

Valoración de la actividad inflamatoria en la espondiloartritis anquilosante

Jordi Gratacós Masmitjà

Unidad de Reumatología. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.
Miembro del Grupo Español de Estudio de las Espondiloartropatías.

La medición de la actividad inflamatoria en la espondiloartritis anquilosante (EA) es difícil, en especial en las formas predominantemente axiales, por la escasa presencia de signos clínicos objetivos, las especiales características clínicas de la enfermedad (curso clínico a brotes y gran heterogeneidad sintomática interindividual) y la pobre sensibilidad de los marcadores biológicos de actividad inflamatoria utilizados hasta la fecha. Esta pobre sensibilidad de los marcadores biológicos ha llevado a que algunos autores lleguen a plantearse la utilización exclusiva de variables clínicas en la monitorización y seguimiento de la EA^{1,2}, concepto contradictorio con la propia naturaleza inflamatoria de la enfermedad y que, además, no se corresponde con nuestra experiencia clínica.

Recientemente diversos estudios piloto realizados en pacientes con EA activa y refractaria a terapias convencionales han obtenido unos resultados muy esperanzadores con la utilización de nuevas terapias biológicas como son los anticuerpos anti-TNF^{3,4}. Sin embargo, se trata de terapias muy costosas económicamente y no exentas de riesgos clínicos para el paciente. En este sentido, los esfuerzos encaminados a valorar con la mayor precisión posible la actividad inflamatoria en estos pacientes parecen de capital importancia.

Valoración clínica de la actividad inflamatoria

La valoración clínica de la actividad inflamatoria intenta analizar los aspectos más objetivos de una serie de variables, en su mayoría subjetivas, que faciliten la instauración en cada caso del tratamiento más adecuado y la evaluación correcta de la respuesta terapéutica y el seguimiento de la enfermedad. Las variables clínicas habitualmente utilizadas son el do-

TABLA 1. Grupo mínimo de pruebas aconsejado para la valoración de las espondiloartritis, según reunión de expertos, Orlando 1996

Área	Instrumento
Función	BASFI o FI Dugados
Dolor	EAV dolor vertebral (última semana) EAV dolor nocturno (última semana)
Movilidad vertebral	Expansión torácica Distancia occipucio-pared Schober modificado
Valoración global pacientes	EAV (última semana)
Rigidez	Duración rigidez vertebral matutina (última semana)
Artritis periférica	Número de articulaciones tumefactas (recuento de 44)
Entesitis	Presencia (no determinado instrumento)
Reactantes fase aguda	VSG
Radiografía vertebral	Lumbar (PA y lateral) Cervical (lateral) Pelvis PA (valorar sacroilíacas y caderas)
Fatiga	Presencia (no determinado instrumento)

Escala analogovisual; PA: posteroanterior.

lor y la rigidez vertebrales, la artritis periférica, la uveítis, el grado de entesitis y la limitación de la movilidad vertebral. El estudio clínico puede completarse con una valoración global subjetiva de la actividad inflamatoria de la enfermedad por parte del médico y del paciente, utilizando para ello escalas analogicovisuales (EAV) de 0-10 cm (tabla 1).

Dolor y rigidez vertebral

Son dos variables muy utilizadas en la EA para valorar la actividad inflamatoria desde el punto de vista clínico. El estudio de estas variables es difícil debido a su carácter subjetivo, la ausencia de especificidad y la influencia que sobre ambas puede tener el tratamiento antiinflamatorio.

La rigidez vertebral es la sensación de dificultad en el movimiento observada después de un reposo prolongado. En general, suele medirse tanto su intensidad (EAV de 0-10 cm) como su duración en el tiempo (horas).

Correspondencia: Dr. J. Gratacós Masmitjà.
Unidad de Reumatología. Servicio de Medicina.
Hospital Sabadell. Corporación Parc Taulí.
08208 Sabadell. Barcelona.
Correo electrónico: jgratacos@cspt.es

Recibido el 5-6-2001 y aceptado para su publicación el 22-6-2001.

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 267-274

La valoración de la variable dolor en el curso de la EA, al igual que sucede en otros reumatismos, tiene a realizarse mediante EAV de 0-10 cm⁵, que tiene la ventaja de la buena reproducibilidad de los resultados obtenidos, además de permitir una distribución más homogénea del espectro de intensidades del dolor. Sin embargo, para intentar establecer con la mayor objetividad posible el origen inflamatorio del dolor se aconseja recoger además la presencia de dolor nocturno (dolor en reposo), la frecuencia de este dolor en el tiempo (diaria o no) y muy especialmente la necesidad y la intensidad del tratamiento antiinflamatorio que precisa. En la actualidad, tal como se especifica en la tabla 1, se aconseja la valoración de la duración de la rigidez vertebral matutina, así como de la intensidad del dolor vertebral, tanto diurno como nocturno, durante la última semana a través de EAV de 0-10 cm.

Artritis periférica

Se trata de una mono u oligoartritis asimétrica con una clara predilección por las articulaciones de las extremidades inferiores, especialmente rodillas y tobillos. Su prevalencia en el curso evolutivo de la EA oscila en la mayor parte de las series entre un 30 y un 50%⁶. En general, se trata de artritis autolimitadas en meses (menos de un 10% son persistentes) y pueden presentarse en cualquier momento de la enfermedad, aunque no es infrecuente su aparición en los primeros años de evolución. Ocasionalmente, pueden constituir la primera manifestación clínica, sobre todo en los pacientes con EA de inicio juvenil. Su presencia constituye un signo objetivo inequívoco de actividad de la EA, y se asocia a cifras especialmente elevadas de parámetros biológicos de actividad inflamatoria como VSG y PCR^{7,8}, e IgG^{7,9,10}. Sin embargo, al tratarse en la mayoría de los casos de un proceso autolimitado, la utilidad de la artritis como marcador de actividad inflamatoria es pobre. Históricamente, se había valorado sólo la presencia o no de artritis sin utilizar ningún índice articular de forma estandarizada; sin embargo, en las recomendaciones actuales de los expertos se aconseja hacer constar el número de articulaciones tumefactas usando el índice articular de 44 articulaciones.

Entesitis

La inflamación de la entesis constituye un signo clínico característico y frecuente de todas las enfermedades del grupo de las espondiloartritis y, por ende, de la EA. En este sentido, Mander et al¹¹ fueron los primeros en analizar el grado de entesitis e intentar correlacionarlo con otras variables clínicas y biológicas de actividad, creando el índice entesítico de Newcastle. Este índice comporta la valoración

de 30 puntos de posible entesitis, entre los que se incluyen los tres niveles vertebrales, la zona sacroilíaca, la región talar y las crestas ilíacas, entre otros. Cada uno de estos puntos se valora de 0-3 (0: sin dolor; 3: dolor intenso) según la intensidad del dolor a la presión, con lo que la puntuación total máxima del índice es de 90. Los resultados del estudio presentan una correlación entre el índice entesítico y el dolor y la rigidez vertebral analizados por EAV, pero no con los parámetros biológicos de actividad (VSG). Se trata, sin embargo, de un índice bastante laborioso, con una reproducibilidad y una sensibilidad al cambio pobres^{5,11}, y que además, sólo valora un aspecto del amplio espectro clínico de la EA. Todo ello hace que su utilización como único parámetro de actividad clínica para monitorizar la actividad inflamatoria no esté indicada. De hecho, actualmente se aconseja recoger sólo su presencia, sin que se haya determinado aún ninguna escala de valoración de su intensidad o gravedad.

Fatiga

Se trata de una variable clínica recientemente incorporada al arsenal de pruebas que se utilizan para la monitorización de los pacientes con espondiloartritis. Según diversos autores, se trata de un síntoma frecuente en los pacientes con EA y que además es de gran importancia clínica, pues su presencia parece condicionar una peor calidad de vida de estos pacientes. El grupo del Dr. A. Calin fueron los primeros en valorar a través de una EAV de 0-10 cm esta variable en los pacientes con EA⁵. Hoy día los expertos están de acuerdo en que se trata de un síntoma clínico relativamente frecuente en los pacientes con EA y que probablemente sería útil su determinación, aunque no se ha llegado a ningún acuerdo sobre la manera de cuantificarlo.

Uveítis

Suele tratarse de una uveítis anterior, autolimitada y recidivante, que habitualmente se presenta de forma unilateral, aunque en el curso evolutivo de la enfermedad puede afectar a los dos ojos. Su presencia se ha valorado clásicamente como un signo objetivo de actividad de la EA, y para algunos autores se asociaría a valores elevados de reactantes de fase aguda, especialmente PCR⁷. Sin embargo, su falta de correlación con el resto de variables clínicas de la EA, así como su asociación a la presencia de HLA-B27 y, por tanto, a todo el grupo de reumatismos asociados a este antígeno, indica que la uveítis pueda tener una causa etiopatogénica diferente de la responsable de la espondilitis inflamatoria de la EA¹². Su utilidad como marcador clínico de actividad inflamatoria es, pues, controvertida, y de hecho no se aconseja actualmente su valoración como parámetro de actividad clínica.

Clásicamente cada una de estas variables se analizaba de forma aislada o en combinación para constituir una serie de índices como los de Cowling o Sheehan, cuyos resultados, no validados en estudios controlados, presentaban una dispar y escasa correlación con la actividad biológica de la enfermedad^{13,14}. En la actualidad se aconseja la valoración de la actividad clínica a través de índices (suma de las variables independientes) que abarquen todo el espectro clínico de la enfermedad. Esta forma de valorar la actividad de la enfermedad, que se aplica desde hace años en otros reumatismos¹⁵, mejora la validación de los resultados obtenidos, evita las redundancias y mejora la sensibilidad al cambio¹⁶. En este sentido, el grupo de A. Calin ha elaborado recientemente un nuevo índice de actividad clínica (BASDAI)⁵, que supone una mejora de otro anterior (DAI) elaborado por el mismo grupo¹⁷. El BASDAI consiste en la valoración, a través de EAV de 0-10 cm, de la intensidad de las variables siguientes: fatiga, dolor vertebral, dolor articular, dolor entesítico (dolor a la presión de cualquier punto de entesitis) y rigidez matutina (valorando su intensidad y duración en el tiempo a través de EAV). La puntuación máxima de este índice es, pues, de 50. El índice presenta como particularidades: *a*) la inclusión de la fatiga como variable clínica a analizar. Según los autores se trata de un síntoma clínico importante y con frecuencia referido por los pacientes con EA¹⁸; *b*) la diferenciación del dolor en vertebral y articular, aunque no se recoge la presencia o no de artritis, y *c*) la valoración del grado máximo de entesitis con una simple EAV. Según los autores, se trata de un índice simple, rápido de aplicar (aproximadamente un minuto y medio), que abarca gran parte del espectro clínico de la EA y que ha demostrado ser más reproducible y sensible al cambio (bajo influencia de un tratamiento rehabilitador) que otros índices previos. En la actualidad el BASDAI es uno de los instrumentos habitualmente incluidos en los protocolos clínicos de evaluación de las espondiloartritis.

Limitación de la movilidad vertebral

La limitación de la movilidad vertebral es un signo temprano y característico de la EA. Constituye uno de los criterios diagnósticos de la EA, y es además un signo clínico esencial en la valoración del pronóstico de la enfermedad. Su determinación es, pues, una constante en las distintas escalas de evaluación de las espondiloartritis. El número de variables analizadas en la bibliografía para valorar el grado de limitación de la movilidad en los tres segmentos vertebrales (lumbar, dorsal y cervical) ha sido amplísimo, pero en la mayoría de los casos estas mediciones no han sido estandarizadas, ni sus resultados validados en estudios controlados. Recientemente el grupo de Calin ha validado un índice

(BASMI) para valorar la movilidad vertebral utilizando las 5 variables (distancia pared-tragus, flexión lumbar por test Schober, inflexión lumbar, rotación cervical y distancia intermaleolar para valorar movilidad de caderas) que, según los autores, presenta mayor valor clínico y reproducibilidad¹⁹. Los resultados ofrecen una capacidad global de valoración de la movilidad vertebral por el BASMI adecuada, así como una buena sensibilidad del índice al cambio. En las recomendaciones mínimas de los expertos en la reunión de Orlando (tabla 1) se aconseja valorar la movilidad vertebral a través de las pruebas de expansión torácica, Shober modificado y distancia pared-occipucio. En general, se observa una buena correlación entre los resultados de las variables de movilidad vertebral y el grado de anquilosis radiológica, pero no se encuentra ninguna correlación entre estas variables de movilidad vertebral y la actividad inflamatoria de la EA valorada por otros parámetros clínicos y biológicos²⁰⁻²². Estos resultados apoyan el hecho de que la medición de la movilidad vertebral es una buena técnica para determinar de forma evolutiva la gravedad de la enfermedad, pero de escaso valor como parámetro de actividad inflamatoria aguda de la EA.

Valoración biológica de la actividad inflamatoria

La valoración biológica de la actividad inflamatoria de cualquier enfermedad comprende: *a*) el estudio de los reactantes de fase aguda; *b*) la valoración de las repercusiones que sobre el hemograma tiene la actividad inflamatoria; *c*) el análisis del grado de activación y participación del sistema inmunológico en el proceso inflamatorio, y recientemente *d*) las implicaciones de las citocinas proinflamatorias en el desarrollo y perpetuación de este proceso.

Reactantes de fase aguda

Constituyen un conjunto de proteínas sintetizadas básicamente por los hepatocitos, que se producen y se liberan al plasma tras un estímulo inflamatorio. Su misión es defensiva y de restitución de la agresión sufrida por el organismo. En la mayor parte de los procesos inflamatorios crónicos (artritis reumatoide, artritis psoriásica, etc.), la utilidad práctica de su determinación es la monitorización de la actividad inflamatoria valorando su intensidad y respuesta al tratamiento. Además, en muchos casos su determinación seriada tiene también valor pronóstico²³.

VSG y proteína C reactiva (PCR). Por su fácil determinación y su sensibilidad en la valoración de la actividad inflamatoria, son los dos reactantes de fase aguda más conocidos y utilizados en el segui-

miento de la mayor parte de los reumatismos inflamatorios crónicos.

A diferencia de lo que sucede en la artritis reumatoide (AR), donde numerosos estudios han demostrado una buena correlación de ambos reactantes de fase aguda, y especialmente de la PCR con la actividad clínica y progresión radiológica de la enfermedad^{24,25}, en la EA los resultados son contradictorios. En general, la mayor parte de estudios encuentran valores elevados de PCR y VSG en pacientes con EA con respecto a controles no inflamatorios^{7,14,26,27}, así como una buena correlación positiva ($r = 0,5-0,7$) entre las dos variables biológicas^{7,26}. Sin embargo, otros autores no encuentran dicha correlación^{14,27}. Estas discrepancias en los resultados publicados son especialmente acentuadas en las formas axiales de la enfermedad, debido a la ausencia de datos clínicos objetivos y estandarizados de evaluación de la actividad y a la influencia que sobre el dolor puede tener el tratamiento antiinflamatorio, lo que lleva a la utilización de parámetros clínicos poco sensibles y escasamente específicos. En nuestra experiencia, la PCR es discretamente más sensible que la VSG en la valoración de la actividad inflamatoria en estos pacientes con formas axiales puras. En general, en la EA los valores de VSG y PCR son moderadamente elevados entre 20-40 mm/1 h y 15-35 mg/l (valor normal < 8 mg/l), respectivamente, aunque valores superiores a 60 mm/1 h de VSG y de 50 mg/l de PCR no son infrecuentes en presencia de artritis periférica.

Diversos estudios han señalado una falta de correlación entre estos reactantes de fase aguda y el grado de limitación funcional y de lesión radiológica²². Además, sólo la Food and Drug Administration (FDA), pero no la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), considera de utilidad la determinación de los reactantes de fase aguda (VSG) en la monitorización de la actividad de la enfermedad. Sin embargo, todos estos resultados negativos derivan básicamente de estudios transversales o longitudinales cortos^{7,22}, que en ningún caso parecen los más apropiados para valorar la relación entre unas variables concretas (reactantes de fase aguda) y unas variables longitudinales (limitación funcional y lesión radiológica) resultado de diversos años de evolución de la enfermedad.

La relación entre reactantes de fase aguda y manifestaciones extravertebrales o complicaciones viscerales de la EA es poco conocida. La existencia de artritis periférica condiciona claramente la existencia de unos valores de VSG y PCR mucho más altos que en las formas axiales puras⁷. Laurent y Panayi⁷ encuentran una elevación significativa de la PCR, pero no de la VSG, en pacientes con EA y uveítis activa. La presencia de amiloidosis secundaria parece asociarse a valores persistentemente elevados de los reactantes de fase aguda (VSG y PCR)^{28,29}, resultados que concuerdan con nuestra

experiencia³⁰ y con los observados en otros reumatismos crónicos como la AR³¹. Finalmente, nuestro grupo de trabajo ha observado recientemente la existencia en pacientes con EA de una estrecha asociación entre actividad inflamatoria y osteoporosis vertebral³².

No existe ningún estudio longitudinal que permita valorar de forma definitiva la posible utilidad de la VSG y PCR en la monitorización de la respuesta al tratamiento en estos pacientes. La dificultad en la valoración de la actividad inflamatoria y, esencialmente, la ausencia de fármacos inductores de remisión en esta enfermedad explican la falta de estudios terapéuticos adecuados. Esta situación puede cambiar, sin embargo, si se confirman los esperanzadores resultados que los tratamientos anti-TNF α han evidenciado en recientes estudios piloto practicados en pacientes con espondiloartropatías^{3,4}.

En la actualidad la VSG es el único parámetro biológico aconsejado por los comités de expertos para el control de la actividad inflamatoria en las espondiloartritis, dejando la determinación de la PCR como una variable útil en protocolos científicos.

Otros reactantes de fase aguda. Numerosos estudios han encontrado valores elevados de otros reactantes de fase aguda como haptoglobina²⁷, ácido orosomucoide²², fibrinógeno⁷, viscosidad plasmática^{33,34} y componentes del complemento⁷ en los pacientes con EA con respecto a controles no inflamatorios. Además, y al igual que sucede con la PCR y VSG, estos reactantes de fase aguda suelen presentar una buena correlación entre sí, pero una pobre correlación con las variables utilizadas para valorar la actividad clínica. En general, se trata de parámetros menos sensibles que la VSG y PCR, por lo que su determinación no parece estar indicada de forma habitual. Es interesante destacar, sin embargo, los resultados sobre el ácido orosomucoide recientemente comunicados por el grupo del Dr. Collantes³⁵. En este estudio, el ácido orosomucoide parece comportarse como un reactante de fase aguda sensible para valorar la actividad inflamatoria de la EA, además de presentar muy buena correlación con los otros parámetros biológicos, PCR y VSG.

Finalmente, el componente sérico A del amiloide (SAA), por sus características generales (concentraciones plasmáticas basales muy bajas, vida media corta y gran aumento de sus valores séricos ante mínimos estímulos inflamatorios), podría ser uno de los reactantes de fase aguda mejores para valorar la actividad inflamatoria en la EA. Sin embargo, hasta la fecha sólo existe un estudio publicado en el que se analicen los valores séricos de SAA y su correlación con la actividad inflamatoria en este reumatismo³⁶. Los resultados de este estudio, si bien preliminares por la escasa muestra de pacientes analizados, parecen apuntar a que el SAA pue-

de ser un excelente parámetro para valorar la actividad inflamatoria de los pacientes con EA, y por tanto su determinación podría ser de utilidad. Sin embargo, estas buenas expectativas iniciales del SAA precisan confirmarse en estudios más amplios y específicos (incluyendo grupos de pacientes con formas axiales puras de EA).

Alteraciones del hemograma

Pueden observarse ligeros descensos de la hemoglobina en pacientes con EA activa. Sin embargo, estas alteraciones, claramente de menor intensidad que las observadas en la AR³³, son mucho menos sensibles en la valoración de la actividad inflamatoria de la EA que los valores de VSG y PCR, por lo que su determinación sistemática carece de valor en la monitorización de la actividad inflamatoria.

Participación del sistema inmune

La mayoría de los estudios sobre la inmunidad humoral en la EA ponen de manifiesto un incremento de las inmunoglobulinas séricas y resaltan la importancia de la estimulación del sistema inmune en esta enfermedad. Las inmunoglobulinas elevadas con más frecuencia en el suero de estos pacientes son la IgG e IgA. Sin embargo, mientras que unos autores señalan una elevación concomitante de ambos tipos de inmunoglobulinas^{37,38}, otros observan sólo una elevación selectiva de la IgA³⁹. Además, este aumento de los títulos séricos de IgA, para muchos autores, se relaciona con la existencia de actividad clínica, por lo que la determinación seriada de IgA podría ser útil en el seguimiento de estos enfermos^{7,39,40}.

En un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo⁹ en el que se analizaron los valores séricos de IgG, IgA e IgM en 65 pacientes con EA primaria, pudimos observar elevaciones significativas de IgG e IgA en los pacientes con EA respecto a un grupo control no inflamatorio. No obstante, sólo los títulos de IgA se correlacionaron de forma discreta con la actividad inflamatoria de la enfermedad valorada por PCR. El alto porcentaje de pacientes con EA HLA-B27 positivos nos impidió analizar las variaciones de los valores de IgA con respecto a la presencia o no de este antígeno de histocompatibilidad. Para algunos autores^{27,41,42}, las elevaciones de IgA se correlacionan con la actividad de la enfermedad especialmente en aquellos pacientes con EA HLA-B27 negativo, aunque se desconoce el significado de este hallazgo. Los aumentos de IgG fueron especialmente importantes en los pacientes con artritis periférica, y se relacionaron además con la gravedad de la artritis, dato que ha sido señalado también por otros autores¹⁰.

La importancia de esta elevación de inmunoglobulinas (sobre todo IgA) en el contexto de la EA es

aún desconocida. El hallazgo de que esta elevación puede deberse, al menos en parte, al aumento de los valores séricos de IgA secretora³⁹, junto con la observación de títulos séricos elevados de anticuerpos IgA anti-*Klebsiella*⁴³⁻⁴⁵ de probable origen intestinal⁴⁶ en estos pacientes, parece indicar que la IgA pueda estar implicada en la propia etiopatogenia de la EA a través de la estimulación del sistema inmunosecretor especialmente en el intestino.

En general los valores de IgA e IgG en la EA están moderadamente elevados (3-3,5 y 13-15 g/l [VN < 2,5 y 12 g/l], respectivamente), si bien no son raros valores de más de 20 g/l de IgG en pacientes con artritis periférica importante. La IgA parece ser la inmunoglobulina que con mayor frecuencia se encuentra elevada y la que presenta mejor relación con la actividad de la enfermedad, aunque su sensibilidad como marcador de actividad inflamatoria es sensiblemente menor que la de la PCR. En nuestra experiencia, sólo un 30% aproximadamente de los pacientes activos presentan títulos elevados de IgA. Por tanto, su utilidad como marcador de actividad inflamatoria es relativa, aunque su determinación en el curso de la EA parece justificada por su importancia etiopatogénica y su asociación a complicaciones graves como la nefropatía IgA⁴⁷⁻⁴⁹.

Citocinas y actividad inflamatoria

Las citocinas son glucoproteínas sintetizadas por el organismo en respuesta a diferentes agresiones, que tienen un papel esencial en el inicio y desarrollo de la respuesta inflamatoria⁵⁰. La mayor parte de los estudios sobre citocinas se han efectuado en pacientes con AR. En estos pacientes se ha podido observar un perfil de citocinas fundamentalmente proinflamatorio. Además, los títulos de estas citocinas se han correlacionado con la actividad inflamatoria de la enfermedad valorada a través de los reactantes de fase aguda y con el grado de lesión articular^{50,51}. La EA es un reumatismo crónico que presenta con frecuencia elevaciones de los reactantes de fase aguda como consecuencia de la propia naturaleza inflamatoria de la enfermedad. Por tanto, el estudio del perfil y valores de citocinas podría ser útil no sólo para aumentar el conocimiento sobre la naturaleza íntima de la actividad inflamatoria en la EA, sino para facilitar su monitorización. El número de estudios publicados en este campo es, sin embargo, escaso. Wendling et al⁵³ no encuentran que la determinación de los valores séricos del receptor de la IL-2 (actividad linfocitaria) sea útil para valorar la actividad inflamatoria en la EA, habiéndose publicado también resultados negativos con la determinación de los títulos séricos del receptor del TNF⁵⁴. Algunos estudios han presentado cifras séricas altas de pro-MMP-3 (precursor inactivo de la estromielasina que es sintetizado por fibroblastos sinoviales en respuesta al estímulo

de citocinas proinflamatorias), del factor endotelial activador de la angiogénesis (ESAF) y recientemente de la molécula de adhesión intercelular ICAM-1 en pacientes con EA⁵⁵⁻⁵⁷, además de una discreta relación con la actividad de la enfermedad y con el índice entesítico de Newcastle para el ESAF⁵⁶. Sin embargo, los resultados de estos estudios no permiten establecer con certeza la utilidad de estos parámetros en la valoración de la actividad inflamatoria de la EA. En un estudio publicado por el grupo de A. Calin³⁴ en el que se analizó la actividad inflamatoria de 50 pacientes con EA primaria, se encontraron valores elevados de IL-6 en un 86% de casos, frente a un 57% para VSG y un 40% para PCR. Los autores señalaban que la IL-6 podría constituir un marcador de actividad inflamatoria en la EA mucho más sensible que los clásicos reactantes de fase aguda. No obstante, la ausencia de correlación de los títulos de IL-6 con la actividad inflamatoria valorada no sólo por parámetros clínicos, sino también biológicos (VSG, PCR), hace que estos resultados sean controvertidos. En nuestra experiencia⁵⁷, en un grupo de pacientes con formas de EA predominantemente axiales puras (> 90%), encontramos en sangre periférica un perfil de citocinas de tipo proinflamatorio con valores elevados de TNF α e IL-6. El 50% de pacientes mostró valores elevados de IL-6 frente a un 43% para VSG y/o PCR. En general, los valores de IL-6 están en estos pacientes moderadamente elevados ($19,8 \pm 4,7$ pg/ml [VN < 5 pg/ml]) y se correlacionan muy bien con la actividad inflamatoria valorada por parámetros biológicos (VSG y PCR) y débilmente con la actividad valorada por parámetros clínicos (dolor y rigidez vertebrales). Así pues, la IL-6 fue también para nosotros la citocina más útil para valorar la actividad inflamatoria de estos pacientes, pero su determinación no mejoró en nuestro estudio de forma significativa los resultados aportados por la determinación conjunta de VSG y PCR. Estudios recientes han confirmado el perfil de citocinas proinflamatorias en los pacientes con EA, tanto en sangre periférica⁵⁸⁻⁶⁰, como localmente^{61,62}. La IL-6 fue la citocina que se encontró elevada en sangre periférica con mayor frecuencia, si bien su utilidad en la valoración de la actividad inflamatoria y en el pronóstico de la enfermedad sigue siendo controvertido^{58,60}. Aunque obviamente necesitamos estudios más amplios, y especialmente estudios longitudinales, para poder establecer de forma definitiva el valor de la determinación rutinaria de IL-6 en el seguimiento de estos pacientes.

Otros métodos de valoración de la actividad inflamatoria

Algunos autores han propuesto la gammagrafía isotópica con ^{99m}Tc como una técnica útil para valorar la actividad inflamatoria, especialmente en la

región sacroilíaca, en los pacientes con EA⁶³. Sin embargo, posteriormente se ha constatado una gran variabilidad interindividual en la captación gammagráfica que hace imposible la estandarización de los resultados e invalida su utilidad en este sentido⁶⁴.

En resumen, desde el punto de vista clínico la valoración de la actividad inflamatoria de la EA debe incluir el estudio de variables como el dolor y la rigidez vertebrales, presencia de artritis periférica y entesitis, y quizá también la determinación del grado de fatiga. La valoración de estas variables clínicas a través de EAV y la elaboración de índices de actividad que abarquen la mayor parte del espectro clínico de la enfermedad parecen mejorar la reproducibilidad y sensibilidad al cambio de estas mediciones. Finalmente, en el estudio del dolor es aconsejable incluir también cuestiones que intenten objetivamente confirmar su origen inflamatorio (dolor en reposo y nocturno). Desde el punto de vista biológico, la VSG y especialmente la PCR son hoy día los parámetros mejores para valorar la actividad inflamatoria. A pesar de ello, aproximadamente un 30% de los pacientes con EA axial que son clínicamente activos no presentan elevaciones de la VSG ni PCR. La IL-6 es la citocina más útil para valorar la actividad inflamatoria en estos pacientes, pero no existen aún datos que apoyen que su determinación sea mejor que la VSG y PCR juntas. Los resultados recientemente publicados sobre SAA son aún escasos para establecer su utilidad real como parámetro biológico para valorar la actividad inflamatoria en la EA. Finalmente, en la mayoría de las escalas clínicas de evaluación de espondiloartritis (FDA y reunión de Orlando) se aconseja la determinación sistemática de la VSG, dejando la determinación de la PCR para estudios propiamente de investigación.

Bibliografía

1. Calin A. The individual with ankylosing spondylitis: defining disease status and the impact of the illness. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 663-672.
2. Calin A. Ankylosing spondylitis: defining disease status the relationship between radiology, disease activity, function and outcome. *J Rheumatol* 1995; 22: 740-744.
3. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, González J, Redding J et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1346-1352.
4. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys J. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor (infliximab) in spondylarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 428-433.
5. Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-2291.

6. Ginburg W, Cohen M. Peripheral arthritis in ankylosing spondylitis. A review of 209 patients followed up for more than 20 years. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 593-596.
7. Laurent MR, Panayi GS. Acute-phase proteins and serum immunoglobulins in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 524-528.
8. Rotés-Querol J. Espondiloartritis anquilosante. En: Rotés Querol, editor. *Reumatología clínica*. Barcelona: Espaxs, 1983: 138-156.
9. Collado A, Sanmartí R, Cañete JD, Serra C, Peris P, Brancos MA et al. Immunoglobulinas séricas en la espondilartrosis anquilosante. *Rev Esp Reumatol* 1988; 15: 196-200.
10. Zoma A, Mitchell WS, Sturrock RD. Clinical and immunological parameters in ankylosing spondylitis, a five years follow-up. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 222-223.
11. Mander M, Simptom JM, Mclellan A, Walker D, Goodacre J, Carsonick AW. Studies with an entheses index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 197-202.
12. Van der Linden S, Rentsch HU, Gerber N, Cats A, Valkenburg HA. The association between ankylosing spondylitis acute anterior uveitis and HLA B27: the results of a Swiss family study. *Br J Rheum* 1988; 27 (Supl 2): 39-41.
13. Sheehan NJ, Slavin BM, Donovan MP, Mount JN, Mathews JA. Lack of correlation between clinical disease activity and erythrocyte sedimentation rate, acute phase proteins or protease inhibitors in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 171-174.
14. Cowling P, Ebringer R, Cawdell D, Ishii M, Ebringer A. C-reactive protein, ESR and *Klebsiella* in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 45-49.
15. Van der Heijde DM, Van' Hof M, Van Riel PL, Van de Putte LB. Validity of single variables and indices to measure disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 538-541.
16. Boers M, Tugwell P. The validity of pooled outcome measures (indexes) in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 1993; 20: 568-574.
17. Kennedy LG, Edmuns L, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis. Does it burn out? *J Rheumatol* 1993; 20: 688-692.
18. Calin A, Edmuns L, Kennedy LG. Fatigue in ankylosing spondylitis. Why is it ignored? *J Rheumatol* 1993; 20: 991-995.
19. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS metrology index. *J Rheumatol* 1994; 21: 1694-1698.
20. Kennedy LG, Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Garrett SL, Calin A. Ankylosing spondylitis: The correlation between a new metrology score and radiology. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 767-770.
21. Viitanen JV, Kokko ML, Kehtinen K, Suni J, Kautiainen N. Correlation between mobility restrictions and radiologic changes in ankylosing spondylitis. *Spine* 1995; 20: 492-496.
22. Taylor HG, Wardle T, Beswick J, Danes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological changes in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 330-335.
23. Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1994; 8: 531-552.
24. Möttönen TT. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 648-653.
25. Van Leeuwen MA, Van der Heijde DM, Van Rijswijk MH, Houtman PM, Vanriel PL, Van de Putte LB et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts and acute phase reactants. *J Rheumatol* 1994; 21: 425-429.
26. Nashel DJ, Petrone DL, Ulmer CC, Sliwinski J. C-reactive protein: a marker of disease activity in ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 364-367.
27. Reynolds TL, Khan MA, Van der Linden S, Cleveland RP. Differences in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis: study of clinical disease activity and concentrations of serum IgA, C reactive protein, and Haptoglobin. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 154-157.
28. Lance NJ, Curran JJ. Amyloidosis in a case of ankylosing spondylitis with a review of the literature. *J Rheumatol* 1991; 18: 100-103.
29. Ennevaara K, Oka M. Amyloidosis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1963; 22: 336-341.
30. Gratacós J, Orellana C, Sanmartí R, Solé M, Collado A, Gómez-Casanovas E et al. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systemic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol* 1997; 24: 912-915.
31. Maury CP, Wegelius O. Clinical value of serum amyloid-a and C-reactive protein measurements in secondary amyloidosis. *Int J Tissue React* 1985; 7: 405-407.
32. Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis. *Arthritis Reum* 1999; 42: 2319-2324.
33. Dixon JS, Bird HA, Wright V. A comparison of serum biochemistry in ankylosing spondylitis, seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 404-408.
34. Tutunku ZN, Bilgie A, Kennedy LG, Calin A. Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 425-426.
35. Muñoz-Villanueva MC, Muñoz E, Ramírez R, Escudero A, Collantes E. Alfa-glicoproteína ácida como indicador de actividad inflamatoria en pacientes con espondilitis anquilosante. *Rev Esp Reumatol* 2000; 27: 187.
36. Lange U, Boss B, Teichmann J, Klur AV, Neeck G. Serum amyloid-a an indicator of inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2000; 19: 119-122.
37. Veys EM, Van Laere M. Serum IgG, IgM and IgA levels in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 493.
38. Collado A, Sanmartí R, Serra C, Gallart T, Cañete JD, Gratacós J et al. Serum levels of secretory IgA in ankylosing spondylitis. *Escand J Rheumatol* 1991; 20: 153-158.
39. Calguneri M, Swinburne L, Shinebaum R, Cooke EM, Wright V. Secretory IgA: Immune defence pattern in ankylosing spondylitis and *Klebsiella*. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 600-604.
40. Cowling P, Ebringer R, Ebringer A. Association of inflammation with raised serum IgA in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 545-549.
41. Franssen MJAM, Van de Putte LBA, Gribnau FWJ. IgA serum levels and disease activity in ankylosing spondylitis: A prospective study. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 766-771.
42. Casals-Sánchez JL, González-Calvín J, García-Sánchez A, Abellán Pérez M, Salvatierra Ríos D. Estudio de la actividad clínica y de las concentraciones séricas de inmunoglobulinas en pacientes con espondilitis anquilosante. *Ann Med Intern (Madrid)* 1992; 9: 214-216.
43. Collado A, Gratacós J, Ebringer A, Rashia T, Martí A, Sanmartí R et al. Serum IgA anti-*Klebsiella* antibodies in ankylosing spondylitis patients from Catalonia. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 119-123.
44. Trull A, Ebringer R, Panayi GS, Colthorpe D, James DC, Ebringer A. IgA antibodies to *Klebsiella pneumoniae* in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 249-253.
45. Mäki-Ikeda O, Lehtinen K, Granfors K, Vainionpää R, Toivonen P. Bacterial antibodies in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol* 1991; 84: 472-475.
46. Granfors K, Mäki-Ikeda O, Hällgren R. Enhanced local production of antibodies against *Klebsiella pneumoniae* in small intestine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: S348.
47. Jennette JC, Ferguson AL, Moore MA, Freeman DG. IgA nephropathy associated with seronegative spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 144-149.
48. Bruneau C, Villaumey J, Avouac B, Martiguy J, Laurent J, Pichot A et al. Seronegative spondylarthropathies and IgA glomerulonephritis: a report of four cases and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15: 179-184.

49. Gratacós J, Collado A, Sanmartí R, Puch E, Torras A, Muñoz-Gómez J. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1613-1615.
50. Arend WP, Dayer JM. Cytokines and growth factors. En: Kelley WN, Harris DE, Ruddy S, Sledge CB, editores. *Textbook of rheumatology*. Filadelfia: WB Saunders, 1993; 227-244.
51. Holt I, Cooper RG, Denton J, Meager A, Hopckins SJ. Cytokine inter-relationships and their association with disease activity in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 725-733.
52. Wendling D, Racadot E, Viel JF, Mercier M. Soluble interleukin-2 receptor assay is unhelpful in chronic inflammatory rheumatism. *Pathol Biol (Paris)* 1992; 40: 895-898.
53. Heilig B, Wermann M, Gallati H, Brockhans H, Becker B, Egen O. Elevated TNF receptor plasma concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Investig* 1992; 70: 22-27.
54. Taylor DJ, Cheung NT, Dawes PT. Increased serum proMMP-3 in inflammatory arthritis: a potential indicator of synovial inflammatory monokine activity. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 768-772.
55. Jones PBB, Makki RJ, Weiss JB. Endothelial cell stimulating angiogenesis factor: a new biological marker for disease activity in ankylosing spondylitis? *Br J Rheumatol* 1994; 33: 332-335.
56. Muñoz-Villanueva MC, Muñoz E, Ramírez R, Escudero A, Collantes E. Niveles séricos de ICAM-1s en pacientes con espondiloartropatías. *Rev Esp Reumatol* 2000; 27: 186.
57. Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, Cañete JD, Lleina J et al. Serum Cytokines (IL-6, TNF α , IL-1 β , and IFN- γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 927-931.
58. Falkenbach A, Herold M, Wigand R. Interleukin- 6 serum concentration in ankylosing spondylitis: a reliable predictor of disease progression in the subsequent year? *Rheumatol Int* 2000; 19: 149-151.
59. Lange U, Teichmann J, Stracke H. Correlation between plasma TNF-alpha, IGF-1, biochemical markers of bone metabolism, markers of inflammation/disease activity, and clinical manifestations in ankylosing spondylitis. *Eur J Med Res* 2000; 29: 507-511.
60. Falkenbach A, Herold M. In ankylosing spondylitis serum IL-6 correlates with the degree of mobility restriction, but not with short-term changes in the variables for mobility. *Rheumatol Int* 1998; 18: 103-106.
61. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 499-505.
62. Cañete JD, Martínez SE, Farrés J, Sanmartí R, Blay M, Gómez A et al. Differential Th1/Th2 cytokine patterns in chronic arthritis: Interferón Gamma is highly cytokine patterns in chronic arthritis: interferon gamma is highly expressed in synovium of rheumatoid arthritis compared with seronegative spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 263-268.
63. Russell AS, Lentle BC, Percy JS. Investigation of sacroiliac disease: comparative evaluation of radiological and radionuclide techniques. *J Rheumatol* 1975; 2: 45-51.
64. Taylor HG, Gadd R, Beswick EJ, Venkates Waran M, Dawes PT. Quantitative radio-isotope scanning in ankylosing spondylitis: a clinical, laboratory and computerised tomographic study. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 274-279.