

Patología articular en la enfermedad inflamatoria intestinal

J.M. Paredes, M.M. Barrachina, J. Román y E. Moreno-Osset

Servicio de Medicina Digestiva y Unidad de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Universidad de Valencia. Valencia. España.

RESUMEN

Los trastornos articulares, taxonómicamente incluidos en el grupo de espondiloartropatías seronegativas con la denominación genérica de artropatía enteropática, representan la manifestación extraintestinal más frecuente de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), donde se presentan en el 33% de los pacientes, y con una frecuencia similar en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn. La artropatía enteropática comprende 2 alteraciones articulares principales, la artritis periférica y la artritis axial, así como un grupo variado de otros trastornos periarticulares. La artritis periférica tipo 1 o pauciarticular generalmente coincide con las exacerbaciones de la EII, mientras que la de tipo 2 o poliarticular sigue un curso independiente de la enfermedad intestinal. La afectación axial precede y sigue un curso independiente de la EII, y puede comportarse como espondilitis anquilosante o como sacroileítis asintomática. El tratamiento de esta enfermedad reumatológica se basa en la aplicación de medidas generales y el empleo de antiinflamatorios no esteroideos; eventualmente puede ser necesaria la infiltración articular con corticoides. El uso de salazopirina y/o infliximab, indicado cuando las anteriores medidas fracasan, posibilita el tratamiento simultáneo de las enfermedades articular e intestinal.

JOINT DISEASE IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

The joint disorders taxonomically included in the group of seronegative spondyloarthropathies under the generic name of enteropathic arthropathy represent the most frequent extra-intestinal manifestation of inflammatory bowel disease (IBD), affecting 33% of patients. Their frequency is similar to that of ulcerative colitis and Crohn's disease. Enteropathic arthropathy consists of two main joint alterations, perip-

heral and axial arthritis, as well as a variable group of other peri-articular disorders. Type 1, or pauciarticular, peripheral arthritis generally coincides with IBD exacerbations, while type 2, or polyarticular, peripheral arthritis follows an independent course from IBD. Axial involvement precedes and follows an independent course from IBD and can behave as ankylosing spondylitis or asymptomatic sacroiliitis. The treatment of these rheumatologic disorders is based on the application of general measures and the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents; intraarticular corticosteroid administration may eventually become necessary. Sulfasalazine and/or infliximab, which are indicated when the previously mentioned measures fail, can be used to treat both the articular and intestinal diseases simultaneously.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) presentan, con cierta frecuencia, una serie de alteraciones de otros sistemas que pueden preceder al diagnóstico de la enfermedad, pasar a un primer plano debido a su intensidad y, en numerosas ocasiones, condicionar el tratamiento. Para considerar que una de estas alteraciones es una manifestación extraintestinal de la EII es necesario, generalmente, que sea significativamente más frecuente en el curso de esta entidad que en la población general, o bien que se asocie característicamente a la actividad de ésta; además, se debe excluir que sea secundaria a una alteración anatómica, nutricional o metabólica condicionada por la propia enfermedad y descartar que se deba a factores iatrogénicos¹. La prevalencia de las manifestaciones extraintestinales varía con el tipo de estudio, ya que en los transversales se presentan en un 25-35% de los pacientes con EII^{2,3}, mientras que los longitudinales ponen de manifiesto que esta frecuencia aumenta con el tiempo^{2,3}. Por otra parte, los estudios que incluyen a pacientes con manifestaciones extraintestinales subclínicas obtienen prevalencias más elevadas, de hasta el 60-70%¹. Algunas de estas manifestaciones acompañan al brote de actividad de la EII, mientras que otras siguen un curso independiente².

Correspondencia: Dr. J.M. Paredes.
Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario Dr. Peset.
Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. España.
Correo electrónico: chemapar@hotmail.com

Recibido el 5-10-2004; aceptado para su publicación el 6-10-2004.

Los trastornos articulares, que constituyen el contenido de la presente revisión, representan la manifestación extraintestinal más frecuente de la EII. La relación entre artritis periférica y EII se estableció por primera vez para la colitis ulcerosa (CU) en 1929, y a partir de este momento se consideró que la artritis que aparecía tanto en pacientes con CU como en aquellos con enfermedad de Crohn (EC) o enfermedad de Whipple representaba una variante de la artritis reumatoide⁴. En 1964, la Asociación Americana de Reumatología diferenció la artritis periférica asociada a la EII de la artritis reumatoide sobre la base de sus características clínicas y la negatividad del factor reumatoide. A partir de 1976 las artritis asociadas a la EII se incluyeron dentro del grupo de espondiloartropatías seronegativas^{5,6}.

CLASIFICACIÓN

Las espondiloartropatías seronegativas son un conjunto de enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas, interrelacionadas y solapadas, tales como la espondilitis anquilosante (EA) idiopática, las artritis reactiva, psoriásica o crónica juvenil, y la espondiloartritis indiferenciada^{5,6}. Estos trastornos reumatológicos comparten una serie de rasgos comunes como su agregación familiar, presencia de lesiones mucocutáneas y entesopatía, y actualmente su diagnóstico se basa en los criterios del Grupo Europeo para el Estudio de la Espondiloartropatía (GEEE), los cuales se muestran en la tabla I⁷.

En las espondiloartropatías seronegativas se engloba, junto a los trastornos antes mencionados, la patología articular de la EII con el nombre genérico de artropatía enteropática, la cual puede presentarse en la práctica bajo 2 formas clínicas principales: la artritis periférica y la ar-

tritis axial. Además, incluye un grupo variado de otros trastornos periarticulares^{1,3,4,8,9} (tabla II).

La artritis periférica se subdivide en 2 grupos que se establecen de acuerdo con la distribución de la afectación articular y su historia natural. El tipo 1 o pauciarticular se establece cuando la artritis afecta a menos de 5 articulaciones, cursa como ataques agudos autolimitados de menos de 10 semanas de duración que, generalmente, coinciden con las exacerbaciones de la EII y se asocian fuertemente con otras manifestaciones extraintestinales, fundamentalmente el eritema nodoso y la uveítis. En el tipo 2 o poliarticular la artritis afecta a 5 o más articulaciones, sus síntomas persisten durante meses o años, es independiente de la actividad de la EII y se asocia con uveítis pero no con otras manifestaciones extraintestinales⁹.

La afectación axial incluye la sacroileítis y la EA, ambas con características clínicas y radiológicas similares a las formas idiopáticas^{3,4}.

Otras manifestaciones periarticulares que pueden presentarse incluyen artralgiás, entesitis, periostitis, osteopatía hipertrófica y presencia de lesiones granulomatosas articulares¹.

PREVALENCIA GLOBAL DE LA PATOLOGÍA ARTICULAR

La patología articular es la más frecuente de las manifestaciones extraintestinales de la EII; el 33% de los pacientes presenta, al menos, una manifestación relacionada con ella¹⁰. Sin embargo, la prevalencia de cada trastorno individual varía ampliamente en la bibliografía, lo que puede atribuirse a la influencia de diversos factores metodológicos, entre los que destacan: *a)* diferencias en la procedencia de los pacientes incluidos en cada estudio, ya que en unos proceden de centros terciarios de referencia, mientras que en otros se seleccionaron desde la población general o de series de pacientes diagnosticados en hospitales generales; *b)* el tiempo de evolución de la enfermedad, factor que influye especialmente en la prevalencia acumulada de la artritis periférica, ya que ésta es una manifestación autolimitada de corta duración, y *c)* diferencias en la definición de las espondiloartropatías.

Artritis periférica

Las tasas de prevalencia de la artritis periférica variaron entre el 0,4 y el 34,6% en los estudios iniciales¹¹. Orchard et al⁹, en su estudio retrospectivo de 1.459 pacientes en el que se distinguió por primera vez el tipo 1 del tipo 2 de artritis periférica, obtuvieron una prevalencia global del 7,4%; la artritis de tipo 1 fue más frecuente que la de tipo 2 (un 4,3 y un 2,9%, respectivamente).

En trabajos poblacionales recientes se obtienen prevalencias globales similares^{10,12} (tabla III). Salvarani et al¹⁰, en una cohorte de 160 pacientes con EII, evidenciaron una prevalencia acumulada de artritis periférica del 10,6% al incluir tanto a pacientes con historia pasada de artritis

TABLA I. Criterios del Grupo Europeo para el Estudio de la Espondiloartropatía⁷

| |
|---|
| Dolor de espalda inflamatorio o sinovitis asimétrica o predominantemente en miembros inferiores y uno o más de los siguientes: Historia familiar positiva Psoriasis Enfermedad inflamatoria intestinal Uretritis, cervicitis o diarrea aguda un mes antes de la artritis Dolor de nalgas alternando entre las áreas glúteas derecha e izquierda Entesopatía Sacroileítis |
|---|

TABLA II. Clasificación de la artropatía enteropática^{1,3,4,8,9}

| |
|--|
| Artritis periférica Tipo 1 (pauciarticular) Tipo 2 (poliarticular) Artritis axial Sacroileítis Espondilitis anquilosante Otras manifestaciones Artralgiás Entesitis Tendinitis Periostitis Osteopatía hipertrófica Lesiones granulomatosas articulares |
|--|

TABLA III. Prevalencia de la artritis periférica en la enfermedad inflamatoria intestinal comunicada en estudios recientes

| Autores | Ámbito de estudio | N.º de pacientes (CU/EC) | Prevalencia (%) | Artritis tipo 1/tipo 2 (%) |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------|----------------------------|
| Orchard et al ⁹ | Hospital universitario | 1.459 (976/483) | 7,4 | 59,2/40,8 |
| Salvarani et al ¹⁰ | Poblacional | 160 (98/59) ^a | 10,6 | 88,3/11,7 |
| Palm et al ¹² | Poblacional | 521 (353/168) | 12 | 95,2/4,8 |
| De Vlam et al ¹³ | Hospital universitario | 103 (25/78) | 30 | 96,5/3,5 |

CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn.

^aTres pacientes presentaban colitis indeterminada.

TABLA IV. Prevalencia de la afectación axial en la enfermedad inflamatoria intestinal comunicada en estudios recientes

| Autores | Ámbito de estudio | N.º de pacientes (CU/EC) | Espondilitis (%) anquilosante ^a | Espondiloartropatía ^b (%) | Sacroileítis radiológica (%) |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------|--|--------------------------------------|------------------------------|
| Salvarani et al ¹⁰ | Poblacional | 160 (98/59) ^c | 3,1 | 18,1 | 3,6 |
| De Vlam et al ¹³ | Hospital universitario | 103 (25/78) | 10 | 35 | 32 |
| Palm et al ¹⁵ | Poblacional | 521 (353/168) | 3,7 | 17 | 2 |

CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn.

^aCriterios modificados de Nueva York¹⁴.

^bCriterios del Grupo Europeo para el Estudio de la Espondiloartropatía⁷.

^cTres pacientes presentaban colitis indeterminada.

como a pacientes con artritis activa en el momento de la valoración. Por otra parte, el estudio IBSEN (Inflammatory Bowel South-Eastern Norway)¹², que valoró prospectivamente la aparición de artritis periférica en 521 pacientes seguidos durante 6 años, obtuvo una prevalencia puntual (signos de artritis en el momento de la valoración) del 0,8% y una prevalencia acumulada a lo largo del período de seguimiento del 12%; esta diferencia considerable entre la prevalencia puntual y la acumulada refleja la naturaleza episódica de la artritis periférica en la EII. Por el contrario, un estudio reciente efectuado en un hospital universitario sobre 103 pacientes consecutivos obtiene prevalencias puntual y acumulada superiores (un 10 y un 30%, respectivamente)¹³ (tabla III).

Los estudios comentados anteriormente han valorado también la prevalencia de ambos tipos de artritis periférica (tabla III), y todos ellos coinciden al señalar la baja prevalencia de la artritis de tipo 2 (1,2-5% de los pacientes con EII). Este hallazgo ha llevado a cuestionar la utilidad clínica de la clasificación de la artritis periférica propuesta por Orchard et al⁹.

Con todo ello, el estudio de la incidencia y prevalencia de la artritis periférica debería basarse en estudios longitudinales llevados a cabo sobre pacientes con EII, seleccionados desde la población general y expuestos a múltiples y consecutivos exámenes articulares¹².

Artritis axial

Los estudios recientes sobre la prevalencia de la afectación articular axial en la EII se han basado en la utilización de los criterios modificados de Nueva York para la EA descritos en 1984¹⁴ y en los desarrollados por el GEEE en 1991¹⁷. En estos estudios se observa que la prevalencia de la afectación axial varía no sólo en función de la procedencia de los pacientes, como ocurre con la artritis periférica, sino también según los criterios diagnósti-

cos empleados, ya que los del GEEE son más amplios que los modificados de Nueva York al incluir otros trastornos (p. ej., la espondiloartropatía indiferenciada) y más laxos al considerar formas radiológicas más leves de sacroileítis.

En 2 estudios de base poblacional la prevalencia de la afectación axial fue, respectivamente, del 3,1 y el 3,75% cuando se utilizaron los criterios modificados de Nueva York, y del 18,1 y el 17% al aplicar los del GEEE^{10,15}. No obstante, Salvarani et al¹⁰ observan que hasta un 14,4% de los pacientes con manifestaciones clínicas de espondiloartropatía no cumplen los criterios del GEEE, por lo que consideran que la afectación axial posiblemente sea superior a la estimada en la actualidad. Por otra parte, De Vlam et al¹³, en un estudio efectuado en un hospital universitario, evidencian unas tasas de prevalencia mayores (del 10 y el 35%) (tabla IV).

Asimismo, los factores anteriormente comentados influyen en la prevalencia de sacroileítis, que se detectó mediante radiografía simple en el 2 y el 3,6% de los pacientes en estudios poblacionales^{10,15} y en el 32% de los pacientes seleccionados en un centro terciario¹³ (tabla IV); en esta diferencia también influyen factores relacionados con la interpretación de las radiografías sacroilíacas y con el método de gradación de éstas (gran variabilidad interobservador)¹⁰. Además, en la estimación de la prevalencia de la sacroileítis influye también significativamente la técnica empleada para su diagnóstico. Así, la tomografía computarizada diagnóstica la sacroileítis en el 32% de los pacientes frente al 18% detectado mediante radiografía simple¹⁶; lo mismo ocurre con otras técnicas como la resonancia magnética y la gammagrafía¹⁷. Estas técnicas son más sensibles que la radiografía simple para la detección de sacroileítis asintomáticas.

Nosotros hemos observado, en una serie de 170 pacientes con EII (54 CU y 116 EC), la presencia de artritis periférica en 23 pacientes (13,5%) y de dolor de raquis de características inflamatorias en 28 (16,5%). Se observaron

signos de sacroileítis en las radiografías simples en 21/159 pacientes (13,2%). Nuestros resultados son similares a los de los trabajos poblacionales, dado que la valoración se realizó sobre la totalidad de los pacientes con EII visitados en nuestra consulta, la cual incluye a prácticamente todos los pacientes con EII de nuestra área sanitaria.

PATOGENIA

Los mecanismos patogénicos de las enfermedades articulares, como ocurre con los del resto de las manifestaciones extraintestinales de la EII, no se conocen con exactitud. En la actualidad se barajan 2 teorías principales y no excluyentes para explicar la patogenia de las manifestaciones extraintestinal de la EII. La primera atribuye a la pérdida de la capacidad del intestino de actuar como barrera selectiva, que regula la penetración antigénica en el organismo, que determinadas sustancias (componentes bacterianos principalmente) alcancen la circulación sistémica y activen los diversos componentes de la inflamación en otros sistemas¹⁸. La segunda centra la patogenia en un desbordamiento de la respuesta inflamatoria intestinal, que encuentra otras localizaciones donde manifestarse¹⁹.

Los siguientes hechos fundamentan las anteriores teorías patogénicas de las enfermedades articulares. Mediante diversas técnicas experimentales se ha demostrado el aumento de la permeabilidad intestinal en la EII, así como en la EA, la artritis crónica juvenil y la artritis psoriásica incluso en ausencia de enfermedad intestinal^{20,21}. Asimismo, se ha involucrado a ciertas bacterias anaerobias en la patogenia de diferentes tipos de artritis al observarse que la administración de metronidazol previene el desarrollo de artritis en ratas con asas intestinales ciegas, una vez que se eliminan del intestino anaerobios tipo *Bacteroides* sp.⁴. Por otra parte, el desarrollo de poliartitis que acontece en los pacientes con obesidad mórbida tras una derivación yeyunoileal²², así como en los pacientes con CU sometidos a proctocolectomía y reservorio ileoanal²³, la cual se acompaña de presencia de inmunocomplejos y antígenos bacterianos circulantes, y la curación de la artritis que sigue a la remisión del brote de EII representan hallazgos que apoyan esta teoría. Sin embargo, el hecho de que los inmunocomplejos no se hayan podido demostrar en las articulaciones inflamadas de los pacientes con EII, así como que la afectación articular axial siga un curso independiente de los brotes de la enfermedad son razones que abogan en contra del papel patogénico del aumento de la permeabilidad intestinal⁴.

La posibilidad de que la patogenia de las enfermedades articulares sea consecuencia de una hiperrespuesta inflamatoria se basa en el hallazgo de la presencia de linfocitos T con idéntica memoria antigénica específica, tanto en la mucosa intestinal como en la sinovial de las articulaciones afectadas en los pacientes con artropatía enteropática; este hecho implicaría la circulación de estas células desde la pared del tubo digestivo hasta las articulaciones a través de lo que se ha dado en llamar el «eje intestino-

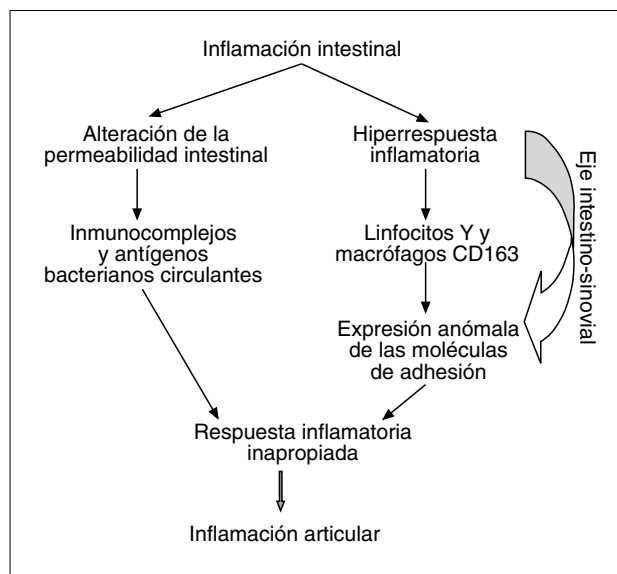


Fig. 1. Patogenia de la patología articular en la enfermedad inflamatoria intestinal.

sinovial»²⁴. Este fenómeno podría ser consecuencia de una forma particular de expresión de las moléculas de adhesión tales como la proteína 1 de adhesión vascular y la molécula 1 de adhesión celular vascular²⁵. Además, los macrófagos también parecen contribuir en la puesta en marcha del eje intestino-sinovial, ya que los pacientes con EII expresan un aumento selectivo de macrófagos con receptor CD163, tanto en la mucosa intestinal afectada como en la sana y en la sinovial²⁶. Los macrófagos pueden actuar a través de 2 mecanismos: a) expresando gran cantidad del antígeno DR del complejo principal de histocompatibilidad (HLA), que desencadenaría una respuesta desmesurada de los linfocitos T, y b) produciendo una intensa secreción de citocinas inflamatorias –p. ej., factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)– no acompañada de la correspondiente secreción de citocinas antiinflamatorias (p. ej., interleucina 10)^{25,26}.

Todos estos datos se pueden englobar en un concepto en el que, tras la activación de los linfocitos T específicos, alteraciones innatas del sistema inmunitario crean un ambiente permisivo para la persistencia de antígenos bacterianos presentes en la circulación sistémica como consecuencia del aumento de la permeabilidad intestinal, así como para el desarrollo de una respuesta inflamatoria inapropiada tanto en las articulaciones como en el intestino²⁵ (fig. 1). En consecuencia, los mediadores que desempeñan un papel importante en estas alteraciones inmunológicas, como el exceso de TNF- α o el déficit de interleucina 10, representan interesantes dianas terapéuticas.

GENÉTICA Y ASOCIACIONES CON EL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

La artropatía enteropática se incluye, como ya se ha indicado, en el grupo de espondiloartropatías seronegativas,

el cual se asocia fuertemente al HLA-B27. Sin embargo, los diferentes tipos de trastornos articulares en la EII muestran una asociación variable con el sistema HLA²⁷ (tabla V). La artritis axial es la enfermedad articular con más fuerte asociación al HLA-B27 –se presenta en el 56% de los pacientes–, aunque en menor medida que la presentada por la EA idiopática, que se sitúa alrededor del 90% de los casos. La artritis periférica se asocia menos frecuentemente al HLA-B27; se ha constatado en el 26 y el 4%, respectivamente, en las artritis tipo 1 y 2. Por otra parte, la artritis periférica tipo 1 se asocia preferentemente al DRB1*0103, un subtipo raro del DR1, y al HLA-B35, mientras que la tipo 2 lo hace al HLA-B44, lo que indicaría que ambos tipos de artritis son diferentes no sólo desde el punto de vista clínico sino también etiológica e inmunogenéticamente. Estas asociaciones de la artropatía enterogénica son similares en la CU y la EC. La inconstante asociación de artropatía enterogénica y HLA-B27 indica que la ausencia de este antígeno en pacientes con espondiloartropatía seronegativa no excluye la posibilidad de EII subclínica.

El gen *NOD2* (*CARD15*) tiene un papel importante en el desarrollo de la EC y proporciona una posible relación entre la inflamación intestinal y la articular⁴. Sin embargo, se ha excluido la relación de este gen con las espondiloartropatías, aunque otros miembros de esta familia genética podrían estar implicados²⁸. En un trabajo realizado en nuestro país, no se evidenció asociación significativa entre las 3 mutaciones más frecuentes del gen *NOD2* y la EA²⁹.

TABLA V. Asociación entre la patología articular de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y el complejo principal de histocompatibilidad (HLA)²⁷

| HLA | AP tipo 1 | AP tipo 2 | EII con afectación axial | Artritis reactiva |
|-----------|------------------|------------------|--------------------------|-------------------|
| B*27 | 26% ^a | 4% | 56% ^b | 57% ^b |
| B*35 | 33% ^c | 7% ^c | 19% | 30% |
| B*44 | 12% ^d | 62% ^d | NV | NV |
| DRB1*0103 | 35% ^e | 0% ^e | 6% ^e | 13% ^e |

AP: artritis periférica; NV: no valorado.

^aAsociación significativa del HLA B*27 con la AP tipo 1 frente a la tipo 2.

^bAsociación significativa entre HLA B*27 con la artritis reactiva y la afectación axial frente a la AP tipos 1 y 2.

^cAsociación significativa entre el HLA B*35 y la AP tipo 1 frente a la tipo 2 (no comparada con el resto).

^dAsociación significativa entre el HLA B*44 y la AP tipo 2 frente a la tipo 1.

^eAsociación significativa entre el HLA DRB1*0103 y la AP tipo1 frente al resto de grupos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Artritis periférica

Las artritis periféricas se manifiestan por dolor e hinchazón y/o aumento de la temperatura en las articulaciones afectadas. Esta enfermedad articular puede presentarse bajo 2 formas, descritas por Orchard et al⁹: artritis periférica tipo 1 o pauciarticular, y artritis periférica tipo 2 o poliarticular, cuyas principales características se han comentado anteriormente en el apartado de la clasificación. Ambos tipos de artritis presentan una frecuencia similar en la CU (tipo 1: 3,6%; tipo 2: 2,5%) y en la EC (tipo 1: 6%; tipo 2: 4%) y son más frecuentes entre las mujeres^{9,10,12}. Existe controversia acerca de la frecuencia de la artritis periférica en relación con la extensión de la afectación intestinal en la EC, ya que su asociación clásica con la colitis granulomatosa, postulada por Farmer et al³⁰, se ha confirmado en un estudio reciente¹² pero no en otros^{9,10,13}.

Las artritis periféricas no suelen ser erosivas ni deformantes, y en los exámenes radiológicos cursan sin destrucción de las articulaciones¹⁰. No obstante, se han descrito casos, en pacientes con EC, de artritis erosiva y deformante³¹. Las articulaciones que con más frecuencia se afectan son las rodillas (55%), los tobillos (35%) y las articulaciones de los dedos de las manos y de los pies (18%)^{9,10,12,13}.

El momento de presentación es variable, aunque muestran tendencia a presentarse tras el diagnóstico de la EII. De acuerdo con los resultados de diversos estudios, el 15-18% de las artritis periféricas se presentan antes del diagnóstico, el 38% en el momento de éste y en el 46-77% años después del diagnóstico de la EII^{10,12,13}.

Artritis axial

La afectación axial de la EII se comporta como una EA idiopática o como una sacroileítis asintomática⁴. El diagnóstico de EA actualmente se establece sobre la base de los criterios modificados de Nueva York¹⁴ (tabla VI). La EA enteropática posee algunos rasgos diferentes de la idiopática, como el presentarse a cualquier edad, mientras que el inicio de la EA idiopática suele producirse antes de los 40 años de edad, y no mostrar predominio según el sexo (relación varón/mujer: 1/1), mientras que la EA idiopática afecta más a varones (relación varón/mujer: 2,5/1)⁸.

TABLA VI. Criterios modificados de Nueva York para el diagnóstico de espondilitis anquilosante¹⁴

| A. Criterios diagnósticos | B. Grados |
|---|---|
| 1. Criterios clínicos a) Dolor lumbar y rigidez de más de 3 meses que mejora con el ejercicio pero no con el reposo b) Limitación de la movilidad de la región lumbar tanto en el plano frontal como en el sagital c) Limitación de la expansión torácica 2. Criterios radiológicos Sacroileítis grado ≥ 2 bilateral o grados 3-4 unilaterales | 1. Espondilitis anquilosante definitiva: cuando los criterios radiológicos se asocian con al menos un criterio clínico 2. Espondilitis anquilosante probable si: a) presencia de 3 criterios clínicos, o b) presencia de criterios radiológicos sin ningún criterio clínico 3. Grados de sacroileítis radiológica Grado 1: cambios sospechosos; grado 2: mínimas anomalías (pequeñas áreas con erosión o esclerosis sin alteración de la articulación); grado 3: anomalías inequívocas (erosiones, evidencia de esclerosis, estenosis o anquilosis parcial); grado 4: grave (anquilosis total) |

Clínicamente, la EA asociada a EII se manifiesta como dolor de espalda de características inflamatorias, dolor en nalgas esporádico (alternando en ambas nalgas) o dolor torácico, y los índices clínicos reflejan una anquilosis ósea generalizada y progresiva desde la región lumbar a la columna cervical⁵. Los cambios radiológicos en la EA enteropática, semejantes a los de la idiopática, consisten en cuadratura vertebral por acortamiento de los cuerpos vertebrales y disminución de su densidad, seguidos de calcificaciones ligamentosas y desarrollo progresivo de la «columna en bambú»³²; no obstante, esta última no se evidencia tan frecuentemente en los pacientes con EII^{1,15,16}.

En estudios recientes se ha observado que la EA, anteriormente considerada más común en la EC (5-22%) que en la CU (2-6%)³³, se presenta con igual frecuencia en ambas enfermedades (CU: 2,6-12%; EC: 5-9%)^{10,13,15} cuando se define de acuerdo con los criterios modificados de Nueva York. Por otra parte, la afectación global axial tampoco muestra diferencia entre la CU y la EC cuando su frecuencia se evalúa con los criterios del GEEE (CU: 17,3-44%; EC: 18,6-32%)^{10,13,15}.

El curso de la EII y el inicio de la afectación axial son, generalmente, independientes, y con frecuencia los síntomas axiales preceden a la enfermedad intestinal en varios años³³. Los síntomas de la EA se presentan antes que los intestinales en todos los pacientes con CU y en el 50% de los pacientes con EC¹⁵. La asociación de uveítis, entesitis y artritis periférica es significativamente mayor en los pacientes con EII y EA que en aquellos sin espondilitis¹⁵. La EA no se relaciona ni con la extensión ni con la localización de la EII^{13,16}.

La sacroileítis radiológica es mucho más frecuente que la EA. Los signos radiológicos reflejan el desarrollo de cambios inflamatorios en estas articulaciones que de forma gradual progresan hasta la anquilosis¹³. Su frecuencia es similar en pacientes con CU y con EC, y es más prevalente en pacientes con una evolución prolongada (5 años o más)¹³. En la mayoría de los pacientes, la sacroileítis es asintomática y no se relaciona con la presencia de dolor lumbosacro ni con una reducción del índice de Schober, y tampoco con el desarrollo de artritis o entesitis¹³. Sin embargo, en un trabajo reciente el 45% de los pacientes con EC y dolor de espalda presentaron signos de sacroileítis en la tomografía computarizada con test de compresión de las sacroilíacas positivo³⁴.

Otras manifestaciones articulares

Las artralgiás, caracterizadas por dolor articular sin signos inflamatorios asociados, se presentan en un 30% de los pacientes^{9,13}. En nuestra experiencia, en la mayor parte de los casos las artralgiás son de características mecánicas.

La entesitis se define como la presencia de signos inflamatorios en la inserción ósea de los tendones en ausencia de infección o traumatismo¹². La entesitis en la EII suele afectar a la inserción del tendón de Aquiles y se

caracteriza por dolor intenso asociado o no a dificultad para la marcha e hinchazón en el punto de inserción de, al menos, un mes de duración; otras localizaciones periféricas de entesitis son la fascia plantar y la inserción del tendón del cuádriceps¹³. Su frecuencia varía entre el 7 y el 10% de los pacientes y es mayor en la EC que en la CU^{12,13}.

Otras manifestaciones articulares como tendinitis, periostitis, osteopatía hipertrófica y la presencia de lesiones granulomatosas articulares se presentan con escasa frecuencia en los pacientes con EII.

Inflamación intestinal en pacientes con espondiloartropatía

En series retrospectivas de pacientes con espondiloartropatía se han observado alteraciones inflamatorias intestinales macro y microscópicas en la ileocolonoscopia hasta en un 67% de los casos, sin que presentaran síntomas digestivos, y se ha observado que algunos de ellos desarrollan posteriormente una EII franca^{21,35-37}. Asimismo, en el 41% de familiares de pacientes con EA se ha demostrado la presencia de concentraciones fecales elevadas de calprotectina, indicativas de la presencia de inflamación intestinal subclínica³⁸. Las lesiones intestinales subclínicas observadas en la ileocolonoscopia incluyen signos inflamatorios agudos (similares a las enterocolitis infecciosas) o, más frecuentemente, cambios crónicos indicativos de EC temprana³⁹. Estudios prospectivos recientes han confirmado estos hallazgos al detectar lesiones intestinales subclínicas en el 72% de los pacientes con espondiloartropatía, de los cuales el 12% desarrolló EII franca, con mayor frecuencia EC; los factores de riesgo para el desarrollo de EII fueron la presencia de diarrea frecuente en las fases iniciales de la espondiloartropatía, elevación de reactantes de fase aguda, presencia de lesiones inflamatorias intestinales crónicas y de sacroileítis bilateral o EA con HLA-B27 negativo⁴⁰⁻⁴². No obstante, algunas de estas lesiones intestinales observadas en pacientes con espondiloartropatía podrían ser debidas al consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

TRATAMIENTO

En general se admite que el tratamiento de la EII debe ser la primera acción terapéutica, pues se considera que la mejoría de las enfermedades articulares seguirá al control de aquella. Sin embargo, no siempre el tratamiento adecuado de la EII lleva a una resolución o mejoría del problema articular, lo que ocurre, fundamentalmente, cuando el curso de la artropatía es independiente del de la enfermedad intestinal; en estos casos, para el tratamiento de la enfermedad articular se deben considerar las mismas opciones terapéuticas empleadas en las espondiloartropatías primarias, pero siempre con el cuidado de no inducir un agravamiento de la EII⁴³. Para el tratamiento de los trastornos articulares que se producen en la EII disponemos de las medidas que se comentan a continuación.

Medidas generales

Se basan en la aplicación de medidas físicas que contemplen un adecuado equilibrio entre el reposo y la actividad física, mediante el desarrollo de programas de ejercicios apropiados y regulares, fisioterapia, hidroterapia y estiramientos pasivos de las articulaciones. Estas medidas se han mostrado beneficiosas en estudios aleatorizados^{44,45}, ya que mejoran la amplitud de los movimientos, la postura y minimizan las deformidades. El uso de entablillados, correctores o corsés no es beneficioso y debería evitarse⁶. Otras medidas generales incluyen el abandono del tabaco, la vacunación anual frente al virus de la gripe, evitar caídas y modificaciones en la vivienda y en el lugar de trabajo⁶.

Antiinflamatorios no esteroideos

Estos fármacos tienen un papel relevante en el tratamiento de las espondiloartropatías en general, ya que muchas veces son el único tratamiento capaz de controlar el dolor y la rigidez causada por la afectación axial. Del mismo modo, los AINE se utilizan frecuentemente para el tratamiento de la artropatía enteropática⁴³. Sin embargo, estos fármacos comprometen los mecanismos de defensa de la mucosa gastrointestinal y pueden causar diferentes tipos de lesiones tanto gastroduodenales como ileocolónicas hasta en el 65% de los pacientes que los consumen^{46,47}; en concreto, el consumo crónico de AINE origina lesiones que pueden simular una EII, tales como enteritis asintomática hasta en un 70% de los pacientes, colitis hasta en un 10% de casos o estenosis intestinales^{48,49}. Por otra parte, los resultados de trabajos retrospectivos sobre el riesgo de desencadenar o reactivar una EII debido al consumo de AINE son controvertidos^{50,51}.

Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 originan menor daño intestinal que los AINE inespecíficos y son tan eficaces como éstos⁴⁶. En 2 estudios recientes se ha valorado la eficacia y seguridad de estos fármacos en el tratamiento de los trastornos articulares de la EII. El primero de ellos, de carácter retrospectivo, incluyó a 27 pacientes que fueron tratados con celecoxib (200 mg/día) o rofecoxib (25 mg/día); el tratamiento fue beneficioso, completa o parcialmente, en un 81% de los casos, mientras sólo 3 pacientes (11%) presentaron efectos secundarios y en 2 (7,4%) se produjo reagudización de la EII⁵². Más recientemente se ha evaluado, de forma prospectiva, el papel del rofecoxib (25 mg o 12,5 mg/día) en 32 pacientes con EII y manifestaciones articulares. En el 41% de los pacientes se consiguió una buena respuesta de su enfermedad articular sin que se evidenciara ninguna reactivación de la EII y en 4 pacientes (12,5%) se presentaron efectos secundarios⁵³. En definitiva, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 parecen ser una alternativa eficaz y segura a los AINE inespecíficos, aunque son necesarios más estudios para confirmarlo.

Sulfasalazina y mesalazina

La sulfasalazina es un fármaco ampliamente utilizado en la actualidad para el tratamiento de las espondiloartropatías⁴³. La base para su utilización en la artropatía enteropática se encuentra en sus conocidos efectos beneficiosos para el tratamiento de la artritis reumatoide, la EA idiopática y la misma EII^{54,55}. En estudios iniciales la sulfasalazina mostró una eficacia similar en el tratamiento de la afectación periférica y axial de la EA^{56,57}, y un meta-análisis publicado en 1990, que incluía 5 estudios aleatorizados y controlados, puso de manifiesto que el efecto de este fármaco era superior al del placebo para reducir la rigidez matutina y mejorar el estado general de los pacientes, sin que se evidenciara diferencias en su eficacia entre el tratamiento de la artritis periférica y de la axial⁵⁸. Sin embargo, estudios controlados más recientes indican que su papel en el tratamiento de las espondiloartropatías se centra en las manifestaciones periféricas⁵⁹⁻⁶¹.

La mesalazina ha mostrado una eficacia limitada y no superior a la de la sulfasalazina en el tratamiento general de las espondiloartropatías⁶². En nuestro conocimiento, no se ha valorado el uso de este fármaco para el tratamiento específico de la artropatía enteropática.

Corticoides

Estos fármacos deben utilizarse sistémicamente sólo para el control de la enfermedad intestinal, dado que no parecen tener efecto terapéutico alguno a la hora de enlentecer la progresión o mejorar la afectación axial, aunque podrían ser útiles para el control de la artritis periférica⁴³. Su administración intraarticular puede ayudar cuando haya un número reducido de articulaciones afectadas⁴³.

Inmunodepresores

La azatioprina, fármaco de efectividad demostrada en el mantenimiento de la remisión de la EII (tanto en la CU como en la EC)⁶³, parece tener escaso valor en el tratamiento de las manifestaciones de la artropatía enteropática; existe sólo evidencia anecdótica de su valor en la entesopatía rebelde⁴³. Por otra parte, el metotrexato ha mostrado un efecto positivo en el tratamiento general de las espondiloartropatías, preferentemente sobre la afectación periférica, en varios estudios prospectivos⁶⁴⁻⁶⁶, pero su efecto no se ha valorado específicamente en la artropatía enteropática. A pesar de estas consideraciones, un estudio reciente ha observado que el consumo de inmunodepresores es significativamente mayor entre los pacientes con EII que presentan espondiloartropatía axial que entre quienes no la presentan¹⁰.

Talidomida

Este fármaco sedante no barbitúrico, actualmente reintroducido para el tratamiento de algunas enfermedades der-

matológicas, muestra un efecto inhibitorio de la liberación de TNF- α desde las células inflamatorias⁶⁷. En varios estudios, la talidomida se ha mostrado eficaz para el tratamiento de la EC a corto plazo y de la EA, aunque con efectos secundarios frecuentes que limitan su utilización^{67,68}. La identificación reciente de una molécula derivada de la talidomida (CC-3052 17) podría suponer la disponibilidad de un agente antiinflamatorio no neurotóxico ni teratogénico, apto para su administración oral, como alternativa terapéutica a los anticuerpos monoclonales anti-TNF- α ⁶⁹.

Tratamientos biológicos

El infliximab es un anticuerpo quimérico monoclonal anti-TNF- α altamente eficaz y bien tolerado en el tratamiento de las espondiloartropatías tanto periféricas como axiales^{70,71}. En 2 estudios recientes este fármaco se ha mostrado eficaz a la hora de mejorar rápidamente la enfermedad articular (periférica y axial), así como de inducir la remisión de la enfermedad intestinal^{72,73}. En otro estudio prospectivo y multicéntrico publicado en 2002, se ha valorado el efecto del infliximab sobre la artritis periférica o las artralgiás en 153 pacientes con EC refractaria; a las 12 semanas del inicio del tratamiento 27/59 (46%) pacientes con manifestaciones articulares quedaron asintomáticos⁷⁴. De esta forma, el infliximab se considera una opción terapéutica potencial de la artropatía enteropática, al menos para los pacientes con manifestaciones más graves, especialmente cuando se asocia a EII refractaria.

El etanercept, un bloqueador humano recombinante del TNF, es también eficaz en el tratamiento de la EA⁴³. Sin embargo, no ha mostrado su eficacia, a diferencia del infliximab, en el tratamiento de la EII, por lo que su uso en la artropatía enteropática no parece tan plenamente justificado⁴³. En definitiva, el tratamiento de la artropatía enteropática debe iniciarse mediante la aplicación de medidas generales y el recurso a AINE así como a la eventual infiltración intra o periarticular de corticoides. Si estas medidas no son eficaces o si los pacientes no las toleran, debe instaurarse un tratamiento de segunda línea con salazopirina y/o infliximab, fármacos que posibilitan el tratamiento simultáneo de las enfermedades articular e intestinal.

CONCLUSIÓN

La patología articular es la manifestación extraintestinal más frecuente de la EII. Tiene un impacto significativo sobre la calidad de vida⁵³ y puede originar trastornos invalidantes. En ocasiones puede ser la manifestación inicial de la EII. La presencia de trastornos articulares, especialmente axiales, puede condicionar el tratamiento de la EII^{10,12}.

BIBLIOGRAFÍA

- López San Román A. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal (II)*. Madrid: Ergon Ediciones; 2002; p. 125-33.

- Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*. 1996;23:29-34.
- Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1976;55:401-12.
- Holden W. Enteropathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29:513-30.
- Scarpa R, Del Puente A, D'Arienzo A, Di Girolamo C, Della Valle G, Panarese A, et al. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. *J Rheumatol*. 1992;19:373-7.
- Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*. 2002;136:896-907.
- Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1218-27.
- De Keyser F, Elewaut D, De Vos M, De Vlam K, Cuvelier C, Meilants H, et al. Bowel inflammation and the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998;24:785-813.
- Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42:387-91.
- Salvarani C, Vlachonikolis IG, Van der Heijde DM, Fornaciari G, Macchioni P, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36:1307-13.
- Gran JT, Husby G. Joint manifestations in gastrointestinal diseases. 1. Pathophysiological aspects, ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1992;10:274-94.
- Palm O, Moum B, Jahnsen J, Gran JT. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:1256-61.
- De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Eric MV, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol*. 2000;27:2860-5.
- 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.
- Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol*. 2002;29:511-5.
- McEniff N, Eustace S, McCarthy C, O'Malley M, O'Morain CA, Hamilton S. Asymptomatic sacroiliitis in inflammatory bowel disease. Assessment by computed tomography. *Clin Imaging*. 1995;19:258-62.
- Mester AR, Mako EK, Karlinger K, Gyorke T, Tarjan Z, Marton E, et al. Enteropathic arthritis in the sacroiliac joint. Imaging and differential diagnosis. *Eur J Radiol*. 2000;35:199-208.
- Levine JB, Lukawski-Trubish D. Extraintestinal considerations in IBD. *Gastroenterol Clin North Am*. 1995;24:633-46.
- Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci*. 1999;44:1-13.
- Picco P, Gattorno M, Marchese N, Vignola S, Sormani MP, Barabino A, et al. Increased gut permeability in juvenile chronic arthritides. A multivariate analysis of the diagnostic parameters. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:773-8.
- Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A, D'Armiato FP, Astarita C, Mazzacca G, et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *J Rheumatol*. 2000;27:1241-6.
- Clegg DO, Zone JJ, Samuelson CO Jr, Ward JR. Circulating immune complexes containing secretory IgA in jejunoileal bypass disease. *Ann Rheum Dis*. 1985;44:239-44.
- Axon JM, Hawley PR, Huskisson EC. Ileal pouch arthritis. *Br J Rheumatol*. 1993;32:285-301.
- May E, Marker-Hermann E, Witting BM, Zeit M, Zum Buschenfelde KHM, Duchmann R. Identical T cell expansions in the colon mucosa and the synovium of a patient with enterogenic spondyloarthropathy. *Gastroenterology*. 2000;119:1745-55.
- Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16:537-49.

26. Baeten D, Demetter P, Cuvelier CA, Kruithof E, Van Damme N, De Vos M, et al. Macrophages expressing the scavenger receptor CD163: a link between immune alterations of the gut and synovial inflammation in spondyloarthritis. *J Pathol.* 2002;196:343-50.
27. Orchard TR, Thiagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Hill Gaston JS, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2000;118:274-8.
28. Crane AM, Bradbury L, Van Heel DA, McGovern DP, Brophy S, Rubin L, et al. Role of *NOD2* variants in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1629-33.
29. Ferreira-Vidal I, Amarelo J, Barros F, Carracedo A, Gómez-Reino JJ, González A. Lack of association of ankylosing spondylitis with the most common *NOD2* susceptibility alleles to Crohn's disease. *J Rheumatol.* 2003;30:102-4.
30. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology.* 1975;68:627-35.
31. Benbouazza K, Bahiri R, Krami HE, Allali F, Bezza A, Bennani A, et al. Erosive polyarthritis in Crohn's disease. Report of a case. *Rev Rhum (engl. ed.)* 1999;66:743-6.
32. Helliwell PS, Hickling P, Wright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1998; 57:135-40.
33. Gravalles EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1988;83:703-9.
34. Steer S, Jones H, Hibbert J, Kondetias E, Vaughan R, Sanderson J, et al. Low back pain, sacroiliitis, and the relationship with HLA-B27 in Crohn's disease. *J Rheumatol.* 2003;30:518-22.
35. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Botelberghe L. HLA related arthritis and bowel inflammation. Part 2. Ileocolonoscopy and bowel histology in patients with HLA-B27 related arthritis. *J Rheumatol.* 1985;12:294-8.
36. Simeon G, Van Gossom A, Adler M, Rickaert F, Appelboom T. Macroscopic and microscopic lesions in seronegative spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1990;17:1491-4.
37. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppala K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:23-31.
38. Bjarnason I, Helgason KO, Geirsson AJ, Sigthorsson G, Reynisdottir I, Gudbjartsson D, et al. Subclinical intestinal inflammation and sacroiliac changes in relatives of patients with ankylosing spondylitis. *Gastroenterology.* 2003;125:1598-605.
39. Cuvelier C, Barbatis C, Mielants H, De Vos M, Roels H, Veys E. Histopathology of intestinal inflammation related to reactive arthritis. *Gut.* 1987;28:394-401.
40. Mielants H, Veys EM, De Vos M, Cuvelier C, Goemaere S, De Clercq L, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects. *J Rheumatol.* 1995;22: 2266-72.
41. Mielants H, Veys EM, De Vos M, Cuvelier C, Goemaere S, De Clercq L, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol.* 1995;22:2273-8.
42. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys EM. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthritis. *Gastroenterology.* 1996;110:1696-703.
43. Generi S, Fiori G, Matucci Cerinic M. Therapy of spondylarthritis in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20 Suppl 28:88-94.
44. Kraag G, Stokes B, Groh J, Helewa A, Goldsmith C. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis. A randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 1990;17:228-33.
45. Bakker C, Hidding A, Van der Linden S, Van Doorslaer E. Cost effectiveness of group physical therapy for ankylosing spondylitis. A randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 1994; 21:264-8.
46. Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology.* 2000;119:521-35.
47. Bjarnason I, Hayllar J, Macpherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine. *Gastroenterology.* 1993;104:1832-47.
48. Puspok A, Kiener HP, Oberhuber G. Clinical, endoscopic, and histologic spectrum of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced lesions in the colon. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:685-91.
49. Tanner AR, Raghunath AS. Colonic inflammation and nonsteroidal anti-inflammatory drug administration. An assessment of the frequency of the problem. *Digestion.* 1988;41:116-20.
50. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1949-54.
51. Bonner GF, Walczak M, Kitchen L, Bayona M. Tolerance of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1946-8.
52. Mahadevan U, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:910-4.
53. Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Lichtenberger C, et al. An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1371-80.
54. Pullar T, Hunter JA, Capell HA. Which component of sulphasalazine is active in rheumatoid arthritis? *Br Med J.* 1985;290: 1535-8.
55. Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2728-36.
56. Dougados M, Boumier P, Amor B. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis: a double blind controlled study in 60 patients. *Br Med J.* 1986;293:911-4.
57. Nissila M, Lehtinen K, Leirisalo-Repo M, Luukkainen R, Mutru O, Yli-Kerttula U. Sulphasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis. A twenty-six-week, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1988;31:1111-6.
58. Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1990; 17:1482-6.
59. Kirwan J, Edwards A, Huitfeldt B, Tompson P, Currey H. The course of established ankylosing spondylitis and the effects of sulphasalazine over 3 years. *Br J Rheumatol.* 1993;32:729-33.
60. Dougados M, Van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthritis. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1995;38:618-27.
61. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, Cush JJ, Cannon GW, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996;39: 2004-12.
62. Thomson GT, Thomson BR, Thomson KS, Ducharme JS. Clinical efficacy of mesalazine in the treatment of the spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 2000;27:714-8.
63. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30-year review. *Gut.* 2002;50:485-9.
64. Creemers MC, Franssen MJ, Van de Putte LB, Gribnau FW, Van Riel PL. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study. *J Rheumatol.* 1995;22:1104-7.
65. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:160-2.
66. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, Pacor ML, Maleknia T, Bambara LM. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. *Clin Rheumatol.* 2000;19:114-7.
67. Bariol C, Meagher AP, Vickers CR, Byrnes DJ, Edwards PD, Hing M, et al. Early studies on the safety and efficacy of thalidomide for symptomatic inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:135-9.
68. Huang F, Gu J, Zhao W, Zhu J, Zhang J, Yu DT. One-year open label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2002;3:249-54.

69. Marriot JB, Westby M, Cookson S, Guckian M, Goodbourn S, Muller G, et al. CC-3052: a water soluble analog of thalidomide and potent inhibitor of activation-induced TNF-alpha production. *J Immunol.* 1998;161:4236-43.
70. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, De Keyser E, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis alpha (infliximab) *versus* placebo in active spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:755-65.
71. Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J, Braun J. Successful treatment of severe undifferentiate spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody infliximab. *J Rheumatol.* 2002;44:2936-7.
72. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:428-33.
73. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H. Crohn's disease associated with spondyloarthritis: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet.* 2000;356:1821-2.
74. Herfarth H, Obermeier F, Andus T, Rogler G, Nikolaus S, Kuehbach T, et al. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2688-90.