

# Valoración de la actividad, respuesta al tratamiento y criterios de refractariedad en espondiloartropatías

Pedro Zarco Montejo y Grupo Español con interés en el Estudio de las Espondiloartropatías\*

Unidad de Reumatología. Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid.

## Introducción

El término de espondiloartropatía refractaria se utiliza con frecuencia en la literatura médica refiriéndose a aquellas espondiloartropatías con una mala respuesta al tratamiento. Generalmente se utiliza este término como criterio de selección de aquellas espondiloartropatías más graves o con un mayor grado de actividad, para su inclusión en los grupos de tratamiento con nuevos fármacos. Sin embargo, no existe una definición de consenso ni unos criterios definidos sobre las espondiloartropatías refractarias.

En una revisión sobre este tema de 1995<sup>1</sup> se definía a los enfermos con espondiloartropatías refractarias como «aquellos pacientes con síntomas reumáticos a pesar de un tratamiento adecuado con antiinflamatorios no esteroideos». Sin embargo, esta definición nos plantea varios interrogantes:

1. ¿Qué síntomas reumáticos se deben valorar en los enfermos con espondiloartropatías?
2. ¿Qué sistema de evaluación se debe realizar para la valoración de esos síntomas?
3. Sólo se debe considerar como no refractaria aquella espondiloartropatía con ausencia total de síntomas?
4. ¿Cuál es el límite cuantitativo o cualitativo de esos síntomas?
5. ¿Se deben incluir criterios radiológicos o de laboratorio como criterios de refractariedad?
6. ¿Es igual la respuesta a todos los antiinflamatorios no esteroideos?
7. ¿Qué dosis de antiinflamatorios no esteroideos se considera adecuada?

\*J.D. Cañete y R. Sanmartí (Hospital Clínic, Barcelona), E. Collantes y M.C. Muñoz (Hospital Reina Sofía, Córdoba), J. Gratacós (CSPT, Sabadell), C. González (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), J.C. Torre (Hospital Monte Naranco, Oviedo) y P. Zarco (Fundación Hospital de Alcorcón, Madrid).

Correspondencia: Dr. P. Zarco.  
Unidad de Reumatología. Fundación Hospital de Alcorcón.

Manuscrito recibido el 15-10-2001 y aceptado el 15-11-2001.

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 387-394

8. ¿Qué duración de tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos es la adecuada?

9. ¿No se debería incluir, además, como criterio de refractariedad la falta de respuesta a otro tipo de tratamiento?

A lo largo de esta revisión intentaremos dar respuesta a algunas de estas preguntas.

## Objetivos de los criterios de refractariedad

Disponer de unos criterios de refractariedad nos permitiría:

1. Disponer de criterios homogéneos en ensayos clínicos. En la actualidad, las poblaciones de enfermos incluidas en los diferentes ensayos clínicos bajo el criterio de espondiloartropatías refractarias no son homogéneas, ya que no existen criterios establecidos para su selección, lo que dificulta la comparación de los diferentes estudios y la realización de metaanálisis.
2. Valorar la respuesta al tratamiento convencional (AINE y terapia física).
3. Valorar la respuesta al tratamiento con fármacos de segunda línea (sulfasalazina, metotrexato, pamidronato, etc.). En la artritis reumatoide, la elaboración de criterios de respuesta al tratamiento por parte del ACR<sup>2</sup> y de la EULAR<sup>3</sup> ha conseguido que éstos se utilicen de forma creciente, no sólo en ensayos clínicos, sino en la práctica clínica diaria. Con las características específicas de los enfermos con espondiloartropatías podríamos encontrar en una situación similar.
4. Establecer criterios de utilización de tratamiento con terapias biológicas. La elaboración de unos criterios de refractariedad adecuados nos permitiría, como ha ocurrido con la artritis reumatoide, disponer de una forma de selección de aquellos enfermos que más se beneficiarían de las nuevas terapias biológicas.

## Variables de evaluación de la actividad de la enfermedad

Desde 1995 existe un grupo de trabajo de evaluación de espondilitis anquilosante (ASAS) constitui-

do por 43 miembros de 21 países, uno de cuyos objetivos fue seleccionar el conjunto básico de variables para incluir en los estudios clínicos de diferentes tipos de tratamiento y para su utilización en la práctica clínica diaria<sup>4</sup>.

Este grupo consideró 3 escenarios diferentes:

1. Estudios de tratamientos antirreumáticos controlados de la enfermedad (DC-ART: Disease Controlling Antirheumatic Therapy).
2. Estudios de fármacos modificadores de síntomas (SMARD: Symptom Modifying Antirheumatic Drugs) y terapia física.
3. Para el control de los registros clínicos en la práctica diaria de forma estandarizada.

Para la selección de las diferentes medidas de desenlace en cada escenario se utilizó un filtro OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) en el que se incluyeron los elementos de verdad, discriminación y viabilidad<sup>5</sup>.

En el conjunto básico de medidas seleccionadas para el estudio de DC-ART se incluyeron: función física, dolor, movilidad de columna, evaluación global de la enfermedad por parte del enfermo, valoración de artritis periférica y estudio radiológico de columna y quedaron pendientes de inclusión para posteriores valoraciones los reactantes de fase aguda y la rigidez de columna.

En el grupo de estudio de SMARD y terapia física se incluyeron: función física, dolor, movilidad de columna, evaluación global de la enfermedad por parte del enfermo y rigidez de columna/inflamación.

En el conjunto seleccionado para el control de los registros clínicos en la práctica diaria de forma estandarizada se incluyeron: función física, dolor, movilidad de columna, evaluación global de la enfermedad por parte del enfermo, rigidez de columna, valoración de artritis periférica y reactantes de fase aguda<sup>6</sup>.

### Instrumentos específicos de medida

Utilizando el filtro OMERACT dentro de cada variable el grupo ASAS realizó una selección de los instrumentos de medida más adecuados aplicables, tanto para estudios clínicos como en la práctica diaria, siendo los mismos instrumentos independientes del escenario en que se aplicase.

La selección realizada fue la siguiente: para la valoración de la función física se seleccionaron el índice funcional de Bath para espondilitis anquilosante (BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) o el índice funcional de Dougados (DFI: Dougados Functional Index)<sup>7</sup>. La capacidad de discriminación del BASFI fue superior al DFI en enfermos con discapacidad funcional moderada. El BASFI demostró ser superior al DFI y al HAQ-S en la valoración de la mejoría o el deterioro de la capacidad

funcional<sup>8</sup> y en la valoración de la respuesta a la terapia física en enfermos con espondilitis. El DFI y el BASFI demostraron, en cambio, una correlación similar con la actividad y el daño estructural de la enfermedad<sup>7</sup>.

Para la variable del dolor se seleccionaron 2 escalas analógico-visuales (VAS) de 100 mm, una de dolor y otra de dolor nocturno asociados a la espondilitis durante la última semana.

Se seleccionaron 3 instrumentos de medida de la movilidad de columna: el test de Schober modificado, la expansión torácica y la distancia occipucio-pared.

Para la valoración global del estado de la enfermedad por el enfermo se seleccionó una escala VAS referida también a la última semana.

Para el número de articulaciones dolorosas se seleccionó un recuento articular de 44 articulaciones (esternoclaviculares, acromioclaviculares, hombros, codos, muñecas, rodillas, tobillos, 10 metacarpofalángicas, 10 interfalángicas proximales y 10 metatarsfalángicas).

En el estudio radiológico de columna se decidió incluir la radiografía de columna cervical, anteroposterior y lateral de columna lumbar y de pelvis.

Hubo, sin embargo, 2 áreas en las que no se alcanzó consenso en la selección de los instrumentos de medida: los sistemas de puntuación radiográfica de columna y la relevancia clínica de los reactantes de fase aguda.

Se propusieron 2 sistemas de puntuación radiológica: el índice de Bath (BASRI, Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) y el de Stoke (SASSS, Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) diseñados para valorar el daño estructural radiológico de la columna. Sin embargo, la sensibilidad de estos 2 métodos a los cambios y la fiabilidad interobservador fueron moderadas.

Tanto la proteína C reactiva (PCR) como la velocidad de sedimentación globular (VSG) pueden estar elevadas, no siendo ninguna de las dos superior a la otra a criterio de los investigadores en cuanto a la valoración de la actividad de la enfermedad.

Además de la selección realizada por el grupo SAS, hay otra serie de instrumentos cuya utilización en los ensayos clínicos y en la práctica clínica en los últimos años es cada vez mayor.

El BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) es un índice combinado que valora la fatiga, el dolor axial, la afección articular periférica, la entesopatía y la rigidez matutina y puede ser un instrumento válido y apropiado para valorar la actividad de la enfermedad. En estudios recientes se ha comprobado que ese un índice sensible el cambio en períodos de tiempo relativamente cortos<sup>9</sup>.

Los cuestionarios de capacidad funcional como el HAQ (Health Assessment Questionnaire) van dirigidos a valorar la discapacidad física, y existe un cuestionario específico para espondiloartropatías, el HAQ-S

(Health Assessment Questionnaire-Spondyloarthropathies)<sup>10</sup> y una versión validada en español (HAQ-EA)<sup>11</sup>. En un estudio reciente se comprobó que las variaciones en el tiempo en el HAQ-S y en el HAQ se relacionaban de forma más estrecha con el dolor y la rigidez de los enfermos con espondilitis que los cambios en el índice funcional de Dougados<sup>12</sup>.

Se ha comprobado que la radiografía no es una técnica que sea sensible al cambio en períodos inferiores a un año<sup>13</sup>, la resonancia nuclear magnética dinámica axial podría representar el mejor método para la documentación objetiva de las modificaciones producidas por la inflamación del esqueleto axial en las espondiloartropatías<sup>14</sup>. La resonancia nuclear magnética dinámica con gadolinio permite la detección de la inflamación en las sacroilíacas y en la columna en los estadios precoces de la enfermedad y en algunos estudios se ha comprobado su valor predictivo en el diagnóstico precoz de la sacroileítis<sup>15,16</sup>. Esta técnica se está utilizando cada vez más en estudios clínicos como parámetros de valoración de la respuesta al tratamiento en enfermos con espondiloartropatías<sup>17,18</sup>.

Entre un 20 y un 60% de los enfermos con espondiloartropatías presentan lesiones inflamatorias intestinales que recuerdan a las de la enfermedad de Crohn<sup>19</sup>. La gammagrafía abdominal con <sup>99m</sup>Tc se ha comprobado que puede ser una técnica útil para valoración de la inflamación intestinal, especialmente en las formas subclínicas, obteniéndose unos resultados concordantes con la ileocolonoscopia<sup>20</sup>. La presencia de inflamación intestinal crónica es considerada por algunos autores como un factor predictivo de cronicidad y severidad en las espondiloartropatías<sup>21</sup>.

Se han relacionado determinadas citocinas plasmáticas con la actividad de la enfermedad; así, se ha encontrado una correlación entre los valores de IL-6 y la actividad y la severidad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante<sup>22</sup>.

### Factores pronósticos

La relevancia de los diferentes factores pronósticos en las espondiloartropatías es todavía mal conocida. Aproximadamente un 15% de las artritis reactivas pueden evolucionar a una forma crónica de espondiloartropatía, pero se desconoce en qué grado contribuye el tipo de germen desencadenante o el terreno genético del sujeto. La presencia de HLA-B27 en la artritis reactiva parece influir aumentando la gravedad y la presencia de complicaciones extraarticulares. El sexo masculino, la historia familiar de espondiloartropatía o de la enfermedad inflamatoria intestinal o la presencia de lesiones inflamatorias crónicas intestinales son factores que pueden contribuir a la gravedad de la enfermedad<sup>21</sup>.

Amor et al<sup>23</sup> elaboraron una serie de factores predictivos de gravedad de la enfermedad en pacien-

**TABLA 1. Factores predictivos en las espondiloartropatías crónicas**

Indicador	Puntuación
Coxitis	4
VSG > 30 mm/h	3
Pobre respuesta al tratamiento con AINE	3
Limitación de la movilidad lumbar	3
Dactilitis	2
Oligoartritis	1
Comienzo juvenil (≤ 16 años)	1

Tomada de Amor B et al<sup>23</sup>.

tes con espondiloartropatías crónicas. Durante los primeros 2 años de la enfermedad encontraron que la presencia de coxitis, elevación de la VSG (> 30 mm/h), una escasa respuesta al tratamiento con AINE, la limitación de la movilidad lumbar, la dactilitis, oligoartritis o el comienzo juvenil de la enfermedad predicen un pronóstico de gravedad (tabla 1). La PCR se ha encontrado elevada en un 40% de los enfermos con espondiloartropatías con afectación axial<sup>24</sup>, esta elevación se ha asociado con una enfermedad más grave y probablemente puede ser un factor predictivo de un mayor daño estructural<sup>25</sup>.

La respuesta sintomática al tratamiento con AINE en las espondiloartropatías con afección axial suele ser muy llamativa, pero se desconoce si este tratamiento puede mejorar el pronóstico de la enfermedad a largo plazo. Recientemente se ha barajado la posibilidad de que el tratamiento prolongado con AINE pudiera ser el responsable de una disminución de la gravedad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante. Esta posibilidad tendría implicaciones en las pautas de tratamiento: si los AINE tuvieran un efecto controlador de la enfermedad sería recomendable su utilización mantenida, mientras que si se limitaran a un efecto sintomático podrían ser utilizados sólo durante los episodios de actividad<sup>26,27</sup>.

La respuesta al tratamiento con AINE es tan característica que se incluye como uno de los criterios de clasificación de las espondiloartropatías de Amor, y se define como una mejoría evidente en las primeras 48 h tras la administración del AINE o la reaparición rápida del dolor tras la supresión del tratamiento<sup>28</sup>.

Debido a la variabilidad metodológica de los diferentes estudios de AINE es difícil concluir que un AINE en concreto sea superior en términos de eficacia y seguridad en el tratamiento de las espondiloartropatías<sup>29</sup>. Sin embargo, determinados AINE, como la indometacina o la fenilbutazona, parecen tener una eficacia superior. Los fármacos aprobados por la FDA como indicación del tratamiento para las espondilitis anquilosante incluye la indometacina, el sulindaco, el naproxeno, el diclofenaco y la fenilbutazona.

**TABLA 2. Criterios de respuesta en espondilitis anquilosante del grupo ASAS\***

Mejoría porcentual  $\geq 20\%$  y una mejoría neta  $\geq 10$  unidades en una escala VAS de 0-100 en  $\geq 3$  de las 4 variables siguientes:

Evaluación global de la enfermedad por parte del paciente  
Dolor  
Función  
Inflamación

Ausencia de empeoramiento de la variable potencial restante, donde el empeoramiento se define como un deterioro porcentual  $\geq 20\%$  y un deterioro neto  $\geq 10$  unidades en una escala de 0-100

\*La evaluación global de la enfermedad por parte del paciente y el dolor se realizó por una escala VAS (0-100); la función, por el índice BASFI; la inflamación (como primera opción), por la media de las dos escalas VAS de rigidez matutina del BASDAI o (como segunda opción) una escala VAS de rigidez matutina con un máximo de 120 min. Tomada de Anderson JJ et al<sup>31</sup>.

Las dosis adecuadas de AINE para el tratamiento de las espondiloartropatías no están bien establecidas: en algunos casos un aumento sustancial en la dosis diaria de AINE puede conducir al control del brote de reaudización de la enfermedad. La mayoría de los estudios clínicos de AINE están realizados en enfermedades con artritis reumatoide o artrosis donde la tolerancia al tratamiento suele ser peor por tratarse de enfermos polimedicados o de mayor edad. Un ejemplo de las dosis diarias propuestas en el tratamiento de las espondiloartropatías podrían ser: 1.500-2.000 mg de naproxeno, 200 mg de diclofenaco o 400-600 mg de fenilbutazona<sup>30</sup>. Se ha comprobado que una escasa respuesta al tratamiento con AINE durante los primeros 2 años se asocia una evolución hacia una forma más grave de la enfermedad en un seguimiento a 10 años<sup>30</sup>.

### Criterios de mejoría

Para valorar los criterios de mejoría en enfermos con espondilitis anquilosante recientemente se ha publicado un estudio del grupo ASAS en el que se realiza la evaluación de las variables de desenlace incluidas en 5 ensayos de tratamiento con AINE de corta duración<sup>31</sup>. Se seleccionaron aquellas variables con mayor capacidad de discriminación para distinguir entre la respuesta al tratamiento con AINE y placebo en estudios controlados de corta duración. En un principio se incluyeron las variables de función física, dolor, movilidad de columna, evaluación global de la enfermedad por parte del enfermo y rigidez de columna/inflamación, según las recomendaciones del grupo ASAS para evaluación de fármacos modificadores de síntomas. Posteriormente se excluyó como criterios de mejoría la movilidad de columna por la falta de respuesta de cualquiera de las medidas utilizadas para la valoración de esta variable en este tipo de estudios (< 6 semanas).

Se definieron los criterios de mejoría (tabla 2) como una mejoría porcentual  $\geq 20\%$  y/o una mejoría neta  $\geq 10$  unidades en una escala VAS de 0-100 en cada una de al menos 3 variables, sin que existiese empeoramiento de la cuarta, siendo las variables incluidas: función física, dolor, evaluación global de la enfermedad por parte del enfermo y rigidez de columna/inflamación. Se definió empeoramiento de una variable como un deterioro porcentual  $\geq 20\%$  y/o  $\geq 10$  unidades en una escala VAS de 0-100 mm en cada variable.

Estos criterios de mejoría en la espondilitis anquilosante son conceptualmente similares a los criterios de mejoría del ACR en la artritis reumatoide<sup>32</sup>. Hay que tener en cuenta que los criterios ACR se utilizan como criterios de valoración de respuesta a tratamientos modificadores de enfermedad en pacientes con artritis reumatoide, en estudios de duración más prolongada que los realizados con AINE en enfermos con espondilitis, donde sólo existe una evaluación de los síntomas en un corto período de tiempo.

La valoración de la respuesta al tratamiento en estudios más prolongados en espondiloartropatías con terapias modificadoras de enfermedad, las nuevas terapias biológicas o incluso con terapias físicas podrían obligar a la inclusión de nuevas variables, como la movilidad de la columna, los reactantes de fase aguda, la valoración de artritis periférica o estudios radiológicos específicos.

### Criterios de remisión y actividad

El grupo ASAS, en el mismo trabajo dirigido a establecer los criterios de mejoría en espondilitis<sup>31</sup> elaboró una definición de remisión parcial para los enfermos con espondilitis anquilosante que presentan un bajo nivel de actividad de la enfermedad. Estarían incluidos aquellos casos con < 20 unidades en una escala de 0-100 en cada una de las 4 variables anteriormente seleccionadas: función física, dolor, evaluación global de la enfermedad por parte del enfermo y rigidez de columna/inflamación. Aunque puede existir un solapamiento en los enfermos seleccionados bajo los criterios de mejoría y de remisión, conceptualmente son grupos distintos y los enfermos con una evaluación muy agresiva de la enfermedad pueden cumplir criterios de mejoría si alcanzan una remisión parcial.

La consideración de enfermedad activa en los diferentes estudios clínicos es muy variable: desde apreciaciones subjetivas del propio médico sobre el estado del enfermo a la inclusión de escalas de dolor a actividad. Los criterios más utilizados han sido la valoración del dolor (VAS) > 40 mm<sup>33</sup>, BASDAI > 40 mm, o ambos<sup>14</sup>.

Basándonos en los criterios de remisión parcial del grupo ASAS podríamos considerar que la enfermedad está activa cuando no cumple criterios de re-



misión, o lo que es lo mismo, un valor  $> 20$  en al menos una de las 4 variables. Sin embargo, podríamos encontrarlos en la situación de hasta 3 variables  $< 10$  y una  $> 20$ , en este caso el paciente se clarificaría como activo por criterios y sin embargo posológicamente cumpliría criterios de actividad, por lo que no podríamos aplicar los criterios de respuesta al tratamiento, ya que la mejoría neta no podría ser  $> 10$ .

### Criterios de refractariedad

Como comentábamos en la introducción de esta revisión no existe una definición consensuada de los criterios de refractariedad. Dougados, en una revisión reciente sobre el tratamiento farmacológicamente en pacientes con espondiloartropatías, considera que la enfermedad es refractaria al tratamiento con AINE cuando no responde al tratamiento con 3 o 4 AINE diferentes administrados a la dosis óptima durante un tiempo mínimo de 3 o 4 semanas<sup>27</sup>. Un estudio dirigido a valorar cuál debe ser la duración de un ensayo clínico con AINE en espondilitis anquilosante establece que la duración óptima para valorar la eficacia y tolerabilidad de un AINE es de un año<sup>33</sup>. Sin embargo, la duración de la mayoría de los estudios realizados hasta el momento para la valoración de la respuesta al tratamiento con AINE en estos enfermos varía entre 2 y 6 semanas. En cuanto a los fármacos modificadores de enfermedad (FAME) y basándonos en lo descrito con anterioridad en otros capítulos de esta monografía, podríamos resumir que:

La sulfasalazina ha demostrado tener una eficacia superior al placebo en estudios controlados doble ciego en espondiloartropatías, aunque sólo para las formas con artritis y periféricas parece que el fármaco es especialmente eficaz<sup>34-38</sup>.

El metotrexato parece ser eficaz en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, especialmente también en las formas con artritis periférica<sup>37</sup>. Su eficacia, en cambio, está plenamente demostrada en estudios controlados en la artropatía psoriásica con afección periférica<sup>39</sup>. En el tratamiento específico de la artropatía psoriásica, además del metotrexato y la sulfasalazina se han utilizado otros fármacos, como el aurotiomalato, la ciclosporina o la azatioprina, de los que, en la mayoría de los casos, se carece de estudios amplios que demuestren su eficacia.

Existen otros fármacos, como el pamidronato<sup>17</sup> o la talidomida<sup>40</sup> que, recientemente, en estudios abiertos no controlados, han obtenido una mejoría clínica en enfermos con espondilitis anquilosante, aunque aún no disponemos de datos suficientes para incluirlos en el grupo de FAME eficaces.

Finalmente, los glucocorticoides intraarticulares han demostrado su utilidad en la disminución del dolor y la inflamación en las artritis periféricas, siendo es-

pecialmente útiles en las formas oligoarticulares.

Así pues, en la actualidad sólo se podría incluir como criterios de refractariedad de las espondiloartropatías con afección axial pura la falta de respuesta a AINE.

En las espondiloartropatías con afección articular periférica, además de la falta de respuesta al tratamiento con AINE, se podrían incluir como criterios de refractariedad la falta de respuesta a la sulfasalazina<sup>35</sup> y el metotrexato.

Recientemente, los resultados más esperanzadores parecen estar en relación con las nuevas terapias con fármacos bloqueadores selectivos de TNF. Existen ya varios grupos de trabajo de tratamiento con infliximab en espondiloartropatías que han obtenido una mejoría muy llamativa en los parámetros de actividad, función, dolor y reactantes de fase aguda, tanto en las formas axiales como en las periféricas<sup>18,41-43</sup>.

Estas nuevas terapias a buen seguro van a hacer que cambiemos nuestra actitud y los criterios de refractariedad habitualmente aplicados a estos pacientes.

### Propuesta de criterios preliminares de actividad, respuesta al tratamiento y refractariedad en espondiloartropatías

Con el fin de intentar definir mejor los criterios de actividad, respuesta al tratamiento y refractariedad en las espondiloartropatías, el Grupo Español de interés en el Estudio de las Espondiloartropatías propone unos criterios preliminares, que serían los siguientes:

#### 1. Criterios de actividad (tabla 3)

Se acordó definir la enfermedad como activa y clínicamente relevante si la valoración del dolor nocturno axial (VAS) era  $> 40$  mm y cumplía al menos uno de los siguientes criterios: BASDAI  $> 40$  mm, elevación de reactantes de fase aguda: VSG  $> 30$  mm y/o PCR  $> 5$  mg/l. En las formas periféricas se considerará al paciente como activo cuando se detecte al menos un área inflamada (sinovitis, entesitis).

#### 2. Criterios de respuesta al tratamiento (tabla 4)

##### 2.1. AINE

– Para valorar la respuesta al tratamiento con AINE se podrían aplicar los criterios definidos por el grupo ASAS<sup>31</sup> de la tabla 2.

##### 2.2. Fármacos modificadores de enfermedad (FAME)

– No existen unos criterios validados de respuesta al tratamiento con FAME. Basándonos en los criterios de respuesta al tratamiento con AINE habría que añadir 3 variables más que serían: la movilidad de columna, el número de articulaciones infla-

**TABLA 3. Propuesta del Grupo Español con interés en el Estudio de las Espondiloartropatías de criterios preliminares de actividad\***

Valoración del dolor nocturno axial (VAS) > 40 mm y al menos uno de los siguientes criterios:  
 BASDAI > 40 mm  
 Elevación de reactantes de fase aguda. VSG > 30 mm y/o PCR > 5 mg/l

En las formas periféricas:

Persistencia de  $\geq$  una localización inflamada (sinovitis o entesitis)

\*Considerada como actividad clínicamente relevante.

**TABLA 4. Propuesta de criterios preliminares de respuesta al tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad, del Grupo Español con interés en el Estudio de las Espondiloartropatías**

Mejoría  $\geq$  20% en  $\geq$  4 de las 5 variables siguientes:

1. Evaluación global de la enfermedad por parte del enfermo (VAS)
2. Dolor nocturno asociado a la espondilitis durante la última semana (VAS)
3. BASFI
4. BASDAI
5. Reactantes de fase aguda (VSG, PCR)

Y en las formas periféricas:

6. Número de articulaciones inflamadas (mejoría obligada)

**TABLA 5. Propuesta de criterios preliminares de refractariedad del Grupo Español con interés en el Estudio de las Espondiloartropatías**

#### Formas axiales

Falta de respuesta al tratamiento con AINE  
 Falta de respuesta al  $\geq$  3 AINE diferentes, entre los que se encuentren a menos uno de los siguientes: indometacina, fenilbutazona o naproxeno  
 Dosis adecuadas: dosis antiinflamatoria máxima recomendada para cada tipo de AINE: indometacina (200 mg/día), fenilbutazona (400 mg/día) y naproxeno (1.500 mg/día)  
 Período de tratamiento  $\geq$  6 semanas

#### Formas periféricas o mixtas

Falta de respuesta al tratamiento con AINE (según se ha definido en el apartado anterior)  
 Falta de respuesta al tratamiento con FAME  
 Falta de respuesta al tratamiento con sulfasalazina (3.000 mg/día) durante 3 meses  
 Falta de respuesta al tratamiento con metotrexato (15 mg/semana) durante 3 meses  
 En las formas oligoarticulares  
 Falta de respuesta a la infiltración local con glucocorticoides (articular, estésica)

FAME: fármacos modificadores de enfermedad.

madas, los reactantes de fase aguda y el estudio radiológico. El estudio radiológico y los instrumentos de medida de la movilidad de columna se excluyeron por carecer de sensibilidad suficiente para detectar variaciones en los períodos mínimos recomendados para la evaluación de respuesta de este tipo de fármacos (3 meses), aunque cabría la posibilidad de la inclusión de técnicas de imagen más sensibles, como la RNM dinámica. Se incluyó el BASDAI completo con las preguntas dirigidas a valorar el grado de fatiga, dolor axial, dolor e inflamación periférica, dolor en entesis y las 2 preguntas sobre rigidez.

– Los criterios preliminares de respuesta al tratamiento con FAME quedarían definidos como:

Mejoría  $\geq$  20% en  $\geq$  4 de las 5 variables siguientes: evaluación global de la enfermedad por parte del enfermo (VAS), dolor nocturno asociados a la espondilitis durante la última semana, BASFI, BASDAI, y reactantes de fase aguda (VSG, PCR).

Y en las formas periféricas: número de articulaciones inflamadas, siendo la mejoría en esta variable obligada en estas formas clásicas.

### 3. Criterios de refractariedad (tabla 5)

#### 3.1. Formas axiales

- Falta de respuesta al tratamiento con AINE.
- Falta de respuesta a  $\geq$  3 AINE diferentes, entre los que se encuentren al menos uno de los siguientes: indometacina, fenilbutazona o naproxeno.
- Dosis adecuadas: dosis antiinflamatoria máxima recomendada para cada tipo de AINE: indometacina (200 mg/día), fenilbutazona (400 mg/día) y naproxeno (1.500 mg/día).
- Falta de respuesta al tratamiento con sulfasalazina (3.000 mg/día) durante 3 meses.
- Falta de respuesta al tratamiento con metotrexato (15 mg/semana) durante 3 meses.
- Falta de respuesta local al tratamiento con glucocorticoides intraarticulares.

Estos criterios son preliminares, han sido propuestos por nuestro grupo de trabajo y se basan en los datos publicados en la bibliografía y en nuestra experiencia profesional con este tipo de pacientes. No pretenden ser criterios definitivos y, de hecho, éste es un tema que se halla en intenso debate en el seno del ASAS Group, del que nuestro grupo forma parte.

La incorporación de las nuevas terapias biológicas al tratamiento de las espondiloartropatías proporcionará un escenario con grandes ventajas para la validación de estos u otros criterios de actividad, remisión o refractariedad, ya que los resultados obtenidos hasta el momento indican que es un tratamiento altamente eficaz, con un tiempo de respuesta muy corto, capaz de modificar las variables

biológicas y que en estudios a más largo plazo se podrá comprobar si es capaz o no de modificar la evolución del daño osteoarticular.

## Bibliografía

- Amor B, Dougados M, Khan MA. Management of refractory ankylosin spondylitis and related spondylarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 117-128.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 727-735.
- Van Gestel AM, Prevoo MLL, Vant't Hof MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LBA, Van Reil PLCM. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34-40.
- Van der Heijde D, Van der Linden S, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA. Which domains should be included in a core set for endpoint in ankylosing spondylitis? Introduction to the ankylosing spondylitis module of OMERACT IV. *J Rheumatol* 1999; 26: 945-947.
- Boers M, Brooks P, Strand V, Tugwell P. The OMERACT Filter for outcome measures in rheumatology. *J Rheumatol* 1998; 25: 198-199.
- Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, Van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosin spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessment in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 951-954.
- Ruof J, Stucki G. Comparison of the Dougados Functional Index and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. A literature review. *J Rheumatol* 1999; 26: 955-960.
- Ruof J, Sangha O, Stucki G. Comparative responsiveness of 3 functional indices in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1959-1963.
- Brant 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  $\alpha$  monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1346-1352.
- Daltroy LH, Larson MG, Roberts WN, Liang MH. A modification of the Health Assessment Questionnaire for the spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 2000; 43: 946-950.
- Linares LF, Villalón M, Moreno MJ, Martínez J, Gómez J, Castellón P. Validez y fiabilidad de una versión adaptada para la espondilitis anquilosante del Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Rev Esp Reumatol* 1995; 22: 303-310.
- Ward MM, Kuzis S. Validity and sensitivity to change of spondylitis-specific measures of functional disability. *J Rheumatol* 1999; 26: 121-127.
- Spoorenberg A, De Vlam K, Van der Heijde D, De Klerk E, Dougados M, Mielants H et al. Radiological scoring methods in ankylosin spondylitis: reliability and sensitivity to change over one year. *J Rheumatol* 1999; 26: 997-1002.
- Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, González J, Reddig et al. Successful Treatment of active ankylosing spondylitis with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1346-1352.
- Braun J, Bollow J, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1039-1045.
- Bigot J, Loeuillie D, Chary-Valckenaere I, Puel J, Blum A. Determination of the best diagnostic criteria of sacroiliitis with MRI. *J Radiol* 1999; 80: 1649-1657.
- Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS, Leclercq S, Chiu P, Wong B et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondylarthritides by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol* 2001; 28: 144-155.
- Stone M, Salonen D, Lax M, Payne U, Lapp V, Inman R. Clinical imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1605-1613.
- Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M. Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996; 10: 147-164.
- El Maghraoui A, Dougados M, Freneaux E, Chaussade S, Amor B, Brennan M. Concordance between abdominal scintigraphy with technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime-labelled leucocytes and ileocolonoscopy in patients with spondyloarthropathies and without clinical evidence of inflammatory bowel disease. *Rheumatology* 1999; 38: 543-546.
- Leirisalo Repo M. Prognosis, course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 737-751.
- Gratacos J, Collado A, Filella X, Sanmarti R, Cañete J, Llena J et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 927-931.
- Amor B, Santos RS, Nahal R, Lustrat V, Dougados M. Predictive factor for the long-term outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994; 21: 1883.
- Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicic P, Zeidler H, Veys E et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 971-974.
- Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br Rheumatol* 1991; 30: 330-335.
- Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls J, Lamour A. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *J Rheumatol* 1999; 26: 22-27.
- Douglas M. Disease controlling antirheumatic therapy in spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 2001; 28: 16-20.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critère de classification des spondylarthropathies. *Rev Rheum* 1990; 57: 85-89.
- Oliveri I, Cantini F, Salvarani C. Diagnostic and classification criteria, clinical and functional assessment, and therapeutic advances for spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 284-290.
- Amor B, Dougados M, Khan MA. Management of refractory ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 117-128.
- Anderson JJ, Baron G, Van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1876-1886.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith CH, Atr E. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 727-735.
- Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicic P, Veys EM, Zeidler H et al. Ankylosing spondylitis: what in the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Br J Rheumatol* 1999; 38: 235-244.
- Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atr E. Meta-analysis of sulphasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1482-1486.
- Dougados M, Van Der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E et al. Sulfasalazine in spondyloarthropathy: a randomized multicenter, double blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 5: 618-627.
- Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis-Rheum* 1999; 42: 2325-2359.
- Van Der Linden S, Van Der Heijde D. Ankylosin g spondylitis clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 663-676.

38. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Balckburn W-D, Cush JJ, Cannon GW et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosin sondylitis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2001-2002.
39. Black PL, O'Brien WM, Van Scott EJ. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis. *JAMA* 1964; 189: 141-147.
40. Breban M, Gombert B, Amor B, Dougados M. Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 580-581.
41. Brandt J, Haibel H, Comley D, Golder W, González J, Reddig et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1346-1352.
42. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys E. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 428-433.
43. Collantes E, Muñoz Villanueva MC, Sanmartí R, Cañete JD, Gratacós J, Zarco P et al. Ifliximab in refractory spondyloarthropathies; prliminary results in Spanish population. Resumen n.º 1049. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR). Praga, junio 2001.
44. Pinals RS, Masi AT, Larsen AR. Preliminary criteria for clinical remision in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1308-1315.