



# ESPONDILOARTROPATÍAS INDIFERENCIADAS

IÑAKI HERNANDO-RUBIO Y ALBERTO ALONSO-RUIZ

*Servicio de Reumatología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.*

## RESUMEN

Las espondiloartropatías constituyen una familia heterogénea de enfermedades articulares inflamatorias crónicas (espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis psoriásica, artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y espondiloartropatía juvenil). Los pacientes que no cumplen los criterios diagnósticos establecidos para las distintas entidades del grupo, pero sí presentan unos rasgos comunes que las identifican con las espondiloartropatías reciben el diagnóstico de espondiloartropatía indiferenciada. Para ello deben cumplir los criterios propuestos por Amor o por el Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías. El espectro de manifestaciones clínicas de estos pacientes, su gravedad y su pronóstico son muy variables. Pueden presentar un síndrome pelvirraquídeo, una oligoartritis generalmente asimétrica con afección predominante en extremidades inferiores, una entesopatía y manifestaciones cutáneas, oftalmológicas, cardiopulmonares y renales. Algunos pacientes con espondiloartropatía indiferenciada evolucionan a formas definidas de espondiloartropatía, mientras que otros permanecen como una forma indiferenciada durante años. A los pacientes con espondiloartropatía indiferenciada se trata con antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, sulfasalazina y metotrexato. Estudios recientes han arrojado resultados prometedores acerca del papel de los fármacos anti-TNF $\alpha$ .

**Palabras clave:** Espondiloartropatía indiferenciada. Espondilitis anquilosante. Artritis psoriásica.

## ABSTRACT

The spondyloarthropathies are a heterogeneous group of chronic inflammatory diseases of the joints (ankylosing spondylitis, reactive arthritis, psoriatic arthritis, arthritis associated with inflammatory bowel disease and spondyloarthropathy in children). The patients that do not fulfill the diagnostic criteria established for the different entities of the group, but they present common features that identify them with the spondyloarthropathies. They are called undifferentiated spondyloarthropathy. For diagnosis they must fulfill the criteria proposed by Amor or by the European Group for the Study of the Spondyloarthropathies. The spectrum of clinical manifestations of these patients, the severity and prognosis is very changeable. They can present inflammatory spine pain, peripheral asymmetric arthritis predominant in low extremities, cutaneous and mucosal lesions, inflammatory eye disease, cardiovascular complications and amyloidosis. Some patients with undifferentiated spondyloarthropathy evolve to spondyloarthropathies definite forms, while others remain as a form undifferentiated for years. The patients with undifferentiated spondyloarthropathy are treated with nonsteroidal antiinflammatory drugs, glucocorticoids, sulfasalazine and methotrexate. Recent studies have given promising results with tumor necrosis factor alpha blocking agents.

**Key words:** Undifferentiated spondyloarthropathy. Ankylosing spondylitis. Psoriatic arthritis.

## INTRODUCCIÓN

Las espondiloartropatías constituyen una familia de enfermedades reumáticas inflamatorias, crónicas y potencialmente invalidantes (tabla 1). Todas ellas comparten unas características clínicas, patogénicas, radiológicas, de predisposición genética y de respuesta terapéutica que las identifican y las diferencian de otros procesos articulares inflamatorios.

El espectro clínico que abarcan es muy amplio, desde formas leves que responden adecuadamente al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos

(AINE) hasta formas graves que pueden requerir el tratamiento con los denominados “fármacos de acción lenta” (FARAL) e incluso anti-TNF $\alpha$ .

## CONCEPTO

Wright y Moll<sup>1</sup> en el año 1976 definieron las espondiloartropatías seronegativas como un grupo de enfermedades reumáticas distintas de la artritis reumatoide que comparten unos rasgos característicos. Con el paso de los años se han ido estableciendo los criterios diagnósticos para las distintas



**Tabla 1 >** Clasificación de las espondiloartropatías

Espondilitis anquilosante
Artritis reactiva y síndrome de Reiter
Artritis psoriásica
Artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn)
Espondiloartropatía juvenil
Espondiloartropatía indiferenciada

espondiloartropatías<sup>2-5</sup> (por ejemplo los criterios modificados de Nueva York). Sin embargo, hay pacientes que no cumplen los requisitos de una determinada espondiloartropatía, pero sí presentan aspectos que la identifican como tal y la distinguen del resto de las artropatías.

Con el objetivo de incluir las formas de comienzo y de identificar las formas indiferenciadas, Amor et al<sup>6</sup> y posteriormente el Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías<sup>7</sup> propusieron unos criterios diagnósticos (tablas 2 y 3). En ambos casos se estableció un valor predictivo positivo (VPP) moderado (el 60,3 y el 73,1%, respectivamente) y un valor predictivo negativo (VPN) elevado (del 99,2 y el 99,5%, respectivamente) que los convierten en instrumentos diagnósticos útiles en la práctica.

Por lo tanto, podemos definir las espondiloartropatías indiferenciadas como toda enfermedad reumática que cumpliendo los criterios del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías y/o de Amor no cumple los criterios diagnósticos de ninguna de las enfermedades comprendidas dentro del grupo de las espondiloartropatías.

**ETIOLOGÍA**

Al igual que en el resto de las enfermedades comprendidas dentro del grupo de las espondiloartropatías se considera que determinados factores ambientales conducen, en personas genéticamente predispuestas, a reacciones mediadas por mecanismos de hipersensibilidad o autoinmunidad. Se postula la interacción en distinto grado de factores como: *a)* las moléculas HLA de tipo I y en especial el HLA-B27; *b)* péptidos derivados de determinados microorganismos (con una importante implicación de la mucosa digestiva como puerta de entrada), y *c)* los linfocitos T CD8<sup>8,9</sup>.

**Tabla 2 >** Criterios de Amor

<b>Síntomas clínicos o historia de:</b>	
Lumbalgia o dorsalgia nocturna o rigidez matutina de columna lumbar o dorsal	1
Oligoartritis asimétrica	2
Dolor en nalgas o dolor alternante en nalgas	1 o 2
Dactilitis	2
Entesitis	2
Iritis	1
Uretritis o cervicitis no gonocócica instaurada 1 mes antes del desarrollo de la artritis	1
Diarrea aguda instaurada 1 mes antes del desarrollo de la artritis	1
Psoriasis, balanitis o enfermedad inflamatoria intestinal	2
<b>Hallazgos radiológicos:</b>	
Sacroileítis (bilateral grado 2 o unilateral grado 3)	3
<b>Entorno genético:</b>	
Presencia de HLA-B27 o historia familiar de espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis reactiva, uveítis o enfermedad inflamatoria intestinal	2
<b>Respuesta al tratamiento:</b>	
Clara mejoría 48 h después de la toma de AINE o empeoramiento del dolor tras su interrupción	2
Se diagnostica espondiloartropatía si la suma es mayor o igual que 6 puntos.	

**Tabla 3 >** Criterios del grupo europeo para el estudio de las espondiloartropatías (ESSG)

<b>Criterios mayores:</b>	
<i>a)</i> Raquialgia inflamatoria, o <i>b)</i> sinovitis asimétrica de extremidades inferiores	
<b>Y uno o más de los siguientes criterios menores:</b>	
1. Historia familiar positiva	
2. Psoriasis	
3. Enfermedad inflamatoria intestinal crónica	
4. Uretritis, cervicitis o diarrea aguda (1 mes antes de la artritis)	
5. Dolores alternantes en nalgas	
6. Entesopatía	
7. Sacroilitis	
Sensibilidad del 78,8% para espondiloartropatía indiferenciada.	

**EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia de las espondiloartropatías indiferenciadas en la población general es difícil de establecer por tratarse de una entidad recientemente aceptada con unos criterios diagnósticos eminente-

mente clínicos y porque en muchas ocasiones es un diagnóstico provisional.

Braun et al<sup>10</sup> publicaron un estudio realizado en la población blanca de Berlín (Alemania) en el que encontraron una prevalencia del 1,9% para las espondiloartropatías, las más frecuentes eran la espondilitis anquilosante con un 0,86% y la espondiloartropatía indiferenciada con un 0,67%. Estos datos difieren de los publicados por Boyer et al<sup>11</sup> quienes en un estudio realizado en la población esquimal, con una mayor prevalencia de positividad para HLA-B27 (cerca al 20% frente a un 8% en la población general), estimaron la prevalencia de las espondiloartropatías en un 2,5%; las más frecuentes fueron las espondiloartropatías indiferenciadas con un 1,3% y el síndrome de Reiter/artritis reactiva con un 1,0%. En ese estudio la prevalencia de la espondilitis anquilosante fue de un 0,4%.

La espondiloartropatía indiferenciada es más frecuente en adultos jóvenes y afecta a ambos sexos por igual, con un discreto predominio en varones<sup>12</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las espondiloartropatías constituyen una familia de enfermedades heterogéneas e interrelacionadas con unas manifestaciones clínicas distintivas. Entre ellas se encuentran la agregación familiar, la asociación con el HLA-B27, un patrón típico de artritis periférica y sacroilítis. Además, los pacientes pueden presentar manifestaciones cutáneas (balanitis circinada, queratodermia blenorragica y eritema nudoso), oftalmológicas (uveítis anterior y conjuntivitis), cardiopulmonares (fibrosis apical, alteraciones valvulares y de la conducción), gastrointestinales (inflamación de la mucosa digestiva) y renales (nefropatía por depósito de amiloide, IgA o por uso de AINE). Las espondiloartropatías indiferenciadas presentan unos rasgos clínicos que abarcan un amplio espectro, consecuencia de la superposición en distinto grado de los signos y síntomas propios de las espondiloartropatía (tabla 4)<sup>13</sup>.

Estas manifestaciones se pueden agrupar en cuatro grandes síndromes: *a*) síndrome pelvirraquídeo; *b*) síndrome articular periférico; *c*) síndrome entesopático, y *d*) síndrome extraarticular.

Tabla 4> Frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas de las espondiloartropatías indiferenciadas

Lumbalgia	52-80%
Artritis periférica	60-100%
Poliartritis	40%
Entesopatía	56%
Talalgia	20-28%
Manifestaciones mucocutáneas	16%
Conjuntivitis/iritis	33%
Enfermedades genitourinarias	28%
Enfermedad inflamatoria intestinal	4%
Anormalidades cardíacas	8%

## Síndrome pelvirraquídeo: inflamación de columna y articulaciones sacroilíacas

Está presente en un 52-80% de los casos<sup>13</sup> con una instauración insidiosa e inicio generalmente antes de los 40 años. Consiste en un dolor en la región glútea que puede ser fijo o alternante, irradiado a la región posterior del muslo hasta la rodilla, que persiste en reposo y mejora con el ejercicio, así como con los AINE. Asociado a este síntoma, comúnmente se observa un cuadro de dolor en la región lumbar de similares características. También puede afectarse la columna dorsal o la cervical.

El estudio radiológico muestra una sacroilítis (unilateral en fases tempranas o bilateral) en el 16 al 67% de los casos. Las lesiones espinales en forma de sindesmofitos asimétricos se observan en un 11-20% con más frecuencia en las primeras 3 vértebras lumbares y en las últimas 3 vértebras torácicas.

## Artritis periférica

Es la manifestación más frecuente (el 60-100% de los pacientes). La presentación más frecuente es una oligoartritis, generalmente asimétrica y de predominio en grandes articulaciones de miembros inferiores (rodillas y tobillos). La presencia de erosiones en la artritis periférica es poco frecuente. Hasta en un 40% de los casos durante el curso evolutivo puede observarse una poliartritis.

## Entesopatía

La entesis se define como el lugar de inserción de ligamentos, tendones, cápsula articular o fascia al hueso<sup>14</sup>. La entesitis se observa hasta en un 56% de los casos, y predomina en los miembros inferiores (fascia plantar, tarso) y esqueleto axial. En un 11% de los casos puede haber afección de los miembros superiores.

Radiológicamente, las zonas de entesitis mostrarán erosiones, neoformación ósea, periostitis, esclerosis periarticular y formación de quistes<sup>15</sup>.

## Manifestaciones extraarticulares y complicaciones

Es difícil distinguir entre manifestaciones extraarticulares y complicaciones de la enfermedad. Se consideran manifestaciones extraarticulares los signos y síntomas que, originados en órganos y tejidos distintos del aparato locomotor, se encuentran relacionados patogénicamente con las espondiloartropatías. Entre éstas se incluyen las manifestaciones cutáneas y oftalmológicas y las afecciones cardíaca y gastrointestinal.

Las complicaciones incluyen la disfunción ventilatoria de tipo restrictivo, la amiloidosis secundaria y las manifestaciones renales entre otras<sup>16</sup>.

**Manifestaciones extraarticulares.** Se incluyen las manifestaciones mucocutáneas y oftalmológicas, la inflamación de la mucosa digestiva y la afección cardíaca.

1. Manifestaciones mucocutáneas: se pueden observar en un 16% de los pacientes, las más características son:

– Balanitis circinada. Lesiones vesiculosas de contenido claro que al romperse dejan lesiones ulceradas indoloras de bordes eritematosos bien definidos que asientan en glande o meato uretral.

– Queratodermia blenorragica. Aparición de vesículas sobre una base eritematosa que progresan hacia pápulas y nódulos. Estas lesiones pueden confluír y dar lugar a placas hiperqueratósicas. Afecta principalmente a las plantas de los pies, aunque también puede presentarse en las palmas de las manos, los dedos, escroto, pene, tronco y

cuero cabelludo. Histológicamente las lesiones son indistinguibles del psoriasis pustular.

– Eritema nudoso. Nódulos subcutáneos dolorosos eritematosos de bordes mal definidos e instauración aguda. Afectan de forma bilateral y simétrica a los miembros inferiores (superficie pretibial, pies y rodillas) y con menor frecuencia al borde cubital de antebrazos y codos. Tras 1 a 3 semanas de evolución el cuadro se resuelve y puede quedar una discreta hiperpigmentación residual. Histológicamente muestran una paniculitis septal sin vasculitis.

2. Manifestaciones oftalmológicas. Es la manifestación extraarticular más frecuente y hasta en un 33% de los casos de espondiloartropatía indiferenciada se puede desarrollar uveítis o conjuntivitis. La forma más común de afección ocular en las espondiloartropatías es una uveítis anterior aguda no granulomatosa unilateral y recurrente, si bien no existen datos sobre la incidencia de la uveítis en las espondiloartropatías indiferenciadas<sup>17</sup>. Las complicaciones más frecuentes son las sinequias posteriores, el edema macular y el hipopión<sup>18</sup>.

La conjuntivitis con afección unilateral o bilateral produce una secreción estéril y puede ser recurrente. Desaparece entre 1 y 4 semanas y en ocasiones progresa hacia epiescleritis, queratitis e incluso ulceraciones corneales<sup>1</sup>.

3. Inflamación de la mucosa digestiva. Un 4% de los pacientes con espondiloartropatía indiferenciada presentan enfermedad inflamatoria intestinal. Hasta en un 20-30% de los casos pueden observarse episodios cortos de diarrea o heces pastosas y hasta en un 60% se han observado cambios inflamatorios en muestras histológicas del colon<sup>19,20</sup>. Datos obtenidos en estudios longitudinales han relacionado la inflamación intestinal con la articular.

4. Afección cardíaca. La afección cardíaca es poco frecuente (8%) y se presenta en casos graves y de larga evolución en forma de problemas valvulares (insuficiencia aórtica), trastornos de la conducción (en el nódulo auriculoventricular) o pericarditis.

**Complicaciones.** Se trata de manifestaciones clínicas poco frecuentes que se relacionan con la actividad inflamatoria sostenida. Se incluyen aquí las manifestaciones pulmonares, la amiloidosis secundaria y la afección renal.



1. Manifestaciones pulmonares. De forma similar a la afección cardíaca se asocia al tiempo de evolución y la gravedad de la enfermedad. No son infrecuentes los problemas ventilatorios restrictivos leves por anquilosis de la caja torácica con afección de las articulaciones costovertebrales y costotransversas. Sin embargo, los pacientes presentan una escasa sintomatología pues el déficit se suple con una mayor actividad ventilatoria diafragmática<sup>21</sup>.

Una manifestación muy rara es la enfermedad pulmonar intersticial en forma de fibrosis apical bilateral lentamente progresiva con formación de bullas y ocasionalmente quistes<sup>22</sup>. Estas cavitaciones pueden simular lesiones tuberculosas o estar colonizadas por distintas especies de *Aspergillus* y formar micetomas<sup>23</sup>.

2. Amiloidosis secundaria. La aparición de este trastorno se relaciona directamente con la actividad inflamatoria de la enfermedad. Generalmente, se presenta en forma de proteinuria o hematuria microscópica y es una complicación tardía. Su incidencia está disminuyendo gracias al mejor control de la inflamación crónica por el amplio uso de AINE y otros fármacos.

Un estudio europeo detectó amiloidosis mediante la biopsia de la grasa abdominal o la mucosa rectal en 10 de 137 pacientes con espondilitis anquilosante (el 7%, aproximadamente), aunque sólo en 2 de los pacientes se detectó proteinuria<sup>24</sup>.

3. Manifestaciones renales. La alteración de la función renal es poco frecuente. Puede estar relacionada con la amiloidosis secundaria, el tratamiento con AINE o la aparición de una nefropatía por IgA.

– Nefropatía por AINE. Es un cuadro generalmente reversible con la retirada del tratamiento que se produce probablemente por una necrosis papilar con nefritis intersticial crónica secundaria debida al bloqueo de las prostaglandinas. La presentación es insidiosa con proteinuria discreta, leucocituria o microhematuria y con un deterioro progresivo de la función tubular y de la capacidad de concentración.

– Nefropatía por IgA. Histológicamente, se presenta como una nefropatía por depósito mesangial de IgA indistinguible de la glomerulonefritis por IgA primaria o enfermedad de Berger. Se manifiesta

como microhematuria o proteinuria con o sin alteración de la función renal en pacientes con concentraciones elevadas y depósitos cutáneos de IgA.

## LABORATORIO

Es frecuente la elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (PCR), anemia normocítica y normocroma leve y una elevación de los valores de la inmunoglobulina A. El factor reumatoide es negativo. El 46-70% de los pacientes tiene el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27.

En un estudio reciente, realizado en China, se analizó la prevalencia de este antígeno en los pacientes diagnosticados de espondiloartropatía indiferenciada, que fue del 100% en aquellos con familiares afectados de espondilitis anquilosante, si bien entre los enfermos sin relación de parentesco con pacientes con espondilitis anquilosante fue del 50%<sup>25</sup>.

## EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

El curso pronóstico que pueden tomar las espondiloartropatías indiferenciadas es sumamente variable. Abarca un amplio espectro desde formas benignas con escasos síntomas a formas graves y agresivas.

Un paciente diagnosticado de espondiloartropatía indiferenciada puede evolucionar hacia una forma bien definida de espondiloartropatía (espondilitis anquilosante) de modo que es un diagnóstico provisional (un 25-60% de los casos). En otros casos, sin embargo, puede persistir como forma indefinida con manifestaciones clínicas persistentes o recurrentes o bien ser una forma autolimitada sin secuelas radiológicas.

En 1994 Amor et al<sup>26</sup> establecieron una serie de factores predictivos de mal pronóstico en los primeros 2 años del curso de la enfermedad. De acuerdo al riesgo relativo asignaron a cada uno de ellos una puntuación de 1 al 4:

- Artritis de cadera (4 puntos).
- VSG mayor de 30 mm (3 puntos).



- Escasa respuesta a los AINE (3 puntos).
- Limitación de la movilidad lumbar (3 puntos).
- Dactilitis (2 puntos).
- Oligoartritis (1 punto).
- Inicio antes de los 16 años (1 punto).

Los autores establecieron que una puntuación menor de 3 es predictiva de enfermedad leve con una sensibilidad del 92,5% y una especificidad del 78%. Una puntuación igual o mayor a 7 es predictiva de enfermedad grave con una sensibilidad del 50% y una especificidad del 94,5%.

## TRATAMIENTO

En el tratamiento de las espondiloartropatías indiferenciadas se han empleado fisioterapia, AINE, glucocorticoides (administrados tanto en forma oral como en infiltraciones), FARAL como la salazopirina y el metotrexato y los fármacos anti-TNF $\alpha$ . A pesar de ser una entidad frecuente dentro del grupo de las espondiloartropatías, su tratamiento no se ha analizado en ensayos aleatorizados.

### Tratamiento rehabilitador

La técnica más importante es la cinesiterapia. El objetivo es mantener los recorridos funcionales de las articulaciones afectadas y especialmente la extensión de las caderas y la columna. Para ello el paciente debe llevar la región articular afectada hasta el límite de la movilidad y mantenerse durante unos 3 s de 3 a 5 veces consecutivas más de una vez al día<sup>27</sup>. Entre otras técnicas también se incluyen el tratamiento postural y las ortesis, la hidroterapia, la electrotermoterapia y la terapia ocupacional.

### Tratamiento farmacológico

La mayor parte de los pacientes con espondiloartropatía indiferenciada son tratados inicialmente con AINE. A aquellos con inflamación persistente puede administrarse glucocorticoides de forma sis-

témica o local tanto en inyección intraarticular como infiltración periarticular. Cuando las manifestaciones clínicas persisten o no son abordables mediante un tratamiento local, puede ser necesario el uso de FARAL (metotrexato o sulfasalazina) e incluso fármacos anti-TNF $\alpha$ .

**AINE.** Estos fármacos continúan teniendo un papel importante y constituyen (junto a la fisioterapia) la primera línea de tratamiento de las espondiloartropatías indiferenciadas. Tanto es así que la respuesta clínica a estos fármacos, mejoría en las 48 h posteriores a su introducción o empeoramiento después de su retirada, Amor lo consideró como uno de los 12 criterios diagnósticos de espondiloartropatía. Por otro lado, el mismo autor ha considerado la falta de respuesta a estos fármacos como un criterio de mal pronóstico.

**Glucocorticoides.** El uso de glucocorticoides en dosis bajas (hasta 10 mg al día de prednisona) ha demostrado una escasa eficacia, por lo que su empleo debe reducirse a períodos limitados en pacientes con artritis periférica. Los pulsos intravenosos con dosis entre 300 y 1.000 mg de metilprednisolona durante 3 días consecutivos se han utilizado en casos de artritis periférica y/o entesitis graves con mejoría de las manifestaciones tanto axiales como periféricas<sup>28</sup>.

El papel más importante de estos fármacos corresponde a su uso local. La triamcinolona o la betametasona, asociadas o no a anestésicos locales como mepivacaína, son eficaces tanto en artritis periféricas como entesitis, dactilitis y sacroilitis resistentes, en forma de inyección intraarticular o de infiltración periarticular.

**Fármacos de acción lenta: sulfasalazina y metotrexato.** Se emplean en caso de que no haya respuesta a los AINE o frecuentes recurrencias. Se han publicado varios ensayos realizados en pacientes con otras espondiloartropatías, principalmente espondilitis anquilosante<sup>29-31</sup>, pero existen escasos datos en lo que respecta a su uso en las espondiloartropatías indiferenciadas.

**Sulfasalazina.** Se administra en dosis entre 2 y 3 g/24 h. En la espondilitis anquilosante se ha observado una eficacia que se relaciona directamente con la forma de la afección. Así, mientras que sí se

ha demostrado una mejoría en la artritis activa periférica persistente, un descenso en los valores de VSG y una disminución de la rigidez matutina, no existe evidencia de que aporte beneficios significativos en la afección axial<sup>32</sup>.

**Metotrexato.** Existen varios ensayos aleatorizados, con controles y a doble ciego sobre la espondilitis anquilosante. En la espondilitis indiferenciada se ha utilizado en distintas dosis y con distintos períodos de seguimiento, y se ha observado escasa eficacia en la artritis periférica y ninguna evidencia de que mejore la afección axial. Un metaanálisis reciente llevado a cabo por Cochrane concluyó que no hay evidencia que apoye el uso del metotrexato en la espondilitis anquilosante<sup>33</sup>.

**Fármacos anti-TNF $\alpha$ .** No existen grandes ensayos controlados en que se haya estudiado la eficacia de los fármacos anti-TNF $\alpha$  (infliximab y etanercept) en las espondiloartropatías indiferenciadas, si bien se han publicado series con un número pequeño de pacientes y con escasos datos a largo plazo<sup>34</sup>.

**Infliximab.** En las formas graves de la enfermedad, diversos estudios han demostrado la eficacia de este anticuerpo monoclonal quimérico, con mejoría de los parámetros analíticos, la artritis periférica, la entesitis y la afección axial. La dosis de 5 mg/kg intravenosa (i.v.) ha demostrado mayor eficacia que la de 3 mg/kg i.v. administrada cada 8 semanas con una pauta previa de inducción a las 0, 2 y 6 semanas<sup>35</sup>.

**Etanercept.** La mayoría de los estudios no arrojan unos resultados individualizados para las espondiloartropatías indiferenciadas, ya que están realizados en grupos de pacientes afectados por las distintas enfermedades que conforman el grupo de las espondiloartropatías. Los datos indican una mejoría de las manifestaciones clínicas de forma global con una dosis de 25 mg subcutánea (s.c.), 2 veces por semana<sup>36</sup>.

Un estudio abierto realizado en 10 pacientes con una forma grave de espondiloartropatía indiferenciada, con una duración media de 5,9 años, mostró en los 9 pacientes que lo completaron una mejoría; el 60% alcanzó un BASDAI 50. Seis de estos pacientes presentaron un alivio de los síntomas una semana después de la primera dosis, y tras cesar el

tratamiento 4 de 8 pacientes experimentaron una recaída dentro de los 3 meses posteriores<sup>37</sup>.

Estos datos junto con los obtenidos de los ensayos realizados con infliximab indican que los fármacos anti-TNF $\alpha$  pueden ser útiles en el tratamiento de formas graves de espondiloartropatía indiferenciada pero se necesitan ensayos controlados y aleatorizados para confirmarlo.

**Bisfosfonatos.** Los bisfosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato que inhiben la formación de citocinas proinflamatorias, la presentación de antígenos por parte de los macrófagos y la resorción ósea en los lugares de mayor remodelado óseo<sup>38,39</sup>. Los aminobisfosfonatos han sido capaces de inhibir ciertas formas de artritis *in vitro*<sup>40</sup>. Entre ellos, el pamidronato, por su potencia y su disponibilidad por vía intravenosa, ha sido utilizado en estudios con el objetivo de demostrar su eficacia en la espondilitis anquilosante con resultados no concluyentes.

Un estudio abierto en que participaron 9 pacientes afectados de formas resistentes de espondiloartropatía con afección periférica, entre los que 3 tenían espondiloartropatía indiferenciada, mostró una mejoría en todos los parámetros tras la infusión de pulsos de pamidronato 60 mg i.v.<sup>41</sup>. Estos resultados no se han corroborado posteriormente ni existen datos a largo plazo.

### Tratamiento quirúrgico

Aunque es menos frecuente que en la artritis reumatoide, puede producirse una subluxación atloaxoidea. Dada la pérdida de laxitud ligamentaria observada en estos pacientes, las secuelas neurológicas son más frecuentes por lo que puede ser necesario realizar una fusión cervical para mantener la integridad neurológica y controlar el dolor occipital referido.

En los casos en que se desarrolle una discitis aséptica puede ser necesario realizar una fusión vertebral a nivel dorsolumbar si no hay respuesta al tratamiento conservador.

La cirugía está indicada también en caso de producirse un síndrome mielocompresivo secundario a una fractura vertebral cervical postraumática en pacientes con una región cervical rígida, en los casos avanzados en que se instaure un síndrome de cola de



caballo o cuando los pacientes presenten una gran deformidad en cifosis que limite su campo visual.

En ocasiones puede ser necesario realizar una osteotomía femoral o tibial así como artroplastias de

cadera o de rodilla. Después de las intervenciones debe considerarse el tratamiento rehabilitador basado en la cinesiterapia para disminuir la rigidez local o generalizada que se deriva de la inmovilización prolongada.

## Bibliografía

1. Wright V, Moll JMH. Seronegative Polyarthritits. Amsterdam: North Holland Publish Co; 1976. p. 26-9.
2. 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.
3. Calin A. Reiter's Syndrome. En: Calin A, editor. *Spondylarthropathies*. Nueva York: 1984. p. 119-49.
4. Vasey F, Espinoza LR. Psoriatic Arthritis. En: *Seronegative Polyarthritits*. Amsterdam: North Holland Publish Co; 1976. p. 169-236.
5. Collantes Estévez E, Muñoz Gomáriz E. Diagnóstico de las espondiloartropatías. En: Collantes E, coordinador. *Lo esencial en reumatología. Las espondiloartropatías*. Madrid: 1996. p. 61-71.
6. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critère diagnostique des spondylarthropathies. *Rev Rheum.* 1990;57:85-9.
7. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218-27.
8. Keat A. Infections and the immunopathogenesis of seronegative spondylarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1992;4:494-9.
9. Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen. Autoimmunity or both? *Arthritis Rheum.* 1995;38:1547-54.
10. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41:58-67.
11. Boyer GS, Lanier AP, Templin DW. Spondylarthropathy and rheumatoid arthritis in Alaskan Yupik Skimos. *J Rheumatol.* 1990;17:489-96.
12. Calin A. Spondylarthropathy, undifferentiated spondylarthritits and overlap. En: Madison PJ, Iseberg DA, Woo P, Glass DN, editors. *Oxford textbook of Rheumatology*. Oxford: Oxford Medical Publications; 1993. p. 666-74.
13. Zeidler H, Mau W, Khan MA. Undifferentiated spondylarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992;18(1):187-202.
14. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondylarthropathy. *Curr Opin Rheumatol.* 1999;11:244-50.
15. Watt I. Basic differential diagnosis of arthritis. *Eur Radiol.* 1997;7:344-51.
16. Gratacós Masmitjá J. Manifestaciones extraarticulares y complicaciones de la espondilitis anquilosante. En: Sanmartí R, director. *Monografías SER: Espondiloartritis*. Madrid: Ed Médica Panamericana; 2004. p. 95-107.
17. Bañares A, Hernández-García C, Fernández-Gutierrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondylarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998. p. 771-84.
18. PatoCour E, Bañares Cañizares A. Uveitis anterior. En: Sanmartí R, director. *Monografías SER: Espondiloartritis*. Madrid: Ed Médica Panamericana; 2004. p. 289-301.
19. Mielants H, Veys CM, Cuvelier C, De Vos M. Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1996;10:147-64.
20. Lamarque D, Nhieu JT, Breban M, Bernardeau C, Martin-Garcia N, Szepes Z, et al. Lymphocytic infiltration and expression of inducible nitric oxide synthase in human duodenal and colonic mucosa is a characteristic feature of ankylosing spondylitis. *Gastroenterology.* 2003;125:1598-605.
21. Muhammad AK. Clinical features of ankylosing spondylitis. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. Mosby; 2003. p. 1161-81.
22. Boushea DK, Sundstrom WR. The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 1989;18:277-81.
23. Pontier S, Bigay L, Doussau S, Recco P, Lacassagne L, Didier A. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis and ankylosing spondylarthritits. *Rev Mal Respir.* 2000;17:683-6.
24. Gratacos J, Orellan C, Sanmarti R. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis: a systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol.* 1997;24:912-5.
25. Chou CT, Lin KC, Wei JC, Tsai WC, Ho HH, Hwang CM, et al. Study of undifferentiated spondylarthropathy among first-degree relatives of ankylosing spondylitis probands. *Rheumatol.* 2005;44:662-5.
26. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondylarthropathies. *J Rheumatol.* 1994;21:1883-7.
27. Peña Arrebola A. Tratamiento rehabilitador y quirúrgico de la espondilitis anquilosante. En: Sanmartí R, director. *Monografías SER: Espondiloartritis*. Madrid: Ed Médica Panamericana; 2004. p. 190-202.
28. Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1992;21:134-8.
29. Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of Sulfasalazine and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1990;17:1482-6.
30. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of Sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral manifestations of the seronegative spondylarthropathies: A Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2325-9.
31. Creemers MC, Franssen MJ, Van de Putte LB, Gribnau FW, Van Riel PL. Methotrexate in ankylosing spondylitis: an open study. *J Rheumatol.* 1995;22:1104-7.
32. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2005. CD004800.
33. Chen J, Liu C. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2004. CD004524.
34. Schanarr S, Kuipers J, Zeidler H. Anti-tumor necrosis factor therapy in undifferentiated spondylarthropathy. *Clin Exper Rheumatol.* 2002; Suppl 28:s122-9.
35. Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J, Braun J. Successful treatment of severe undifferentiated spondylarthropathy



- whit the anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody infliximab. *J Rheumatol.* 2002;29:118-22.
36. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of Etanercept in the treatment of enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2112-7.
  37. Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J, Braun J. Successful short term treatment of patients with severe undifferentiated spondyloarthritis whit the anti-tumor necrosis factor fusion protein Etanercept. *J Rheumatol.* 2004;31:531-8.
  38. Stevenson PH, StevensonJR. Cytotoxic and migration inhibitory effect of biphosphonates on macrophages. *Calcif Tissue Int.* 1986;38:227-33.
  39. Van Offfel JF, Schuerwegh AJ, Bridts C, Bracke PG, Stevens WJ, De Clerk LS. Influence of cyclic pamidronate on proinflammatory monocytic cytokine profiles and bone density in rheumatoid arthritis treated with low dose prednisone and methotrexate. *Clin Exper Rheumatol.* 2001;19:13-9.
  40. Haibel H, Braun J, Maksymowich WP. Biphosphonates-targeting bone in the treatment of spondyloarthritis. *Clin Exper Rheumatol.* 2002;supl 28:262-6.
  41. Maksymowich WP, Lambert R, Jhangri GS, Leclercq S, Chiu P, Wong B, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol.* 2001;28(1):144-55.

