de educación individual. La comparación fue con la asistencia habitual sin programa de educación. Tras 4 meses de educación el grupo de intervención tuvo una mejoría global de bienestar (AIOS 8,21; IC95% 2,3 a 14,1; $p = 0,01$) y mejor automanejo de la enfermedad (SE 4,17; IC95% 0,2 a 8,1; $p=0,04$) de forma significativamente mayor que el grupo control. Se observó igualmente una tendencia positiva de la mejoría de la

actividad de la enfermedad (DAS28 -0,23; IC95% -0,5 a 0,0; p=0,10), así como un cambio significativo en la implicación del paciente (5,98; IC95% 1,8 a 10,2; p = 0,01) y en el dolor (VAS -9,41; IC95% -16,6 a -2,2; p = 0,01) (252) (Nivel de evidencia 1b)**.** Los mismos autores analizan el estudio a los 12 meses y observan una mejoría global de bienestar en el grupo de intervención (8,2; IC95% 1,6 a 14,8; p= 0,015). No encuentran diferencias significativas en cuanto al automanejo de la enfermedad entre los dos grupos. El análisis dentro de cada grupo puso de manifiesto una mejoría estadísticamente significativa del DAS28 en el grupo de intervención a los 12 meses con respecto a los datos basales (-0,3; IC95% -0,5 a 0,1; p = 0,001). El grupo control a los 12 meses tuvo un empeoramiento significativo en el automanejo de la enfermedad (-5,0; IC95% -8,6 a 1,3; p= 0,008), y en aquellas escalas que medían el impacto psicosocial (AIMS2 0,3; IC95% 0,1 a 0,5; p= 0,008) y la ansiedad y depresión (HADS 1,4; IC95% 0,3 a 2,5; p= 0,013) (253) (Nivel de evidencia 1b).

Un ECA compara el asesoramiento grupal (3 a 6 pacientes) frente al individual, realizados por enfermería, en 62 pacientes con APs que iban a comenzar tratamiento con FAME. Hubo más pacientes con mejor adherencia a la medicación, –comprobada mediante recuento de pastillas– entre los pacientes de asesoramiento grupal (90% frente a 69%). Un mayor número de pacientes perdieron al menos una de las visitas de monitorización analítica en el grupo de asesoramiento individual frente al otro grupo (25% frente a 17%) y al menos una visita de seguimiento clínico (19% frente a 3%). El grado de satisfacción de los pacientes sobre la información proporcionada fue similar en ambos grupos. Las tasas de continuación de la toma del medicamento fueron mayores en el grupo de educación grupal (a los cuatro meses, 73% frente a 63%; a los doce meses, 47% frente a 38%). Los autores destacan que la mayor tendencia a mejores resultados, en términos de tasas de adherencia y de continuación de toma de medicamentos, entre los pacientes asesorados en grupos, puede indicar posibles beneficios de las interacciones de grupo. Aunque todos los resultados obtenidos son poco concluyentes (259) (Nivel de evidencia 2b).

Ante la escasez de evidencia identificada para esta pregunta clínica, tras su evaluación, se incluyeron dos estudios identificados mediante búsqueda manual. Uno de ellos, evalúa el impacto de los tiempos de espera, así como la satisfacción de una consulta clínica telefónica llevada a cabo por enfermeras formadas para tratar enfermedades reumatológicas. Durante un mes, 71 pacientes en lista de espera para ser atendidos en consulta habitual fueron reclutados para recibir una consulta telefónica de seguimiento por parte de una enfermera de consulta de reumatología. La consulta seguía los mismos parámetros que una consulta habitual. Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que el 72% de los pacientes se mostraron

satisfechos con este tipo de asistencia y no les importaba volver a tener de nuevo una consulta de este tipo. Un 8% de los pacientes prefirieron tener una consulta con la enfermera en persona. El tiempo de espera se redujo en 2 meses (257) (Nivel de evidencia 4). Otro estudio evalúa la eficacia de las intervenciones educativas para reducir las barreras de alfabetización y mejorar los resultados de salud entre 127 pacientes con artritis inflamatoria. La intervención consistió en la administración de materiales de información en lenguaje comprensible y/o dos sesiones individualizadas con un educador entrenado en enfermedades inflamatorias articulares. Se comparó con pacientes que recibían una asistencia tradicional. El grupo de intervención mostró una mejoría, a los 6 y 12 meses, en la puntuación de la salud mental (4,6% y 4,8% de cambio), mientras que el grupo control disminuyó la puntuación (-4,3% y -0,8% de cambio). En la variable de autoeficacia, el grupo de intervención mejoró más desde el inicio hasta doce meses (1,5% y 3,6% de cambio frente a -3,2% y -2,0% de cambio). Las diferencias entre la atención individualizada y la atención estándar fueron estadísticamente significativas a los seis y doce meses, con la excepción del porcentaje de cambio en la puntuación de salud mental a los doce meses. El análisis multivariante ajustado mostró mejorías significativas en el componente mental del SF-36 en el grupo de atención individualizada, (diferencia media ajustada entre grupos = 7,5 puntos, p = 0,003). Esta mejoría fue mayor a los seis meses (7,5 puntos, p = 0,01) que a los doce meses (6,3 puntos, p = 0,03). Mientras que la intervención tuvo un efecto significativo en la autoeficacia en el análisis univariante, este efecto no fue significativo en los modelos multivariantes (p = 0,12) (258) (Nivel de evidencia 1b).

El grupo elaborador de la guía también considera oportuno mencionar los contenidos de otras publicaciones referidos al papel que la enfermería puede prestar en los servicios de reumatología. Las actividades de un profesional de enfermería se pueden desarrollar tanto de forma directa con el paciente y su enfermedad, como actuando de enlace entre el paciente y su reumatólogo, otros profesionales médicos, asociaciones de pacientes, u organismos oficiales. El abanico de tareas que una enfermera con una formación y un entrenamiento previo puede realizar en la atención del paciente es muy amplio: seguimiento de los pacientes a través de una evaluación clínica sistematizada que incluya la medición de parámetros metrológicos y/o cuestionarios; participación en el control del cumplimiento, la autoadministración, posología correcta y efectos secundarios de los tratamientos; administración y monitorización de fármacos biológicos, tanto subcutáneos como por vía intravenosa, que deben realizarse según los protocolos y/o consensos vigentes. La labor de una enfermera formada específicamente beneficia al paciente, al resolverle problemas de diferente índole relacionados con su

enfermedad, y beneficia al propio reumatólogo, ayudando a disminuir considerablemente su carga asistencial. También contribuye en la obtención de beneficios para el propio sistema sanitario, siendo factible con su intervención obtener una importante disminución de los costes (4, 263-266). Recientemente se han presentado también los resultados del proyecto SCORE en forma de resúmenes en los congresos de la SER y EULAR que concluyen que la presencia de una Consulta de Enfermería Reumática (CER) contribuye a una menor frecuentación de las consultas de Atención Primaria y una mejora de los resultados clínicos y de calidad de vida de los pacientes con enfermedad reumática; y que, así mismo, se mejora el conocimiento de la enfermedad por parte del paciente, su adherencia al tratamiento y la calidad asistencial percibida (267).

Derivado de todo lo anterior el GEG ha querido destacar las ventajas de contar con la ayuda de enfermería clínica especializada para el manejo de pacientes con espondilitis anquilosante o con artritis psoriásica en tareas como: metrología clínica, participación en el control del cumplimiento, la autoadministración, la posología correcta y los efectos secundarios de los tratamientos; así como en la participación de programas de educación y las labores de enlace y coordinación con el paciente y otros profesionales o entidades.

Según la experiencia de los expertos del grupo elaborador, un punto importante es el papel de enfermería en la prevención y manejo de los efectos adversos de los tratamientos, complicaciones que pueden presentar los pacientes por su enfermedad o la medicación y situaciones especiales (vacunaciones) (268). La enfermería es la primera barrera de atención del paciente en caso de infecciones, cirugías, hábitos higiénico-dietéticos, ejercicios específicos, control de factores de riesgo cardiovascular, deshabituación tabáquica y restricción, ingesta enólica. Se destaca también la conveniencia de convertir al paciente en sujeto activo de sus cuidados y no en un mero receptor de los mismos, ofreciéndole información, monitorización, y dándole a él y a su familia actitudes y habilidades técnicas para afrontar la enfermedad y aumentar su calidad de vida (269).

8. Consejos generales para el manejo del paciente

El manejo de los pacientes con espondiloartritis axial o con artritis psoriásica debe hacerse teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente (Recomendación de grado D).
Antes de la instauración temprana del tratamiento para la espondiloartritis axial o para la artritis psoriásica, se debería informar adecuadamente a los pacientes de las propiedades farmacológicas, la duración del tratamiento, los beneficios que se esperan alcanzar y los posibles efectos secundarios, teniendo en cuenta sus preferencias (Recomendación de grado D).
En la prescripción de los biológicos considerar: edad, tratamiento anterior, preferencias del paciente, tolerancia, efectos secundarios, posibilidad de embarazo y el coste a igual efectividad (Recomendación de grado D).
Debería instruirse al paciente y/o familia sobre medidas de autocuidado articular y automanejo de la terapia biológica (Recomendación de grado D).
El profesional sanitario ofrecerá información a los pacientes con espondiloartritis axial sobre el tipo de ejercicio físico más adecuado a realizar en cada paciente (Recomendación de grado D).
El profesional sanitario ofrecerá información a los pacientes con espondiloartritis axial sobre la existencia de programas de deshabituación del consumo de tabaco (Recomendación de grado D).

9. Perspectiva de los pacientes con APs y EspAax

"La enfermedad, una compañera invisible para toda la vida"
(Reflexión de un paciente)

Es importante obtener información de cómo los pacientes entienden y perciben las enfermedades que padecen. En la elaboración de la GPC se ha incorporado la visión de los pacientes con EspAax y APs mediante la participación directa de dos de ellos en el grupo elaborador de la guía, revisando los estudios científicos existentes sobre el tema y, además, preguntando directamente a pacientes que han participado voluntariamente para contar sus experiencias y preocupaciones.

Revisión sistemática

Se ha hecho una revisión de la evidencia científica disponible de estudios, realizados tanto con metodología cualitativa como cuantitativa, que recojan las inquietudes, preocupaciones y necesidades de pacientes (adherencia, calidad de vida…) con respecto al tratamiento o que investiguen los aspectos en los que necesitan más información y apoyo los pacientes y sus familiares y cuidadores.

A continuación, se expone el resumen de la información que se ha obtenido con la revisión de los estudios seleccionados.

El diagnóstico	
El periodo comprendido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo es largo y duro para los pacientes y se describe como angustiante y desalentador. Hay sentimientos de frustración por el dolor que se experimenta, por los problemas de sueño, y por la circunstancia de no saber por qué. El diagnóstico de la enfermedad altera la vida diaria del paciente, de su cuidador y de su familia y la dificultad que a veces encuentran para obtener el diagnóstico adecuado les supone un impacto psicológico. Esta fase implica pasar por un espacio de tiempo, con síntomas sin nombre, que tiene consecuencias en todos los aspectos de su vida; porque hasta que no tienen un diagnóstico son incapaces de comprender primero qué les pasa y después explicarlo a los demás, además de saber cómo les va a afectar esto a su vida futura. El diagnóstico se interpreta como alivio de saber qué se tiene y finalización de la incertidumbre sobre el tipo de enfermedad. Sin embargo, después viene otra etapa. La que estará marcada por la preocupación y las expectativas negativas de manejar la vida futura. Los pacientes comienzan a pensar si dentro de pocos años aumentará la dependencia y ayuda que necesitarán de los demás para manejarse en su vida cotidiana (270-275). **Enfermedad hereditaria:** Relacionado con el diagnóstico hay otro aspecto que tiene que ver con la incertidumbre que se crea en el paciente de que su enfermedad sea hereditaria. La posibilidad de que otro miembro de la familia pueda tener la	**Opinión de expertos 4** **Q+, Q++**

enfermedad causa “mortificación” y preocupa en la familia. La percepción de “pacientes perpetuos” les genera ansiedad; aunque a algunos pacientes les llegue el mensaje de que la enfermedad no se transmite. Los estudios destacan la importancia que en este caso tiene el papel del clínico. Los profesionales pueden resolver la incertidumbre si saben transmitir a los pacientes, en un lenguaje sencillo y con empatía, el papel que la carga genética puede desempeñar (276).	
Los síntomas de la enfermedad	
Cansancio general o astenia: Uno de los síntomas más destacados corresponde al cansancio general o astenia. Para los pacientes supone una experiencia corporal desconocida, impredecible e incontrolable (“tener otro cuerpo”). Aparece de pronto, sin que aparentemente haya una causa de haber realizado un esfuerzo que la justifique. Cosas que son toleradas un día se convierten en intolerables otro. Y por este motivo es difícil que lo entiendan las personas que les rodean. La astenia se describe como una falta de energía y un cansancio general persistente que les impide mantener las actividades diarias, principalmente el trabajo, y también los roles familiares. Las madres identifican su problema y destacan el impedimento para poder con la carga que supone el cuidado de los hijos. Los padres describen como muy importante el cambio que supone en su vida familiar las dificultades para poder jugar con los hijos, problema que se añade a la falta de energía que experimentan para poder ayudar en las tareas del hogar. Sin embargo, la mayoría de los pacientes encuentran formas de afrontar el problema. Entre ellas destacan: descansar y dormir, ajustar el nivel de actividad y evitar el estrés, dividir las tareas grandes en tareas más pequeñas y pedir ayuda a otros familiares. También demandan más investigación en alternativas no farmacológicas para combatir la astenia y cansancio (271, 273, 277-282). **Dolor:** La principal característica de este síntoma es la dificultad que tienen los pacientes para describirlo. Coinciden en que es algo que causa angustia debido a la incertidumbre de cuándo disminuirá y que causa temor porque saben que volverá a aparecer. La relación con el cuerpo cambia cuando el dolor se convierte en algo crónico, cuando no hay posibilidad de volver a un estado sin dolor. La vida cotidiana con el dolor se convierte en algo cotidiano, forma ''parte de la familia''. Un compañero habitual que paradójicamente hace que el cuerpo se sienta más de lo que debería, en lugar de permanecer en silencio. Para los pacientes con artritis psoriásica, vivir la sintomatología del dolor es peor que la de las lesiones cutáneas. Los pacientes entienden que es un síntoma sentido solo por ellos mismos, debido a su invisibilidad. Los pacientes a menudo sienten que los que les rodean no creen en su sufrimiento y que tal incredulidad está presente en todos los ámbitos, el familiar, el clínico y el social (275, 283).	Q+, Q++

Apariencia externa: Los pacientes, sobre todo de artritis psoriásica, perciben el estigma de la "visibilidad de la enfermedad". Visibilidad de doble cara, porque a las lesiones cutáneas se añaden los cambios articulares visibles (284).	
Tratamiento	
Los pacientes antes de iniciar el tratamiento prescrito buscan información sobre los fármacos, bien a través de los propios profesionales clínicos, con la ficha técnica del fármaco o en internet. Los pacientes experimentan temor ante los considerados nuevos fármacos para el tratamiento o terapia biológica. Gracias a ellos la mayoría experimenta una mejoría en su capacidad funcional y en su capacidad para trabajar. Pero siguen manifestando que tienen dificultades con otros síntomas de la enfermedad y exponen la necesidad de terapia ocupacional. Los pacientes entienden que para conseguir cumplir con el tratamiento (adherencia al tratamiento) necesitan tener confianza en su reumatólogo. La forma más eficaz de modificar los conocimientos y percepciones del paciente sobre la medicación proviene de una comunicación abierta y de confianza con el reumatólogo (285, 286).	Q+, Q++
Vivir con la enfermedad	
Vivir con Espondilitis: La espondilitis es considerada por los pacientes como una enfermedad fluctuante. Hay etapas en las que la enfermedad les deja llevar, más o menos, una vida normal. Para conseguirlo tienen que modificar algunos hábitos diarios que les permitan mejor el movimiento, evitar sobresfuerzos o cambiar a actividades deportivas menos impactantes. Hay otras etapas en las que tienen que ralentizar su actividad porque aumenta, por ejemplo, la rigidez y la astenia o cansancio. Y hay fases en las que tienen que interrumpir la actividad porque el dolor se hace inmanejable (287). **Vivir con APs:** Para los pacientes con artritis psoriásica, un brote de la enfermedad es mucho más que una inflamación de las articulaciones. Los pacientes en las primeras etapas de la enfermedad aprenden a identificar la fase de pre-brote. Con el tiempo saben incluso manejar los factores desencadenantes y el pre-brote con el objetivo de prevenir el avance de éste, bien sea con estrategias de automanejo o con medicación. Pero también reconocen que, a veces, el brote no puede controlarse (288). **Manejo de la enfermedad:** Hay diferencias en el manejo de la enfermedad según el tiempo que los pacientes lleven diagnosticados. Los pacientes que llevan más tiempo con la enfermedad la afrontan mejor. Saben qué ajustes deben realizar en su día a día para llevarlo lo mejor que se pueda. Los que están diagnosticados de forma más reciente llevan esos ajustes peor.	Estudio descriptivo 3 Q+, Q++

En general, adoptar una actitud positiva, aprender a vivir con la enfermedad, que no importe tanto lo que los demás piensen de ellos, además de aprender a ajustar la medicación y manejarla hasta integrarlo todo en la rutina del día a día, son los aspectos señalados como más importantes (283, 289).

Cambios en la percepción de la persona o del "yo":

La enfermedad hace aflorar en los pacientes un sentimiento de vulnerabilidad. Y relacionado con ello sobresale el problema de la dificultad para seguir manteniendo los roles familiares. El dolor, la astenia y cansancio, la falta de movilidad y las limitaciones físicas se combinan para interferir en el cumplimiento del papel de padres o abuelos para cuidar a los hijos y nietos.

Es un rasgo más acusado en los hombres, para los que desaparece la sensación satisfactoria de ser superhombres (un Superman capaz de todo), lo que supone un golpe grande a la masculinidad. La enfermedad afecta a la capacidad para poder ser el padre ideal que, dentro de los criterios socialmente establecidos, se espera de ellos. A todo ello se suma el hecho de que desembocan en una situación que cotidianamente les recuerda que están enfermos, con sentimientos de culpa e indignación por no poder hacer ciertas cosas, no poder mantener el trabajo o tener que permanecer en casa (273, 290).

Trabajo:

Los síntomas de la enfermedad, ya descritos anteriormente, como cansancio, invisibilidad, naturaleza fluctuante e impredecible, actúan como barreras que crean problemas o dificultan el trabajo de estos pacientes.

Se destacan dos aspectos importantes:

- Las condiciones del sitio de trabajo: dificultades para el desplazamiento, falta de adecuación en las instalaciones.
- Las dificultades de las relaciones interpersonales en el trabajo: falta de comprensión de la enfermedad por parte de los jefes y los compañeros. Se oculta el problema de salud o enfermedad a los jefes (reticencia) por temor a perder el trabajo, a la estigmatización, o a sufrir reacciones negativas de los compañeros, "como llevar una máscara, para ocultar la artritis, fingiendo que todo estaba bien".

Los pacientes entienden que el continuar trabajando les supone cambios emocionales importantes. Afloran sentimientos de culpa, de tristeza y de depresión por las pérdidas y limitaciones que causa la enfermedad. Pero prefieren trabajar, aunque tengan a cambio que renunciar a otras cosas importantes también para ellos.

También describen algunas soluciones que ayudarían o facilitarían la situación: mayor flexibilidad en el horario y condiciones del trabajo o modificaciones ergonómicas bien diseñadas y supervisadas por un terapeuta profesional) (279).

Relaciones sociales:

La influencia que tiene la enfermedad en las relaciones sociales es notoria.

De forma negativa, los pacientes destacan la dificultad que perciben en sus amigos para entender la enfermedad, sobre todo si no hay signos visibles de

ella. De ahí su sufrimiento porque poco a poco se enfrían las relaciones sociales con los amigos de siempre. Como contrapartida, un aspecto positivo es la posibilidad de aparición de nuevas relaciones con otras personas que también padecen la enfermedad y por tanto la entienden (273, 275). **Sexualidad:** Este tipo de enfermedades tiene también repercusiones negativas en el ámbito sexual de los pacientes. El cansancio o astenia es el factor que más limita las relaciones sexuales, seguido de cerca por el dolor de las articulaciones y el dolor muscular. Además, se concede especial importancia a la influencia de los altos niveles de ansiedad y depresión con los que conviven (280, 291). Los pacientes entienden que la función sexual es un componente importante de la calidad de vida y que existe una correlación negativa entre la presencia de problemas sexuales y una baja calidad o nivel de salud. Pero a la vez, el cansancio, el bajo nivel de energía, una mala salud mental, las limitaciones en los roles de la vida diaria debido a los problemas físicos o el bajo nivel de funcionalidad física, pueden ser una prueba de que una baja calidad de vida es otra de las razones para que haya problemas sexuales durante las relaciones sexuales (292).	
Relación con los profesionales sanitarios	
La experiencia de los pacientes con los profesionales sanitarios es positiva, pero también expresan las necesidades que tienen en este ámbito. Esperan de los clínicos ser oídos, ser vistos, que los profesionales sean accesibles y que haya una confianza recíproca (293).	Q+, Q++
La perspectiva del cuidador	
La convivencia de los familiares o cuidadores de personas con espondilitis o artrosis psoriásica a veces puede incluir momentos difíciles. El papel de los cuidadores es transcendental porque le aportan al paciente apoyo físico y emocional. Sin embargo, como contrapartida los propios cuidadores y familiares tienen que incluir cambios importantes en sus actividades diarias y de ocio. Lo que conlleva ciertas repercusiones: - De índole psíquico: sobrecarga emocional, sentimiento de culpa, desánimo. - Problemas laborales debido al absentismo en el lugar de trabajo por tener que cuidar de su familiar. - Efectos en las relaciones y redes sociales: disminución de las actividades de tiempo libre y ocio. Los cuidadores entienden que la carga aumenta conforme el paciente se va haciendo más dependiente. También destacan la escasez de ayudas institucionales con las que cuentan (270).	Q+, Q++

Necesidad de información	
Las tres fuentes de información sobre la enfermedad que la mayoría de los pacientes utilizan son: primero internet, segundo la información escrita obtenida en los hospitales y tercero la información que ofrecen los profesionales clínicos que los atienden. Según el perfil de los pacientes, las mujeres son las que consultan más, mientras que las personas mayores están más satisfechas con la cantidad de información que reciben. Para los pacientes es importante tener información sobre su pronóstico. También que éste les sea mostrado de forma esperanzadora, pero realista. Y que sepan qué posibilidades hay de adaptarse a vivir con una enfermedad crónica (158, 273, 293).	**Estudio descriptivo 3** **Q+, Q++**

Estudio cualitativo

Con el objetivo de indagar en las experiencias con la enfermedad en pacientes de nuestro mismo contexto cultural, se ha hecho una investigación cualitativa primaria, realizando un grupo de discusión y una entrevista en profundidad con pacientes de espondilitis anquilosante y de artritis psoriásica. Con la información obtenida se realizó una interpretación de resultados que permitió identificar las cuestiones más relevantes para estos pacientes. Todo ello se utiliza para completar la información recogida con la revisión sistemática de la literatura.

Las conclusiones más importantes de la investigación cualitativa se sintetizan en la siguiente tabla:

Categorías	Análisis
Diagnóstico	***El calvario*** La identificación de la enfermedad se convierte para los pacientes en un auténtico calvario. Podría interpretarse como una fase de peregrinación entre profesionales y tratamientos con efectos calmantes. Empieza por el médico de familia, pasa por el fisioterapeuta, y en ocasiones por el traumatólogo, hasta que se encuentra el diagnóstico adecuado. Todo esto supone un gasto de energía física y mental para el paciente. *"Vas al médico de familia y te lo achacan al dolor lumbar".* *"El médico de familia y el traumatólogo me dijeron que me había dado un golpe. Me dieron infiltraciones. Hicieron efecto por un tiempo solo… me mandaron al cirujano, abrió y limpió un poco y dijo que si me quería cortar el dedo. Hasta que a alguien se le iluminó la bombilla y me envío al reumatólogo".* *"Yo tuve problemas desde pequeño, incluso en la mili tuve problemas de no poder llegar al ritmo que los demás llegaban, … después de una revisión en un hospital militar me dijeron: márchate que lo que tú eres es un vago. Que si dolor por el nervio ciático, que si hernia discal, que si operar, que si no".*

	Impacto y alivio Obtener el diagnóstico significa poder ponerle nombre a la enfermedad, lo que supone, también, un alivio enorme para los pacientes. *"¡Por fin, ya sabes lo que tienes!... que te digan una cosa con nombre es muy importante. Ya sabes que habrá un tratamiento".* *"Yo no sabía lo que era la espondilitis anquilosante, me costó trabajo aprenderme hasta el nombre. Pero ahora me reconforta mucho poder ayudar a alguien contando mi experiencia".* Más tarde, el asimilar que se tiene una enfermedad crónica y la dificultad de aceptarlo supondrá un gran impacto emocional en sus vidas. *"Cuando te lo dicen no sabes hacer las preguntas pertinentes, te viene todo como una lluvia: ¿Esto ya es de por vida?".*
Pronóstico **Seguimiento**	***Una compañera para toda la vida*** El eje de las preocupaciones de los pacientes se sitúa en la propia cronicidad de la enfermedad. *"El susto que te llevas después del diagnóstico te deja perpleja. Luego cuando te van explicando que tienes una enfermedad degenerativa, que es para toda la vida…te deja pensando. Lo primero que preguntas es: ¿pero yo puedo hacer algo, hay algo que yo pueda hacer, por evitarlo? Te dicen que no".* *"Es difícil asumir que vas a tener esa enfermedad para siempre".* ***Incertidumbre*** Hay una demanda recurrente de los pacientes que está relacionada con el contenido y la forma de dar la información sobre la evolución o pronóstico de su enfermedad que reciben por parte de los profesionales. Los efectos de la escasez de tiempo para las consultas podrían paliarse con un aumento de la sensibilidad de los clínicos. *"El médico tiene una consulta que dura como mucho 10 minutos. Te vas de allí con un montón de dudas, que tampoco sabes verbalizar. Las dudas te surgen cuando llegas a tu casa".* *"Sin quitar lo que es la enfermedad, que te lo tienen que contar, pero también te pueden decir que la evolución será de varias formas…La actitud hace mucho incluso si te dicen que puedes acabar en una silla de ruedas".* *"No sabes si vas evolucionando bien o mal hasta que pasa bastante tiempo".*
Manifestaciones clínicas, **sintomatología**	***Vivir con el dolor y acostumbrarse a él*** Aunque la espondilitis y la artritis psoriásica tienen peculiaridades propias, algunos síntomas característicos son comunes para las dos enfermedades. El dolor se percibe como el síntoma principal en cuanto a influencia negativa en su calidad de vida. *"Tenía dolores articulares, … dolores de espalda, sobre todo, que me hacían pasar noches en vela… Hay veces que me duele el brazo, como si me arrancaran el brazo".*

	"Con el fisio y con los calmantes del médico me aliviaba, pero no era suficiente". *" Tengo varias cosas, pero lo de la espondilitis es lo más doloroso que he tenido. Es una enfermedad muy molesta, con mucho dolor".* *"Cuando me duele no quiero hablar con nadie, hasta que no se me pasa. Hasta mi mujer, cuando me ve con una cara un poco rara se va y me deja tranquilo. Prefiero estar solo, porque puedo hacer gestos raros o posturas que a mí me calman. Lo bueno que tengo es que me doy cuenta, me digo, me va a pasar esto".* A la cronicidad de la enfermedad se suma la cronicidad del dolor, hasta el punto que los pacientes se acostumbran a él y les resulta difícil poder cuantificarlo. *"El tener dolores diarios y constantes… ¿cómo le dices a una persona cómo te encuentras?".* *"Te llegas a acostumbrar al dolor. Dolor vamos a tener siempre".* *"Uno se acostumbra al dolor. Yo mi dolor lo llevo todos los días puesto y ya me he acostumbrado a él. Te acostumbras tanto que es muy difícil valorarlo y cada vez aguantas más".* ***Cansancio, eterno cansancio*** Otra consecuencia relacionada con la limitación física y que es importante para los pacientes es la que se refiere al cansancio general o astenia. Es un síntoma recurrente y continuo derivado del esfuerzo adicional que suponen todas las actividades diarias. *"Desde siempre yo me he cansado mucho... Hay días que no puedo hacer nada, me encuentro cansadísimo, … incluso la voz, se me va la voz, se me queda un hilo de voz".* *"¿Qué tal estás? Cansada… Es un cansancio continuo".*
Tratamiento	En relación al tratamiento el hecho más destacado tiene que ver con los nuevos tratamientos farmacológicos. Hay dos posturas, la de los pacientes que dudan del papel y los resultados clínicos de estos fármacos y la de los que los defienden y prefieren a su anterior medicación. *"Dentro del entorno de los pacientes que yo conozco debo de ser la que más se ha resistido a empezar con biológicos. Tenía cierto reparo. Mi entrada en el biológico fue porque mi médico me dijo que no tenía más remedio. Me daba pánico pincharme".* *"Yo presioné para que me pusieran los biológicos, porque pregunté y a todos les iba mejor."* El proceso obligado para todos los pacientes de la valoración de los efectos secundarios marcará la posterior aceptación o no del tratamiento. *"Vas conociendo los tratamientos, que son un poco alarmantes. Yo no hacía más que ver páginas de efectos secundarios, me decían no te los leas. Lo que pasa es que como tampoco hay muchas más opciones, piensas que estás en buenas manos".* Un seguimiento más personalizado y continuado de las pautas de tratamiento facilitaría la adherencia a este tipo de fármacos.

	"Otra cosa es que a mí me dan el medicamento, pero ellos no se aseguran de si te lo tomas o no. No es un tratamiento fácil, de tomarme una pastillita y ya".
Perfil genético	***La sombra de la herencia*** El miedo a que la enfermedad pueda ser hereditaria subyace en los pacientes que tienen hijos. Hay una especial sensibilidad sobre este aspecto que se acrecienta con la interpretación que hacen de cualquier síntoma o signo que aparezca en sus familiares directos. *"Cuando mi hija empecé a ver que tenía problemas pues yo me lo fui tragando, y el médico decía no, es que no sé…Y ahora veo a mi nieto y cuando dice que le duele algo pues…"* *"Es una lotería, nunca sabes".* *"Yo me he ido relajando con mis hijos al tiempo que pasaban los años. Porque como yo empecé muy joven, pues cada año que pasaba y veía que no tenían síntomas mejor ".* *"A mi hijo le dolía la zona lumbar y los talones y yo me asusté".*
Impacto en la vida diaria	***Transformación de las actividades*** La enfermedad conlleva un cambio importante en la vida diaria de los pacientes porque afecta la esfera laboral, la social y la emocional. Para muchos supone una ruptura traumática del ritmo cotidiano que antes de padecerla llevaban o tener que cambiar por completo de actividades. *"Yo no he podido coger a mis nietos en brazos, prácticamente nunca. Parece una tontería, pero no lo es. Yo he ido con mi nieta y me dice: abuelo cógeme. No, no, no puedo".* ***Problemas en el plano laboral*** Las limitaciones físicas disminuyen la capacidad funcional para trabajar. Los cambios dependen de la situación personal de cada paciente. *"Cada vez me costaba más hacer ciertas posturas en el trabajo. Había cosas que yo no las veía normales, pero yo no lo relacionaba. Iba al médico porque tenía dolores y los golpes que me daba… pensaba mira que estoy torpe. Me encontraba mucho más torpe, el agacharme lo llevaba mal."* *"El dejar el trabajo fue un trauma".* *"A mí siempre me ha gustado mi trabajo".* Los puestos laborales que requieren mayor esfuerzo físico son los que llevan a solicitar antes la incapacidad laboral. *"Afecta la edad (con 49 años la total y con 53 la absoluta). Es una edad muy joven para dejar de trabajar, no lo pasas muy bien. No quería la invalidez absoluta, sino la total, porque yo estaba en mi trabajo y me servía para no pensar en la enfermedad, aunque sea ir un rato a asesorar a mis compañeros, me ayuda mucho. Mi actividad me ayuda".* Es difícil aceptar la posibilidad de tener que dejar de trabajar. Si esto ocurre finalmente, los pacientes tantean otras opciones que les permitan sentirse útiles profesionalmente. *"Al dejar el trabajo me dije tengo que tomar una alternativa, cambiar mi vida, he tratado de amoldarme a la nueva vida y no lo llevo mal. Me gusta*

que me llamen y poder ayudar, aunque hay días que no puedo hacer nada, me encuentro fatal y no puedo hacer nada. La ventaja de no trabajar es que lo hago cuando puedo… aunque sea ir un rato a asesorar a mis compañeros, me ayuda mucho. Mi actividad me ayuda".

Obstáculos para las actividades lúdicas

La enfermedad también hace que los pacientes tengan que renunciar a actividades de ocio con las que antes disfrutaban. Ello repercute negativamente en su estado de ánimo y se perciben como una pérdida más de calidad de vida.

"Desde joven veía a mis hermanos y veía a otra gente que se cansaba menos que yo. Yo hacía un esfuerzo y me agotaba y ellos seguían. Eso a mí me traumatizaba de joven. Hacía mucho deporte, pero llega un momento en el que no puedes hacer deporte, porque no puedes. Ha sido un trauma que ahora no lo puedo hacer".

Se resienten las relaciones personales o sociales

Son enfermedades muy desconocidas entre el público en general. De ello deriva que la vivencia de los pacientes muestre que sus enfermedades no son ni bien entendidas, y en algunos casos ni bien aceptadas, por las personas que las rodean.

"Cuando me levanto cansada, cuando me cuesta reaccionar… pero luego te ven de aspecto y no te ven mal. En mi entorno saben que yo tengo artritis psoriásica porque yo lo digo, porque como no te ven mal. La enfermedad es una desconocida para mucha gente".

"Llegaba a la fábrica encogido, te ponías allí, ibas engrasando y a las 10 de la mañana ya estabas bien. Me decían: anda que no tiene cuento. No se entiende".

"La sensación de incomprendidos no se te va. Si te arreglas, dicen qué bien vas hoy y tú eres la que dices que estás mal."

"Cuando encontré algo que realmente explicaba bien lo que era la enfermedad lo primero que hice fue llamar a mi familia y decirles: necesito que os leáis esto ".

Plano emocional

Los problemas emocionales pueden convertirse en una merma importante de la enfermedad. Es fácil perder el control. Sin embargo, los pacientes encuentran recursos para afrontar las fases depresivas. Intentan que la enfermedad no se adueñe de sus vidas. El papel de la familia y su apoyo es fundamental para superar las crisis emotivas.

"Cualquier cosa te afecta mucho. Mi padre murió hace poco de una enfermedad dura y lo he pasado mal, porque yo estoy impedido, yo no he podido ayudar a mi padre en lo que he querido porque mi enfermedad no me lo ha permitido".

"Tengo bastantes bajones, tengo que admitirlo. Hay muchas noches que me levanto…no he llegado a tener una depresión porque gracias a dios mi familia me apoya mucho. Me levanto por la noche, me pongo a llorar, se me pasa, me vuelvo a la cama y no se entera nadie… La familia es un apoyo

	fundamental. Si me hubiera encontrado solo sí me hubiera deprimido. El carácter me va cambiando". También el fomentar las relaciones con otras personas que padecen la misma enfermedad e interesarse por sus experiencias puede servir de terapia emocional. *"Fui a una asociación de pacientes, vi a otras personas que estaban en la misma situación".* *"Trato de animar a los demás y eso me anima a mí mismo".*
Afrontamiento	***Mantenerse activo*** La realización de algún tipo de ejercicio físico se convierte para muchos de los pacientes en una tabla de salvación. Para mejorar la sintomatología de la enfermedad los pacientes han encontrado que la práctica de ejercicio con regularidad puede aliviar sus síntomas y mejorar su funcionamiento y calidad de vida. *"Me empiezan a dar calmantes, pero yo no puedo estar tomando calmantes toda la vida, entonces pregunto: ¿qué otra alternativa tengo? Hacer mucho ejercicio, Pilates, nadar. Hacer todo el ejercicio que pueda… Con Pilates ahora lo raro es que me tenga que levantar por la noche, antes lo raro es que pudiera dormir. Con el ejercicio tengo menos dolores y me encuentro más flexible. Pero lo puedo hacer porque no tengo que trabajar".* *"Tienes que hacer algo, ocuparte en algo, porque si estás pensando en ello es cuando más abajo me voy".* ***Adaptarse a las limitaciones*** Aunque las repercusiones físicas y emocionales son distintas en cada paciente, la mayoría desarrolla habilidades que les permiten afrontar adecuadamente la enfermedad y se adaptan a las limitaciones que ésta les impone en su vida diaria. *"Al ser enfermedades que empiezan pronto aprendes a convivir con ello".* *"Te vas acostumbrando a las limitaciones. Yo sé que no puedo hacer ciertas cosas, pero me apaño para hacerlas de otra manera".* *"Sabes que no puedes hacer muchas cosas, pero vas supliendo las deficiencias (limitaciones), ponerte los zapatos, los calcetines, sentarte, … haces la vida a tu estilo y eres vida normal ".* ***Siempre actitud positiva*** Hay un mecanismo de afrontamiento que los pacientes desarrollan ante la enfermedad y que podría equipararse al instinto de supervivencia. Se trata de adoptar actitudes positivas para que su estado de salud no mine emocionalmente sus vidas. Pero también hay una demanda común ante la necesidad de apoyo psicológico que tienen para poder conseguirlo. *"Saber encajar la enfermedad y saber vivir con ella".* *"No tengo ningún problema en hablar de mi enfermedad".* *"El carácter de cómo te tomes la enfermedad y tu actitud es súper importante. Una cosa que se pierde en esta enfermedad es el apoyo psicológico que tendrías que tener. Cuando te dicen a los 20 años que tienes*

	una enfermedad que se va ir degenerando, … tienes que tener una actitud positiva para asumir todo lo que te viene". *"El gen de la espondilitis es un gen de buena cara, porque te hace superarte, poner buena cara ".* *"Aunque el dolor vaya por dentro de cara al público trato de no transmitirle eso".*
Relación con los profesionales	***El buen trato*** En la relación médico-paciente hay varios aspectos a tener en cuenta. Aparece el concepto del "buen trato". Destaca el hecho de que la mayoría de los pacientes manifiestan que el trato recibido por parte de los especialistas reumatólogos ha sido excelente. Sin embargo, aparecen necesidades en cuanto a la bidireccionalidad de la comunicación con los clínicos: atención más personalizada y formación en el "saber del cuidado" para fomentar la confianza en los profesionales. *" El trato no ha podido ser más exquisito".* *"Que los médicos te traten con tu nombre es importante. Atención más personalizada (por parte del especialista), como la del médico de cabecera".* *"Que alguien sepa tu nombre, te sonría".*

10. Recomendaciones de Investigación futura

● Las futuras investigaciones deben avanzar en el conocimiento del efecto del tratamiento farmacológico precoz en la capacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida de pacientes con espondiloartritis axial o con artritis psoriásica.

● Hacen falta estudios que comparen la eficacia, en el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica, de nuevas terapias biológicas con mecanismo de acción diferente a los iTNF (ustekinumab, secukinumab).

● Se deben realizar estudios adicionales que permitan identificar con antelación en qué pacientes, con espondiloartritis axial, es posible disminuir la dosis de fármaco iTNF y en qué pacientes esto no es factible.

● Es necesario realizar estudios de calidad y de mayor duración, sobre la eficacia de las terapias biológicas en comparación con el empleo de la sulfasalazina, para disminuir el número de recidivas de uveitis y mejorar el pronóstico visual en pacientes con espondilitis anquilosante.

● Se debe investigar sobre el papel de los diferentes programas de ejercicio tanto en pacientes con espondiloartritis axial en fase de anquilosis, como en pacientes con escasa limitación de movilidad y mínima repercusión funcional.

● Se necesitan más ECA, con calidad metodológica, para investigar la eficacia de la terapia biológica en monoterapia, para pacientes con artritis psoriásica, en sus diferentes manifestaciones: periférica, axial, entesitis, dactilitis y uveítis.

● Se deben realizar estudios adicionales para evaluar la eficacia de los FAME, tanto los tradicionales como los de mecanismo de acción específico (apremilast), en las manifestaciones axial, entesitis, dactilitis y uveítis, en pacientes con APs.

● Son necesarias más investigaciones que comparen directamente si hay una ventaja añadida de efectividad al proporcionar, a los pacientes con APs, una combinación de fármacos biológicos y MTX frente a un tratamiento con fármaco biológico en monoterapia.

● Se constata la necesidad de realizar estudios, bien diseñados y a largo plazo, sobre el manejo de pacientes con APs en consulta multidisciplinar reumatología-dermatología dentro de nuestro contexto.

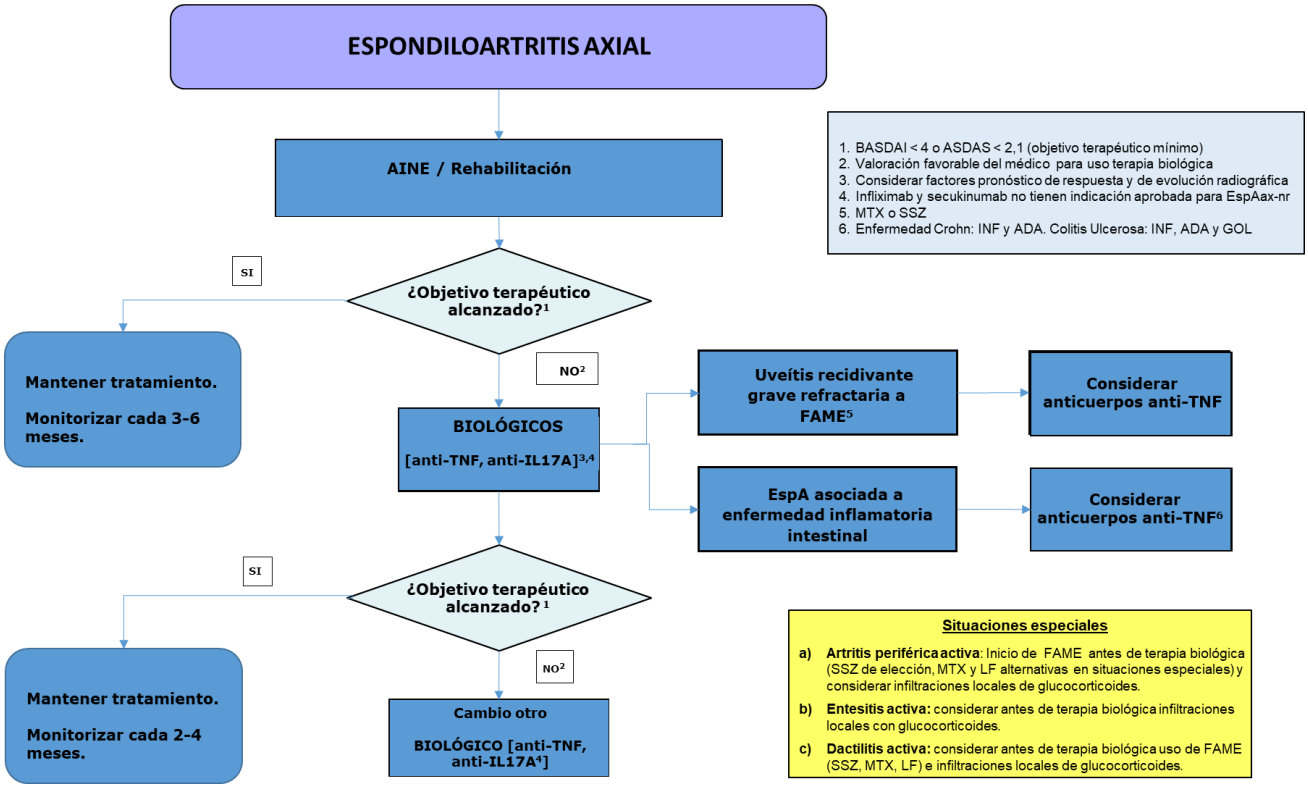
● Se necesitan estudios con calidad metodológica para identificar programas de educación sanitaria impartidos por enfermería aplicables en nuestro contexto, con los que se puedan encontrar resultados satisfactorios para pacientes específicos de APs y EspA.

Actualización 2017

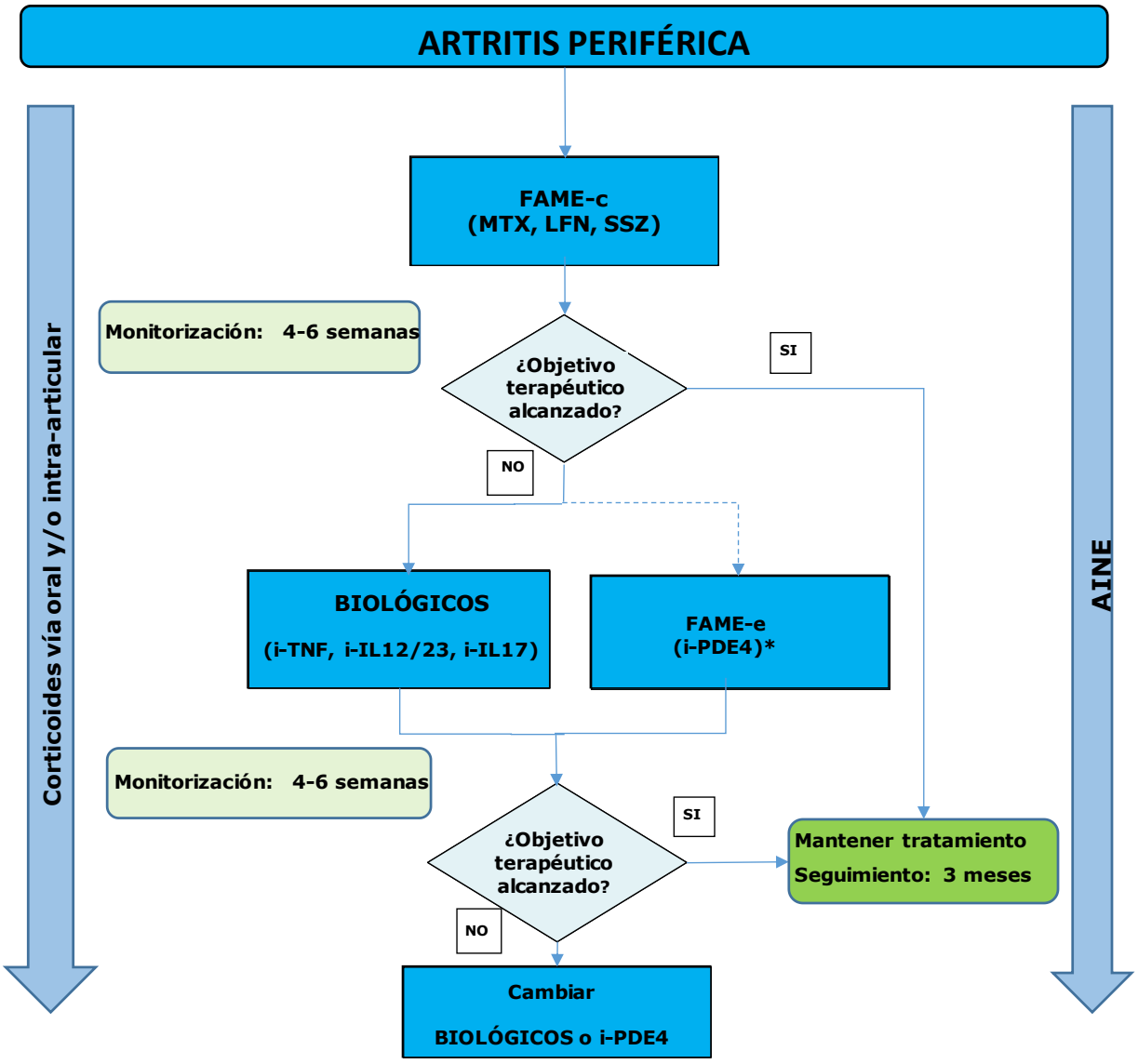
11. Estrategias terapéuticas

A continuación, se presentan distintos algoritmos de tratamiento basados en las recomendaciones propuestas en la guía

11.1. Algoritmo 1: Tratamiento de la EspAax

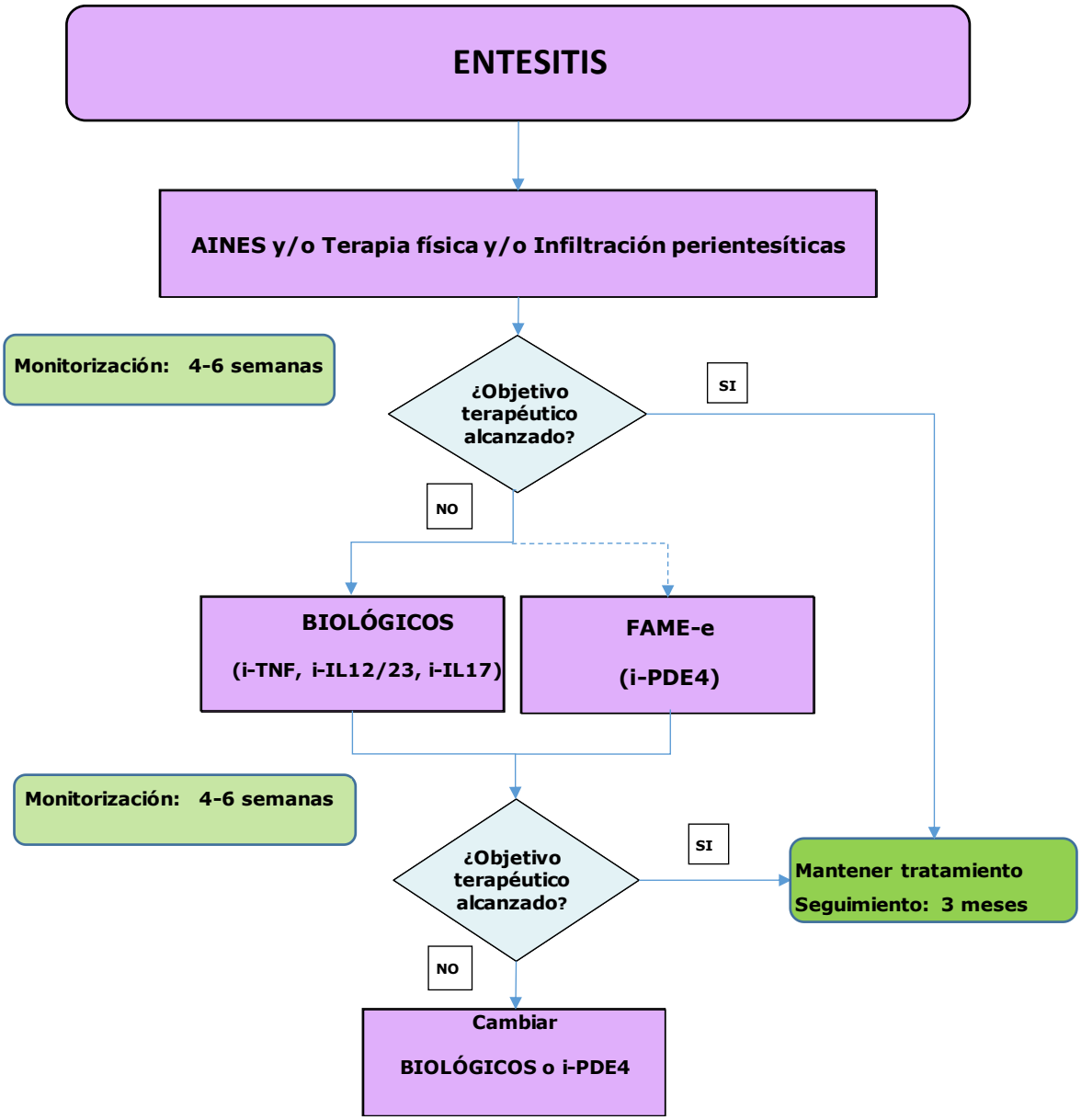


11.2. Algoritmo 2: Tratamiento de la artritis periférica en APs

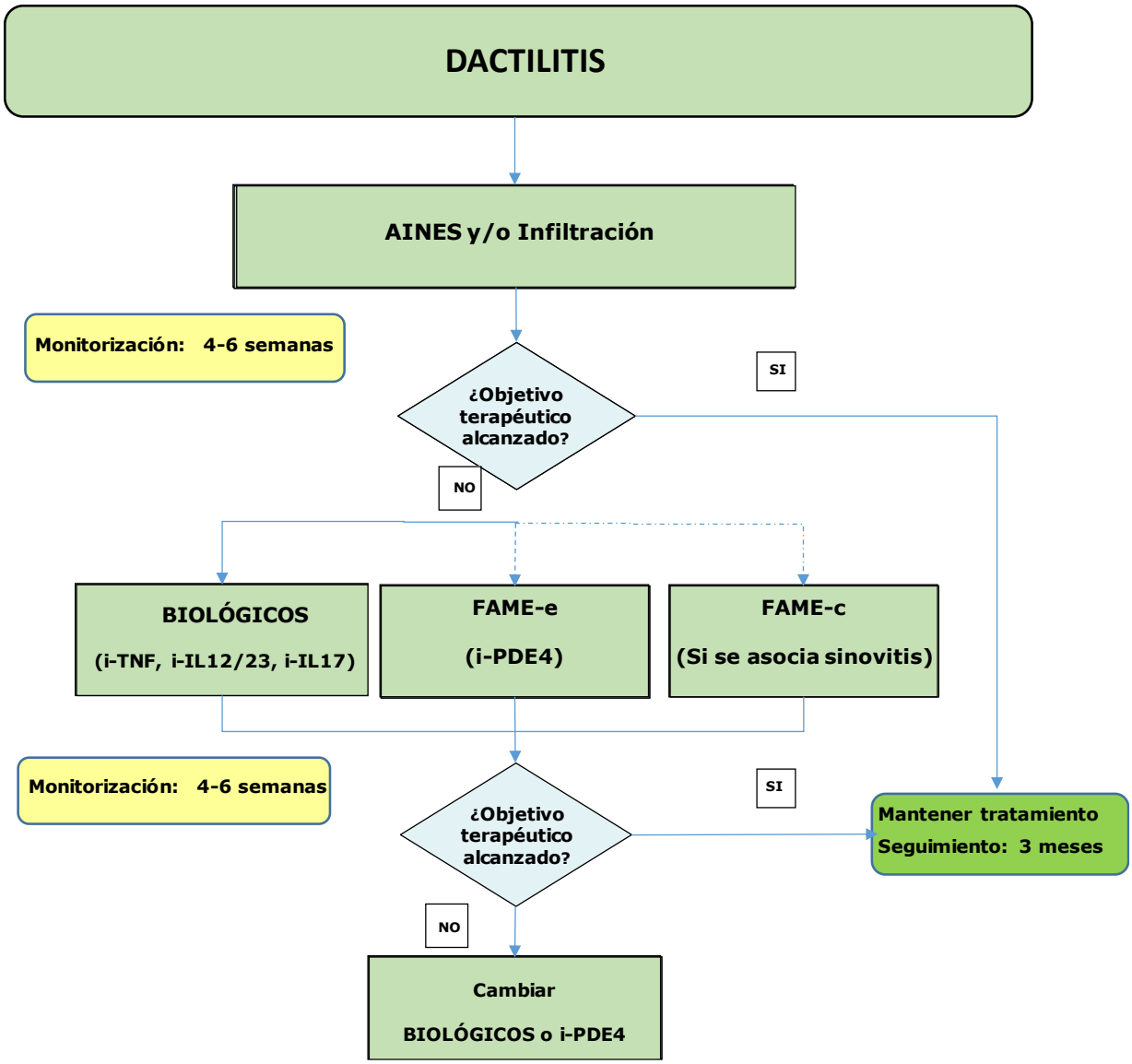


* Se recomienda la utilización de apremilast para el tratamiento de artritis periférica tras fracaso o intolerancia a FAME-c cuando se considere que es más conveniente que la terapia biológica por el perfil del paciente

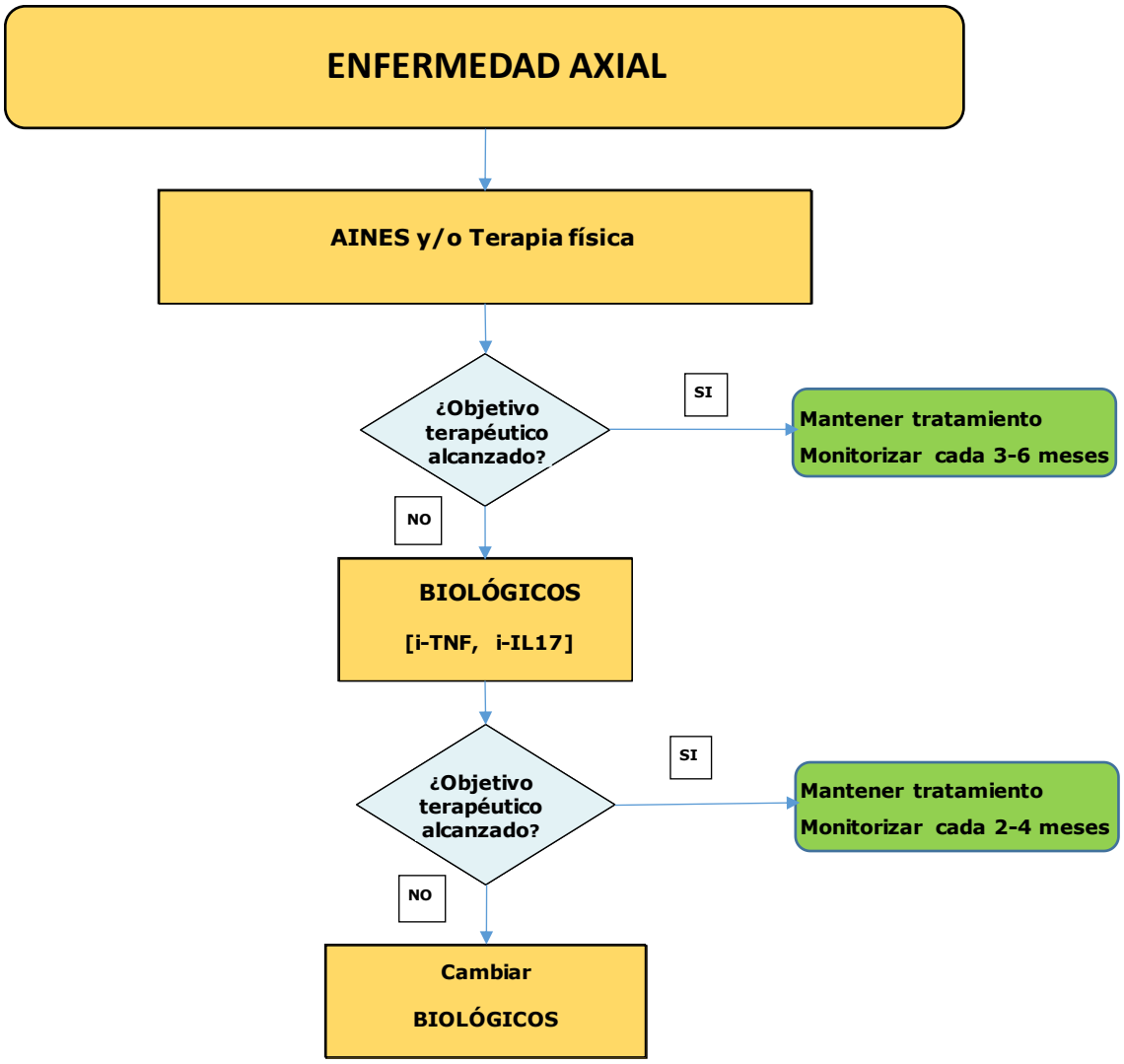
11.3. Algoritmo 3. Tratamiento de la entesitis en APs



11.4. Algoritmo 4: Tratamiento de la dactilitis en APs



11.5. Algoritmo 5: Tratamiento de la enfermedad axial en APs



12. Anexos

Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia y grados de recomendación del Centro Oxford de Medicina Basada en la Evidencia (CEBM)(294)

Grado de recomendación	Nivel de Evidencia	Tratamiento, Prevención, Etiología y daño	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial, prevalencia	Análisis económicos y de decisión
A	1a	RS de EC (con homogeneidad*)	RS de cohortes de casos incidentes (con homogeneidad*); CDR† validadas en diferentes poblaciones	RS de estudios de diagnóstico nivel 1 (con homogeneidad*); CDR de estudios 1b multicéntricos	RS de estudios de cohortes prospectivas (con homogeneidad*)	RS de estudios económicos de nivel 1 (con homogeneidad*)
	1b	EC individual (con IC estrecho)	Estudios de cohortes individuales iniciales con seguimiento > 80%; CDR† validados en una población	Estudio de cohortes validatorio** con buenos estándares de referencia††† ; CDR† validada en un centro	Estudio de cohortes prospectiva con buen seguimiento****	Análisis basados en costes o alternativas clínicamente sensibles; RS de la evidencia incluyendo análisis de sensibilidad multivariante
	1c	EC "todos o ninguno" §	Series de casos "todos o ninguno"	SpIns y SnOuts absolutos††	Serie de casos "todos o ninguno"	Análisis absoluto en términos de mejor valor o peor valor ††††
B	2a	RS de estudios de cohortes (con homogeneidad*)	RS de estudios de cohortes retrospectivos o grupos controles no tratados en EC (con homogeneidad*)	RS de estudios diagnósticos de nivel>2 (con homogeneidad*)	RS (con homogeneidad*) de estudios 2b y mejores	RS de estudios económicos de nivel>2 (con homogeneidad*)
	2b	Estudio de cohortes individual (o EC de baja calidad; p.ej., <80% seguimiento)	Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles en EC; Derivación de CRD† o validada solo en media muestra §§§	Estudios de cohortes exploratorios** con buenos estándares de referencia††† ; Derivación de CRD† o validada solo en media muestra §§§ o bases de datos	Estudio de cohortes retrospectivas o con seguimiento insuficiente	Análisis basado en costes o alternativas clínicamente sensibles; revisiones limitadas de la evidencia o estudios aislados; e incluyendo análisis de sensibilidad multivariante
	2c	"Resultados en salud"; estudios ecológicos	"Resultados en salud"		Estudios ecológicos	Auditorias o estudios de "Resultados en salud"
	3a	RS de estudios de casos y controles, (con homogeneidad*)		RS de estudios 3b y de mejor calidad (con homogeneidad*)	RS de estudios 3b y de mejor calidad (con homogeneidad*)	RS de estudios 3b y mejores (con homogeneidad*)
	3b	Estudios de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o que no aplican de forma consistente estándares de referencia	Estudios no consecutivos de cohortes o población muy limitada	Análisis basado en alternativas o costes limitados, estimaciones de datos de baja calidad pero incluyendo análisis de sensibilidad que incorporan variaciones clínicamente sensibles
C	4	Series de casos (y estudios de cohortes o casos y controles de baja calidad §§)	Series de casos y estudios de cohortes de pronóstico de baja calidad***	Estudios de casos y controles o con estándares de referencia malos o no independientes	Series de casos o que no se ajusta a estándares de referencia	Estudios sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología,	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología,	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en

Grado de recomendación	Nivel de Evidencia	Tratamiento, Prevención, Etiología y daño	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial, prevalencia	Análisis económicos y de decisión
		o principios fundamentales	ciencia básica o principios fundamentales	ciencia básica o principios fundamentales	básica o principios fundamentales	fisiología, ciencia básica o principios fundamentales

Notas

Los usuarios deben añadir un signo negativo "-" para advertir del nivel que falla en la intención de dar una respuesta concluyente como resultado de:

1. BIEN un estudio aislado con un intervalo de confianza amplio
2. O una revisión sistemática con heterogeneidad controvertida

En estos casos la evidencia no es concluyente, por lo que solo puede dar lugar a recomendaciones del grado D.

*	Por homogeneidad entendemos revisiones sistemáticas con ausencia de controversia en la heterogeneidad, ya sea estadística o de diseño. Pueden existir revisiones con heterogeneidad estadística pero no relevante desde el punto de vista clínico.
†	Regla de Decisión Clínica. (Se trata de algoritmos o sistemas de puntuación que llevan a la estimación de un pronóstico o a una clasificación diagnóstica)
‡	Ver nota número 1 arriba con respecto a cómo comprender, evaluar y utilizar ensayos u otros estudios con amplios intervalos de confianza.
§	Se cumplen cuando todos los pacientes murieron antes de que se dispusiera del tratamiento, pero ahora algunos sobreviven con él; o cuando algunos pacientes murieron antes del tratamiento, pero ninguno murió con él.
§§	Por cohorte de baja calidad entendemos aquellas que o no definen bien los grupos de comparación, o las medidas no son del todo ciegas o realizadas de la misma y objetiva manera, o el seguimiento es incompleto o demasiado corto, o no se tienen en cuenta variables confusoras importantes. Por estudio de casos y controles de baja calidad entendemos aquellos que o no definen bien los grupos de comparación o las medidas no son del todo ciegas o realizadas de la misma y objetiva manera, o no se tienen en cuenta variables confusoras importantes.
§§§	Una Split-sample validation (validación en muestra partida) se logra dividiendo la muestra de forma aleatoria en dos partes, una en la que se realiza el análisis exploratorio y otra en la que se confirman los resultados.
††	Un "Absolute SpPin" es un hallazgo diagnóstico cuya especificidad es tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico. Un "Absolute SnNout" es un hallazgo diagnóstico cuya sensibilidad es tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico.
‡‡	Bueno, mejor, malo y peor se refieren a las comparaciones entre tratamientos en cuanto a sus riesgos y beneficios clínicos.
†††	Los estándares de referencia Buenos son independientes de la prueba y se aplican de forma ciega u objetivamente a todos los pacientes. Los estándares de referencia Malos o Pobres no se aplican de forma ciega u objetiva, pero también son independientes de la prueba. La utilización de un estándar de referencia no independiente (el test está incluido o afecta a la referencia) implica que se trata de un estudio de nivel 4.

††††	Tratamientos de mejor valor son tan buenos, pero más baratos, o mejores, pero igual de caros o incluso menos. Tratamientos de peor valor son tan buenos, pero más caros, o peores, pero igual de caros o incluso más.
**	Los estudios validatorios o de validación, comprueban la calidad de un test diagnóstico específico, basado en evidencia previa. Los estudios exploratorios recogen información y la analizan para buscar factores con asociación "significativa".
***	Por estudio de cohortes de pronóstico de baja calidad entendemos aquellos en los que el muestreo está sesgado a favor de pacientes que ya han tenido el resultado, o en los que la medida del resultado se consigue en menos del 80% de los pacientes, o los resultados se miden de una forma no objetiva o sin corrección por variables de confusión.
****	Un buen seguimiento en un estudio de diagnóstico diferencial es >80%, con un tiempo adecuado para que aparezcan diagnósticos alternativos (1-6 meses en agudos o 1-5 años en crónicos)

Grados de Recomendación

A	Basadas en los resultados de estudios de nivel 1 consistentes
B	Basadas en los resultados de estudios de nivel 2 o 3 consistentes o en extrapolaciones* de estudios de nivel 1
C	Basadas en los resultados de estudios de nivel 4 o en extrapolaciones* de estudios de nivel 2 o 3
D	Basadas en los resultados de estudios de nivel 5 o en resultados controvertidamente inconsistentes de estudios en cualquier nivel

*Se refiere a cuando los datos se utilizan en situaciones con diferencias potencialmente importantes desde el punto de vista clínico con respecto al estudio original.

Anexo 2. Información para pacientes

Aprendiendo a convivir con la Espondilitis Anquilosante

Información para el paciente.

Versión Web

Preguntas y respuestas para los pacientes, familiares y cuidadores sobre espondilitis anquilosante

Sociedad Española de Reumatología

Esta información ha sido realizada por el Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Está disponible en formato electrónico en la página Web de la Sociedad Española de Reumatología (SER): www.ser.es. En esta página puede consultarse, además, la versión completa de la Guía.

Coordinación clínica
Dr. Luis Francisco Linares Ferrando
Coordinación desde la UI
Petra Díaz del Campo Fontecha
Agradecimientos
Al Dr. Federico Díaz González, Irene Escribano Logroño y Santos Yuste Zazo por la revisión de esta información.

Edición: Enero 2016
Ilustraciones: Lidia Lobato Álvarez
Maquetación: Álvaro Lobo Machín
Edita: Unidad de Investigación (UI).
Sociedad Española de Reumatología
Marqués del Duero, 5, 1ª planta. 28001, Madrid. España

00
Índice

01 Presentación

02 La enfermedad y su diagnóstico
¿Cómo es la columna vertebral?
¿Qué es la espondilitis anquilosante?
¿Cuáles son las causas que la producen?
¿Cuáles son los síntomas?
¿Cómo se diagnostica?

03 Tratamiento y seguimiento de la espondilitis anquilosante
¿Cuáles son las opciones de tratamiento farmacológico?
¿Cuál es la evolución de los pacientes que tienen espondilitis anquilosante?

04 Vivir con espondilitis anquilosante
¿Qué debo tener en cuenta cuando acuda al centro de salud o si voy al hospital?
¿Qué consejos sobre cuidados en la vida diaria debo seguir?
Mantenerse activo
Alimentación: comida y dieta
Entorno familiar y laboral
Estados de ánimo
Controles clínicos
Dejar de fumar

05 Más información y recursos adicionales
¿Dónde puedo aprender más sobre la espondilitis anquilosante?

06 Anexos

01
Presentación

La información que contiene esta guía está orientada a las personas que tienen espondilitis anquilosante, a sus familiares y a sus cuidadores. Le podrá ayudar a conocer más esta enfermedad, para que consiga cuidarse mejor y aumentar así su calidad de vida. Puede que tenga que leerla varias veces o utilizar las diferentes secciones dependiendo de cuándo necesite la información. El documento recoge información sobre la enfermedad, el diagnóstico y el tratamiento; además incluye consejos sobre cómo puede manejar la enfermedad en su día a día y otros recursos de utilidad como los contactos de asociaciones de pacientes o recursos de Internet. Debe tener en cuenta que toda la información recogida aquí no sustituye los consejos de su médico o de otros profesionales de la salud como enfermeras o fisioterapeutas. Se trata, más bien, de un documento que le ayudará a complementar la información ofrecida por el equipo sanitario que le atiende.

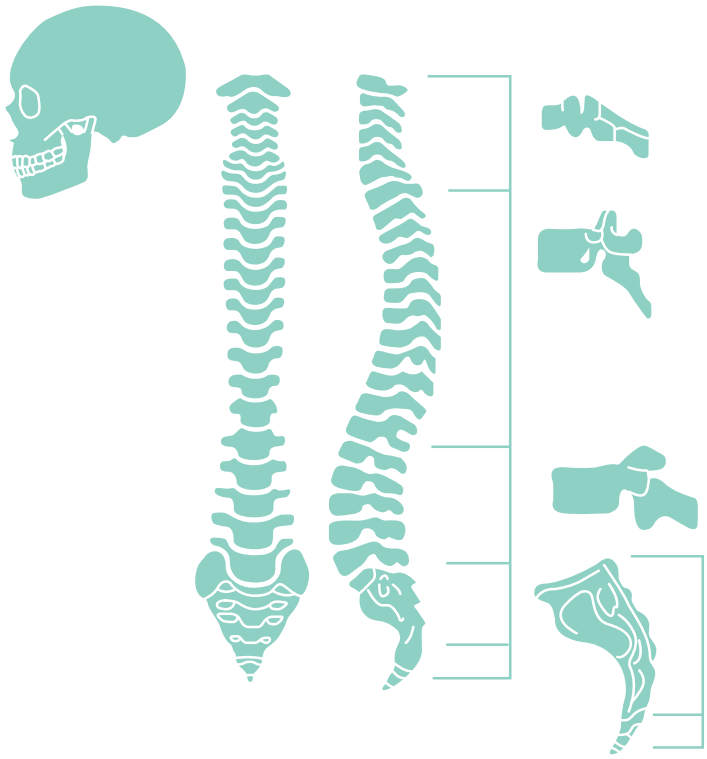
Este documento ha sido realizado por la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Forma parte de la Guía de Práctica Clínica para Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica, elaborada también por la SER. Las recomendaciones que en él se recogen se han elaborado basándose

en la literatura científica existente y en el consenso y experiencia del grupo de profesionales expertos en el tema (reumatología, dermatología, enfermería especializada, rehabilitación y oftalmología) que han elaborado dicha Guía. También se han tenido en cuenta otros materiales informativos sobre espondilitis anquilosante elaborados por sociedades científicas y organismos oficiales en España y en otros países. Además se ha utilizado la información derivada de un estudio de necesidades y preferencias de los pacientes con espondilitis anquilosante que ha elaborado la propia Unidad de Investigación.

01
La enfermedad y su diagnóstico

¿Cómo es la columna vertebral?

Para comprender por qué se desarrolla la espondilitis anquilosante es conveniente saber cómo está formada la columna vertebral.



7 vértebras cervicales

12 vértebras dorsales

5 vértebras lumbares

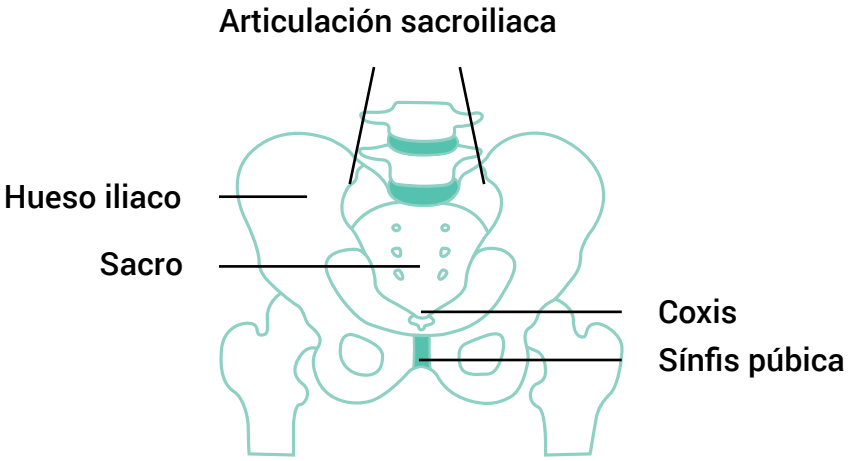
Sacro

Coxis

ESQUEMA 1

La **columna vertebral** es una parte del esqueleto, compuesta por un conjunto de huesos apilados denominados vértebras. Su longitud abarca casi dos quintas partes de la estatura de una persona. La columna tiene varias funciones: constituye el eje óseo del tronco, sostiene el cráneo y forma una envoltura ósea que protege a la médula espinal y a los nervios que van hacia brazos y piernas.

La columna vertebral se puede dividir en cinco zonas, que de arriba abajo son: las **vértebras cervicales** (cuello), **vértebras dorsales** (con las que se articulan las costillas para formar la caja torácica), **vértebras lumbares**, el **sacro** y el **cóccix** (esquema 1). La presencia de discos entre las vértebras, compuestos de una sustancia menos rígida que el hueso, permite que la columna se pueda flexionar en casi todas las direcciones e incluso permite que el cuerpo pueda girar. Los dos segmentos de la columna con mayor movilidad son el cervical y el lumbar.

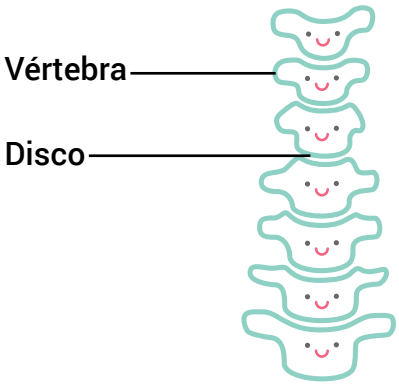


ESQUEMA 2

El sacro, a su vez, se une al resto de la pelvis por medio de las **articulaciones sacroiliacas** (esquema 2). Estas articulaciones que tenemos cerca de las nalgas, se inflaman con mucha frecuencia en los pacientes con espondiloartritis.

A la parte central del esqueleto compuesto por la columna vertebral, costillas y pelvis se le denomina esqueleto axial, mientras que a los huesos que componen las extremidades, se le denomina esqueleto periférico.

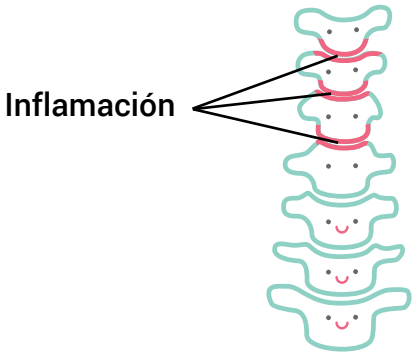
Columna normal



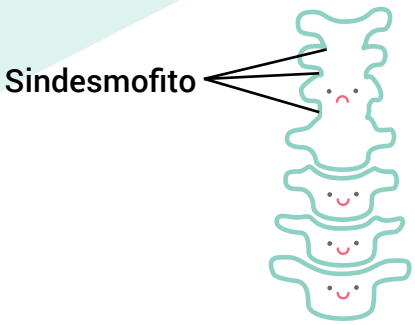
¿Qué es la espondilitis anquilosante?

Precisamente su nombre, aunque suene al principio muy extraño, deriva de dos palabras procedentes del griego que definen muy bien las características de esta enfermedad: **"espondilitis"** significa inflamación de la columna vertebral y **"anquilosis"** significa articulación rígida. Es decir es una enfermedad crónica en la se inflama la columna vertebral y que en ocasiones causa la rigidez y pérdida de los movimientos de la columna vertebral, (esquema 3).

Espondilitis Anquilosante



La inflamación crónica de la columna hace que se formen unos puentes óseos en las vértebras, llamados sindesmofitos, que pueden llegar a unir dos vértebras vecinas, limitando el movimiento de la columna.



ESQUEMA 3

¿Qué son las espondiloartritis?

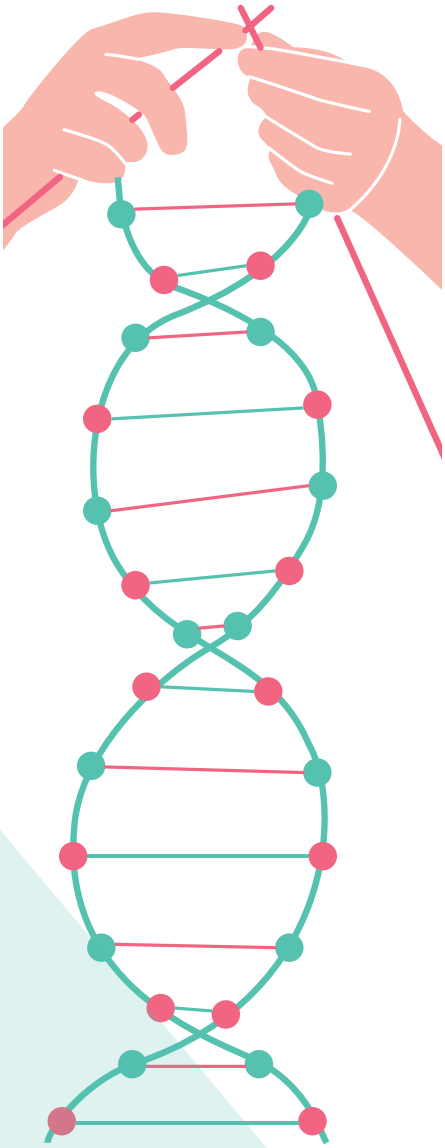
Son un grupo de enfermedades reumáticas que se caracterizan porque sus síntomas y las cau-

sas que las producen son muy parecidos entre ellas. Si quiere ampliar esta información sobre las espondiloartritis puede ir al anexo 1.

¿Cuáles son las causas que la producen?

El mecanismo por el cual se produce la enfermedad no está aún totalmente claro. Se sabe que existe una predisposición genética. Entre los genes implicados el más importante es el HLA-B27, presente en la gran mayoría de los pacientes con espondilitis anquilosante y con menor frecuencia en el resto de enfermedades del grupo de la espondiloartritis.

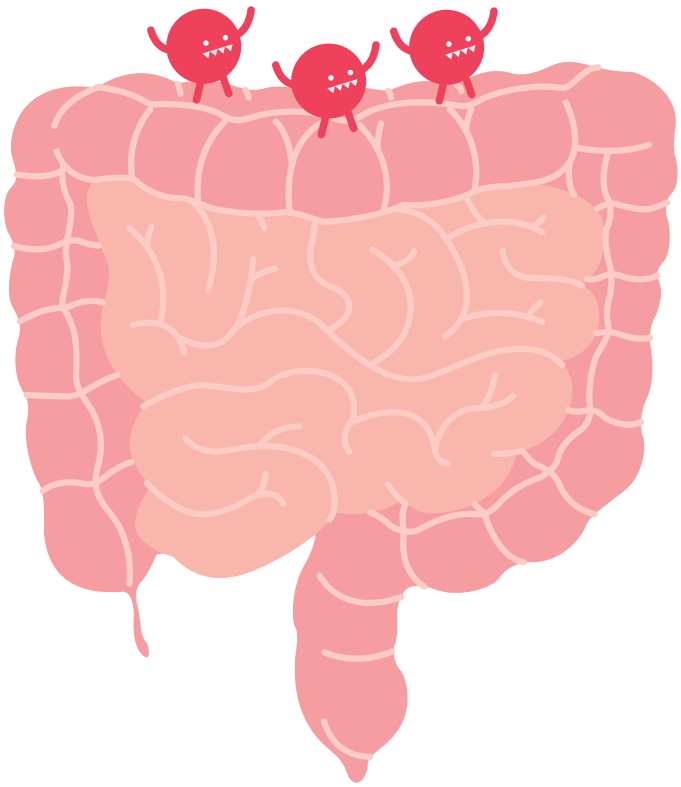
El tener este gen es relativamente frecuente entre la raza blanca, pero menos del 10% de los portadores del HLA-B27, van a presentar la enfermedad. Por tanto, la realización de una prueba genética solo tiene utilidad para el diagnóstico cuando además existen datos clínicos que hacen pensar en la enfermedad.



Embarazo y consejo genético

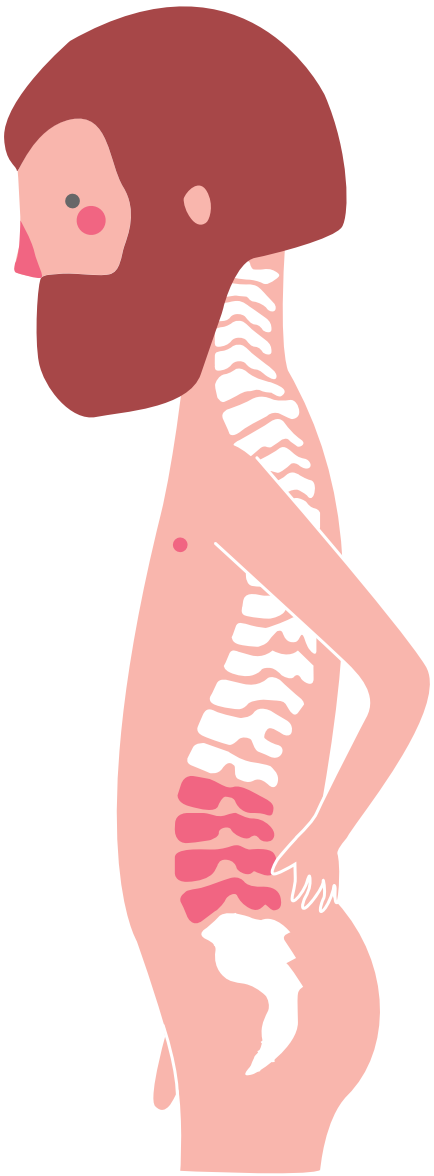
El riesgo de padecer alguna de las formas de espondiloartritis es algo mayor si un miembro de la familia (padre o hermanos) tiene la enfermedad. La posibilidad de los hijos de padecer la enfermedad si además tienen un HLA-B27 positivo es baja, siendo lo más probable que nunca desarrollen la enfermedad. Por este motivo no es preciso determinar el HLA-B27 a todos los hijos de un paciente con espondiloartritis, sino sólo a los que presenten síntomas inflamatorios en columna o en las articulaciones.

Además de la predisposición genética se sospecha que algunos gérmenes del intestino pueden tener un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. No se sabe bien que gérmenes pueden desencadenar la inflamación, ni tampoco que una dieta específica para evitar el crecimiento de estos microorganismos o un tratamiento antibiótico para eliminarlos, sea capaz de curar la enfermedad.



¿Cuáles son los síntomas?

Las espondiloartritis, como otras enfermedades inflamatorias de las articulaciones, tienen un curso crónico. Sus síntomas varían en intensidad a lo largo del tiempo, alternando periodos de actividad de la enfermedad, denominados brotes, con otros en los que el paciente presen-



ta menos molestias. Los síntomas pueden ser muy diferentes y variar de un paciente a otro. Hay pacientes que sólo tienen molestias leves y otros una enfermedad grave que les causa anquilosis o rigidez de las articulaciones y síntomas muy importantes.

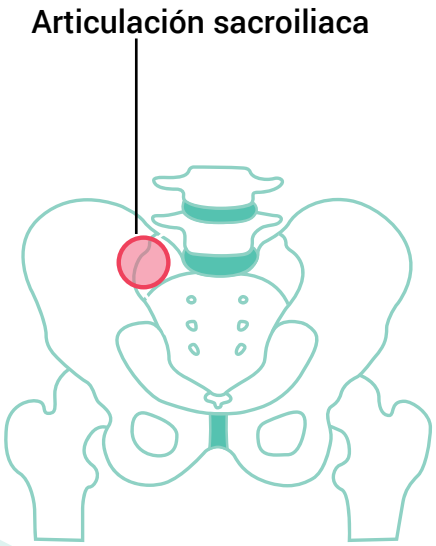
En general van a predominar los síntomas en la columna vertebral, que suelen iniciarse de forma lenta y gradual. Lo más frecuente es el dolor y la rigidez de la columna, con unas características especiales, que lo diferencian de otros tipos de dolores muy frecuentes en la columna producidos por la artrosis o por lesiones de los discos vertebrales.

El dolor de la artrosis o de los problemas discales suele ser un dolor de "tipo mecánico"; es decir, un dolor que empeora con el movimiento y que a veces impide moverse. Suele ser más frecuente en personas mayores de 40 años y al contrario del dolor de "tipo inflamatorio", se alivia con el reposo en la cama.

El dolor de los pacientes con espondiloartritis es "de tipo inflamatorio". Suele ser más intenso por la noche y con frecuencia despierta al paciente de madrugada, a las 4 o 5 horas de estar acostado. Al levantarse por la mañana la rigidez de la espalda es importante y tarda tiempo, a veces algunas horas, en disminuir. Esta rigidez matutina mejora con el ejercicio y tiende a reducirse a lo largo del día. El dolor suele localizarse en la parte central de la columna o en la parte baja (dolor lumbar). Es más raro que en las fases iniciales de la enfermedad se afecte la columna cervical, pero sí suele hacerlo en fases más avanzadas. La espondiloartritis suele

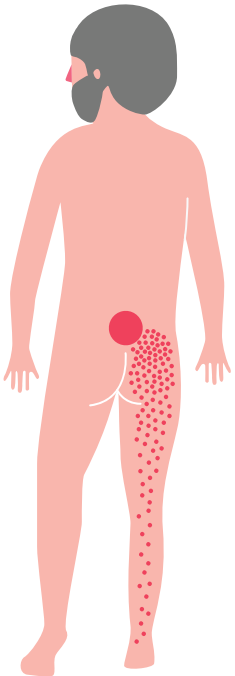
iniciarse a una edad joven, entre los veinte a los treinta años y rara vez los síntomas se inician pasados los 45 años.

Con el tiempo, la inflamación puede desencadenar un proceso por el cual las vértebras llegan a fusionarse o soldarse entre sí, haciendo que la columna pierda su flexibilidad. Cuando esto sucede, la extrema rigidez de la columna provoca un estado de anquilosis que puede incluso limitar la capacidad pulmonar.



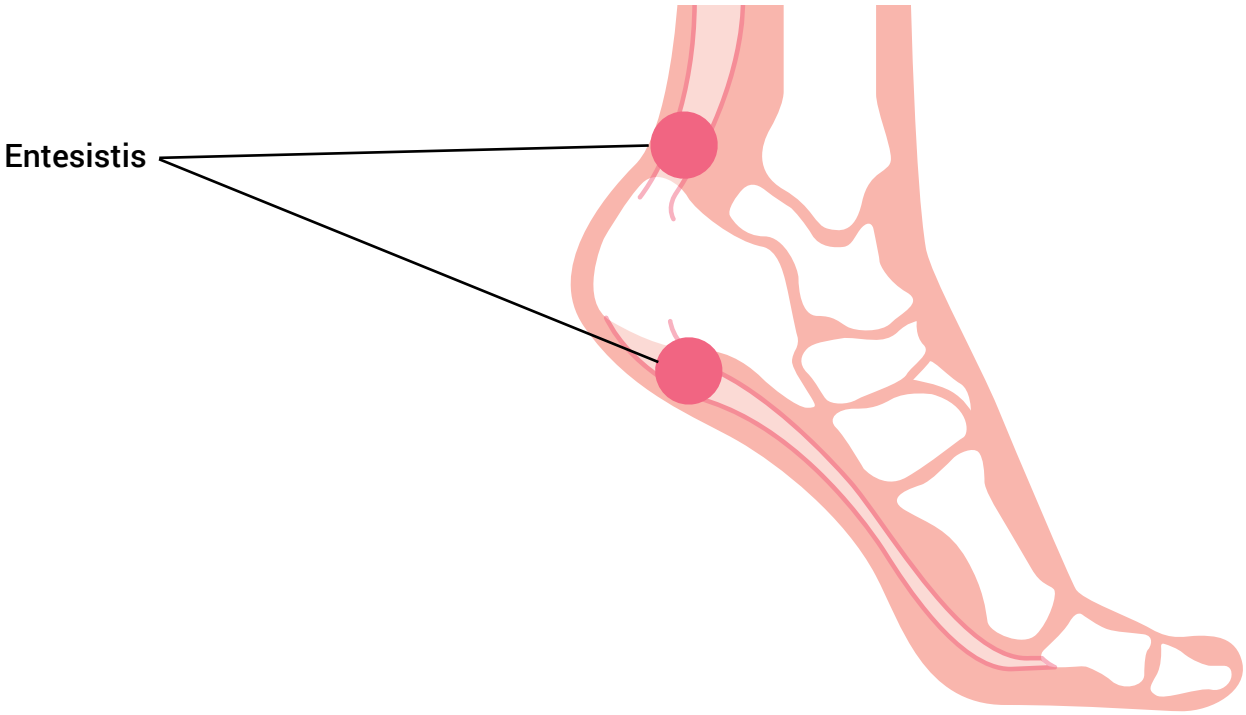
Tan sólo un pequeño número de personas padecen la enfermedad en su forma más grave. La mayoría de los pacientes mantiene una capacidad funcional aceptable, lo que les permite llevar una vida activa.

Otro síntoma muy característico de las espondiloartritis es la inflamación de las articulaciones sacroiliacas o sacroilitis. Estas articulaciones, situadas en ambas nalgas, suelen inflamarse sobre todo en el inicio de la enfermedad y pueden causar un dolor intenso que a veces se irradia por la parte posterior de una o ambas piernas y puede hacer pensar de forma errónea que se trata de una ciática.



Otra localización que causa síntomas frecuentes en las espondiloartritis es la inflamación de las entesis, denominada “entesitis”. Las entesis es la zona en la que los tendones se insertan en el hueso. Aunque existen centenares de entesis, las que se afectan con más frecuencia en las espondiloartritis se localizan en los miembros inferiores, especialmente en la zona del talón, causando inflamación del tendón de Aquiles

o en la planta del pie. Es habitual que si existe una entesitis se produzca dolor al movilizar esta zona o cuando se palpa directamente sobre esta parte inflamada del tendón. También pueden inflamarse los ligamentos en la cara anterior de las rodillas, en la unión de las costillas por su parte anterior con el esternón, o en la posterior con la columna, o en la zona alrededor de la pelvis. Las entesitis afectan tanto a tendones del esqueleto periférico como el axial y por tanto son síntomas comunes a los dos tipos de espondiloartritis que hemos mencionado.

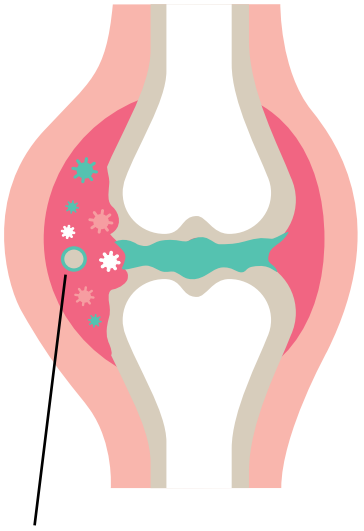


La artritis es la inflamación de una articulación, que causa hinchazón, en ocasiones enrojecimiento y sobre todo dolor al mover la articulación y al tocarla. También es habitual y característico que la articulación inflamada esté más caliente que el resto de las articulaciones. A veces la inflamación causa la producción excesiva

de líquido sinovial lo que se denomina "derrame articular". Cuando esto ocurre, los síntomas de artritis y la hinchazón de la articulación se hace muy manifiesta, apareciendo una importante pérdida de la movilidad de esa articulación.

El líquido sinovial actúa como un lubricante articular que además permite la llegada de nutrientes a las zonas más profundas de la articulación. En una articulación sana este líquido es una fina película que baña el interior de la articulación, pero cuando la articulación se inflama, se puede producir una inflamación excesiva de líquido sinovial, que en ocasiones es necesario extraer (mediante una punción articular) para mejorar los síntomas y evitar que un exceso de células inflamatorias, puedan dañar la articulación.

Artritis

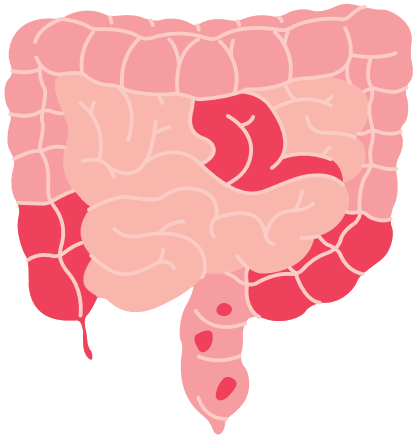


Líquido sinovial inflamado

¿Además de los síntomas vertebrales y articulares, pueden existir otras manifestaciones?

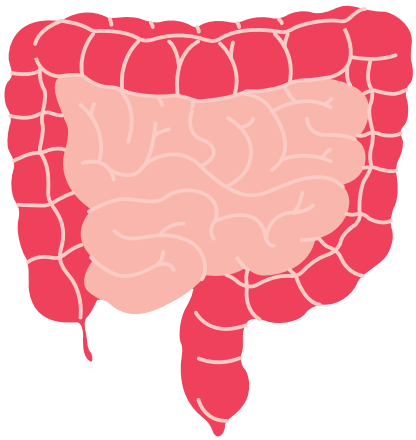
Aunque las manifestaciones de la columna vertebral y articulares (síntomas osteoarticulares) son las más frecuentes y características, hay que tener en cuenta que las espondiloartritis se encuentran asociadas con otras enfermedades inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal **(enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)**, la psoriasis o las uveítis. En muchos casos estas manifestaciones pueden preceder en meses o años a la presentación de los síntomas osteoarticulares y con menos frecuencia aparecen a la misma vez o posteriormente.

Enfermedad de Crohn



En un paciente con espondiloartritis la existencia de dolores abdominales frecuentes, muchas veces asociados a diarrea o pérdida de peso sin un motivo justificado, debe hacer sospechar la existencia de una enfermedad inflamatoria intestinal. Aunque hay varias enfermedades asociadas con esta inflamación del tubo digestivo, las más frecuentes son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Por este motivo en caso de presentar algunas de los síntomas indicados anteriormente, debe comentárselo a su reumatólogo porque es posible que lo tenga que derivar a un especialista del Aparato Digestivo para que valore la existencia de una enfermedad inflamatoria intestinal asociada.

Colitis ulcerosa

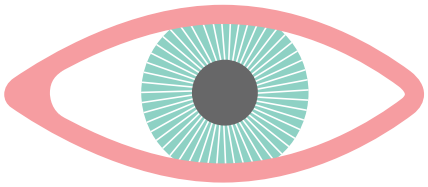


De la misma forma tampoco es extraño que tras el diagnóstico y las revisiones periódicas en la consulta de Reumatología, le pregunten si usted o alguno de sus familiares de primer grado (padres, hermanos o hijos) presentan o han presentado **psoriasis cutánea**. La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel y de las uñas, no contagiosa, y con un origen autoinmune. Las lesiones cutáneas aparecen en cualquier zona del cuerpo incluida la cabeza, con tendencia a afectar codos y rodillas. Pueden tener una extensión variable desde pequeñas lesiones milimétricas hasta extenderse por casi todo el cuerpo y también pueden tomar diferentes formas, la más frecuente es la psoriasis en placas. En este tipo de lesión, se aprecia un engrosamiento de la piel que está enrojecida y recubierta de escamas blanquecinas. Cuando estas escamas son muy abundantes las lesiones son de color blanquecino y cuando son escasas predomina el enrojecimiento de la piel. También es frecuente que

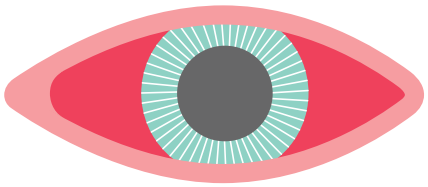
se produzcan lesiones de las uñas de manos y pies (que se engrosan y endurecen, aparecen estrías y punteados en su superficie o manchas amarillentas o marrón claro), que a veces pueden confundir con infecciones por hongos. En caso de presentar lesiones cutáneas o de las uñas deberá advertírselo a su médico, que si lo considera necesario le remitirá al dermatólogo para su valoración y tratamiento.

Otras de las manifestaciones que aparecen en una cuarta parte de los pacientes con espondiloartritis es la **uveítis**. Consiste en una inflamación de la capa del ojo que se encarga de llevar el aporte sanguíneo a todo el globo ocular. Esta inflamación constituye una emergencia médica, ya que si no es tratada puede conducir a la ceguera. Los síntomas incluyen dolor, ojo rojo, sensibilidad a la luz (fotofobia), disminución de la visión o visión borrosa y ver puntos negros. Es importante diferenciarlas de las conjuntivitis que también causan síntomas parecidos, pero donde a diferencia de la uveítis la visión está conservada. Generalmente la uveítis que se asocia con las espondiloartritis no es contagiosa al estar también causada por un mecanismo autoinmune. Suele afectar a un solo ojo y con frecuencia suele cursar por brotes que duran días o semanas y pueden ser recurrentes. El diagnóstico no se puede realizar en una consulta normal sino que tiene que ser realizado por un oftalmólogo, en el más breve espacio de tiempo posible para evitar secuelas, y debe considerarse una urgencia a todos los efectos. La uveítis se diagnostica observando dentro del ojo la existencia de células inflamatorias. Para esto es necesario la utilización de un microscopio especial denominado lámpara de hendidura. Estas células

Ojo sano



Ojo con Uveítis



inflamatorias pueden contarse, y así se puede determinar la gravedad de la inflamación e iniciar con rapidez el tratamiento adecuado.

Por último, en algunas personas la espondiloartritis puede causar fiebre, pérdida de apetito, fatiga e incluso inflamación en órganos como los pulmones y el corazón, aunque esto último ocurre muy raramente. Puede haber una disminución de la función de los pulmones al disminuir la elasticidad del tórax lo cual, combinado con el tabaco, puede deteriorar la capacidad para respirar.

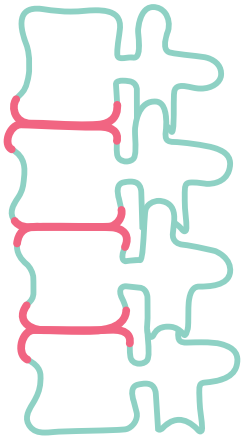
¿Cómo se diagnostica?

Uno de los principales problemas en el diagnóstico de las espondiloartritis, hasta hace pocos años, era su retraso diagnóstico. Habitualmente el diagnóstico se sospecha en base a los síntomas y a las complicaciones que hemos referido con anterioridad, pero para su confirmación suele ser necesario la ayuda de otras pruebas diagnósticas, especialmente de las **radiografías**. Las radiografías y en especial las de la columna y las de sacroiliacas permiten observar la existencia de lesiones típicas en las vértebras y articulaciones sacroiliacas, lo que permite confirmar el diagnóstico de espondilitis anquilosante. Sin embargo, no siempre es fácil observar estos signos de **sacroilitis radiográfica** y además lo habitual es que estas lesiones en las radiografías no aparezcan hasta que pasan varios años desde que se inició la enfermedad.

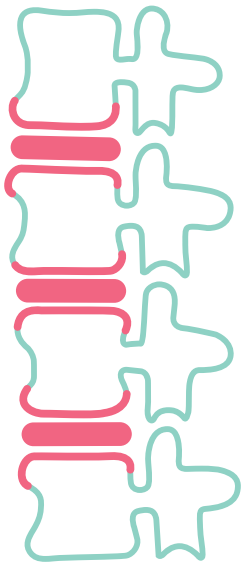
Con el fin de facilitar y realizar un diagnóstico más precoz se han diseñado nuevos criterios para permitir el diagnóstico en aquellos pacien-

tes en los que existe una alta sospecha de padecer una espondiloartritis axial pero sin lesiones visibles en las radiografías. En este grupo de pacientes a la enfermedad se le denomina **espondiloartritis axial no radiográfica**. En estas personas la única forma de llegar al diagnóstico es valorar junto a la existencia de las manifestaciones clínicas (especialmente el dolor de tipo inflamatorio en la columna vertebral y/o en sacroilíacas), la presencia de lesiones inflamatorias en las sacroiliacas mediante técnicas como la **resonancia magnética nuclear (RMN)** o la existencia del **antígeno HLA-B27** positivo. El HLA-B27 es una prueba que cuando es positiva apoya el diagnóstico en pacientes que además ya presentan otros datos sugestivos de padecer una espondiloartritis. Sin embargo que esta prueba sea positiva en ausencia de otros datos, tiene poco valor diagnóstico, ya que es un antígeno que también está presente en personas sanas que nunca van a padecer la enfermedad.
Al estar ante una enfermedad inflamatoria, algunos análisis pueden detectar también estas alteraciones. Son los denominados reactantes de fase aguda: **velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR)**. Pero a diferencia de otras causas de artritis crónica, en las espondiloartritis, estos análisis pueden permanecer normales en casi la mitad de los pacientes, incluso cuando existe un brote inflamatorio.

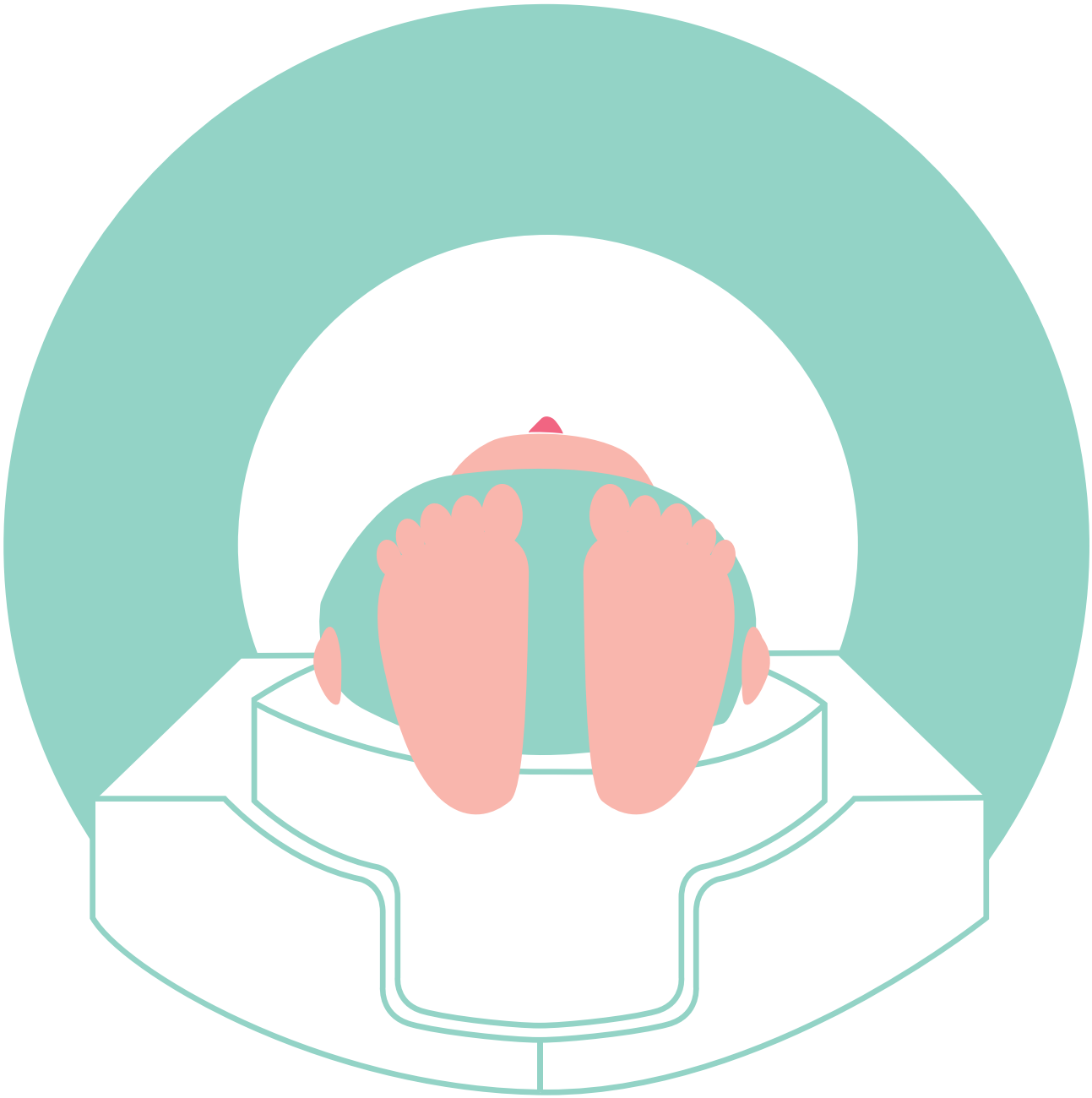
Espondilitis anquilosante



Espondiloartritis axial no radiográfica



Resonancia Magnética Nuclear



03
Tratamiento y seguimiento de la espondilitis anquilosante

Actualmente no existe ningún tratamiento capaz de curar definitivamente la enfermedad. Sin embargo, sí existen una serie de medicamentos eficaces y técnicas de rehabilitación que alivian el dolor y permiten una buena movilidad, con el objetivo de lograr una buena calidad de vida.

¿Cuáles son las opciones de tratamiento farmacológico?

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE): son el tratamiento de elección especialmente en las fases iniciales de la enfermedad. Consiguen disminuir e incluso suprimir la inflamación articular, aliviando de esta forma el dolor, permitiendo un adecuado reposo nocturno y reduciendo la rigidez matutina. Hasta hace poco se aconsejaba tomarlos en las fases de la enfermedad con más síntomas y descansar del tratamiento cuando éstos mejoraban. Sin embargo estudios recientes demuestran que en los pacientes que se toman de forma continuada AINE se retrasa la aparición de nuevas lesiones en la columna. Son fármacos que no producen habituación (es decir, el paciente no se "acostumbra" a ellos), ni

adicción, por lo que pueden tomarse en periodos prolongados de tiempo. Sin embargo, las personas con antecedentes de úlcera de estómago o de duodeno, tensión arterial mal controlada, con antecedentes de infartos de miocardio, angina de pecho o con problemas de riñón deberán tener más precaución con su uso.

Con frecuencia se confunden los fármacos analgésicos con los AINE. Los analgésicos, al carecer de una acción directa sobre la inflamación, no son tan efectivos para mejorar el dolor y la rigidez que ocasiona la enfermedad. Sin embargo en pacientes que no pueden tomar AINE o en aquellos que aunque los toman, el dolor no se controla de forma adecuada, pueden asociarse algún analgésico. Entre los analgésicos más utilizados se encuentran el paracetamol, el metamizol o el tramadol.

Los corticoesteroides: poseen una acción muy potente contra la inflamación. Pueden administrarse por vía oral o en inyecciones. Sin embargo, debido a sus efectos adversos se deben reservar para aquellos pacientes con manifestaciones graves y en otros casos para tratar puntualmente los brotes inflamatorios. Administrados de manera continua pueden producir: descalcificación de los huesos (osteoporosis), aumento de peso, piel más fina y frágil, glaucoma, cataratas e hipertensión arterial. Los esteroides también pueden originar diabetes o empeorarla. Por este motivo cuando se utilicen se deben de intentar administrar durante el menor tiempo y a la menor dosis posible.

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) y los corticoides son fármacos muy útiles para reducir el dolor y la inflamación de las articulaciones. Sin embargo no frenan el curso de la enfermedad.

Los fármacos modificadores de enfermedad (FAME): hay un grupo de fármacos, entre los que se encuentran el metotrexato, la salazopirina o la leflunomida, que son eficaces en las enfermedades reumáticas que cursan con inflamación de las articulaciones periféricas, como la artritis reumatoide. Son poco efectivos en los pacientes con espondiloartritis cuando la enfermedad solo se localiza en la columna y las sacroiliacas. Sin embargo pueden estar indicados en aquellos pacientes cuando los síntomas predominantes se localizan en las articulaciones de las extremidades o existe psoriasis o enfermedad intestinal asociada.

FÁRMACOS BIOLÓGICOS
Principio activo
Adalimumab
Certolizumab pegol
Etanercept
Golimumab
Infliximab
Secukinumab

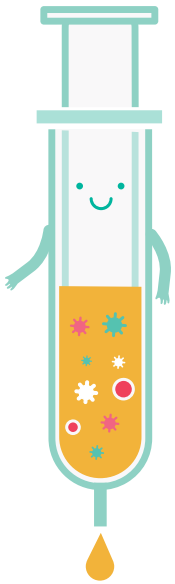
Las Terapias Biológicas: en los pacientes con afectación del esqueleto axial en los que, a pesar de probar con varios AINE, la enfermedad continúa con síntomas y actividad inflamatoria importante o en aquellos pacientes que han presentado problemas o está contraindicado la utilización de AINE, está indicado el tratamiento con terapias biológicas. No todas las terapias biológicas funcionan en los pacientes con espondiloartritis.

En la actualidad algunas de las terapias biológicas aprobadas para el tratamiento de las espondiloartritis son las que bloquean el TNF (Factor de Necrosis Tumoral). Desde hace quince años están disponibles medicamentos biológicos que al bloquear esta molécula, consiguen controlar la inflamación y mejorar de una forma importante los síntomas y complicaciones que causa la enfermedad. Hay varios fármacos anti-TNF disponibles con un nivel de seguridad y grado de eficacia respecto al control de la inflamación, el dolor o la mejoría de la calidad de vida similar entre ellos. Recientemente ha sido comercializado, para el manejo de los pacientes con espondiloartritis, un fármaco biológico que bloquea la interleukina-17, una proteína inflamatoria.

La terapia biológica son fármacos con diferentes formas de administración. La mayoría se inyectan por vía subcutánea y son fáciles de administrar por el propio paciente, pero algunos hay que inyectarlos por vía intravenosa y en este caso es necesario que el paciente acuda a un centro sanitario, habitualmente en un “Hospital de día”. Usted y su reumatólogo serán los que deben decidir cuál de los fármacos biológicos disponibles puede ser el más indicado para usted.

Este tratamiento con fármacos biológicos debe mantenerse de forma prolongada, ya que generalmente cuando se suspende la enfermedad vuelve a reproducirse en la mayoría de los pacientes en pocas semanas. Lo que sí es posible es reducir o espaciar los intervalos de la dosis en pacientes que han permanecido muy bien controlados durante tiempo

Consulte con su médico si desarrolla síntomas de infección (fiebre, dolor de garganta, escalofríos, tos), estando bajo tratamiento con cualquier agente biológico. Precisamente por el mayor riesgo de presentar infecciones, estos fármacos no deben utilizarse en pacientes con infecciones graves y se deben suspender temporalmente en el caso de intervenciones quirúrgicas importantes. Otros posibles efectos adversos son: Inflamación en el lugar de la inyección, reacciones alérgicas tras la infusión intravenosa y dolor de cabeza. Generalmente se aconseja evitar el embarazo cuanto se está bajo tratamiento.



Tenga en cuenta que todos los pacientes con espondiloartritis no tienen las mismas opciones de tratamiento y que, por tanto, la mejor opción para una persona puede no ser la más adecuada para otra.

Antes de empezar a tomar cualquier medicamento biológico, su médico debe comprobar la ausencia de signos y síntomas de tuberculosis. También le aconsejará sobre las ventajas de algunas vacunaciones, que pueden ser útiles para prevenir algunas de estas infecciones. En general los beneficios que proporcionan las terapias biológicas superan a los potenciales efectos adversos y han supuesto un avance muy importante en el tratamiento de estas enfermedades.

¿Cuál es la evolución de los pacientes que tienen espondilitis?

Una de las principales características de las espondiloartritis es el dolor de ritmo inflamatorio, especialmente en la columna vertebral y articulaciones sacroilíacas, que con el tiempo puede llegar incluso hasta el cuello. Se desconoce por qué en unos pacientes la enfermedad no progresa y en otros la inflamación mantenida conduce, tras varios años, al desarrollo de una espondilitis anquilosante, apareciendo en las radiografías una fusión de las vértebras y una rigidez progresiva de la columna. El punto de unión de las costillas a la columna también puede soldarse, lo que reduce la expansión normal del pecho durante la respiración y la hace más difícil.

Es una enfermedad crónica que progresa produciendo brotes o ataques de inflamación de las articulaciones de la columna vertebral, o de otras articulaciones como los hombros, las caderas, las rodillas o los tobillos. Entre ataque y ataque, generalmente, el paciente se queda sin síntomas de dolor y mantiene una actividad cotidiana normal. Normalmente el paso del tiempo juega a favor del paciente, porque con la edad los brotes suelen distanciarse y ser cada vez más leves.

Hoy en día, la espondilitis anquilosante no constituye una enfermedad grave debido, principalmente, a que cada vez se diagnostica antes y a que se dispone de fármacos eficaces. Adelantar el inicio del tratamiento con medicamentos y rehabilitación, evita que la enfermedad progrese hasta llegar a que se suelden todas las vértebras o anquilosar la columna, lo que permite mantener la movilidad de los pacientes.

03
Vivir con espondilitis anquilosante

¿Qué debo tener en cuenta cuando acuda al centro de salud o si voy al hospital?

Durante el proceso de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de su enfermedad va a encontrar distintos profesionales sanitarios. Para mejorar la comunicación y la relación con ellos, pueden serle útiles las siguientes sugerencias:

- Lo habitual es que en primer lugar consulte con su médico de familia los síntomas que presente. En el caso de que su médico de familia sospeche la existencia de una espondiloartritis es muy probable que lo remita al especialista (reumatólogo), para su valoración y tratamiento.

- Antes de su cita médica con el especialista prepare brevemente lo que quiere decir o consultar. Es conveniente que, de antemano, prepare algunas respuestas a posibles preguntas que le van a realizar y que van a ser importantes para su diagnóstico y tratamiento, como: ¿Qué tipos de síntomas tiene? ¿Cuándo empezaron? ¿En qué momento del día se encuentra peor? ¿Hay alguna actividad o posiciones que hacen que sus síntomas mejoren o empeoren? ¿Alguien en su familia (padres, hijos, hermanos)

ha tenido artritis? ¿Qué medicamentos toma usted? ¿Ha probado ya algún tratamiento para el dolor lumbar? ¿Ha sido eficaz alguno de ellos?

- También es posible que desee que le acompañe un familiar o un amigo. A veces es difícil recordar todo o que se le olvide contestar algo referido a algunas de estas preguntas y así su acompañante puede completar la información que a usted se le haya pasado.

- No tenga reparo en preguntar por aquellas cuestiones que no le han quedado claras, o comente que le expliquen las cosas en un lenguaje sencillo y comprensible. También puede tomar notas o solicitar alguna información por escrito.

Lo más positivo es que pueda expresar sus necesidades y preferencias tanto con el diagnóstico como con las diferentes opciones de tratamiento.

¿Qué consejos sobre cuidados en la vida diaria debo seguir?

Es importante que las personas con espondilitis anquilosante se mantengan en las mejores condiciones de salud posible. La siguiente información puede ayudarle en aspectos que contribuirán a mejorar su calidad de vida.

Se puede vivir bien con espondilitis anquilosante. Cuando la persona logra controlar la enfermedad puede mejorar sus síntomas y su calidad de vida.

Mantenerse activo

Es esencial realizar una actividad física mantenida para conseguir las mejores condiciones de salud y existen numerosas razones para recomendar la práctica habitual del ejercicio físico. El hacer ejercicio con regularidad ayuda a prevenir las enfermedades del corazón y mejora la capacidad pulmonar con lo que aumenta la oxigenación de los tejidos. También fortalece el sistema osteomuscular (músculos, huesos, cartílagos ligamentos), mejorando la calidad de vida y el grado de independencia, al evitar los efectos menos recomendables de la vida sedentaria. Además, el ejercicio también contribuye a mejorar el sobrepeso y puede proporcionar un bienestar psicológico, que contrarresta el estrés y mejora el sueño y algunos estados de ánimo.

Para una actividad saludable, como norma general se recomienda:

- *No incluir un número excesivamente elevado de ejercicios sino seleccionarlos de forma que abarquen todas las zonas afectadas y que permitan cubrir los objetivos previstos en cada caso.*

- *En los pacientes que no estuvieran acostumbrados previamente a realizar ejercicio es preciso empezar de forma progresiva.*

- *En los brotes agudos de la enfermedad, especialmente con inflamación articular, será preciso disminuir la intensidad de la actividad e incluso interrumpirla temporalmente hasta conseguir controlarla.*

- *Es aconsejable, además, realizar varias veces al día respiraciones profundas, para aumentar la capacidad pulmonar, introduciendo la mayor cantidad de aire posible en los pulmones, expandiendo el tórax.*

- *Hacer de los ejercicios una costumbre cotidiana. Hay que realizarlos cuando se esté menos cansado y se tenga menos dolor. Si antes de empezar el ejercicio se nota dolor o rigidez se puede aplicar un baño o ducha caliente.*

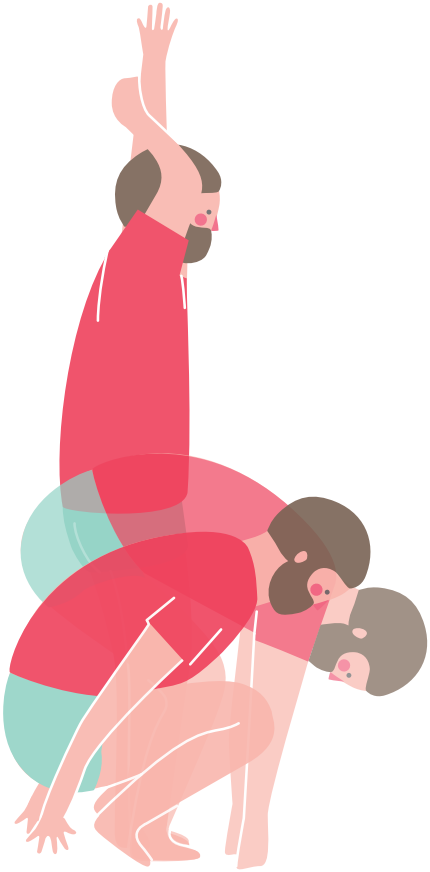
- *Es necesario mantener una hidratación adecuada en todo momento.*

- *Siempre hay que efectuar un calentamiento previo, de 5 a 15 minutos de duración, por ejemplo, caminando despacio o haciendo movimientos lentos con las extremidades.*

- *Al terminar la sesión se necesita también un periodo de enfriamiento, similar al calentamiento, para que la frecuencia cardiaca y respiratoria se normalicen.*

- *Los ejercicios no deben provocar un dolor que persista más de dos horas después de haber terminado la sesión. Si fuera así hay que disminuir un poco la intensidad o el número de repeticiones la vez siguiente.*

- *Cuando se hagan en grupo hay que evitar competir con otras personas. Cada cuál debe seguir su propio ritmo.*



¿Qué ejercicios debo hacer?

El tipo de ejercicio dependerá de la situación concreta de cada paciente y de la gravedad o fase de la enfermedad.

Fase inicial: *suele ser suficiente realizar un programa de entrenamiento aeróbico con las mismas características de los programas recomendables para la población general adulta.*

Fase intermedia: *además del ejercicio aeróbico, se recomiendan ejercicios específicos para la espondilitis, sobre todo ejercicios de fortalecimiento y, a veces, algunos estiramientos.*

Fase avanzada: *además del ejercicio aeróbico hay que añadir ejercicios de fortalecimiento de los grandes grupos musculares pero evitando los estiramientos, sobre todo si son forzados, ya que pueden ser contraproducentes.*

En el Anexo 2 se explican con más detalle en qué consiste cada tipo de ejercicio.

Adopte posiciones correctas al caminar y durante el sueño. En los pacientes con espondiloartritis, resulta esencial la práctica de ejercicio continuado. Tenga en cuenta que la actividad física puede darle una vida más larga y mejorar su salud. Quizás le resulte más fácil aprender ejercicios en grupo con otras personas, para posteriormente hacerlos en su domicilio de forma ordenada y con mayor comodidad.

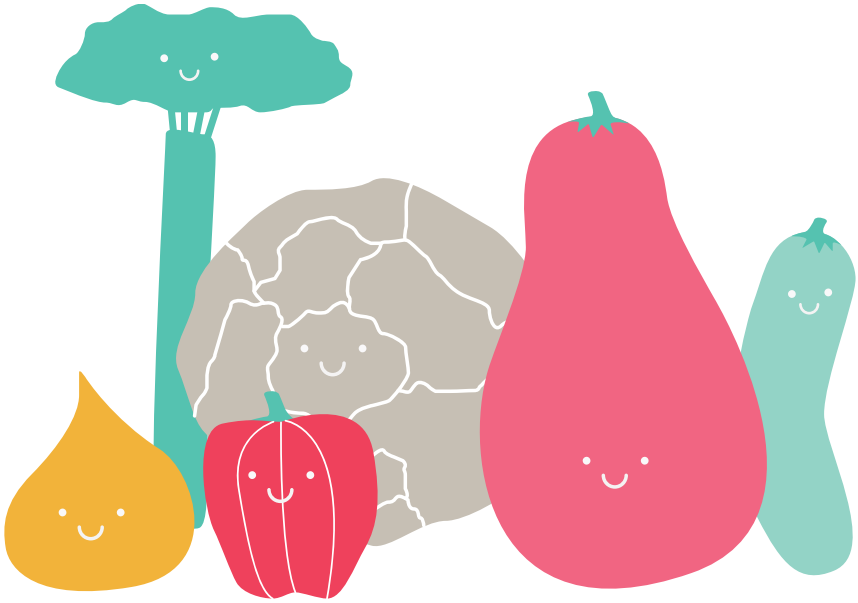
Alimentación: comida y dieta

La dieta y los suplementos con vitaminas u otros nutrientes influyen poco en controlar por sí solos la enfermedad y nunca deben sustituir al tratamiento farmacológico. Las recomendaciones en la alimentación para los pacientes con espondilitis son las mismas que para la población general: evitar la obesidad y hacer una dieta variada y equilibrada, controlando las dietas con excesivas calorías y evitando alimentos con alto contenido en colesterol (embutidos, mantequilla, quesos grasos, bollería,...), especialmente en pacientes que ya tienen elevado el colesterol o han presentado algún factor de riesgo cardiovascular.

A veces se encuentra información sobre algunas dietas en las que se suprimen alimentos que contienen, por ejemplo, almidón porque esto puede ser útil para disminuir o eliminar algunos microbios que crecen en el intestino y que podrían favorecer el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo no hay pruebas científicas suficientes que permitan confirmar su eficacia.

Es conveniente, también, mantener una higiene dental adecuada. Las personas que tienen inflamaciones de las encías y dientes (periodontitis) tienen más probabilidad de padecer otras enfermedades inflamatorias, entre las que se incluyen las espondiloartritis.

Vigile su peso. Lleve una alimentación equilibrada y saludable para conseguir mantener un peso óptimo.



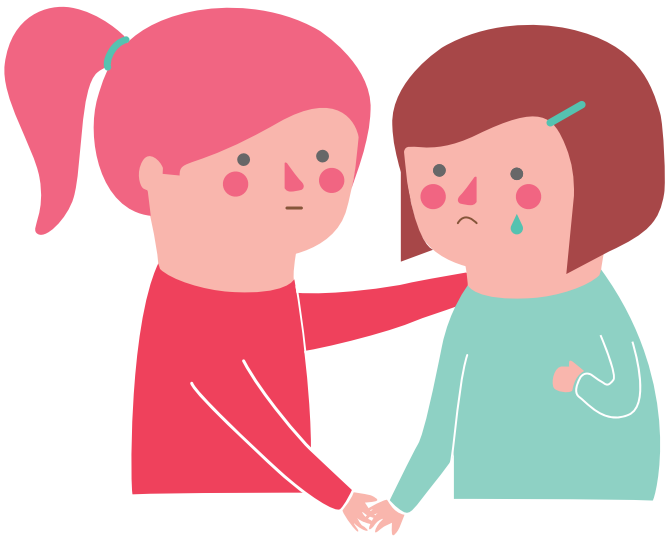
Entorno familiar y laboral

Las repercusiones físicas y emocionales son distintas en cada paciente y dependen en gran parte del apoyo que tenga en su entorno y de la habilidad de cada persona para afrontar la enfermedad e intentar adaptarse con estas limitaciones a su vida cotidiana. Sus amigos y familiares pueden ayudarle con apoyo emocional, comprendiendo y aceptando sus limitaciones y prestándole ayuda física. Puede ser también de ayuda tener alguien con quien hablar sobre los problemas que le ocasiona la enfermedad y le anime para vencerlos. A su vez, si cuenta con el apoyo de otras personas que tengan la misma enfermedad, también le puede ser más fácil enfrentar las dificultades que ésta presenta.

Es muy importante contar con un entorno laboral adecuado tanto en el aspecto físico y postural como en el de las relaciones laborales. Esto contribuirá a que pueda sentirse útil en su tra-

bajo y no esté constantemente agobiado por las exigencias laborales. Lo ideal es que si ya existen limitaciones físicas se puedan adaptar las condiciones del trabajo a estas circunstancias, bien reduciendo el número de horas o cambiando de puesto de trabajo. En general los trabajos menos recomendables son los que precisan de grandes esfuerzos físicos, torsiones, movimientos repetitivos o forzados de la columna. Las espondiloartritis y en especial la espondilitis anquilosante, se encuadran dentro de las enfermedades incapacitantes que ocasionan en quien la padece unas limitaciones susceptibles de valoración de una minusvalía o incapacidad, en función del grado de afectación y las limitaciones físicas que se produzcan en el enfermo.

No se aísle y salga con sus amigos y familiares. Busque el apoyo de sus seres queridos. También puede apuntarse a una asociación de pacientes. Compartir las dificultades con otros pacientes es de gran apoyo psicológico y es la mejor manera de estar informado.

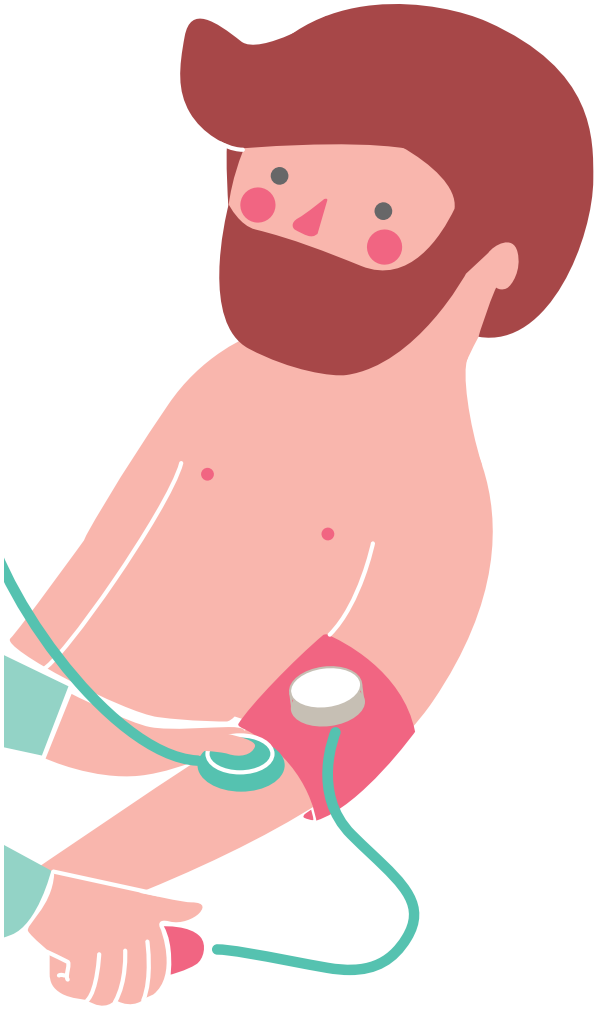


Estados de ánimo

Las enfermedades crónicas y potencialmente incapacitantes como son las espondiloartritis causan un importante impacto psicológico en quien las padece. Algo en lo que influye la actitud que cada persona tiene para afrontar la enfermedad y resolver sus problemas cotidianos, según su estilo de vida, el apoyo familiar y su entorno social. Es frecuente que las personas con espondilitis se sientan bajas de ánimo, sufran ataques de ansiedad, sensación de aislamiento social e incluso se depriman. La enfermedad puede afectar su capacidad para trabajar o para realizar ciertas actividades como hacer deporte o cuidar e incluso jugar con sus hijos. Si las limitaciones físicas llegan a controlar su vida diaria, también puede notar síntomas de debilidad o cansancio general (astenia), sentimientos de impotencia y desesperanza e incluso tristeza. Algo que favorece que los pacientes algunas veces "se dejen vencer por la enfermedad", cumpliendo mal los tratamientos, o realizando hábitos de vida no saludable (consumo de tabaco o bebidas alcohólicas), que aumentan las repercusiones negativas sobre su salud y el curso de su enfermedad. Si piensa que ha perdido la motivación o puede estar deprimiéndose coméntelo con su entorno familiar y con sus amigos. Hable también con su médico de cabecera, reumatólogo o enfermera para que le asesoren sobre las medidas que se pueden tomar.

Tenga en cuenta que para las personas con espondilitis el mantenimiento de su salud depende en gran medida de intentar mantenerse activo. Si consigue afrontar sus momentos bajos de ánimo mejorará su calidad de vida.

Controles clínicos



Recientemente se ha demostrado que los pacientes con espondiloartritis y sobre todo los que tienen una enfermedad mal controlada y con importante inflamación, tienen más riesgo de que se dañen sus vasos sanguíneos y una mayor predisposición a presentar complicaciones cardiovasculares (infartos cardiacos o cerebrales). Por este motivo es muy importante intentar que la espondiloartritis esté bien controlada, además de controlar también otros factores que predisponen a dañar los vasos como son:

- Obesidad central, es decir, un exceso de grasa en la zona abdominal.

- Diabetes o dificultad para digerir un tipo de azúcar denominado "glucosa" (intolerancia a la glucosa).

- Niveles elevados de triglicéridos y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL o "colesterol bueno") en la sangre.

- Presión arterial alta (hipertensión arterial).

Así que es muy importante tomarse periódicamente la tensión arterial y hacerse algún análisis de control. En caso de que en uno o más controles exista una alteración de alguno de estos factores es importante iniciar un tratamiento para normalizarlo.

Acuda a las revisiones. Realice los análisis y pruebas que se le indiquen. Aproveche para consultar a su médico las dudas que tenga sobre la enfermedad o su tratamiento.

Dejar de fumar

El consumo de tabaco es otro factor muy conocido que perjudica a la salud, pero en el caso de los pacientes con espondiloartritis recientemente se ha confirmado que el tabaco perjudica de una forma especial. Con el tabaco se incrementa de forma importante el riesgo de dañar las arterias del cuerpo (arteriosclerosis), lo que se suma al riesgo que ya aportaba la espondilitis.

Varios estudios han demostrado que el tabaco favorece que progrese la espondiloartritis. También se ha observado que los pacientes fumadores presentan más lesiones en sus radiografías de columna que los que no fuman, por este motivo es fundamental dejar de fumar. Haga una vida sana. Dejar de fumar mejorará su enfermedad y por tanto su calidad de vida, aunque sea algo que le resulte difícil de conseguir.

4. Más información y recursos adicionales

¿Dónde puedo aprender más sobre la artritis psoriásica?

Además de la información que le pueden ofrecer en su centro de salud u hospital, existen algunas asociaciones de pacientes con las que puede ponerse en contacto y donde encontrará más pacientes como usted y familias que pueden proporcionarle consejo y ayuda.

Del mismo modo hay páginas en internet que puede consultar y en los que puede encontrar información adicional sobre la espondilitis anquilosante.

Asociaciones de pacientes

Las asociaciones de pacientes son organizaciones sin ánimo de lucro constituidas por personas afectadas de una determinada enfermedad. Su misión fundamental es apoyar y mantener informados a los enfermos y negociar con las instituciones sanitarias para conseguir más recursos para la investigación y el tratamiento. También ayudan a que los afectados compartan sus experiencias y aprendan a conocer y a cuidar su enfermedad, lo que supone un apoyo psicológico muy importante. Finalmente, contribuyen a divulgar los conocimientos científicos,

en este caso sobre la espondilitis, entre la sociedad, lo que constituye el primer paso hacia la plena integración de los afectados.

- LIRE. Liga Reumatológica Española: http://www.lire.es/

- CEADE. Coordinadora Española de Asociaciones de Espondilitis: http://www.espondilitis.es/

- Conartritis. Coordinadora Nacional de Artritis: http://www.conartritis.org/

Recursos de internet

http://www.ser.es/pacientes/enfermedades-reumaticas/espondilitis/

http://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/10.pdf

http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Spondyloarthitis%20Spanish.pdf

Términos médicos

- Ciática: dolor, debilidad, entumecimiento u hormigueo en la pierna, causada por lesión o presión sobre el nervio ciático.

- Dactilitis: inflamación o tumefacción de un dedo de la mano o del pie. La dactilitis puede ser aguda, cuando la inflamación es dolorosa, o crónica, cuando la tumefacción del dedo no se acompaña de molestias. Comúnmente se llama "dedo salchicha".

• Efectos secundarios: los tratamientos farmacológicos a veces conllevan efectos desagradables o reacciones no deseadas para el enfermo, que se conocen como efectos secundarios. Pueden depender del tratamiento recibido, de las dosis administradas, del estado general del paciente o de otros factores relacionados.

• Entesitis: es un proceso inflamatorio de la entesis, que es el punto donde el tendón y los ligamentos se insertan en el hueso. Los síntomas más frecuentes son dolor, inflamación y enrojecimiento en el punto doloroso.

• Predisposición genética: es la probabilidad de padecer una enfermedad en particular. Genético no es sinónimo de hereditario, ya que solo los genes de espermatozoides y óvulos participan de la herencia.

• Pronóstico: resultado que se espera respecto al futuro desarrollo de la salud de una persona, basándose en análisis y en consideraciones de juicio clínico.

• Proteína C reactiva (PCR): proteína producida por el hígado que aumenta sus niveles cuando hay una inflamación en todo el cuerpo.

• Radiografía: Un rayo X es un tipo de haz de energía que puede atravesar el cuerpo y plasmarse en una película que muestra una imagen de áreas del interior del cuerpo.

• Resonancia magnética (RMN): técnica diagnóstica con la que se pueden obtener imágenes detalladas, de forma no invasiva y sin emitir radiación ionizante, de áreas internas del cuerpo,

para obtener información sobre su estructura y composición.

- Sacroilitis: inflamación de la articulación sacroiliaca.

- Tomografía axial computarizada (TAC): técnica diagnóstica conocida también como escáner o TC (tomografía computarizada), que mediante el uso de rayos X, permite obtener imágenes detalladas o exploraciones del interior del cuerpo.

- Uveitis: inflamación de la capa del ojo que se encarga de llevar el aporte sanguíneo a todo el globo ocular.

- Velocidad de sedimentación globular (VSG): mide la velocidad con la que sedimentan o descienden los glóbulos rojos o eritrocitos de la sangre, en una muestra de plasma sanguíneo y en un periodo determinado de tiempo.

Anexo 1. Información avanzada sobre las espondiloartritis.

En la actualidad las espondiloartritis se clasifican según la localización de las articulaciones que se inflaman en dos grupos:

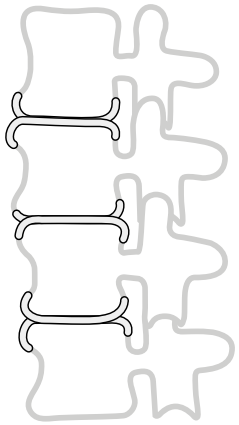
a) Espondiloartritis de predominio axial: donde quedarían englobadas la **espondilitis anquilosante**, que es además la enfermedad prototipo, y otra forma que en la actualidad se denomina **espondiloartritis axial no radiográfica**.

b) Espondiloartritis de predominio periférico: donde predominan la inflamación de las articulaciones de las extremidades. Se incluiría la **artritis psoriásica**, que es la enfermedad más frecuente de este grupo, la **artritis reactiva** y la **artritis asociada a una enfermedad inflamatoria intestinal**.

¿Cuál es la diferencia entre tener una espondilitis anquilosante o una espondiloartritis axial no radiográfica?

• Son dos espondiloartritis de predominio axial. La **espondiloartritis axial no radiográfica** correspondería, en la mayoría de los pacientes, con una fase inicial de la enfermedad. Con el paso de los años al aparecer las lesiones radio-

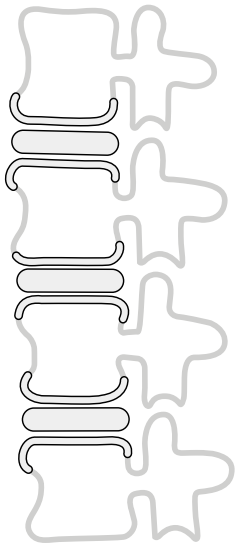
Espondilitis anquilosante



gráficas se derivaría en espondilitis anquilosante, que corresponde a una fase más avanzada de la enfermedad. Sin embargo, no todos los pacientes, con el paso del tiempo y aunque pasen bastantes años, desarrollarán lesiones en las radiografías características de una espondilitis anquilosante. Es lógico pensar que cuanto antes se detecte la enfermedad y se inicie un tratamiento en fases muy iniciales, para suprimir la inflamación, se pueda parar la progresión y frenar el desarrollo de este daño en el esqueleto, aunque esta hipótesis está aún pendiente de confirmar.

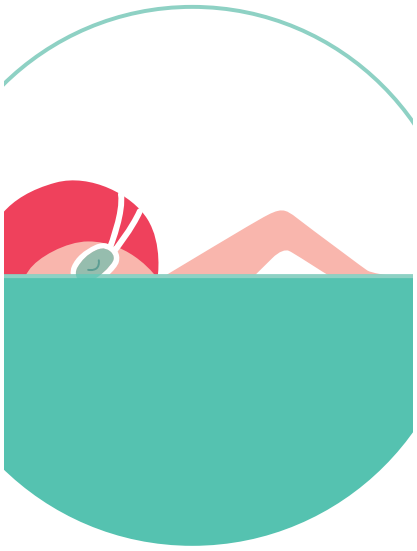
• En la **espondilitis anquilosante** la enfermedad ya está establecida, y al realizar una radiografía se pueden observar, especialmente en las articulaciones sacroiliacas, las lesiones características, siendo frecuente que ya exista una limitación de la movilidad de la columna, al encontrase más rígida. Predomina en los varones.

Espondiloartritis axial no radiográfica



• En la **espondiloartritis axial no radiográfica** al no haber daño radiográfico no suele haber una limitación importante de la movilidad de la columna. Sin embargo, el dolor y la pérdida de calidad de vida percibida es muy similar a la de los pacientes que ya han desarrollado una espondilitis anquilosante. La frecuencia de varones y mujeres es similar y los pacientes suelen ser más jóvenes que en los que ya se ha diagnosticado una espondilitis anquilosante.

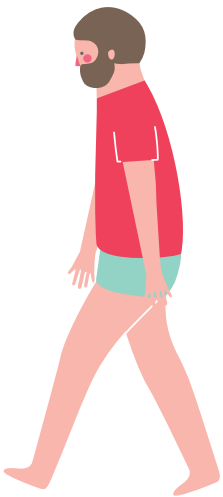
Anexo 2. Orientación sobre los tipos de ejercicios que pueden realizar los pacientes con espondilitis.



Los ejercicios aeróbicos:

- Lo más recomendable es una actividad que permita la extensión de la espalda y que mantenga la movilidad en hombros y caderas para favorecer una buena postura.

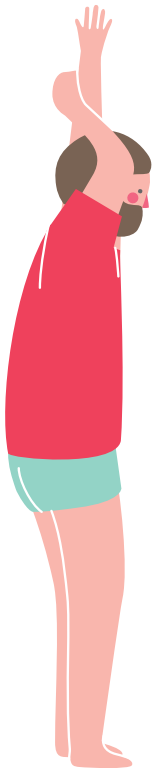
- Ejercicios como caminar, pedalear en bicicleta estática, nadar y los ejercicios dentro del agua, van dirigidos a mejorar la forma física general.



- Deben realizarse, durante al menos 30 minutos, todos o la mayor parte de los días de la semana y con una intensidad moderada. Es decir, de modo que resulte posible hablar cómodamente, sin sentir fatiga, mientras se practica el ejercicio.

- Al caminar deben darse pasos largos para extender bien las caderas.

- El calzado será de suela flexible, antideslizante y con capacidad para amortiguar el impacto al caminar.



• No son recomendables, sobre todo en las fases avanzadas de la enfermedad, los deportes de contacto físico de alto impacto o violentos con riesgo de caídas.

Los ejercicios de fortalecimiento progresivo:

• Son importantes para mantener la flexibilidad y la funcionalidad de la columna.

• Deben dirigirse sobre todo a los músculos que extienden la espalda así como a los abdominales, glúteos y cuádriceps.

• Hay que respirar correctamente al realizar el ejercicio, tomando aire antes de empezar y exhalándolo mientras se ejecuta, y descansar suficientemente entre las series (un par de minutos), para evitar la fatiga.

Los ejercicios de estiramiento:

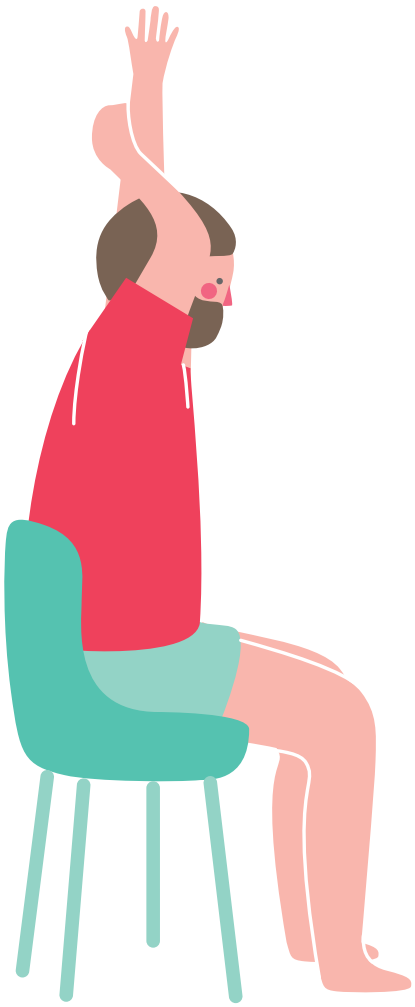
• Son beneficiosos, en los pacientes que los necesitan, para mantener o mejorar la movilidad articular cuando está limitada.

• Deben hacerse tres repeticiones de cada ejercicio manteniendo la posición alcanzada unos 30 segundos.

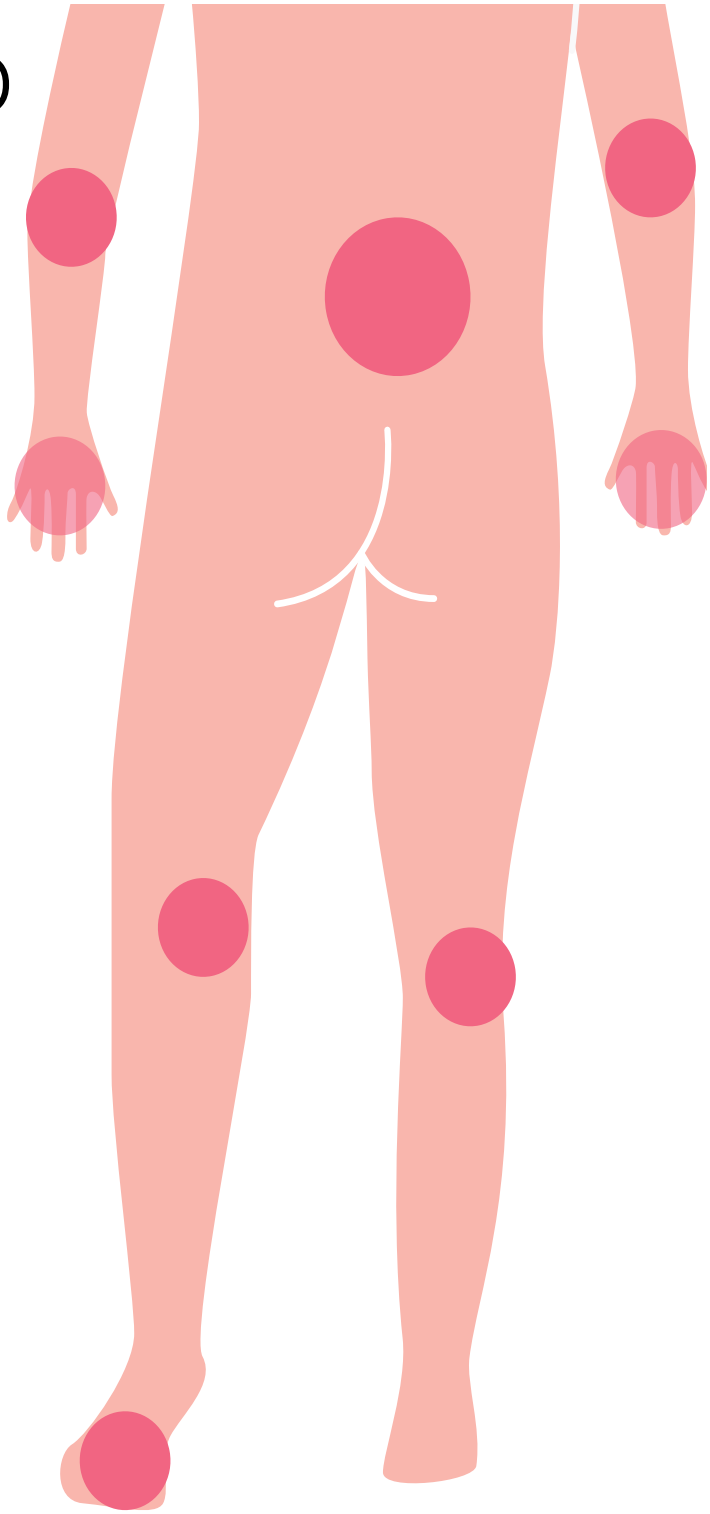
En aquellos pacientes con espondilitis anquilosante, en los que existe una mayor rigidez y limitación de la movilidad de la columna, la rehabilitación con ejercicios físicos orientados a fortalecer la espalda, evitar la rigidez y mejorar la pérdida de movilidad, constituye un pilar muy importante de tratamiento junto con las terapias farmacológicas. Los ejercicios se pueden

hacer en grupo (salas de rehabilitación, fisioterapia, gimnasios, piscinas, etc.) o en su propio domicilio.

En las personas más discapacitadas, también es conveniente movilizar todas las articulaciones al menos una o dos veces al día, con movimientos suaves. El paciente puede sentarse en una silla, moviendo en círculo o hacia atrás y delante los brazos, piernas y cuello, para mantener flexibles las articulaciones y evitar la atrofia muscular.



Aprendiendo a convivir con la Artritis Psoriásica



Información para el paciente.

Versión Web

Preguntas y respuestas para los pacientes, familiares y cuidadores sobre artritis psoriásica

Sociedad Española de Reumatología

Esta información ha sido realizada por el Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Está disponible en formato electrónico en la página Web de la Sociedad Española de Reumatología (SER): www.ser.es. En esta página puede consultarse, además, la versión completa de la Guía.

Coordinación clínica
Dr. Luis Francisco Linares Ferrando
Coordinación desde la UI
Petra Díaz del Campo Fontecha
Agradecimientos
Al Dr. Federico Díaz González, Irene Escribano Logroño y Santos Yuste Zazo por la revisión de esta información.

Edición: Enero 2016
Ilustraciones: Lidia Lobato Álvarez
Maquetación: Álvaro Lobo Machín
Edita: Unidad de Investigación (UI).
Sociedad Española de Reumatología
Marqués del Duero, 5, 1ª planta. 28001, Madrid. España

00
Índice

01 Presentación

02 Diagnóstico de la enfermedad

¿Qué es la artritis psoriásica?
¿Cómo se manifiesta? y ¿Cuáles son los síntomas?
¿Cuáles son las causas que la producen?
¿Cómo se diagnostica?

03 Tratamiento y seguimiento de la artritis psoriásica

¿Cuáles son las opciones de tratamiento?
¿Cuál es la evolución de los pacientes que tienen artritis psoriásica?

04 Vivir con artritis psoriásica

¿Qué debo tener en cuenta cuando acuda al centro de salud o si voy al hospital?
¿Qué consejos para manejar la enfermedad en la vida diaria debo seguir?
Aprenda a conocer muy bien su enfermedad
Cuidado de la piel
Reposo
Ejercicio
Estados de ánimo
Entorno familiar y laboral
Mantenerse en el peso ideal
Controles clínicos
Dejar de fumar

05 Más información y recursos adicionales

¿Dónde puedo aprender más sobre la artritis psoriásica?

01
Presentación

Esta información está orientada a personas que tienen artritis psoriásica. También a sus familiares y cuidadores. Le podrá ayudar a conocer más esta enfermedad, para que pueda cuidarse mejor y aumentar así su calidad de vida. Puede que tenga que leerla varias veces o utilizar las diferentes secciones dependiendo de cuándo necesite la información. El documento recoge información sobre la enfermedad, el diagnóstico y el tratamiento; además incluye consejos sobre cómo puede manejar la enfermedad en su día a día y otros recursos de utilidad como los contactos de asociaciones de pacientes o recursos de Internet. Debe tener en cuenta que toda la información recogida aquí no sustituye la opinión ni los consejos de su médico o de otros profesionales como enfermeras. Se trata, más bien, de un documento que le ayudará a complementar la información ofrecida por el equipo sanitario que le atiende.

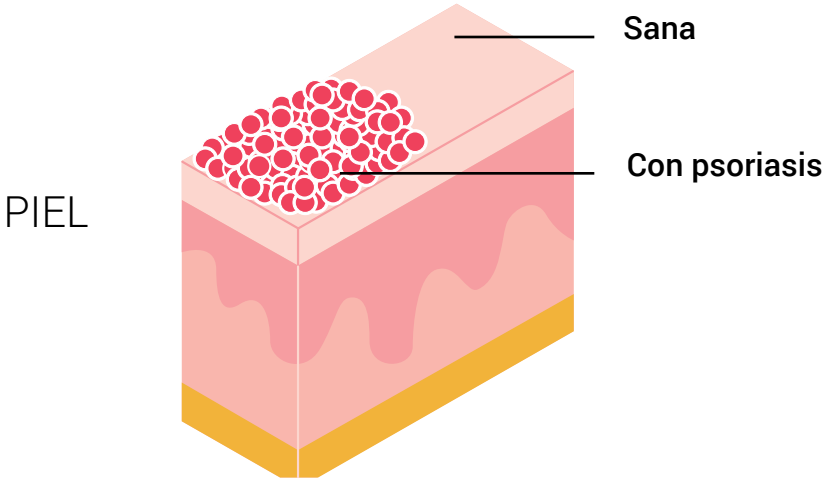
Este documento ha sido realizado por la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Forma parte de la Guía de Práctica Clínica para Tratamiento de la espondiloartritis axial y la artritis psoriásica, elaborada también por la SER. Las recomendaciones que en él se recogen se han elaborado basándose en la literatura científica existente y en el consenso y experiencia del grupo de profesionales expertos en el tema (reumatología, dermatología, enfermería

especializada, rehabilitación y oftalmología) que han elaborado dicha Guía. También se han tenido en cuenta otros materiales informativos sobre artritis psoriásica elaborados por sociedades científicas y organismos oficiales en España y en otros países. Además se ha utilizado la información derivada de un estudio de necesidades y preferencias de los pacientes con artritis psoriásica que ha elaborado la propia Unidad de Investigación.

02
Diagnóstico

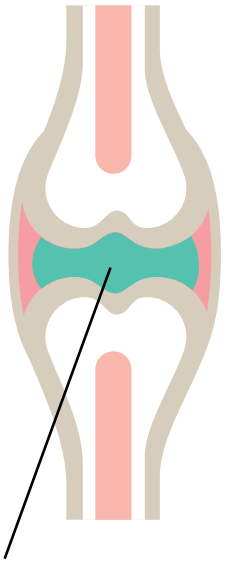
¿Qué es la artritis psoriásica?

La artritis psoriásica es una enfermedad crónica, no contagiosa, que se caracteriza por una forma de inflamación de la piel (psoriasis) y de las articulaciones (artritis inflamatoria). La psoriasis es una enfermedad común de la piel que afecta, aproximadamente, a un millón de personas en España (un 2% de la población), un tercio de las cuales tendrán los primeros síntomas de la enfermedad antes de los 16 años. Las lesiones de la piel pueden tener diferentes aspectos y tamaños, lo más frecuente es la presencia de placas rojas con escamas que se suelen localizar cercanas a los codos, rodillas, el cuero cabelludo, las orejas, el ombligo, y alrededor de las áreas genitales o el ano.



Entre 10 y 30 pacientes de cada cien con psoriasis en la piel van a presentar también una inflamación en sus tendones o articulaciones. A estos pacientes que tienen artritis inflamatoria junto con psoriasis se les diagnostica de artritis psoriásica. La artritis psoriásica comienza, generalmente, entre los cuarenta y cincuenta años y es igual de frecuente entre mujeres y varones. La enfermedad de la piel (psoriasis) y la enfermedad de las articulaciones (artritis) suelen aparecen por separado. Lo más frecuente es que la enfermedad de la piel aparezca en la gran mayoría de pacientes antes que los síntomas articulares. Es menos frecuente que pase lo contrario y la artritis aparezca antes de que lo hagan las lesiones en la piel o en las uñas.

Articulación sana



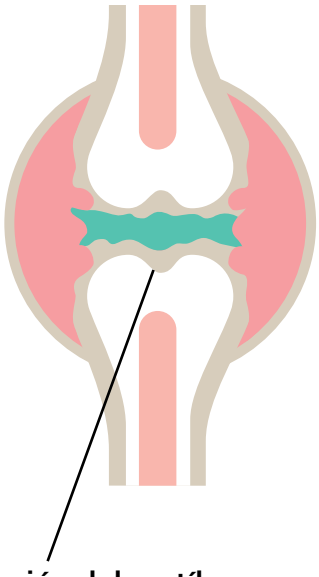
Cartílago

¿Cómo se manifiesta? y ¿Cuáles son los síntomas?

Una de las características de la artritis psoriásica es la gran variedad de síntomas y manifestaciones con las que se puede presentar. Cuando se inician los síntomas es fácil confundirla con otras enfermedades articulares, sobre todo si no han aparecido las lesiones cutáneas. La artritis psoriásica se puede presentar de las siguientes formas:

Dolor e inflamación en una o más articulaciones. La artritis es la forma de presentación más frecuente y se caracteriza por la inflamación de una o más articulaciones. Es típico que se localice en los dedos de las manos, especialmente en la articulación cercana a la uña (interfalángica distal). A veces solo se localiza aquí. Otras veces afecta a unas pocas articulaciones, especialmente rodillas, pies y muñecas; y en algunos pacientes se

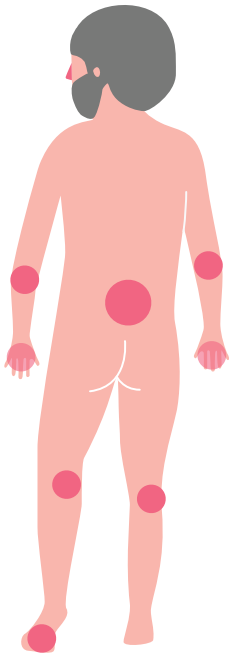
Lesión articular



Destrucción del cartílago

extiende afectando a muchas articulaciones (poliartritis). Esta inflamación suele aparecer de forma lenta, con dolor y con hinchazón progresiva de la articulación, lo que dificulta sus movimientos. En ocasiones se tiene la sensación de que ha sido consecuencia de algún golpe inadvertido, pero pasan los días y el dolor y el resto de síntomas permanecen.

Hinchazón de los dedos de manos y/o pies que les da apariencia de salchicha. En muchos pacientes es característico que se produzca una inflamación muy intensa de uno o varios dedos de los pies o de las manos, como si se hubiera dado un golpe muy fuerte. Es lo que se denomina "dedo en salchicha" o dactilitis. Esta inflamación es tan aparatosa porque además de la artritis se produce también inflamación de los tendones y ligamentos vecinos a esta articulación.



Dolores difusos por todo el cuerpo. El dolor y los principales síntomas, en lugar de en la propia articulación, se manifiestan en los tendones o en las entesis, que son las zonas del tendón que se fijan al hueso. Los tendones y entesis son muy numerosos y están distribuidos cercanos a las articulaciones de todo el cuerpo, aunque los sitios más típicos que causan dolor son los tendones en la cara anterior de la rodilla, en el talón y tendón de Aquiles, en los codos o las muñecas.

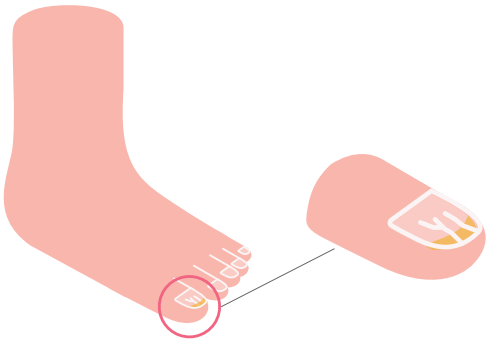
Dolor de espalda baja o glúteos. Aunque en la mayoría de los pacientes los síntomas predominan en las articulaciones de las extremidades (artritis periférica), en otros pacientes la localización del dolor y de la inflamación destaca en la columna vertebral, las articulaciones entre el esternón y el inicio de las costillas o en unas articu-

laciones denominadas sacroilíacas que se sitúan en la parte superior de las nalgas. Cuando en estos pacientes con psoriasis cutánea los dolores y lesiones predominan en la columna vertebral se habla de espondiloartritis asociada a psoriasis.

La artritis psoriásica es una enfermedad reumática sistémica, lo que significa que también puede causar inflamación en otros tejidos del cuerpo lejos de las articulaciones y de la piel, por ejemplo en los ojos, el corazón, los pulmones y los riñones.

Otros síntomas que pueden encontrarse son:

Manchas secas y escamosas de color plateado o gris que se pelan de la piel, y que pueden aparecer en el cuero cabelludo, en los codos, en las rodillas y/o en el extremo inferior de la espina dorsal.



Lesiones en las uñas de los dedos de las manos y/o de los pies, con aparición de pequeños hoyitos en su superficie, aparición de manchas o desprendimiento de las uñas.

El curso de la artritis psoriásica es variable. La mayoría de las personas son capaces de llevar una vida normal. Sin embargo, algunas tienen dolor crónico de las articulaciones y no pueden utilizar las articulaciones afectadas por la artritis. La presencia constante de calor e hinchazón en la membrana que recubre la articulación, llamada sinovial, puede producir daño y deformidad en dicha articulación.

¿Cuáles son las causas que la producen?

Las causas que producen la artritis psoriásica no se conocen con exactitud. Sí se sabe que hasta un 30 o 40% de los pacientes con artritis psoriásica tienen algún familiar con psoriasis o con artritis, lo que sugiere que la herencia desempeña un papel importante. También se conoce que hay un funcionamiento incorrecto del sistema inmunológico del cuerpo, que ataca erróneamente al recubrimiento de las articulaciones (sinovial), ocasionando dolor e inflamación. Además de esta predisposición genética, existen algunos factores ambientales como infecciones por ciertas bacterias, traumatismos, enfermedades endocrinas o algunas medicinas que son capaces de activar la enfermedad. También es conocido que el estrés físico y emocional puede desencadenar brotes de psoriasis.

¿Cómo se diagnostica?

Para saber si tiene artritis psoriásica, su médico le interrogará sobre sus síntomas y realizará un reconocimiento físico para buscar articulaciones y

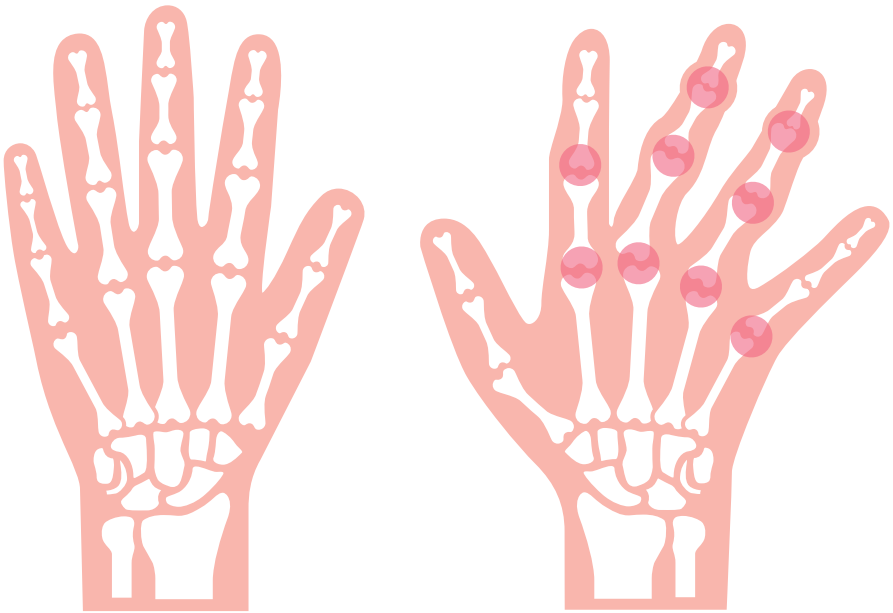
tendones que puedan estar inflamados, con dolor o limitación al movilizarlas, en especial en algunas localizaciones que son más típicas como las articulaciones de los dedos de manos y de pies. También investigará si existen lesiones típicas de la psoriasis en la piel y en las uñas.

Es muy probable que también solicite alguna de las siguientes pruebas:

Pruebas de imagen: especialmente radiografías para buscar daño en las articulaciones y huesos. En ocasiones, si se precisa estudiar las articulaciones con más detalle, se utilizan otras pruebas como la resonancia magnética (RM), la tomografía axial computarizada (TAC) o la ecografía.

Análisis de sangre: son muy útiles al inicio de la enfermedad para descartar otros tipos de artritis que tienen signos y síntomas similares, incluyendo la gota, la artrosis y la artritis reumatoide. También pueden revelar altos niveles de inflamación y en ocasiones una anemia causada por esta inflamación. Otras veces, aunque la enfermedad ya esté diagnosticada y se haya empezado un tratamiento, su médico solicitara análisis de forma periódica para comprobar que los tratamientos no están causando efectos secundarios.

En algunos pacientes en los que las lesiones cutáneas no están claras, se necesita una biopsia de piel para confirmar la psoriasis. También en ocasiones será necesario realizar pruebas tras extraer el líquido de las articulaciones inflamadas, para descartar otras enfermedades como la gota o la artritis infecciosa.



Huesos sanos

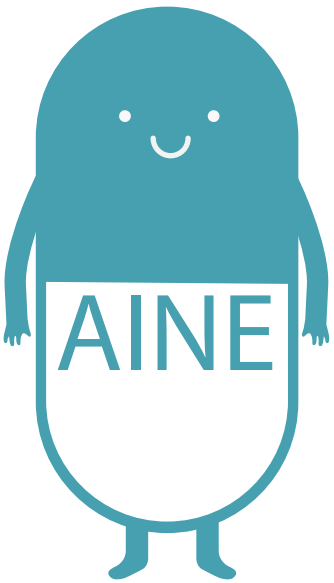
Huesos con artritis psoriásica

03
Tratamiento y seguimiento de la artritis psoriásica

La meta del tratamiento en la artritis psoriásica es reducir el dolor articular y la inflamación, controlar las psoriasis de la piel y retrasar o prevenir el daño en las articulaciones. El tratamiento varía en cada paciente dependiendo de la intensidad y extensión de las articulaciones inflamadas y también de la gravedad de las lesiones cutáneas o de la aparición de otras manifestaciones causadas por la enfermedad.

¿Cuáles son las opciones de tratamiento?

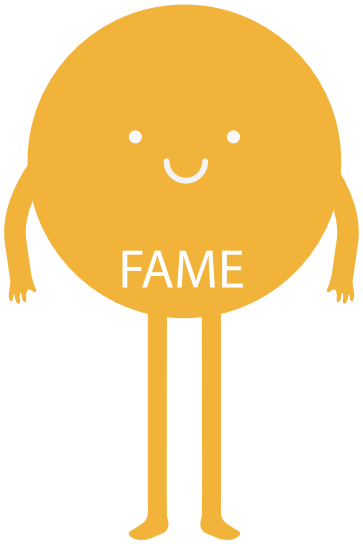
Los antiinflamatorios no esteroides (AINE): son un grupo numeroso de fármacos entre los que se encuentran el ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco o etoricoxib, que no producen habituación (es decir, el paciente no se "acostumbra" a ellos), ni adicción, por lo que pueden tomarse en periodos prolongados de tiempo. Sin embargo, las personas con antecedentes de úlcera de estómago o de duodeno, con tensión arterial mal controlada, con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho o con problemas de riñón, deberán tener más precaución con su uso.



Con frecuencia se confunden los fármacos analgésicos con los AINE. Los analgésicos, al carecer de una acción directa sobre la inflamación, no son tan efectivos para mejorar el dolor y la rigidez que ocasiona la enfermedad. Sin embargo en pacientes que no pueden tomar antiinflamatorios o en aquellos que aunque los toman, el dolor no se controla de forma adecuada, pueden asociarse algún analgésico. Entre los analgésicos más utilizados se encuentran el paracetamol, el metamizol o el tramadol.

Los corticosteroides: poseen una acción muy potente contra la inflamación. Se pueden administrar por vía oral o por vía intrarticular (mediante una inyección dentro de la articulación). Pueden ser útiles en algún momento de la enfermedad, aunque se deben utilizar a la menor dosis y durante el menor tiempo posible, ya que si se emplean durante mucho tiempo son frecuentes los efectos adversos. Estos efectos incluyen el adelgazamiento de la piel, facilidad de moretones, infecciones, diabetes, osteoporosis y, rara vez, la muerte del hueso (necrosis) de las caderas y las rodillas. Pueden además causar una reagudización de la psoriasis de la piel cuando se retiran.

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) y los corticoides son fármacos muy útiles para reducir el dolor y la inflamación de las articulaciones. Sin embargo no frenan el curso de la enfermedad.



Los fármacos modificadores de enfermedad (FAME): en los pacientes con enfermedad activa (sobre todo los que tienen muchas articulaciones hinchadas, aquellos en los que se observa un daño articular progresivo en las radiografías, o alteraciones en los análisis como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) elevadas, o existen complicaciones importantes de la enfermedad), están indicados un grupo de fármacos que se denominan fármacos modificadores de la enfermedad. Entre ellos se encuentran: el metotrexato, la leflunomida, la sulfasalazina, o la ciclosporina. Estos fármacos sí han demostrado ser capaces de reducir y a veces suprimir completamente la actividad inflamatoria de la enfermedad, mejorando los síntomas articulares y los cutáneos.

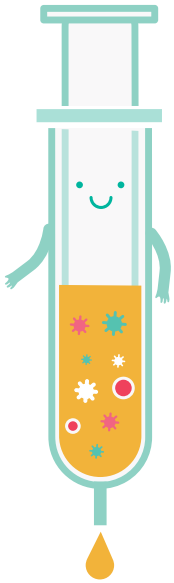
El más utilizado es el metotrexato, medicamento que se utilizó hace años en el tratamiento del cáncer, pero que cuando se usa para el tratamiento de la artritis se hace en dosis muy pequeñas lo que reduce muchísimo sus efectos secundarios y se tolera muy bien. Su efecto suele iniciarse pasadas varias semanas de iniciar el tratamiento y se incrementa de forma paulatina hasta conseguir el control de la enfermedad.

Aunque son fármacos seguros es necesario realizar análisis de control de forma periódica para vigilar la función del hígado. Tomar ácido fólico

puede reducir algunos de los efectos secundarios. Metotrexato y leflunomida están contraindicados en mujeres embarazadas porque pueden causar daños al feto o producir abortos; para evitar esta complicación las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, deben utilizar un método anticonceptivo eficaz. Tampoco se debe beber alcohol si está tomando metotrexato.

Recientemente se ha comercializado un nuevo fármaco que se administra por vía oral y que se ha mostrado eficaz en la afectación de la piel y de las articulaciones de los pacientes con artritis psoriásica. Este medicamento se denomina apremilast y suele ser bien tolerado, excepto por un tendencia a producir efectos intestinales leves como diarreas.

Las Terapias Biológicas: son un grupo de sustancias que evitan que el sistema inmunológico cause inflamación. El grupo principal está compuesto por medicamentos que bloquean una proteína importante en la inflamación, llamada factor de necrosis tumoral (TNF). Entre estos tratamientos se encuentran: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab. Son muy efectivos tanto para mejorar las manifestaciones articulares como para las cutáneas.



Son fármacos con diferentes formas de administración. La mayoría se inyectan por vía subcutánea y son fáciles de administrar por el propio paciente, pero alguno hay que inyectarlo por vía intravenosa y en este caso es necesario administrarlo en un centro sanitario, habitualmente en un “Hospital de día”. Su reumatólogo será

el que le aconseje cuál de ellos puede ser el más indicado para usted.

Este tratamiento debe mantenerse de forma prolongada, ya que generalmente cuando se suspende la enfermedad vuelve a reproducirse en la mayoría de pacientes en pocas semanas. Sin embargo, lo que sí es posible es reducir o espaciar los intervalos de la dosis en pacientes que han permanecido muy bien controlados durante tiempo.

Consulte con su médico si desarrolla síntomas de infección (fiebre, dolor de garganta, escalofríos, tos), estando bajo tratamiento con cualquier agente biológico. Precisamente por el mayor riesgo de presentar infecciones, estos fármacos no deben utilizarse en pacientes con infecciones graves y se deben suspender temporalmente en el caso de intervenciones quirúrgicas importantes. Otros posibles efectos adversos son: Inflamación en el lugar de la inyección, reacciones alérgicas tras la infusión intravenosa y dolor de cabeza. Generalmente se aconseja evitar el embarazo cuanto se está bajo tratamiento.

También debe hacerse la prueba de la tuberculosis antes de empezar a tomar este tipo de medicamentos y no recibir ninguna vacuna con virus atenuado (vivo) durante el curso del tratamiento. Es probable que su doctor le aconseje sobre las ventajas de algunas vacunaciones (neumococo, hepatitis) que pueden ser útiles para prevenir algunas de estas infecciones. En general los beneficios que proporcionan las terapias biológicas superan a los potenciales efectos adversos y han supuesto un avance muy importante en el tratamiento de estas enfermedades.

Un medicamento llamado ustekinumab se puede utililizar también en pacientes con artritis psoriásica. Este medicamento bloquea unas proteínas denominadas interleucinas (IL) que también participan en la inflamación, pero a través de otro mecanismo distinto al TNF. Es efectivo en el tratamiento de las lesiones cutáneas de la psoriasis y en la artritis. Este medicamento aumenta el riesgo de infecciones.

Recientemente ha sido comercializado un nuevo medicamento biológico denominado secukinumab que se administra por vía subcutánea y bloquea los efectos de otra IL que participa en la respuesta inflamatoria, la IL-17. Este medicamento se ha mostrado eficaz en los pacientes con artritis psoriásica mejorando los síntomas cutáneos y articulares. Al igual que el resto de biológicos, el secukinumab aumenta el riesgo de infecciones.

La mayoría de las personas con artritis psoriásica tal vez nunca requieran de cirugía para reparar o reemplazar sus articulaciones. Su doctor puede recomendarle cirugía, en el caso de que alguna articulación, especialmente la cadera o rodilla, estén muy dañadas por la enfermedad y sea necesario reemplazarla por una prótesis artificial. Con la cirugía mejora el dolor y la movilidad articular.

FÁRMACOS BIOLÓGICOS
Principio activo
Adalimumab
Certolizumab pegol
Etanercept
Golimumab
Infliximab
Secukinumab
Ustekinumab

Tenga en cuenta que todos los pacientes con artritis psoriásica no tienen las mismas opciones de tratamiento y que, por tanto, la mejor opción para una persona puede no ser la más adecuada para otra.

¿Cuál es la evolución de los pacientes que tienen artritis psoriásica?

En la mayoría de los pacientes la enfermedad afecta sólo a unas pocas articulaciones. En estos casos hay pacientes en los que la artritis psoriásica produce deformidad articular grave y la destrucción afecta por lo general a las pequeñas articulaciones de las manos y los pies (artritis mutilante). En otros pacientes la inflamación puede ir dañando de forma progresiva a muchas articulaciones (poliartritis) por lo que si no se frena este daño con un tratamiento adecuado, se producirá una pérdida de la movilidad en las articulaciones afectadas. Hay también otro grupo de pacientes en los que la artritis se extiende inflamando la columna.

Por este motivo es muy importante iniciar un tratamiento intensivo lo antes posible, que además debe ser continuado, para evitar que se produzcan rebrotes de la enfermedad que sigan dañando las articulaciones. Este tratamiento se irá modificando en función del grado de inflamación valorado por su reumatólogo según sus síntomas, el número e intensidad de articulaciones inflamadas cuando lo explore y los datos recogidos en las pruebas que le solicite.

04
Vivir con Artritis Psoriásica

¿Qué debo tener en cuenta cuando acuda al centro de salud o si voy al hospital?

Durante el proceso de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de su enfermedad va a encontrar distintos profesionales sanitarios. Para mejorar la comunicación y la relación con ellos, pueden serle útiles las siguientes sugerencias:

- Lo habitual es que en primer lugar consulte con su médico de familia los síntomas que presente. En el caso de que ya presente lesiones de psoriasis en la piel, debe advertírselo también a él. En caso de que su médico de familia sospeche la existencia de una artritis es muy probable que lo remita al especialista (reumatólogo), para su valoración y tratamiento.

- Las personas con psoriasis son ligeramente más propensas a desarrollar presión arterial alta, tener elevadas las cifras de colesterol, obesidad o diabetes. Mantener un peso saludable y tratar la presión arterial alta y el colesterol también son aspectos importantes del tratamiento y que generalmente controla de forma adecuada su médico de familia.

• Antes de su cita médica con el especialista prepare brevemente lo que quiere decir o consultar. En su primera visita al reumatólogo es conveniente que, de antemano, prepare algunas respuestas a posibles preguntas que le van a realizar y que van a ser importantes para su diagnóstico y tratamiento, como: ¿Qué tipos de síntomas tiene? ¿Cuándo empezaron? ¿Qué articulaciones se nota dolorosas o limitadas? ¿Hay alguna actividad o posiciones que hacen que sus síntomas mejoren o empeoren? ¿Usted o alguno de sus familiares cercanos (padres, hijos, hermanos) tiene psoriasis? ¿Qué medicamentos toma usted? ¿Ha probado ya algún tratamiento para los síntomas articulares? ¿Ha sido eficaz alguno de ellos?

• También es posible que desee que le acompañe un familiar o un amigo. A veces es difícil recordar todo o que se le olvide contestar algo referido a algunas de estas preguntas y así su acompañante puede completar la información que a usted se le haya pasado.

• No tenga reparo en preguntar por aquellas cuestiones que no le han quedado claras, o comente que le expliquen las cosas en un lenguaje sencillo y comprensible. También puede tomar notas o solicitar alguna información por escrito.

Lo más positivo es que pueda expresar sus necesidades y preferencias tanto con el diagnóstico como con las diferentes opciones de tratamiento.

¿Qué consejos para manejar la enfermedad en la vida diaria debo seguir?

Es importante que las personas con artritis psoriásica se mantengan en las mejores condiciones de salud posible. La siguiente información puede ayudarle en aspectos que contribuirán a mejorar su calidad de vida.

Aprenda a conocer muy bien su enfermedad

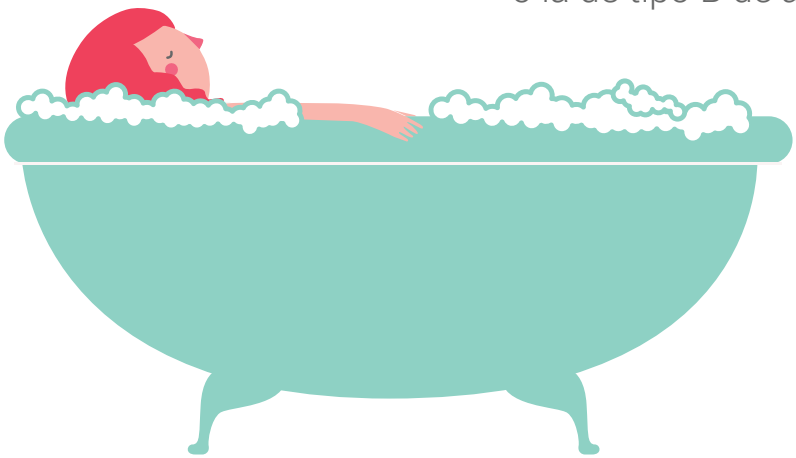
Es importante que reconozca cuando está presentando un rebrote de la enfermedad y conocer la acción y las características de su tratamiento. Muchas veces, a causa del desconocimiento, un porcentaje elevado de pacientes se automedican o no cumplen adecuadamente el tratamiento que les prescribe su médico. También existen muchos pacientes que desconfían de las medicinas ya que en el pasado no les solucionaron el problema. Otros se han acostumbrado a sus lesiones cutáneas y piensan que no se pueden limpiar. Por este motivo lo más importante es que el paciente conozca a fondo su enfermedad. Saber que la psoriasis no es una enfermedad solo de la piel sino que es una enfermedad multisistémica, que puede tener repercusiones importantes (articulares, metabólicas, endocrinas y psicológicas), que también pueden necesitar de un tratamiento particular.

Realice bien su tratamiento. Sea constante, lleve un horario y conozca la utilidad de cada uno de sus tratamientos.

Cuidado de la Piel

El cuidado diario de la piel con una correcta higiene e hidratación, así como un correcto cumplimiento y seguimiento del tratamiento indicado por sus médicos, en la mayoría de los casos, eliminará los síntomas de la enfermedad. Entre los consejos generales están: Usar jabones que no sean desodorantes y evitar el uso de jabones fuertes. El baño favorece más la hidratación de la piel que la ducha. Puede poner, además, aceite de bebé en el agua de su baño. Utilice un humidificador si vive en una zona de clima seco. Siéntese al sol por periodos cortos de tiempo. El uso de un maquillaje especial puede ayudar a ocultar problemas cutáneos y hacerle sentir mejor. Consulte con su dermatólogo sobre los cosméticos que le pueden ser de mayor utilidad.

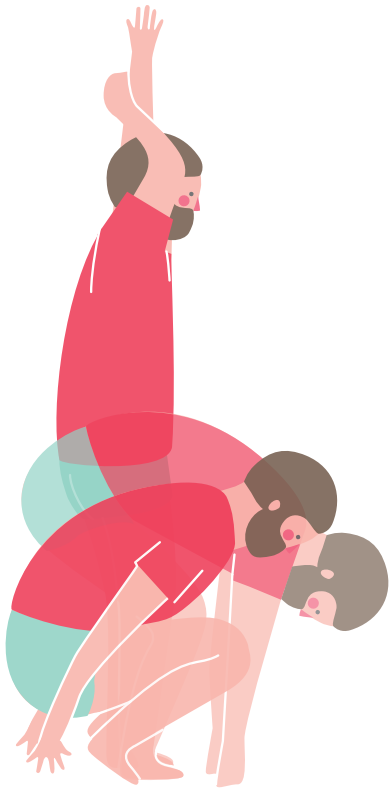
Los tratamientos con luz sólo deben seguirse bajo recomendación de un dermatólogo. No los aplique si está tomando metotrexato. La radiación ultravioleta de tipo B de banda estrecha ha supuesto un avance en el tratamiento de fototerapia en la psoriasis, ya que posee menores efectos secundarios que la ultravioleta de tipo A o la de tipo B de amplio espectro.



Cuide su piel. Una buena higiene, hidratación y uso de lociones mejorara el aspecto y reducirá los síntomas de la psoriasis. Tome de forma moderada el sol.

Reposo

El descanso, con un número adecuado de horas de sueño, mejora la sensación de cansancio y fatiga que suele producir la enfermedad. En algunas personas el cansancio puede ser muy intenso y ser el síntoma predominante, incluso más que el dolor. Si esto sucede, quizá sea necesario aumentar las horas de descanso y aprender a regular mejor el ritmo de sus actividades. En las fases de reagudización de la enfermedad el reposo de las articulaciones inflamadas es aún más importante. Los tratamientos de calor y frío, tales como



meterse en una bañera de agua caliente o colocar una bolsa helada en la articulación dolorosa, pueden aliviar temporalmente el dolor y reducir la hinchazón en las articulaciones. Consulte con su clínico o fisioterapeuta sobre cuáles son los tratamientos más apropiados para usted. Si las articulaciones están calientes e hinchadas, se debe utilizar el frío. Si siente dolor, pero sin calor o inflamación, entonces puede aplicar indistintamente el frío o el calor.

Ejercicio

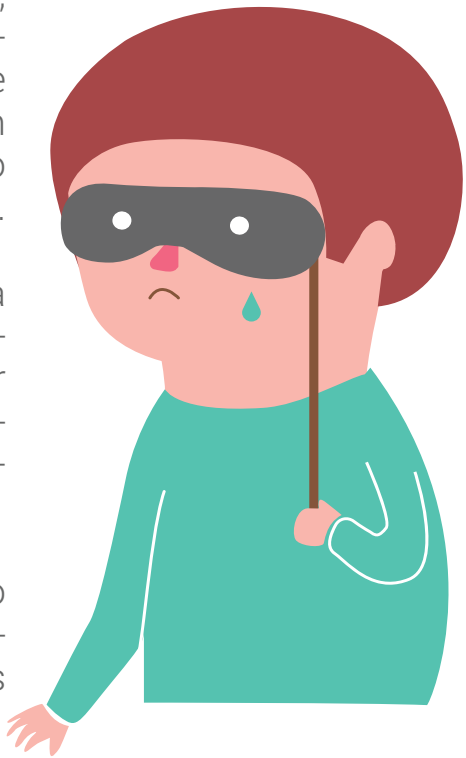
La actividad física es una parte importante de su tratamiento. El ejercicio mejora la rigidez y la limitación de los movimientos causados por la artritis. También puede mejorar la flexibilidad, fortalecer los músculos, mejorar el sueño, fortalecer el corazón, ayudar a adelgazar y mejorar la apariencia física. Es por tanto fundamental hacer ejercicio, incluso desde el inicio de la enfermedad, con el fin de mantener la movilidad completa de las articulaciones. Los ejercicios dentro del agua (natación, acuagym, etc) son una buena opción, porque ejercen menos tensión en las articulaciones que el ejercicio que se practica en tierra. Están recomendados especialmente cuando ya existe daño en las articulaciones que soportan el peso del cuerpo.

Cuide sus articulaciones. Un ejercicio diario, especialmente movilizando sus articulaciones, mantendrá el tono muscular y ayuda a preservar su movilidad.

Aprenda a afrontar su enfermedad. Los pensamientos positivos pueden ayudarle a mejorar el estado de ánimo.

Estados de ánimo

El impacto psicológico o emocional de la psoriasis varía mucho de unas personas a otras. La psoriasis, por afectar a la piel, es una enfermedad visible que a menudo provoca rechazo social y, si además existe dolor y limitaciones por los problemas articulares, su impacto psicológico es aún mayor ocasionando una importante repercusión en la vida personal, familiar, laboral y social del paciente e incidiendo de forma negativa en su calidad de vida. Los efectos emocionales de la enfermedad en estados graves pueden provocar que el paciente caiga en una profunda depresión, se aísle de sus familiares, amigos o compañeros o sufra ataques de ansiedad. Además, la afectación psicológica favorece que los pacientes con psoriasis fumen y beban más, con las repercusiones negativas que esto tiene para su salud y el curso de su enfermedad.



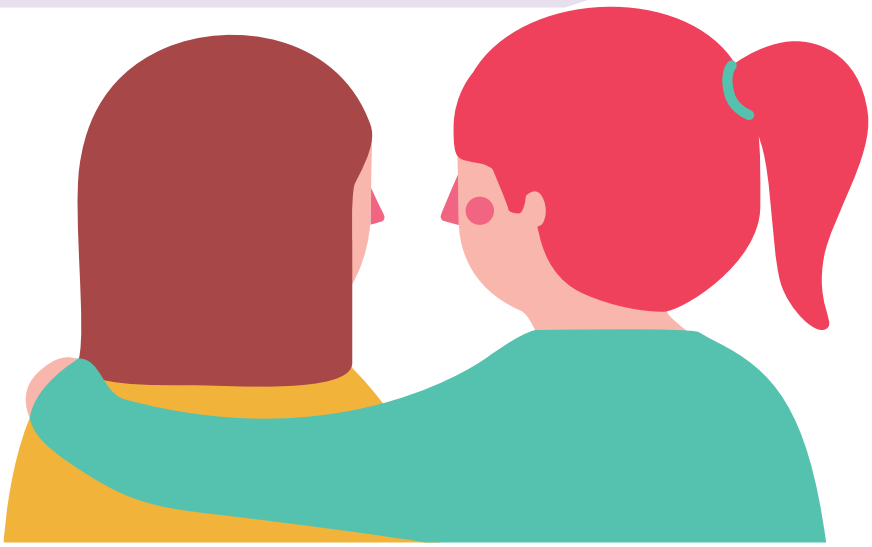
Es conocido que el estrés emocional empeora la psoriasis. Por este motivo, junto a un tratamiento efectivo para reducir la inflamación y mejorar los síntomas de la enfermedad, también es necesario lograr un bienestar mental para sobrellevar mejor la enfermedad.

En muchos pacientes será necesario un apoyo psicológico o psiquiátrico para mejorar el estado de ánimo y la desmotivación ocasionados por la enfermedad psoriásica.

Entorno familiar y laboral

Las repercusiones físicas y emocionales son distintas en cada paciente y dependen en gran parte del apoyo que tenga en su entorno y de la habilidad de cada persona para afrontar la enfermedad e intentar adaptarse con estas limitaciones a su vida cotidiana. Sus amigos y familiares pueden ayudarle con apoyo emocional, comprendiendo y aceptando sus limitaciones y prestándole ayuda física. Puede ser también de ayuda tener alguien con quien hablar sobre los problemas que le ocasiona la enfermedad y le anime para vencerlos. A su vez, si cuenta con el apoyo de otras personas que tengan la misma enfermedad, también le puede ser más fácil enfrentar las dificultades que presenta la enfermedad.

No se aísle y salga con sus amigos y familiares. Busque el apoyo de sus seres queridos. También puede apuntarse a una asociación de pacientes. Compartir las dificultades con otros pacientes es de gran apoyo psicológico y es la mejor manera de estar informado.



Mantenerse en el peso ideal

La dieta y los suplementos con vitaminas u otros nutrientes influyen poco en controlar por si solos la enfermedad y nunca deben sustituir al tratamiento farmacológico. Las recomendaciones en la alimentación para los pacientes con artritis son las mismas que para la población general: evitar la obesidad y hacer una dieta variada y equilibrada, controlando las dietas con excesivas calorías y evitando alimentos con alto contenido en colesterol (embutidos, mantequilla, quesos grasos, bollería,...), especialmente en pacientes que ya tienen elevado el colesterol o han presentado algún factor de riesgo cardiovascular. Se sabe que el consumo de alcohol agrava la psoriasis de forma considerable. Los efectos negativos del alcohol son el resultado del aumento de la absorción de toxinas en el intestino, junto a un deterioro del funcionamiento hepático. Por ello los afectados de psoriasis deben eliminar el consumo de alcohol.

Vigile su peso. Lleve una alimentación equilibrada. La obesidad empeora la evolución de la psoriasis y el sobrepeso favorece que se carguen y dañen más sus articulaciones.

Controles clínicos

Recientemente se ha demostrado que los pacientes con artritis psoriásica y, sobre todo, los que tienen una enfermedad mal controlada y con importante inflamación, tienen más riesgo de que se dañen sus vasos sanguíneos y una mayor predisposición a presentar complicacio-

nes cardiovasculares (infartos cardiacos o cerebrales). Por este motivo es muy importante intentar que la enfermedad esté bien controlada, además de controlar también otros factores que predisponen a dañar los vasos sanguíneos como son:

- Obesidad central, es decir, un exceso de grasa en la zona abdominal.

- Diabetes o dificultad para digerir un tipo de azúcar denominado "glucosa" (intolerancia a la glucosa).

- Niveles elevados de triglicéridos y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL o "colesterol bueno") en la sangre.

- Presión arterial alta (hipertensión arterial).

Así que es muy importante tomarse periódicamente la tensión arterial y hacerse algún análisis de control. En caso de que en uno o más controles exista una alteración de alguno de estos factores es importante iniciar un tratamiento para normalizarlo.

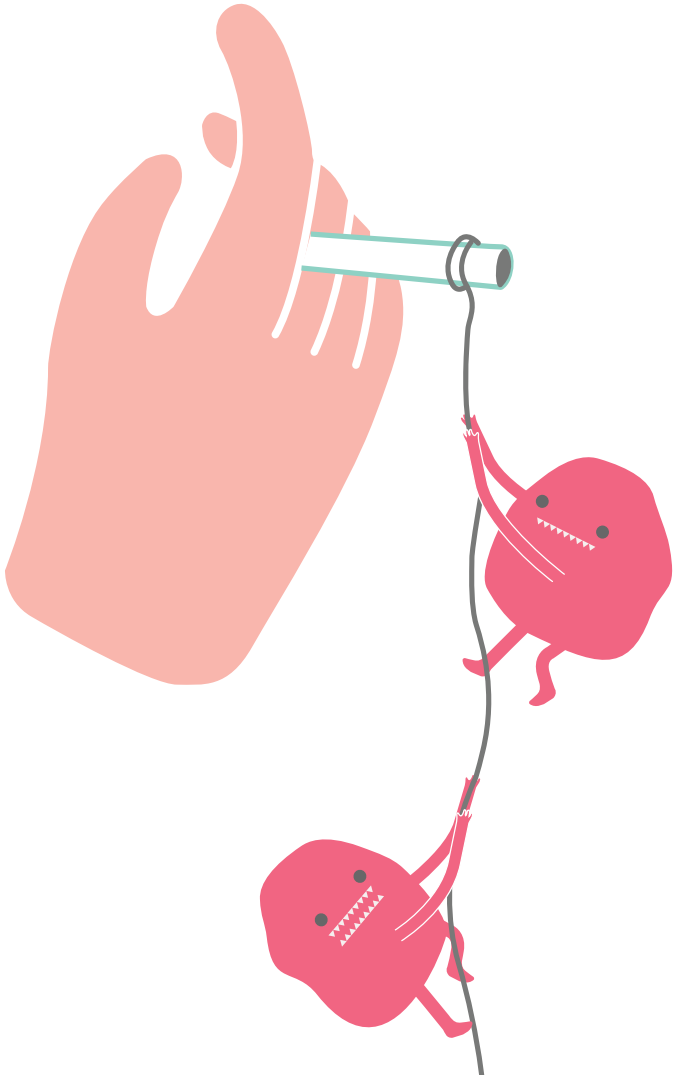
Acuda a las revisiones. Realice los análisis y pruebas que se le indiquen. Aproveche para consultar a su médico las dudas que tenga sobre la enfermedad o su tratamiento.

Dejar de fumar

El consumo de tabaco es otro factor muy conocido que perjudica a la salud, pero en el caso de los

pacientes con psoriasis o con artritis psoriásica recientemente se ha confirmado que el tabaco, además de incrementar de forma importante el riesgo de dañar las arterias del cuerpo (arteriosclerosis), también favorece que la enfermedad sea más grave y difícil de tratar.

Haga una vida sana. Dejar de fumar mejorará su enfermedad y por tanto su calidad de vida, aunque sea algo que le resulte difícil de conseguir.



04
Más información y recursos adicionales

¿Dónde puedo aprender más sobre la artritis psoriásica?

Además de la información que le pueden ofrecer en su centro de salud u hospital, existen algunas asociaciones de pacientes con las que puede ponerse en contacto y donde encontrará más pacientes como usted y familias que pueden proporcionarle consejo y ayuda.

Del mismo modo hay páginas en internet y libros que puede consultar y en los que puede encontrar información adicional sobre la artritis psoriásica.

Asociaciones de pacientes

- LIRE. Liga Reumatológica Española:
http://www.lire.es/

- Acción psoriasis. Asociación de Pacientes de Psoriasis, Artritis Psoriásica y Familiares:
http://www.accionpsoriasis.org/

- Conartritis. Coordinadora Nacional de Artritis:
http://www.conartritis.org/

Algunos libros

Manfredi A. Piel de destierro. Editorial Sapere Aude, 2013.

Recursos de internet

http://www.ser.es/pacientes/enfermedades-reumaticas/artritis-psoriasica/

http://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/09.pdf

http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Psoriatic%20Arthritis%20Spanish.pdf

https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000413.htm

http://artritispsoriasica.org/que-es-la-artritis-psoriasica/

http://espanol.arthritis.org/espanol/disease-center/imprimia-un-folleto/artritis-psoriasica/

https://www.psoriasis.org/recursos-en-espanol/artritis-psoriasica

Términos médicos

- Dactilitis: inflamación o tumefacción de un dedo de la mano o del pie. La dactilitis puede ser aguda, cuando la inflamación es dolorosa, o crónica, cuando la tumefacción del dedo no se acompaña de molestias. Comúnmente se llama "dedo salchicha".

- Efectos secundarios: los tratamientos farmacológicos a veces conllevan efectos desagradables o reacciones no deseadas para el enfermo, que se conocen como efectos secundarios. Pueden depender del tratamiento recibido, de

las dosis administradas, del estado general del paciente o de otros factores relacionados.

• Entesitis: es un proceso inflamatorio de la entesis, que es el punto donde el tendón y los ligamentos se insertan en el hueso. Los síntomas más frecuentes son dolor, inflamación y enrojecimiento en el punto doloroso.

• Predisposición genética: es la probabilidad de padecer una enfermedad en particular. Genético no es sinónimo de hereditario, ya que solo los genes de espermatozoides y óvulos participan de la herencia.

• Pronóstico: resultado que se espera respecto al futuro desarrollo de la salud de una persona, basándose en análisis y en consideraciones de juicio clínico.

• Resonancia magnética (RM): técnica diagnóstica con la que se pueden obtener imágenes detalladas, de forma no invasiva y sin emitir radiación ionizante, de áreas internas del cuerpo, para obtener información sobre su estructura y composición.

• Tomografía axial computarizada (TAC): técnica diagnóstica conocida también como escáner o TC (tomografía computarizada), que mediante el uso de rayos X, permite obtener imágenes detalladas o exploraciones del interior del cuerpo.

• Uveitis: es la inflamación de la úvea, la capa media del ojo que suministra la mayor parte del flujo sanguíneo a la retina.

Anexo 3. Glosario y abreviaturas

Glosario

Carga de enfermedad: indicador que permite medir las pérdidas de salud que para una población representan tanto las consecuencias mortales como las no mortales de las enfermedades. Su unidad de medida son los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD, o DALYs en inglés).

Cochrane Library: base de datos sobre efectividad producida por la Colaboración Cochrane, compuesta entre otras por las revisiones sistemáticas originales de esta organización (Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR).

Dactilitis: inflamación conjunta de las articulaciones y de los tendones de los dedos. Conocida comúnmente como "dedo en salchicha".

Embase: base de datos europea (holandesa) producida por Excerpta Médica con contenido de medicina clínica y farmacología.

Ensayo clínico aleatorizado (ECA): es un diseño de estudio en el que los sujetos son aleatoriamente asignados (al azar) a dos grupos: uno (grupo experimental) recibe el tratamiento que se está probando y el otro (grupo de comparación o control) recibe un tratamiento estándar (o a veces un placebo). Los dos grupos son seguidos para observar cualquier diferencia en los resultados. Así se evalúa la eficacia del tratamiento.

Entesitis: es un proceso inflamatorio de la entesis, que es el punto donde el tendón y los ligamentos se insertan en el hueso. Los síntomas más frecuentes son dolor, inflamación y enrojecimiento en el punto doloroso.

Entrevista en profundidad: es una técnica de investigación cualitativa para obtener información mediante una conversación entre un informante con unas características fijadas previamente y un entrevistador.

Ensayo abierto: 1. Ensayo clínico en el que el investigador es conocedor de la intervención que se da a cada participante. 2. ensayo clínico con un diseño secuencial abierto.

Ensayo ciego o doble ciego: ensayos clínicos en los cuales ni los participantes (ciego) ni el personal médico (doble ciego) saben cuál de entre las terapias posibles, recibe cada individuo.

Estudio de casos-control: estudio que identifica a personas con una enfermedad (casos), por ejemplo cáncer de pulmón, y los compara con un grupo sin la enfermedad (control).

La relación entre uno o varios factores (por ejemplo, el tabaco) relacionados con la enfermedad se examina comparando la frecuencia de exposición a éste u otros factores entre los casos y los controles.

Estudio de cohortes: consiste en el seguimiento de una o más cohortes de individuos que presenta diferentes grados de exposición a un factor de riesgo en quienes se mide la aparición de la enfermedad o condición en estudio.

Estudio primario: son los estudios que recogen datos originales. Los estudios primarios se diferencian de las sinopsis y revisiones que engloban los resultados de estudios individuales primarios. También son diferentes de las revisiones sistemáticas que resumen los resultados de un grupo de estudios primarios.

Estudio Transversal-Descriptivo: es aquél que describe la frecuencia de un evento o de una exposición en un momento determinado (medición única). Permite examinar la relación entre un factor de riesgo (o exposición) y un efecto (o resultado) en una población definida y en un momento determinado (un corte). Llamados también estudios de prevalencia.

Grupo de discusión: técnica de investigación cualitativa que sirve para identificar actitudes, posicionamientos, valoraciones o percepciones acerca de algo o alguien que tienen un grupo de individuos.

Guía de práctica clínica: conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes.

Investigación cualitativa: es una metodología que comprende una pluralidad de corrientes teóricas, métodos y técnicas, y se caracteriza por estudiar los fenómenos en su contexto natural, intentando encontrar el sentido o la interpretación de los mismos a partir de los significados que las personas les conceden. Para ello se sirve de los materiales empíricos (entrevistas, observaciones, textos, etc.) que mejor puedan describir las situaciones tanto rutinarias como problemáticas, y lo que significan en las vidas de los individuos.

Medline: base de datos predominantemente clínica producida por la National Library of Medicine de EEUU disponible en CD-Rom e Internet (PubMed).

Metaanálisis: es una técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios (estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios de cohortes, etc.) en un único estimador, dando más peso a los resultados de los estudios más grandes. También se utiliza para referirse a las revisiones sistemáticas que utilizan metaanálisis.

Morbilidad: enfermedad o frecuencia en que se presenta una enfermedad en una población.

Mortalidad: Tasa de defunciones o el número de defunciones por una enfermedad determinada en un grupo de personas y un período determinado.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*. Organismo independiente del NHS *(National Health Service británico)*. Su papel es proveer a los clínicos, pacientes y al público en general de la mejor evidencia científica disponible, fundamentalmente en forma de guías clínicas, así como recomendaciones en salud pública y tecnologías sanitarias.

Odds Ratio (OR): es una medida de la eficacia del tratamiento. Si es igual a 1, el efecto del tratamiento no es distinto del efecto del control. Si el OR es mayor (o menor) que 1, el efecto del tratamiento es mayor (o menor) que el del control. Nótese que el efecto que se está midiendo puede ser adverso (p.e. muerte, discapacidad) o deseable (p.e. dejar de fumar).

PEDro: Physiotherapy Evidence Database. Base de datos gratuita sobre Fisioterapia Basada en la Evidencia, donde se incluyen ensayos aleatorios controlados, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica de fisioterapia.

Placebo: una sustancia administrada al grupo control de un ensayo clínico, idealmente idéntica en apariencia y sabor al tratamiento experimental, de la que se cree que no tiene ningún efecto específico para aquella enfermedad. En el contexto de intervenciones no farmacológicas al placebo se denomina habitualmente como tratamiento simulado.

Prevalencia: la proporción de personas con un hallazgo o enfermedad en una población determinada, en un momento dado.

Revisión sistemática (RS): es una revisión en la que la evidencia sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, evaluada y resumida de acuerdo a unos criterios predeterminados. Puede incluir o no el metaanálisis.

Series de Casos: análisis de series de pacientes con la enfermedad.

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Agencia escocesa multidisciplinaria que elabora guías de práctica clínica basadas en la evidencia, así como documentos metodológicos sobre el diseño de las mismas.

Uveitis: inflamación del interior del ojo, en su capa media o úvea, que se encarga de llevar el aporte sanguíneo a todo el globo ocular.

Abreviaturas

ACR: American College of Rheumatology

ADA: Adalimumab

AE: Atención Especializada

AIJ: Artritis Idiopática Juvenil

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos

AP: Atención Primaria

APs: artritis psoriásica

AR: artritis reumatoide

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society

ASAS PR: ASAS partial remission criteria

ASDAS: ASAS-endorsed disease activity score

ASQoL: ASAS-Quality of Life Instrument

BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index

CCAA: Comunidades autónomas

CEBM: Centre for Evidence-Based Medicine

DAS: Disease activity score

EA: Espondilitis anquilosante

EASi-QoL: Evaluation of ankylosing spondylitis quality of life

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

EMA: European Medicines Agency (Agencia europea de medicamentos)

EspA: Espondiloartritis

EspAax: Espondiloartritis axial

EspAax-nr: Espondiloartritis axial no radiográfica

ESSG: European Spondyloarthropathy Study Group

ETA: Etanercept

EULAR: European League Against Rheumatism

EVA: Escala analógica visual

FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

FDA: Food and Drug Administration (Agencia estadounidense de Alimentos y Medicamentos)

FER: Fundación Española de Reumatología

GC: Glucocorticoides

GEG: Grupo Elaborador de la Guía

GOL: Golimumab

GPC: Guía de Práctica Clínica

GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis

HAQ: Health Assessment Questionnaire

HAQ-S: Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies

HLA-B27: Antígeno leucocitario humano B27

IC: Intervalo de Confianza

INF: Infliximab

IP: Investigador principal

iTNF: Inhibidores del TNF o inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral

ISEL: Interpersonal Support Evaluation List

LEF: Leflunomida

LSQ: Cuestionario de Satisfacción de Leeds

MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, Índice de Maastricht para la Entesitis en la Espondilitis

MDA: Mínima actividad de la enfermedad

mSASS: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score

MTX: Metotrexato

NAD: Número de articulaciones dolorosas

NAI: Numero de articulaciones inflamadas

NRS: Numerical Rating Scale

OMS: Organización Mundial de la Salud

PBO: Placebo

PCR: Proteína C reactiva

PICO: Paciente/Intervención/Comparación/Outcome o Resultado

PRO: Patient-reported Outcome

PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria

QoL: Quality of Life Instrument

SPARCC: The SpondyloArthritis Research Consortium of Canada

RMN: Resonancia magnética

SER: Sociedad Española de Reumatología

SF-36: Short Form Health Survey

SSZ: Sulfasalazina

T2T: Tratamientos por objetivos

UI: Unidad de Investigación

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

VSG: Velocidad de sedimentación globular

VGP: Valoración global del paciente

Anexo 4. Declaración de intereses

Los siguientes miembros del grupo elaborador han declarado ausencia de intereses: Irene Escribano Logroño, Fernando García Pérez, Santos Yuste Zazo.

Raquel Almodóvar González ha recibido financiación de Pfizer, Abbvie y MSD para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; honorarios de Abbvie, MSD, Pfizer, Roche y UCB en concepto de ponencias; y ha recibido financiación de Pfizer, Abbvie y Roche para la realización de programas educativos o cursos.

José Manuel Benítez del Castillo Sánchez ha recibido financiación de MSD para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; y ha recibido honorarios de Abbvie en concepto de ponencias.

Juan D Cañete Crespillo ha recibido financiación de Pfizer, Abbvie, UCB y Celgene para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; honorarios de Abbvie, MSD, Pfizer, UCB, Janssen y Celgene en concepto de ponencias; y ha recibido financiación de Pfizer, Abbvie, UCB, Janssen y Novartis en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Eugenio De Miguel Mendieta ha recibido financiación de Abbvie, Pfizer, MSD, BMS, Roche y UCB para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; honorarios de Abbvie, Pfizer, Menarini, BMS, MSD, Schering-Plough, Roche, UCB, Janssen y Astra-Zeneca en concepto de ponencias; financiación de Abbvie, Pfizer y MSD por participar en una investigación; y ha recibido Ayuda económica de Abbvie, Pfizer y Janssen en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Jordi Gratacós Masmitjà ha recibido honorarios de UCB, MSD, Pfizer, Abbvie, Janssen, Celgene y Novartis para la asistencia a reuniones, congresos, cursos y en concepto de ponencias; financiación de MSD, Pfizer y Abbvie para programas educativos e investigaciones y financiación de UCB, Pfizer, ABBVIE, Janssen, Celgene, Novartis en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Mª José León Cabezas ha recibido financiación de Abbvie y Roche para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; honorarios de Merck, Abbvie, Gebro Pharma y Lilly en concepto de ponencias; y ha recibido financiación de Abbvie y Merck para la realización de programas educativos o cursos.

Luis Francisco Linares Ferrando ha recibido financiación de Abbvie, Pfizer y MSD para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; honorarios de Abbvie, Pfizer, Grünenthal y MSD en concepto de ponencias; financiación del Colegio de Médicos de Murcia para la realización de programas educativos o cursos; financiación de Abbvie y Novartis por participar en una

investigación; y ha recibido ayuda económica de MSD en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Carlos Montilla Morales ha recibido financiación de Abbvie y MSD para la asistencia a reuniones, congresos y cursos.

María Victoria Navarro Compán ha recibido financiación de Abbvie y Pfizer para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; honorarios de Abbvie, BMS y Roche en concepto de ponencias; y ha recibido financiación de Abbvie por participar en una investigación.

Ruben Queiro Silva ha recibido financiación de Abbvie, Celgene, Pfizer, MSD, Janssen y UCB para la asistencia a reuniones, congresos, cursos y en concepto de ponencias; y ha recibido ayuda económica de Janssen, Abbvie, UCB y Pfizer en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Julio Ramírez García ha recibido financiación de MSD, Abbvie, Pfizer, Bristol y Roche para la asistencia a reuniones, congresos, cursos y en concepto de ponencias.

Juan Carlos Torre Alonso ha recibido financiación de Pfizer, MSD y Abbvie para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; ha recibido honorarios de Pfizer, MSD, Amgen y Glaxo SmithKline en concepto de ponencias y ha recibido ayuda económica de UCB en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Ricardo Valverde Garrido ha recibido financiación de Abbvie, Janssen-Cilag, Leo-Pharma y Pfizer para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; honorarios de Abbvie y Janssen-Cilag en concepto de ponencias; y ha recibido financiación de MSD y Pfizer por participar en una investigación.

Bibliografía

1. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis and rheumatism. 1984;27(4):361-8.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(6):777-83.
3. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
4. Sociedad Española de Reumatología. ESPOGUÍA: guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. [[monografía en internet]]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2009 [updated [20 septiembre 2013]].
5. Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. Reumatismo. 2012;64(2):66-70.
6. Guías de Práctica Clínica. Guiasalud.es. Fecha de consulta: 2015 Marzo 10. Disponible en: http://www.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica [
7. Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud: Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2007/02-01; 2009.
8. Akkoc N, Khan MA. Ankylosing Spondylitis and the Spondyloarthropathies. In: Weissman R, Heijden vd, eds, editor. Epidemiology of Ankylosing Spondylitis and related Spondyloarthropathies: Philadelhia Mosby Elsevier; 2006. p. 117-31.
9. Munoz-Fernandez S, de Miguel E, Cobo-Ibanez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MA, et al. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. Clinical and experimental rheumatology. 2010;28(4):498-503.
10. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. Rheumatic diseases clinics of North America. 2012;38(3):441-76.
11. Collantes E, Veroz R, Escudero A, Munoz E, Munoz MC, Cisnal A, et al. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2000;67(6):516-20.
12. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford, England). 2014;53(4):650-7.
13. Fernandez Sueiro JL, Juanola Roura X, Canete Crespillo Jde D, Torre Alonso JC, Garcia de Vicuna R, Queiro Silva R, et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica. Reumatologia clinica. 2011;7(3):179-88.
14. Juanola Roura X, Zarco Montejo P, Sanz Sanz J, Munoz Fernandez S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF, et al. [Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in spondyloarthritis except for psoriatic arthritis]. Reumatologia clinica. 2011;7(2):113-23.
15. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. Arthritis Rheum. 1998;41(1):58-67.
16. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. Annals of the rheumatic diseases. 2001;60(11):1040-5.

17. O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. Baillieres Clin Rheumatol. 1994;8(2):245-61.
18. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderon B, Garcia-Vicuna R, Hernandez-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 2014.
19. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol. 2002;20(6 Suppl 28):S16-22.
20. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. Annals of the rheumatic diseases. 2003;62(9):897-900.
21. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. Arthritis Rheum. 1998;41(6):1103-10.
22. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 1993;52(3):174-6.
23. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. Clin Exp Rheumatol. 2008;26(5 Suppl 51):S35-61.
24. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. Arthritis Rheum. 1997;40(10):1868-72.
25. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(11):1921-5.
26. Estrategia en enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.
27. Abasolo Alcázar L, Gratacós Masmitjá J, Hidalgo Vega A, Jover Jover J, Lizán Tudela L, Paz Ruiz S, et al. Costes y cargas de las enfermedades reumáticas. Science Communications. Springer SBM Spain, S.A.U. Madrid.
28. Gratacos J, Dauden E, Gomez-Reino J, Moreno JC, Casado MA, Rodriguez-Valverde V. Health-related quality of life in psoriatic arthritis patients in Spain. Reumatologia clinica. 2014;10(1):25-31.
29. Loza E, Abasolo L, Jover JA, Carmona L. Burden of disease across chronic diseases: a health survey that measured prevalence, function, and quality of life. The Journal of rheumatology. 2008;35(1):159-65.
30. Pereira J, Cañón J, Álvarez E, Gènova R. La medida de los problemas de salud en el ámbito internacional: los estudios de carga de enfermedad. Rev Admin Sanitaria. 2001;V(19):441-66.
31. Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Collantes E, Batlle E, Fernandez-Sueiro JL, Gratacos J, et al. Work disability in patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2009;36(11):2512-6.
32. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernandez-Garcia C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. Arthritis Rheum. 2003;49(1):64-70.
33. Boonen A. A review of work-participation, cost-of-illness and cost-effectiveness studies in ankylosing spondylitis. Nature clinical practice Rheumatology. 2006;2(10):546-53.
34. Lázaro P, Parody E, Méndez Rubio J, Alfaro N. También está en tu mano. Impacto de las enfermedades reumáticas en España. Un ánalisis de técnicas avanzadas de investigación en Servicios de Salud (TAISS) para la Fundación Abbot.2009.
35. Petrikova A, Dolezal T, Klimes J, Vocelka M, Sedova L, Kolar J. The economic burden of the ankylosing spondylitis in the Czech Republic: comparison between 2005 and 2008. Rheumatology international. 2013;33(7):1813-9.

36. Pentek M, Poor G, Wiland P, Olejarova M, Brzosko M, Codreanu C, et al. Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2014;15 Suppl 1:S35-43.
37. Palla I, Trieste L, Tani C, Talarico R, Cortesi PA, Mosca M, et al. A systematic literature review of the economic impact of ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol. 2012;30 (4 Suppl. 73):S136–S41.
38. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. Annals of the rheumatic diseases. 2006;65(9):1175-83.
39. Brodszky V, Balint P, Geher P, Hodinka L, Horvath G, Koo E, et al. Disease burden of psoriatic arthritis compared to rheumatoid arthritis, Hungarian experiment. Rheumatology international. 2009;30(2):199-205.
40. Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Pocovi A, Collantes-Estevez E. The burden of ankylosing spondylitis in Spain. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2008;11(3):408-15.
41. Collantes E. Espondiloartopatias. Concepto, Clasificación y Características Generales. In: Pascual E, Rodriguez V, Carbonell J, Gómez-Reino J, editors. Tratado de reumatología: ARAN Ediciones Madrid (España); 1998.
42. van der Linden S; van der Heijde D. Classification of spondyloarthopathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt M, Weissman MH, editors. Reumatology: Edinburgh: Mosby (Elsevier); 2003. p. 1149-51.
43. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007;369(9570):1379-90.
44. Khan MA. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. Clinical and experimental rheumatology. 2002;20(6 Suppl 28):S6-10.
45. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(1):65-73.
46. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Landewe RB. Comorbidities in patients with spondyloarthritis. Rheumatic diseases clinics of North America. 2012;38(3):523-38.
47. Mercieca C, van der Horst-Bruinsma IE, Borg AA. Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; implications for clinical practice. Current rheumatology reports. 2014;16(8):434.
48. Cauli A, Mathieu A. Psoriatic arthritis: genetics and pathogenesis. Reumatismo. 2012;64(2):71-8.
49. Gladman DD, Farewell VT. HLA studies in psoriatic arthritis: current situation and future needs. The Journal of rheumatology. 2003;30(1):4-6.
50. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. Arthritis and rheumatism. 2009;61(2):233-9.
51. Eder L, Zisman D, Barzilai M, Laor A, Rahat M, Rozenbaum M, et al. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case-control study. The Journal of rheumatology. 2008;35(5):877-82.
52. Tam LS, Shang Q, Li EK, Tomlinson B, Chu TT, Li M, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. Arthritis and rheumatism. 2008;59(9):1322-31.
53. Jones SM, Harris CP, Lloyd J, Stirling CA, Reckless JP, McHugh NJ. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. Annals of the rheumatic diseases. 2000;59(11):904-9.

54. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation. Rheumatology (Oxford, England). 2008;47(5):718-23.
55. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. Archives of dermatological research. 2006;298(7):321-8.
56. Cinar M, Dinc A, Simsek I, Erdem H, Koc B, Pay S, et al. Evaluation of the short-term efficacy of NSAIDs on patients with active ankylosing spondylitis in daily practice: a 3-month, longitudinal, observational study. Rheumatology international. 2010;30(3):331-40.
57. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. Arthritis and rheumatism. 2008;58(7):1981-91.
58. Lord PA, Farragher TM, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology (Oxford, England). 2010;49(3):563-70.
59. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2004;63(6):665-70.
60. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(9):1276-81.
61. Weiss A, Song IH, Haibel H, Listing J, Sieper J. Good correlation between changes in objective and subjective signs of inflammation in patients with short- but not long duration of axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor-blockers. Arthritis research & therapy. 2014;16(1):R35.
62. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. Arthritis and rheumatism. 2009;60(4):946-54.
63. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(1):101-7.
64. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. Arthritis and rheumatism. 2006;55(6):864-72.
65. Kyburz D, Gabay C, Michel BA, Finckh A. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study. Rheumatology (Oxford, England). 2011;50(6):1106-10.
66. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 2004;43(7):906-14.
67. van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. Arthritis and rheumatism. 2010;62(12):3537-46.
68. van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AH. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden Early Arthritis Clinic and ESPOIR cohorts. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(5):806-12.

69. Collantes E, Zarco P, Munoz E, Juanola X, Mulero J, Fernandez-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. Rheumatology (Oxford, England). 2007;46(8):1309-15.
70. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(6):815-22.
71. Juanola Roura X, Collantes Estevez E, Leon Vazquez F, Torres Villamor A, Garcia Yebenes MJ, Queiro Silva R, et al. Reccomendations for the detection, study and referral of inflammatory low-back pain in primary care. Reumatologia clinica. 2015;11(2):90-8.
72. Ash ZR, Barkham N, McGonagle D, Hensor E, Emery P, Marzo-Ortega H. Long term results of a remission induction approach to early axial spondyloarthritis: Still looking for the window of opportunity. Arthritis and Rheumatism. 2011;63(10).
73. Baraliakos X, Koenig A, Jones H, Szumski A, Collier D, Bananis E. AB0861 Relationship between disease duration and treatment response in patients with ankylosing spondylitis (AS). Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;71(Suppl 3):687.
74. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(3):319-26.
75. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Annals of the rheumatic diseases. 2014.
76. Dougados M, Van Der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis and Rheumatology. 2014;66(8):2091-102.
77. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(1):39-47.
78. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 16-Week Study of Subcutaneous Golimumab in Patients With Active Non-radiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis & rheumatology. 2015;67(10):2702-12.
79. Lekpa FK, Poulain C, Wendling D, Soubrier M, De Bandt M, Berthelot JM, et al. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre retrospective observational study. Arthritis research & therapy. 2012;14(2):R53.
80. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(6):770-6.
81. Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2011;78(6):598-603.
82. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? Arthritis care & research. 2012;64(9):1415-22.

83. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Arthritis and rheumatism. 2009;60(3):717-27.
84. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? Arthritis and rheumatism. 2005;52(4):1000-8.
85. van den Berg R, de Hooge M, van Gaalen F, Reijnierse M, Huizinga T, van der Heijde D. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort. Rheumatology (Oxford, England). 2013;52(8):1492-9.
86. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewe R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(6):905-8.
87. Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. Rheumatology (Oxford, England). 2010;49(7):1317-25.
88. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araujo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. Rheumatology international. 2013;33(9):2199-213.
89. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(4):710-5.
90. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism. 2013;65(10):2645-54.
91. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2013;382(9906):1705-13.
92. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(5):817-23.
93. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis and rheumatism. 1991;34(10):1218-27.
94. De La Mata J, Maese J, Martinez JA, Rosario P, Loza E. Current evidence of the management of undifferentiated spondyloarthritis: a systematic literature review. Seminars in arthritis and rheumatism. 2011;40(5):421-9, 9.e1-3.
95. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. Jama. 1977;237(24):2613-4.
96. Sieper J, Landewe R, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2015;67(3):668-77.
97. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(1):25-31.
98. Gratacos J, Diaz Del Campo Fontecha P, Fernandez-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Axial Spondyloarthritis. Reumatologia clinica. 2017.
99. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijsma MK, Houtman PM, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in

ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. Arthritis research & therapy. 2011;13(3):R94.
100. Fagerli KM, Lie E, Heiberg MS, Van Der Heijde DMFM, Kalstad S, Mikkelsen K, et al. Predictors of ASDAS major improvement in patients with ankylosing spondylitis receiving their first TNF inhibitor. Results from a longitudinal observational study. Arthritis and Rheumatism. 2011;63(10).
101. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(11):2002-8.
102. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, Mera A, Gomez-Reino JJ. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. RMD open. 2015;1(1):e000017.
103. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, et al. Body weight, gender and response to TNF-alpha blockers in axial spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford, England). 2014;53(5):875-81.
104. Glintborg B, Hojgaard P, Lund Hetland M, Steen Krogh N, Kollerup G, Jensen J, et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. Rheumatology (Oxford, England). 2015.
105. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(5):700-6.
106. Baraliakos X, Borah B, Braun J, Baeten D, Laurent D, Sieper J, et al. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(2):408-12.
107. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RG. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. The Journal of rheumatology. 2010;37(8):1728-34.
108. Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester G, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(4):590-6.
109. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis results after up to 8 years of infliximab treatment. Arthritis and Rheumatism. 2011;63(10).
110. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Ostergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. Arthritis and rheumatism. 2009;60(1):93-102.
111. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. Arthritis and rheumatism. 2012;64(5):1388-98.
112. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(8):1455-61.
113. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, et al. Prevention of new osteitis on magnetic resonance imaging in patients with early axial spondyloarthritis during

3 years of continuous treatment with etanercept: data of the ESTHER trial. Rheumatology (Oxford, England). 2015;54(2):257-61.
114. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism. 2008;58(10):3063-70.
115. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. Arthritis and rheumatism. 2008;58(5):1324-31.
116. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewe R, Maksymowych WP, Kupper H, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. Arthritis research & therapy. 2009;11(4):R127.
117. Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, Listing J, Appelboom T, Brandt J, et al. Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(10):1819-25.
118. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. Ann Rheum Dis. 2016.
119. Haroon N, Shen H, Carty A, Anton A, Cook RJ, Inman RD. Continuance of non-steroidal anti-inflammatory drugs may reduce radiographic progression in ankylosing spondylitis patients on biological therapy. Arthritis and Rheumatism. 2011;63(10).
120. Dadoun S, Geri G, Paternotte S, Dougados M, Gossec L. Switching between tumour necrosis factor blockers in spondyloarthritis: a retrospective monocentre study of 222 patients. Clinical and experimental rheumatology. 2011;29(6):1010-3.
121. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(7):1149-55.
122. Gulyas K, Bodnar N, Nagy Z, Szamosi S, Horvath A, Vancsa A, et al. Real-life experience with switching TNF-alpha inhibitors in ankylosing spondylitis. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2014;15 Suppl 1:S93-100.
123. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(1):157-63.
124. Pavelka K, Fojtíková M, Hejduk K. Efficacy of the first and subsequent courses of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis - Results from the Czech National Register ATTRA. Reumatologia. 2012;50(4):294-306.
125. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis research & therapy. 2010;12(3):R117.
126. Braun J, Baraliakos X, Kiltz U. Secukinumab (AIN457) in the treatment of ankylosing spondylitis. Expert Opin Biol Ther. 2016;16(5):711-22.
127. Braun J, Sieper J, Aelion J, Emery P, Deodhar A, Porter B, et al. Secukinumab improves multiple parameters of disease activity in subjects with active ankylosing spondylitis through 52 weeks of subcutaneous therapy: Data from the phase 3 measure 2 study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74:1147.
128. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. Arthritis and rheumatism. 2010;62(5):1290-7.

129. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. Arthritis research & therapy. 2005;7(3):R439-44.
130. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism. 2003;48(6):1667-75.
131. Deng X, Zhang J, Zhang J, Huang F. Thalidomide reduces recurrence of ankylosing spondylitis in patients following discontinuation of etanercept. Rheumatology international. 2013;33(6):1409-13.
132. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. Arthritis and rheumatism. 2013;65(8):2211-3.
133. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2012; 71(7):[1212-5 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/794/CN-00880794/frame.html.
134. Borras-Blasco J, Gracia-Perez A, Rosique-Robles JD, Castera ME, Abad FJ. Clinical and economic impact of the use of etanercept 25 mg once weekly in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients. Expert Opinion on Biological Therapy. 2014;14(2):145-50.
135. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: A randomized, prospective, long-term, follow-up study. Biologics: Targets and Therapy [Internet]. 2013; 7(1):[1-6 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/769/CN-00912769/frame.html.
136. De Stefano R, Frati E, De Quattro D, Menza L, Manganelli S. Low doses of etanercept can be effective to maintain remission in ankylosing spondylitis patients. Clinical Rheumatology. 2014;33(5):707-11.
137. Lee J, Noh JW, Hwang JW, Oh JM, Kim H, Ahn JK, et al. Extended dosing of etanercept 25 mg can be effective in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective analysis. Clinical rheumatology. 2010;29(10):1149-54.
138. Morck B, Pullerits R, Geijer M, Bremell T, Forsblad-D'Elia H. Infliximab dose reduction sustains the clinical treatment effect in active HLAB27 positive ankylosing spondylitis: A two-year pilot study. Mediators of Inflammation. 2013;2013.
139. Navarro-Compan V, Moreira V, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Vargas-Lebron C, Navarro-Sarabia F. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. Clinical rheumatology. 2011;30(7):993-6.
140. Paccou J, Bacle-Boutry MA, Solau-Gervais E, Bele-Philippe P, Flipo RM. Dosage adjustment of anti-tumor necrosis factor-alpha inhibitor in ankylosing spondylitis is effective in maintaining remission in clinical practice. The Journal of rheumatology. 2012;39(7):1418-23.
141. Zavada J, Uher M, Sisol K, Forejtova S, Jarosova K, Mann H, et al. A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: A propensity score-matched cohort study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2014.
142. Lee SH, Lee YA, Hong SJ, Yang HI. Etanercept 25 mg/week is effective enough to maintain remission for ankylosing spondylitis among Korean patients. Clinical rheumatology. 2008;27(2):179-81.

143. Yates M, Hamilton LE, Elender F, Dean L, Doll H, MacGregor AJ, et al. Is Etanercept 25 mg Once Weekly as Effective as 50 mg at Maintaining Response in Patients with Ankylosing Spondylitis? A Randomized Control Trial. The Journal of rheumatology. 2015;42(7):1177-85.
144. Almirall M, Salman-Monte TC, Lisbona MP, Maymo J. Dose reduction of biological treatment in patients with axial spondyloarthritis in clinical remission: Are there any differences between patients who relapsed and to those who remained in low disease activity? Rheumatology international. 2015;35(9):1565-8.
145. Arends S, van der Veer E, Kamps FB, Houtman PM, Bos R, Bootsma H, et al. Patient-tailored dose reduction of TNF-alpha blocking agents in ankylosing spondylitis patients with stable low disease activity in daily clinical practice. Clinical and experimental rheumatology. 2015;33(2):174-80.
146. Plasencia C, Kneepkens EL, Wolbink G, Krieckaert CL, Turk S, Navarro-Compan V, et al. Comparing Tapering Strategy to Standard Dosing Regimen of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients with Spondyloarthritis in Low Disease Activity. The Journal of rheumatology. 2015;42(9):1638-46.
147. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Bukowski JF, Valluri S, et al. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. Seminars in arthritis and rheumatism. 2015;44(5):556-62.
148. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. Arthritis and rheumatism. 2011;63(6):1543-51.
149. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, Wishneski C, Foehl J, Vlahos B, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(1):226-9.
150. Zochling J, Maxwell L, Beardmore J, Boonen A. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2005; (3). Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005468/abstract.
151. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Exercise therapy for spondyloarthritis: a systematic review. Rheumatology international. 2014;34(7):887-902.
152. Giannotti E, Trainito S, Arioli G, Rucco V, Masiero S. Effects of physical therapy for the management of patients with ankylosing spondylitis in the biological era. Clinical Rheumatology. 2014;33(9):1217-30.
153. Laskowski ER, Lexell J. Exercise and sports for health promotion, disease, and disability. Physical Medicine & Rehabilitation

2012;4(11):795-6.
154. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(6):896-904.
155. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. Medicine and science in sports and exercise. 2009;41(7):1510-30.
156. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. The Cochrane database of systematic reviews. 2008(1):Cd002822.
157. Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. Archives of internal medicine. 2000;160(19):2969-75.
158. Cooksey R, Brophy S, Husain MJ, Irvine E, Davies H, Siebert S. The information needs of people living with ankylosing spondylitis: a questionnaire survey. BMC musculoskeletal disorders. 2012;13:243.

159. Papagoras C, Markatseli TE, Saougou I, Alamanos Y, Zikou AK, Voulgari PV, et al. Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2014;81(1):57-63.
160. Passalent LA, Soever LJ, O'Shea FD, Inman RD. Exercise in ankylosing spondylitis: discrepancies between recommendations and reality. The Journal of rheumatology. 2010;37(4):835-41.
161. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(6):809-16.
162. Mattey DL, Dawson SR, Healey EL, Packham JC. Relationship between smoking and patient-reported measures of disease outcome in ankylosing spondylitis. The Journal of rheumatology. 2011;38(12):2608-15.
163. Ward MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. The Journal of rheumatology. 2002;29(7):1420-5.
164. Kaan U, Ferda O. Evaluation of clinical activity and functional impairment in smokers with ankylosing spondylitis. Rheumatology international. 2005;25(5):357-60.
165. Reed MD, Dharmage S, Boers A, Martin BJ, Buchanan RR, Schachna L. Ankylosing spondylitis: an Australian experience. Internal medicine journal. 2008;38(5):321-7.
166. Ward MM, Weisman MH, Davis JC, Jr., Reveille JD. Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism. 2005;53(5):710-7.
167. Averns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. Scandinavian journal of rheumatology. 1996;25(3):138-42.
168. Fallahi S, Jamshidi AR, Gharibdoost F, Mahmoudi M, Ahmadzadeh N, Nicknam MH. The correlation between pack-years of smoking and disease activity, quality of life, spinal mobility, and sacroiliitis grading in patients with ankylosing spondylitis. Turkish Journal of Rheumatology. 2013;28(3):181-8.
169. Bodur H, Ataman S, Rezvani A, Bugdayci DS, Cevik R, Birtane M, et al. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2011;20(4):543-9.
170. Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, Learch TJ, Davis JC, Jr., Reveille JD, et al. Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism. 2009;61(7):859-66.
171. Chen CH, Chen HA, Lu CL, Liao HT, Liu CH, Tsai CY, et al. Association of cigarette smoking with Chinese ankylosing spondylitis patients in Taiwan: a poor disease outcome in systemic inflammation, functional ability, and physical mobility. Clinical rheumatology. 2013;32(5):659-63.
172. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2015.
173. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(12):2152-4.
174. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(6):1045-50.
175. Kirkham B, de Vlam K, Li W, Boggs R, Mallbris L, Nab HW, et al. Early treatment of psoriatic arthritis is associated with improved patient-reported outcomes: findings from the etanercept PRESTA trial. Clinical and experimental rheumatology. 2015;33(1):11-9.

176. Scarpa R, Atteno M, Lubrano E, Provenzano G, D'Angelo S, Spadaro A, et al. The effectiveness and safety of TNF-alpha blockers in the treatment of early psoriatic arthritis: an Italian multicentre longitudinal observational pilot study. Clinical rheumatology. 2011;30(8):1063-7.
177. Scarpa R, Peluso R, Atteno M, Manguso F, Spano A, Iervolino S, et al. The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot randomised 6-month trial with methotrexate. Clinical rheumatology. 2008;27(7):823-6.
178. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. BMJ (Clinical research ed). 2010;340:c147.
179. Theander E, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Teleman A, Geijer M, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(2):407-13.
180. Helliwell P, Coates L, Chandran V, Gladman D, de Wit M, FitzGerald O, et al. Qualifying unmet needs and improving standards of care in psoriatic arthritis. Arthritis care & research. 2014;66(12):1759-66.
181. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. Rheumatology (Oxford, England). 2003;42(6):778-83.
182. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(6):1000-6.
183. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis and rheumatism. 2012;64(8):2504-17.
184. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet. 2013;382(9894):780-9.
185. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(6):990-9.
186. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. The New England journal of medicine. 2015;373(14):1329-39.
187. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015.
188. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, You Y, Li S, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(11):1984-8.
189. Goulabchand R, Mouterde G, Barnetche T, Lukas C, Morel J, Combe B. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(2):414-9.

190. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(9):1689-94.
191. Mease P, Maldonado M, Wollenhaupt J, Deodhar A, Gladman D, Stach C, et al. Effect of certolizumab pegol over 48 weeks on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis with and without prior tumor necrosis factor inhibitor exposure. Journal of rheumatology [Internet]. 2014; 41(7):[1447-8 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/983/CN-01056983/frame.html.
192. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. The Journal of rheumatology. 2006;33(4):712-21.
193. van der Heijde D, Landewe RB, Mease PJ, McInnes IB, Conaghan PG, Pricop L, et al. Brief Report: Secukinumab Provides Significant and Sustained Inhibition of Joint Structural Damage in a Phase III Study of Active Psoriatic Arthritis. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2016;68(8):1914-21.
194. Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, Helliwell PS, et al. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. The Journal of rheumatology. 2014;41(11):2277-85.
195. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford, England) [Internet]. 2012; 51(8):[1368-77 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/669/CN-00842669/frame.html.
196. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. The Journal of rheumatology. 2008;35(3):469-71.
197. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Stolfa J, Sipek-Dolnicar A, Thaci D, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. Arthritis care & research. 2013;65(3):464-70.
198. Asaduzzaman ATM, Sikder A, Mahmud MM, Paul HK, Islam MN. Efficacy and safety of leflunomide in psoriatic arthritis. Journal of Pakistan Association of Dermatologists [Internet]. 2014; 24(1):[51-6 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/967/CN-00988967/frame.html.
199. Asiri A, Thavaneswaran A, Kalman-Lamb G, Chandran V, Gladman DD. The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis. Clinical and experimental rheumatology. 2014;32(5):728-31.
200. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, Joos R, Rodrigues JF, Vessey AR, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis and rheumatism. 2012;64(10):3156-67.
201. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(6):1020-6.
202. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. Journal of Rheumatology. 2015;42(3):479-88.
203. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(1):4-12.
204. Ceponis A, Kavanaugh A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis. Clinical and experimental rheumatology. 2010;28(5 Suppl 61):S132-7.

205. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. Journal of the American Academy of Dermatology. 2008;58(5):851-64.
206. Luelmo J, Gratacos J, Moreno Martinez-Losa M, Ribera M, Romani J, Calvet J, et al. A report of 4 years of experience of a multidisciplinary unit of psoriasis and psoriatic arthritis. Reumatologia clinica. 2014;10(3):141-6.
207. Mease P. Methotrexate in psoriatic arthritis. Bulletin of the Hospital for Joint Disease (2013). 2013;71 Suppl 1:S41-5.
208. Fernandez Sueiro JL, Juanola Roura X, Canete Crespillo Jde D, Torre Alonso JC, Garcia de Vicuna R, Queiro Silva R, et al. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis]. Reumatologia clinica. 2011;7(3):179-88.
209. Pereda CA, Nishishinya MB, Martinez Lopez JA, Carmona L. Efficacy and safety of DMARDs in psoriatic arthritis: a systematic review. Clinical and experimental rheumatology. 2012;30(2):282-9.
210. Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(6):855-9.
211. Schett G, Sloan VS, Stevens RM, Schafer P. Apremilast: a novel PDE4 inhibitor in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. Therapeutic advances in musculoskeletal disease. 2010;2(5):271-8.
212. Crowley J, Thaci D, Joly P, Peris K, Papp KA, Goncalves J, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for >/=156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). Journal of the American Academy of Dermatology. 2017.
213. Schmutz JL. [Apremilast: Beware of suicidal ideation and behaviour]. Annales de dermatologie et de venereologie. 2017;144(3):243-4.
214. Pathan E, Abraham S, Van Rossen E, Withrington R, Keat A, Charles PJ, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(9):1475-80.
215. Bakewell CJ, Olivieri I, Aydin SZ, Dejaco C, Ikeda K, Gutierrez M, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging in the evaluation of psoriatic dactylitis: status and perspectives. The Journal of rheumatology. 2013;40(12):1951-7.
216. Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, Helliwell PS. Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. The Journal of rheumatology. 2014;41(11):2295-300.
217. Behrens F, Canete JD, Olivieri I, van Kuijk AW, McHugh N, Combe B. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. Rheumatology (Oxford, England). 2015;54(5):915-26.
218. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Van Der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: Results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73(9):1689-94.
219. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, Gladman DD, Van Der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: Results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72(11):1777-85.
220. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg AS, Rodevand E, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis:

results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(1):132-7.
221. Glintborg B, Ostergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. Arthritis and rheumatism. 2011;63(2):382-90.
222. Kristensen LE, Gulfe A, Saxne T, Geborek P. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(3):364-9.
223. Lopez-Ferrer A, Laiz-Alonso A. Psoriatic arthritis: an update. Actas dermo-sifiliograficas. 2014;105(10):913-22.
224. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, Papp KA, Klekotka P, Creamer K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. The British journal of dermatology. 2012;167(3):649-57.
225. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(5):702-9.
226. Sanmarti R, Garcia-Rodriguez S, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Caliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. Reumatologia clinica. 2015;11(5):279-94.
227. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis and rheumatism. 2005;52(10):3279-89.
228. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. Arthritis and rheumatism. 2007;56(2):476-88.
229. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. Arthritis and rheumatism. 2004;50(7):2264-72.
230. Combe B, Kerkmann U, Brock F, Gallo G. R. Response to etanercept with or without methotrexate combination therapy in patients with psoriatic arthritis [abstract]. Arthritis Rheum 2013;65(Suppl 10):S154.
231. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). Arthritis and rheumatism. 2005;52(4):1227-36.
232. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). J Rheumatol. 2008;35(5):869-76.
233. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. Annals of the rheumatic diseases. 2007;66(4):498-505.
234. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. Arthritis and rheumatism. 2007;56(8):2698-707.

235. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rodevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. Arthritis and rheumatism. 2008;59(2):234-40.
236. Hoa S CD, Bessette L et al. Comparing adalimumab and etanercept as first line agents in patients with psoriatic arthritis: data from the Rheumadata_ clinical database and registry [abstract]. ArthritisRheum 2013; 65(Suppl 10):S145.
237. Genovese MC, Mease PJ, Greenwald MW, Ritchlin CT, Beaulieu AD, Deodhar A, et al. Efficacy and safety of brodalumab over one year in patients with psoriatic arthritis with and without prior exposure to a biologic. Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73.
238. Gladman DD, Sampalis JS, Illouz O, Guerette B. Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: effectiveness and safety results from an open-label study. The Journal of rheumatology. 2010;37(9):1898-906.
239. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, Kivitz AJ, Ritchlin C, Tak PP, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. Arthritis and rheumatism. 2011;63(4):939-48.
240. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW, Bennett AN, Bryer DJ, Fraser AD, et al. Sustained response to long-term biologics and switching in psoriatic arthritis: results from real life experience. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(5):717-9.
241. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Kalstad S, Rodevand E, et al. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(11):1840-4.
242. Ruwaard J, Kneepkens E, Marsman A, Vogelzang E, Van Der Horst-Bruinsma IE, Rispens T, et al. Efficacy of switching tumor necrosis factor α inhibitor to a second tumor necrosis factor α inhibitor and the influence of drug levels and anti-drug antibodies in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74:271.
243. Soubrier AS, Bele-Philippe P, Cortet B, Ramdane-Sebbane N, Bacle-Boutry MA, Lemeunier L, et al. Treatment response, drug survival and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy in 193 patients with psoriatic arthritis: a twelve-year "real life" experience. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2015;82(1):31-7.
244. Armstrong AW, Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ. Effects of biologic agents and other disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular outcomes in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. Current pharmaceutical design. 2014;20(4):500-12.
245. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(3):480-9.
246. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. Arthritis and rheumatism. 2007;57(6):1074-80.
247. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, Sattar N, McInnes I, Nurmohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(2):211-6.
248. Velez NF, Wei-Passanese EX, Husni ME, Mody EA, Qureshi AA. Management of psoriasis and psoriatic arthritis in a combined dermatology and rheumatology clinic. Archives of dermatological research. 2012;304(1):7-13.
249. Perez-Barrio S, Galindez E, Alzaga JMC, Garcia-Vivar ML, Urigoitia P, Belloso RI. Psoriasis and psoriatic arthropathy multidisciplinary clinic at Basurto University Hospital: 2 years of experience. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014;70(5):AB180.

250. Foulkes A, Chinoy H, Warren RB. High degree of patient satisfaction and exceptional feedback in a specialist combined dermatology and rheumatology clinic. British Journal of Dermatology. 2012;167:38.
251. Van de Kerhof P. Psoriasis. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, RP R, editors. Dermatología

Madrid: Mosby Elsevier (España); 2004. p. 125-49.
252. Grønning K, Skomsvoll JF, Rannestad T, Steinsbekk A. The effect of an educational programme consisting of group and individual arthritis education for patients with polyarthritis—A randomised controlled trial. Patient Education & Counseling. 2012;88(1):113-20.
253. Grønning K, Rannestad T, Skomsvoll JF, Rygg LØ, Steinsbekk A. Long-term effects of a nurse-led group and individual patient education programme for patients with chronic inflammatory polyarthritis - a randomised controlled trial. Journal of Clinical Nursing. 2014;23(7/8):1005-17.
254. Koksvik HS, Hagen KB, Rodevand E, Mowinckel P, Kvien TK, Zangi HA. Patient satisfaction with nursing consultations in a rheumatology outpatient clinic: A 21-month randomised controlled trial in patients with inflammatory arthritides. Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. 2013; 72(6):[836-43 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/943/CN-00906943/frame.html.
255. Naranjo A, Bilbao A, Erausquin C, Ojeda S, Francisco FM, Rua-Figueroa I, et al. Results of a specific smoking cessation program for patients with arthritis in a rheumatology clinic. Rheumatology International. 2014;34(1):93-9.
256. Garcia-Diaz S, Girabent-Farres M, Roig-Vilaseca D, Reina D, Cerda D, Gonzalez M, et al. [Preference for etanercept pen versus syringe in patients with chronic arthritis. Nurse education workshop]. Enfermeria clinica. 2013;23(4):164-9.
257. Hennell S, Spark E, Wood B, George E. An evaluation of nurse-led rheumatology telephone clinics. Musculoskeletal Care. 2005;3(4):233-40.
258. Rudd RE, Blanch DC, Gall V, Chibnik LB, Wright EA, Reichmann W, et al. A randomized controlled trial of an intervention to reduce low literacy barriers in inflammatory arthritis management. Patient education and counseling. 2009;75(3):334-9.
259. Homer D, Nightingale P, Jobanputra P. Providing patients with information about disease-modifying anti-rheumatic drugs: Individually or in groups? A pilot randomized controlled trial comparing adherence and satisfaction. Musculoskeletal Care. 2009;7(2):78-92.
260. Alonso Ruiz A, Vidal Fuentes J, Tornero Molina J, Carbonell Abello J, Lazaro P, Mercado D, et al. [Asistance quality standards in rheumatology.]. Reumatologia clinica. 2007;3(5):218-25.
261. Gomez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Canete JD, et al. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients]. Reumatologia clinica. 2011;7(5):284-98.
262. Kalyoncu U, Nakas D, Hayran M, Gossec L, Karadag O, Akdogan A, et al. Nurse-guided completion of the BASDAI questionnaire in ankylosing spondylitis patients with low literacy. Journal for Nurse Practitioners. 2010;6(3):201-5.
263. van Eijk-Hustings Y, van Tubergen A, Bostrom C, Braychenko E, Buss B, Felix J, et al. EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(1):13-9.
264. Schipper LG, van Hulst LT, Grol R, van Riel PL, Hulscher ME, Fransen J. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. Rheumatology (Oxford, England). 2010;49(11):2154-64.
265. Katchamart W, Bombardier C. Systematic monitoring of disease activity using an outcome measure improves outcomes in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2010;37(7):1411-5.

266. de la Torre J, Escandón Peláez S, Fernández Ogando E, García Alonso J, Lozano Mateos M, Perez Ayuso P. Documento de consenso sobre el manejo, administración y monitorización a pacientes en tratamiento con Infliximab®. Metas de Enfermería. 2007;. 10: 50-5.
267. Almodovar R, Fernandez Nebro A, Gracia Perez LA, Román Ivorra JA, Rodríguez Cros JR, del Pino Montes J, et al. AB1165 Effectiveness of Nursing Consultations in Rheumatology: Results from the Score Study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74(Suppl 2):1292.
268. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(4):631-7.
269. Larsson I, Arvidsson S, Bergman S, Arvidsson B. Patients' perceptions of drug information given by a rheumatology nurse: a phenomenographic study. Musculoskeletal Care. 2010;8(1):36-45.
270. Alfaro N, Lazaro P, Gabriele G, Garcia-Vicuna R, Jover JA, Sevilla J. Perceptions, attitudes and experiences of family caregivers of patients with musculoskeletal diseases: a qualitative approach. Reumatologia clinica. 2013;9(6):334-9.
271. Backman CL, Smith Ldel F, Smith S, Montie PL, Suto M. Experiences of mothers living with inflammatory arthritis. Arthritis and rheumatism. 2007;57(3):381-8.
272. Betteridge N, Boehncke WH, Bundy C, Gossec L, Gratacos J, Augustin M. Promoting patient-centred care in psoriatic arthritis: a multidisciplinary European perspective on improving the patient experience. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2015.
273. Madsen M, Jensen KV, Esbensen BA. Men's experiences of living with ankylosing spondylitis: a qualitative study. Musculoskeletal Care. 2015;13(1):31-41.
274. Martindale J, Goodacre L. The journey to diagnosis in AS/axial SpA: the impact of delay. Musculoskeletal Care. 2014;12(4):221-31.
275. Pelaez-Ballestas I, Perez-Taylor R, Aceves-Avila JF, Burgos-Vargas R. 'Not-belonging': illness narratives of Mexican patients with ankylosing spondylitis. Medical anthropology. 2013;32(5):487-500.
276. Pelaez-Ballestas I, Romero-Mendoza M, Burgos-Vargas R. If three of my brothers have ankylosing spondylitis, why does the doctor say it is not necessarily hereditary? The meaning of risk in multiplex case families with ankylosing spondylitis. Chronic illness. 2015.
277. Davies H, Brophy S, Dennis M, Cooksey R, Irvine E, Siebert S. Patient perspectives of managing fatigue in Ankylosing Spondylitis, and views on potential interventions: a qualitative study. BMC musculoskeletal disorders. 2013;14:163.
278. Eilertsen G, Ormstad H, Kirkevold M, Mengshoel AM, Soderberg S, Olsson M. Similarities and differences in the experience of fatigue among people living with fibromyalgia, multiple sclerosis, ankylosing spondylitis and stroke. Journal of clinical nursing. 2015;24(13-14):2023-34.
279. Lacaille D, White MA, Backman CL, Gignac MA. Problems faced at work due to inflammatory arthritis: new insights gained from understanding patients' perspective. Arthritis and rheumatism. 2007;57(7):1269-79.
280. Mortada M, Abdul-Sattar A, Gossec L. Fatigue in Egyptian patients with rheumatic diseases: a qualitative study. Health and quality of life outcomes. 2015;13:134.
281. Naegeli AN, Flood E, Tucker J, Devlen J, Edson-Heredia E. The patient experience with fatigue and content validity of a measure to assess fatigue severity: qualitative research in patients with ankylosing spondylitis (AS). Health and quality of life outcomes. 2013;11:192.
282. Stamm T, Hieblinger R, Bostrom C, Mihai C, Birrell F, Thorstensson C, et al. Similar problem in the activities of daily living but different experience: a qualitative analysis in six rheumatic conditions and eight European countries. Musculoskeletal Care. 2014;12(1):22-33.
283. Uttjek M, Nygren L, Stenberg B, Dufaker M. Marked by visibility of psoriasis in everyday life. Qualitative health research. 2007;17(3):364-72.

284. Globe D, Bayliss MS, Harrison DJ. The impact of itch symptoms in psoriasis: results from physician interviews and patient focus groups. Health and quality of life outcomes. 2009;7:62.
285. McArthur MA, Birt L, Goodacre L. "Better but not best": a qualitative exploration of the experiences of occupational gain for people with inflammatory arthritis receiving anti-TNFalpha treatment. Disability and rehabilitation. 2015;37(10):854-63.
286. Pasma A, van 't Spijker A, Luime JJ, Walter MJ, Busschbach JJ, Hazes JM. Facilitators and barriers to adherence in the initiation phase of Disease-modifying Antirheumatic Drug (DMARD) use in patients with arthritis who recently started their first DMARD treatment. The Journal of rheumatology. 2015;42(3):379-85.
287. Mengshoel AM. Living with a fluctuating illness of ankylosing spondylitis: a qualitative study. Arthritis and rheumatism. 2008;59(10):1439-44.
288. Moverley AR, Vinall-Collier KA, Helliwell PS. It's not just the joints, it's the whole thing: qualitative analysis of patients' experience of flare in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 2015;54(8):1448-53.
289. Gronning K, Lomundal B, Koksvik HS, Steinsbekk A. Coping with arthritis is experienced as a dynamic balancing process. A qualitative study. Clinical rheumatology. 2011;30(11):1425-32.
290. Barlow JH, Cullen LA, Foster NE, Harrison K, Wade M. Does arthritis influence perceived ability to fulfill a parenting role? Perceptions of mothers, fathers and grandparents. Patient education and counseling. 1999;37(2):141-51.
291. Aguiar R, Ambrosio C, Cunha I, Barcelos A. Sexuality in spondyloarthritis--the impact of the disease. Acta reumatologica portuguesa. 2014;39(2):152-7.
292. Cakar E, Dincer U, Kiralp MZ, Taskaynatan MA, Yasar E, Bayman EO, et al. Sexual problems in male ankylosing spondylitis patients: relationship with functionality, disease activity, quality of life, and emotional status. Clinical rheumatology. 2007;26(10):1607-13.
293. Haugli L, Strand E, Finset A. How do patients with rheumatic disease experience their relationship with their doctors? A qualitative study of experiences of stress and support in the doctor-patient relationship. Patient education and counseling. 2004;52(2):169-74.
294. (CEBM) OCfE-bM. Centre for Evidence Based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Disponible en:http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/.