



MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD EN LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

RUTH LÓPEZ-GONZÁLEZ Y CÉSAR HERNÁNDEZ-GARCÍA

Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

RESUMEN

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida que se caracteriza por inflamación de las articulaciones del esqueleto axial y periférico. El diagnóstico sigue siendo esencialmente clínico. Las metas del tratamiento son el alivio sintomático, restaurar la capacidad funcional, prevenir el daño estructural y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La medición estructurada de la actividad de la enfermedad puede ayudar a los médicos a cumplir estos objetivos.

El grupo ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study) ha definido un núcleo de mediciones recomendadas para el seguimiento de los pacientes con EA, incluyendo la valoración global del paciente, el dolor y la rigidez vertebral, la movilidad vertebral, la afectación del esqueleto periférico y la entesis, los reactantes de fase aguda, la fatiga y la función física. El BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) es el instrumento sintético más utilizado para valorar la actividad clínica de la enfermedad. Abarca los dominios de fatiga o cansancio, dolor vertebral, dolor o tumefacción en las articulaciones periféricas, dolor entesopático, y la gravedad y duración de la rigidez matinal. El BASDAI ha demostrado ser un instrumento válido, fiable, sensible y factible para aplicar tanto en la práctica clínica diaria como en los estudios de investigación. Los criterios de mejoría ASAS y el BASDAI 50 pueden utilizarse también en la práctica clínica para valorar la respuesta a los fármacos antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF).

Palabras clave: Espondilitis anquilosante. Articulaciones. Entesis. BASDAI.

ABSTRACT

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease of unknown etiology characterized by inflammation in axial and peripheral joints. Its diagnosis remains essentially clinical. Goals of therapy are symptom relief, to restore of functional ability, to prevent structural damage, and to improve quality of life of patients. A structured evaluation of disease activity might help physicians to deal with these objectives.

The ASAS Group have defined a core set of measures recommended in the follow-up of AS patients, including global patient's assessment, vertebral pain and stiffness, spinal mobility, peripheral joints and entheses involvement, acute-phase reactants, fatigue, and physical function. The BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) is a synthetic instrument more frequently employed to assess disease activity. It extends through domains of fatigue, spinal pain, tenderness or swelling of peripheral joints, enthesopathy, and severity and duration of morning stiffness. BASDAI have been shown to be a valid, reliable, sensitive and feasible instrument to apply in daily clinical practice and research studies. The ASAS improvement criteria and BASDAI 50 can be also used in clinical practice to assess response to anti-TNF drugs.

Key words: Ankylosing spondylitis. Joints. Enthesis. BASDAI.

INTRODUCCIÓN

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida asociada al antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. La característica clínica esencial de la EA es la inflamación de las articulaciones sacroilíacas en las primeras fases de la enfermedad, y puede seguir una evolución variable con inflamación en el resto del esqueleto axial y del esqueleto periférico. Puede asociarse también a diferentes manifestaciones extraarticulares, como uveítis anterior, insuficiencia aórtica, defectos de conducción cardíaca, fibrosis

de los lóbulos apicales pulmonares o amiloidosis secundaria.

Como ocurre con otras enfermedades, el diagnóstico de una EA establecida es fácil. El objetivo, sin embargo, debe ser llegar a un diagnóstico de manera precoz a fin de instaurar un tratamiento eficaz que permita evitar el desarrollo de discapacidad y/o daño estructural en las articulaciones afectadas. En general, ninguno de los criterios de clasificación propuestos para la EA son útiles como criterios diagnósticos de EA precoz. Por ello, el diagnóstico sigue siendo esencialmente clínico, y



en muchos casos bastará con enunciar el diagnóstico genérico de espondiloartropatía y comenzar el tratamiento más adecuado para tratar de garantizar con ello el mejor pronóstico posible a los pacientes.

¿ES NECESARIO MEDIR LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE?

Los médicos hemos medido tradicionalmente la actividad de la enfermedad de nuestros pacientes utilizando un índice sintético en el que agrupábamos la información recibida de los pacientes, de las pruebas complementarias y nuestra propia experiencia. El resultado de dicho índice sintético solía ser una anotación en la historia clínica: mejor, igual o peor. Este esquema tradicional de medición de la actividad no ha funcionado mal. De hecho, es muy probable que siga siendo la forma en que se evalúa la actividad de la enfermedad en una mayoría de los casos. ¿Por qué cambiar entonces a otra forma de medición de la actividad de la EA que consume más tiempo y en ocasiones puede resultar más difícil de interpretar?

En primer lugar, porque es difícil capturar estructuralmente en un solo índice sintético todas las dimensiones que pueden estar afectadas en una enfermedad como la EA. Las metas de un tratamiento óptimo de la EA¹ son el alivio sintomático del dolor, la inflamación y la rigidez matinal, restaurar la capacidad funcional, prevenir el daño estructural, evitar o minimizar las manifestaciones extraarticulares, evitar el desarrollo de complicaciones y, en general, mejorar la calidad de vida de los pacientes. Una medición no estructurada de todas estas dimensiones puede conducir a interpretaciones erróneas acerca del estado real del paciente y, consiguientemente, a decisiones equivocadas respecto al tratamiento.

En segundo lugar, porque aun con las imperfecciones de los instrumentos disponibles, su utilización permite clasificar a los pacientes en grupos homogéneos que compartan en conjunto un mismo pronóstico y precisen un abordaje específico. Este sistema de clasificación ha hecho avanzar la investigación y el conocimiento de muchas enfermedades como ahora permite avanzar en el conocimiento de la EA y otras enfermedades reumáticas.

Por último, probablemente ninguna otra enfermedad reumática se ha beneficiado más en los últimos años de la aparición de nuevas opciones de tratamiento como las espondiloartropatías en general y la EA en particular. Hasta hace no muchos años, las opciones de tratamiento de la EA, especialmente de la enfermedad axial, estaban limitadas a la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y un par de fármacos modificadores de la enfermedad (con resultados no muy espectaculares además). La disponibilidad de los fármacos anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) ha mejorado el tratamiento de esta enfermedad en un porcentaje importante de pacientes que no respondía al esquema clásico. A mayor disponibilidad de alternativas de tratamiento, mejor fundamentadas deben estar las decisiones clínicas. En este sentido, no sólo las medidas de actividad de la enfermedad han posibilitado la realización de investigaciones de calidad en el tratamiento de la EA, sino que permiten trasladar los resultados de esta investigación a la práctica clínica.

ÍNDICES DE ACTIVIDAD DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Una vez establecida la sospecha de EA, es decisión del médico la medición longitudinal de la actividad de la enfermedad con el objetivo de identificar y tratar adecuadamente a los pacientes con riesgo de un peor desenlace clínico. El grupo ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study)²⁻⁵ ha definido un núcleo de mediciones recomendadas para el seguimiento de los pacientes con EA (tabla 1). Este conjunto de datos debe considerarse como una guía para la práctica clínica, no como una imposición a la misma. La síntesis de algunos de estos parámetros puede producir índices sintéticos de actividad de la enfermedad, entre los cuales el BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)^{6,7} se ha convertido en el instrumento estándar para medir la actividad de la enfermedad tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos. Sin embargo, la traducción a la práctica clínica de los criterios de respuesta ASAS^{8,9} diseñados para evaluar la eficacia del tratamiento en ensayos clínicos resulta más complicada, por lo que no son aplicables a pacientes individuales¹⁰. En primer lugar se revisarán los síntomas clínicos y parámetros analíticos que traducen actividad de la EA así como su medición en la práctica clínica diaria, para conside-

Tabla 1>

Conjunto mínimo de datos para el seguimiento de pacientes con espondilitis anquilosante (EA)²⁻⁵

Dominio	Instrumento
Valoración global del paciente	EAV en la última semana
Dolor vertebral	EAV columna vertebral nocturno, producido por la EA, promedio en la última semana
	EAV columna vertebral, en la última semana, producido por la EA
Rigidez matinal	EAV de rigidez matinal
Movilidad vertebral	Expansión torácica, índice de Schober modificado, distancia occipucio-pared, flexión lateral de la columna o índice metrológico de la EA de Bath
Esqueleto periférico y entesis	Número de articulaciones tumefactas (índice de 44 articulaciones) y puntuación de entesis validada
Reactantes de fase aguda	Velocidad de sedimentación globular
Fatiga	Cuestionario de fatiga del BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
Función	BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) o Índice Funcional de Dougados

EAV: escala analógica visual.

rar después la utilidad del BASDAI como índice sintético de actividad. Finalmente se comentan brevemente algunos de los índices de funcionalidad utilizados en la enfermedad.

SÍNTOMAS CLÍNICOS Y ACTIVIDAD DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Cuando se habla de la actividad de la EA realmente estamos pensando en términos de fenómeno inflamatorio en desarrollo que condiciona una determinada sintomatología. La capacidad funcional traduce, sin embargo, tanto el impacto del fenómeno inflamatorio en marcha como el del daño estructural ya establecido. Y todo ello en su conjunto —actividad inflamatoria, daño estructural y su impacto en la capacidad del paciente— condiciona la calidad de vida del sujeto. Separar cada uno de estos dominios no es una tarea fácil en todos los casos, pero de la capacidad de hacerlo deriva en gran medida la oportunidad de ofrecer al paciente la mejor alternativa terapéutica posible. En todo caso, los síntomas que se valoran básicamente a la hora de establecer si una EA tiene inflamación activa o no son el dolor axial, la rigidez matinal, la existencia de sintomatología periférica y la valoración que el paciente hace en su conjunto de su estado de salud.

Dolor

El dolor de características inflamatorias en el esqueleto axial es el hallazgo clínico más consistente

en la EA y forma parte básica de cualquiera de los criterios diagnósticos o de clasificación¹¹. Sin embargo, la distinción entre dolor lumbar inflamatorio y mecánico no es siempre obvia. Se han propuesto una serie de características clínicas que reforzarían el origen inflamatorio del dolor¹²: a) rigidez matinal mayor de 30 min; b) mejoría del dolor con el ejercicio pero no con el reposo; c) necesidad precoz de levantarse por dolor lumbar en la segunda mitad de la noche, y d) dolor alternante en las nalgas. La presencia de 2 de ellas determina una razón de probabilidad de EA de 3,7; la presencia de 3 de las características sube dicha probabilidad a 12,4. En conjunto, este grupo de criterios tienen una sensibilidad del 70% y una especificidad del 81%.

La valoración del dolor se realiza habitualmente mediante una escala analógica visual (EAV) con un recorrido de 10 cm entre “sin dolor” y “dolor insoportable” o por escala numérica visual (ENV) de tipo Lickert de 0 a 10, en la que 0 representa “sin dolor” y 10 representa “dolor insoportable”. La tabla 1 muestra las esferas del dolor que puede ser útil medir. Se establece que el mínimo cambio clínicamente relevante en una escala de dolor es del 15%, y cualquier cambio por encima del 33% se considera como una mejoría importante¹³.

Fatiga

La fatiga constituye un síntoma muy relevante en todas las enfermedades inflamatorias que a menu-



do pasa inadvertido en las historias clínicas de los pacientes. Las EAV o las ENV son las formas más habituales de medir la fatiga, con un recorrido de “ninguna fatiga” a “muchísima fatiga”. Generalmente se considera que un punto de corte de 7 se asocia a una fatiga clínicamente significativa¹⁴.

Rigidez matinal

Este síntoma se refiere en la EA a la rigidez vertebral asociada a la existencia de inflamación activa que aparece en la mañana después del sueño nocturno. Tradicionalmente se ha medido la duración de la rigidez matinal y, de hecho, no hay estudios que comparen si la duración de la rigidez o la mera valoración de su gravedad son instrumentos comparables. Generalmente se mide en una EAV de 10 cm delimitada por los extremos “no rigidez vertebral” y “2 h o más” explorando un período de una semana.

Movilidad vertebral

La medición de la movilidad vertebral no diferencia per se la debida a actividad inflamatoria de la que se produce por el daño estructural establecido. En principio, cuanto más corta es la evolución de la enfermedad, más fácil es atribuirla a actividad inflamatoria. En general, todas las mediciones de movilidad vertebral son reproducibles y válidas¹⁵, pero el grupo ASAS ha incluido dentro del conjunto mínimo la distancia occipucio-pared, la expansión torácica¹⁶⁻¹⁹, el índice de Schober modificado^{19,20}, la flexión lateral de la columna y/o el BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)²¹, un índice validado que incluye la medición de la rotación cervical, la distancia occipucio-pared, la flexión lateral de la columna, la flexión lumbar y la distancia intermaleolar (que refleja afectación axial segmentaria).

Artritis y entesitis

La afectación axial y la periférica de la EA deben medirse por separado. El recuento articular debe incluir 44 articulaciones, ya que los recuentos de 28 articulaciones omiten algunas de las articulaciones afectadas con más frecuencia en la EA. La evaluación de la presencia de entesopatía es más com-

plicada y recae esencialmente en el dolor evocado a la palpación sobre las entesis a pesar de su escasa sensibilidad y pobre valor predictivo²². En la actualidad hay básicamente 3 instrumentos estandarizados que se utilizan en ensayos clínicos: el MEI (Mander Enthesis Index), que incluye la valoración de 66 entesis de 0 (“no dolor”) a 3 (“gesto de dolor o retirada”)²³; el MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Scale), que incluye 13 entesis valoradas como 0 (“no dolor”) o 1 (“dolor”)²⁴, y el BEI (Berlin Enthesitis Index), que consiste en 12 entesis de miembros inferiores con una puntuación también categórica (“no dolor” frente a “dolor”).

La ecografía es un instrumento útil para medir entesitis activa, pero su utilización en la práctica diaria no está generalizada. Es un método práctico, barato y capaz de detectar entesopatía donde la exploración no llega, pero tiene una escasa reproducibilidad interobservador. Se ha desarrollado un sistema de puntuación llamado Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS) que analiza 5 entesis de miembros superiores e inferiores²⁴.

Valoración general del paciente

La valoración general del paciente es probablemente la medición más directa de cómo le van las cosas. Sin embargo, la forma más sencilla y recomendada para conceptualizar el bienestar del paciente consiste en utilizar una EAV de 10 cm pidiéndole que refleje en dicha valoración el período de la última semana. Se considera que la mínima diferencia que resulta clínicamente relevante es una disminución de 1,5 cm²⁵.

PARÁMETROS ANALÍTICOS

La determinación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) se utilizan extensamente en la práctica diaria por razones de factibilidad y coste. Tanto uno como otro se comportan de modo parecido, se relacionan con la actividad y su gravedad, pero su capacidad discriminativa es solamente moderada, porque hasta el 40% de los pacientes presenta actividad inflamatoria con VSG y/o PCR normales²⁶. Por esta razón, y aunque forma parte del núcleo de mediciones recomendadas por el grupo ASAS, ningún parámetro

analítico forma parte del BASDAI, como tampoco se incluyen en los criterios de respuesta a corto plazo del grupo ASAS.

Otras alteraciones analíticas —como la presencia de anemia normocrómica hasta en el 15% de los pacientes, la discreta elevación de la fosfatasa alcalina o la elevación de la IgA sérica— carecen de valor de cara a determinar la actividad de la enfermedad. Hay estudios que han demostrado que las concentraciones de metaloproteinasas-3 de la matriz (MMP-3) son significativamente mayores en pacientes con EA respecto a controles sanos, y que estos valores se correlacionan bien con el BASDAI y alcanzan una mayor precisión que la VSG y la PCR²⁷.

BASDAI (BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX)

El BASDAI se ha convertido en la escala de referencia para valorar el grado de actividad inflamatoria de la EA²⁸. Es un instrumento que abarca los dominios de fatiga o cansancio, dolor vertebral, dolor o tumefacción en las articulaciones periféricas, dolor entesopático, y la gravedad y duración de la rigidez matinal. Los 5 primeros ítems se responden sobre una EAV de 100 mm marcadas en los extremos con las palabras “ninguno/a” y “muchísimo/a”, mientras la pregunta referida a la duración de la rigidez matutina se responde también sobre una EAV de 100 mm pero marcada con los puntos correspondientes a 0, 0,5, 1, 1,5 y 2 h. Cada pregunta se puntúa midiendo la distancia entre el extremo izquierdo de la EAV y la marca realizada por el paciente; y el BASDAI global es el promedio de las puntuaciones de las 6 preguntas con un recorrido entre 0 (ninguna actividad) y 100 (actividad máxima). Se considera que una puntuación de 4,0 es indicativa de enfermedad activa²⁹, mientras que el mínimo cambio con relevancia clínica es de 1 cm²⁵.

El BASDAI ha demostrado ser un instrumento válido, fiable, sensible y factible, tanto para aplicar en la práctica clínica diaria como para los estudios de investigación^{6,7}. Se trata de un cuestionario auto-cumplimentado por los pacientes y hay una versión validada en castellano³⁰ disponible en el apartado de metrología de la Sociedad Española de Reuma-

tología (<http://www.ser.es/>). El BASDAI es útil para seguir los cambios longitudinales en pacientes individuales, pero carece de significado como medida aislada.

MEDICIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL

La capacidad funcional de un paciente con EA depende de la actividad inflamatoria, del daño estructural ya establecido y de la existencia o no de comorbilidad asociada. El concepto de la discapacidad es además un concepto dependiente en gran parte no sólo del individuo, sino también del “ecosistema” en el que desenvuelve su actividad. Sin embargo, cuando se habla de capacidad funcional en la EA —como en otras enfermedades reumáticas— generalmente se refiere a la función física. Hay varios instrumentos para valorar la capacidad funcional en la EA, entre los cuales el BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)³¹ y el DFI (Dougados Functional Index)^{32,33} son los más validados y utilizados.

El BASFI consta de 10 EAV que valoran la limitación entre 0 (“fácil”) y 100 mm (“imposible”) en el desarrollo de las distintas actividades diarias. La puntuación en el BASFI total se obtiene con la puntuación media de cada una de las preguntas. Es un índice válido, reproducible y sensible al cambio, y hay una versión validada al castellano³⁰. La mínima diferencia detectable para el BASFI es de 21 mm³⁴.

El DFI consta de 20 ítems que evalúan la capacidad del paciente para realizar las actividades de la vida diaria. Las preguntas se responden mediante escalas de tipo Likert con 3 posibles respuestas (sin dificultad/con dificultad/incapaz de hacerlo). La puntuación global es la suma de las puntuaciones desde 0 a 40 puntos de mejor a peor capacidad funcional. Este cuestionario también ha demostrado buenas propiedades clinimétricas, pero presenta una menor capacidad discriminativa y menor sensibilidad respecto al BASFI³⁵. La mínima diferencia detectable para el DFI es de 6,9³⁴.

También hay una versión del Health Assessment Questionnaire adaptado a la EA (HAQ-S)³⁶. Contiene una EAV que recoge la percepción del paciente acerca de su salud y la afectación de la enfermedad.



Tabla 2>

Criterios de respuesta en la espondilitis anquilosante

Instrumento	Descripción
Dominios de los criterios de mejoría ASAS (ASAS-IC) ⁹	Cuatro dominios basados en la discriminación entre AINE y placebo: a) función física medida por BASFI; b) dolor vertebral, medido por EAV 0-100 mm; c) VGP en la última semana, medida por EAV 0-100 mm, y d) inflamación, medida como la media de las 2 últimas preguntas del BASDAI (intensidad y duración de la rigidez matinal)
Criterios de respuesta ASAS 20 ⁹	La respuesta al tratamiento se define como $\geq 20\%$ y ≥ 10 mm en la EAV 0-100 mm de al menos 3 de los ASAS-IC y no empeoramiento de $\geq 20\%$ y ≥ 10 mm en la EAV 0-100 mm en el cuarto dominio restante de los ASAS-IC
Criterios de respuesta ASAS 40 ⁸	La respuesta al tratamiento se define como $\geq 40\%$ y ≥ 20 mm en la EAV 0-100 mm de al menos 3 de los ASAS-IC y ningún empeoramiento en el dominio restante
Criterios ASAS 5/6 ⁸	Desarrollados para ensayos clínicos con anti-TNF, incluyen los dominios de dolor, VGP, función, inflamación, movilidad vertebral y proteína C reactiva. La respuesta al tratamiento se define como una mejoría $\geq 20\%$ en al menos 5 de los 6 dominios
Criterios ASAS de remisión parcial ⁹	Define remisión parcial como un valor al final del ensayo de $< 20\%$ en la EAV 0-100 mm en cada uno de los 4 dominios del ASAS-IC

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ASAS: Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; EAV: escala analógica visual; TNF: factor de necrosis tumoral; VGP: valoración general del paciente.

Las respuestas se recogen en escalas de tipo Likert, por lo que —como ocurre con el DFI— la sensibilidad y la capacidad discriminativa es menor que con el BASFI debido a la distribución no gaussiana de las respuestas.

CRITERIOS DE RESPUESTA

El grupo de ASAS ha publicado una serie de recomendaciones acerca de los criterios de respuesta a intervenciones terapéuticas en ensayos clínicos de pacientes con EA (tabla 2). Estos criterios de respuesta no se han validado en la práctica clínica y no son útiles para valorar la respuesta en pacientes individuales en el día a día. Una forma de evaluar la respuesta al tratamiento en la práctica diaria es la respuesta BASDAI-50%, que requiere una disminución del 50% desde la evaluación basal o una mejoría de 2 unidades en una escala de 10 y se recomienda para evaluar la respuesta a los anti-TNF^{8,37}.

FACTORES PRONÓSTICOS EN LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La evolución de la EA es variable: puede limitarse a un área articular con preservación de la capacidad funcional global durante un gran período de su

vida o condicionar una grave afectación poliarticular que condicione y/o amenace su calidad de vida³⁸. Se han descrito varios factores que se asocian a un peor desenlace de la EA, como la presencia de artritis de cadera, dedos en salchicha en manos o pies, mala respuesta a los AINE, VSG >30 mm/h, limitación en la movilidad espinal, oligoartritis y el inicio previo a los 16 años de edad³⁹. Una EA puede considerarse leve si ninguno de estos factores está presente con una sensibilidad del 92,5% y una especificidad del 78%. Si por el contrario hay artritis de cadera y al menos 3 de los otros factores están también presentes, es predecible una evolución grave con una sensibilidad del 50%, y puede excluirse el desarrollo de una enfermedad sin complicaciones con una especificidad del 97,5%. Por lo tanto, estos pacientes serían susceptibles de un seguimiento más cercano y un tratamiento más agresivo.

CONCLUSIONES

La valoración de la actividad inflamatoria, de la funcionalidad y del estado de salud de los pacientes con EA ha mejorado notablemente a lo largo de los últimos años, probablemente impulsada por la existencia de nuevos y eficaces tratamientos. A pesar de todo, la evaluación clínica de estos pacientes sigue constituyendo un reto para los

médicos. Existe el consenso internacional de que la valoración de la EA debe incluir la valoración global del paciente, el dolor y rigidez vertebral, la movilidad vertebral, la afectación del esqueleto periférico y entesis, los reactantes de fase aguda, la fatiga y la función física. El BASDAI es el instrumento sintético más utilizado para valorar la actividad clínica de la enfermedad. Los criterios de mejoría ASAS y el BASDAI 50 pueden utilizarse en la práctica clínica para valorar la respuesta a los anti-TNF.

Bibliografía

- Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of long-term outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2003;30:316-20.
- Van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, Van der Linden S. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol.* 1997;24:2225-9.
- 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 endpoints in ankylosing spondylitis? Introduction to the ankylosing spondylitis module of OMERACT IV. *J Rheumatol.* 1999;26:945-7.
- 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 ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26:951-4.
- Van der Heijde D, Van der Linden S, Dougados M, Bellamy N, Russell AS, Edmonds J. Ankylosing spondylitis: plenary discussion and results of voting on selection of domains and some specific instruments. *J Rheumatol.* 1999;26:1003-5.
- Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:878-82.
- Haywood KL, Garratt AM, Dawes PT. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:577-86.
- Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, Van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1438-44.
- 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;44:1876-86.
- Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:699-712.
- 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 Rheum.* 1984;27:361-8.
- Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54:569-78.
- Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain.* 2004;8:283-91.
- Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH, Kvien TK, Mengsboel AM. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. *Arthritis Rheum.* 2005;53:5-11.
- Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT. Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:750-7.
- Viitanen JV, Kautiainen H, Suni J, Kokko ML, Lehtinen K. The relative value of spinal and thoracic mobility measurements in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1995;24:94-7.
- Viitanen JV. Thoracolumbar rotation in ankylosing spondylitis. A new noninvasive measurement method. *Spine.* 1993;18:880-3.
- Viitanen JV, Kokko ML, Heikkilä S, Kautiainen H. Assessment of thoracolumbar rotation in ankylosing spondylitis: a simple tape method. *Clin Rheumatol.* 1999;18:152-7.
- Viitanen JV, Heikkilä S, Kokko ML, Kautiainen H. Clinical assessment of spinal mobility measurements in ankylosing spondylitis: a compact set for follow-up and trials? *Clin Rheumatol.* 2000;19:131-7.
- Moll JM, Wright V. Chest and spinal movement in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil.* 1974;13:30-1.
- 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;21:1694-8.
- Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:905-10.
- Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an enthesitis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:197-202.
- Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Van Tubergen A, Landewe R, Van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:127-32.
- Pavy S, Brophy S, Calin A. Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. *J Rheumatol.* 2005;32:80-5.
- Spoorenberg A, Van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, De Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26:980-4.
- Chen CH, Lin KC, Yu DT, Yang C, Huang F, Chen HA, et al. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:414-20.
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21:2286-91.
- Cohen JD, Cunin P, Farrenq V, Oniankantan O, Carton L, Chevalier X, et al. Estimation of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index cutoff for perceived symptom relief in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 2006;33:79-81.
- Navarro Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernández Cruz B. La versión española del BASDAI es fiable y se correlaciona con la actividad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31:372-8.

31. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994; 21:2281-5.
32. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Mery C, Amor B. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1988;15:302-7.
33. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Amor B. Evaluation of a functional index for patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1990;17:1254-5.
34. Auleley GR, Benbouazza K, Spoorenberg A, Collantes E, Hajjaj-Hassouni N, Van der Heijde D, et al. Evaluation of the smallest detectable difference in outcome or process variables in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2002;47:582-7.
35. Ruof J, Sangha O, Stucki G. Comparative responsiveness of 3 functional indices in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26:1959-63.
36. Daltroy LH, Larson MG, Roberts NW, Liang MH. A modification of the Health Assessment Questionnaire for the spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1990;17:946-50.
37. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, Van der Linden S, Dougados M, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:817-24.
38. Kennedy LG, Edmunds L, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis. Does it burn out? *J Rheumatol.* 1993; 20:688-92.
39. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1994;21:1883-7.