

# TESIS DOCTORAL

## DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN ESPONDILOARTROPATÍA AXIAL BONE MINERAL DENSITY IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Tesis doctoral presentada por Laura Bautista Aguilar  
Licenciada en Medicina, por la que opta al grado de  
Doctor en Medicina.



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Programa doctorado Biomedicina

Directores:

- Dr. Alejandro Escudero Contreras
- Dra. E. Clementina López Medina

Febrero 2022

TITULO: *DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN ESPONDILOARTROPATÍA AXIAL*

AUTOR: *Laura Bautista Aguilar*

---

© Edita: UCOPress. 2022  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/>  
[ucopress@uco.es](mailto:ucopress@uco.es)

---



**TÍTULO DE LA TESIS: DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN ESPONDILOARTROPATÍA AXIAL**

**DOCTORANDO/A: Laura Bautista Aguilar**

**INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS**

*(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma)*

La tesis que presenta la doctoranda D<sup>a</sup>. Laura Bautista Aguilar es fruto de un trabajo original que se ha distinguido por un rigor y seriedad sobresalientes.

El estudio es el resultado de un trabajo minucioso que aporta nuevas evidencias que ayudan a entender mejor la disminución de la densidad mineral ósea en pacientes con Espondiloartritis y sus factores asociados.

En este estudio se demuestra que uno de los factores más importantes asociados a la disminución de densidad mineral ósea en cadera en estos pacientes es la presencia de sacroilitis radiográfica, así como una edad más joven, al contrario que en la población general.

Los resultados obtenidos de este trabajo han sido publicados en una revista científica de reconocido prestigio internacional en el campo de la Medicina Interna y Medicina General: *Journal of Clinical Medicine* (2020: Q1 39/167; F1 4.242).

Finalmente, cabe destacar la formación técnica y científica alcanzada por la doctoranda. El desarrollo de la tesis le ha permitido adquirir los conocimientos teóricos y metodológicos que le capacitan para desarrollar nuevas hipótesis y participar activamente en la redacción y coordinación de nuevos artículos científicos y/o proyectos de investigación.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 7 de Enero de 2022

Firma de los directores

LOPEZ MEDINA ELOISA  
CLEMENTINA - 77321091J  
77321091J

Digitally signed by  
LOPEZ MEDINA  
ELOISA CLEMENTINA  
- 77321091J  
Date: 2022.01.07  
20:26:44 +01'00'

Fdo. Clementina E. López Medina

ESCUDERO CONTRERAS ALEJANDRO - 30791933Q  
30791933Q

Firmado digitalmente  
por ESCUDERO  
CONTRERAS ALEJANDRO  
- 30791933Q  
Fecha: 2022.02.09  
09:58:40 +01'00'

Fdo. Alejandro Escudero Contreras



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, dar gracias a Dios, el cual me ha ayudado y capacitado para realizar esta tesis y lo que realizo cada día. Gracias por haber puesto en mi vida a todas las personas que han sido mi apoyo durante todo el periodo de estudio.

En segundo lugar, quiero expresar mi agradecimiento a estas personas que me han apoyado y que han permitido la consecución de esta tesis doctoral.

Al Dr Collantes, por su gran dedicación a la investigación ayudándome cuando lo he necesitado y animándome a seguir adelante. Por transmitirme su pasión, dedicación y sacrificio que este largo camino conlleva.

A mis directores; el Dr Escudero; por su vocación y profesionalidad, por la confianza que ha puesto en mí estos años guiándome en este largo trabajo, por sus ánimos y paciencia, porque me ha escuchado y aconsejado.

A la Dra López Medina, porque sin ella esta tesis doctoral no hubiese seguido adelante. Trabajadora, perseverante, porque lo difícil lo ha hecho fácil. Gracias por haber estado a mi lado en este proyecto.

A mis compañeros del servicio de Reumatología, por su dedicación y amor por la profesión. A la Doctora Castro porque sin ella no se hubiese podido realizar este proyecto, gracias por su dedicación a la Reumatología, porque sé que hoy desde el cielo está sonriendo. En especial quiero agradecersele a la Dra Gómez y la Dra Salmoral, porque con ellas empecé mi andadura en el metabolismo óseo y me han transmitido su pasión por el hueso. Me han escuchado, aconsejado y han sacado una sonrisa en los días difíciles, ayudándome a crecer tanto personal como profesionalmente.

Gracias a mis padres, porque han dedicado su vida a cuidarme, a transmitirme valores, me han enseñado a luchar, a no rendirme, me han apoyado y demostrado que siempre están ahí. Gracias a mis hermanos porque con ellos compartí una infancia feliz y están a mi lado en los buenos y malos momentos.

Pero, sobre todo, gracias a mi marido; Rafael, por su amor, paciencia y comprensión durante estos años. Gracias a él y a mis hijos, Laura, Samuel, Clara, Rafa y Ana porque sus ánimos, sonrisas, besos y abrazos han sido el impulso de esta tesis doctoral. Este trabajo no se hubiese escrito sin su apoyo y, por ello, este trabajo es también el suyo.

A todos, muchas gracias.

## **ABSTRACT**

### **a) Background:**

Spondyloarthritis (SpA) is a heterogeneous group of rheumatic diseases that involve the axial skeleton and peripheral joints. Patients with predominantly axial symptoms are generally classified as having axial SpA (axSpA), and those with predominantly peripheral symptoms are typically diagnosed with peripheral SpA (pSpA).

During the clinical course of the disease, patients with axSpA may also suffer from other clinical disorders, known as comorbidities; that is to say, clinical manifestations that appear as a consequence of a persistent inflammatory activity or due to the treatment. One important comorbidity observed in these patients is osteoporosis, it is the most frequent comorbidity in these patients, with a global prevalence of 13.4%.

Most studies evaluating bone mineral density (BMD) in SpA have focused on the lumbar spine. However, lumbar BMD in axSpA patients can be overestimated due to the presence of syndesmophytes or other structural lesions, such as ankylosis of the posterior ligament and periosteal bone formation. Consequently, lumbar dual energy X-ray absorptiometry (DXA) has several limitations in the evaluation of BMD.

For this reason, the European League Against Rheumatism (EULAR) taskforce recommended, in patients with syndesmophytes in the lumbar spine on conventional radiography, the assessment of BMD using hip DXA supplemented with either DXA of the lateral projection of the spine or quantitative computed tomography (QCT) of the spine. However, despite these recommendations, the majority of studies evaluating osteoporosis in axSpA patients have focused on the lumbar segment, and very few published studies have evaluated BMD in the hip and femoral neck in these patients.

Therefore, we conducted this study with the aim of assessing the prevalence of low BMD (i.e., Z-score less than  $-1$ ) and osteopenia (i.e., T-score less than  $-1$ ) and the factors associated with these conditions (in both the femoral neck and total hip) in axSpA patients.

## **b) Patients and Methods**

This was a single-centre, observational, cross-sectional study of 117 consecutive patients with axSpA according to the Assessment of Spondylitis International Society (ASAS) criteria from the Córdoba Axial Spondyloarthritis Task Force, Registry and Outcomes (CASTRO). The CASTRO registry includes 182 axSpA patients; however, 65 patients were excluded from this specific analysis for several reasons (missing data for DXA of the total hip and femoral neck, receiving treatment with drugs that could interfere with bone metabolism, suffering from metabolic bone diseases receiving treatment that could cause osteoporosis or patients under biological disease-modifying drugs (bDMARDs)).

All patients underwent total hip and femoral neck DXA BMD measurements. Low BMD was defined as a Z-score less than  $-1$ , and osteopenia was defined as a T-score less than  $-1$ .

Multivariate logistic and generalised linear regressions were used to evaluate factors independently associated with low BMD and osteopenia in the hip or femoral neck and those associated with variability in BMD, respectively.

This study was approved by the Ethics Committee at the Reina Sofia University Hospital (protocol code PI-0139-2017), and all the patients signed informed consent forms for inclusion.

## **c) Results**

Among the 117 patients included, 30.8% were female, and the mean age was 45 years old. A total of 36.0% of patients had low BMD (28.1% in the total hip and 27.4% in the femoral neck). In addition, a total of 56.0% of patients had osteopenia (44.7% in the total hip and 53.8% in the femoral neck).

Univariate logistic regression showed no significant association between low BMD in the total hip or femoral neck and the other covariates. However, the multivariate logistic regression showed that age, radiographic sacroiliitis and higher ASAS-HI (ASAS Health Index) scores were independently associated with low BMD of the total hip or femoral neck.

The univariate logistic regression showed a significant association between osteopenia in the total hip or femoral neck and age, Body Mass Index (BMI), disease duration, ASAS-HI and BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). In addition, the multivariate logistic regression showed that BMI, disease duration, radiographic sacroiliitis, and higher ASAS-HI scores were independently associated with osteopenia in the total hip or femoral neck.

A multivariate generalised linear regression analysis was performed to determine factors associated with the total hip BMD in axSpA patients, and the results showed that BMI, disease duration, radiographic sacroiliitis, previous or current use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and ASAS-HI were independently associated with total hip BMD.

Finally, a multivariate generalised linear regression analysis revealed that BMI, disease duration, NSAID use and ASAS-HI were independently associated with femoral neck BMD.

#### **d) Conclusions**

Our study showed that 36.0% of patients with axSpA had low BMD in the total hip or femoral neck. A younger age and radiographic sacroiliitis were the most important factors associated with this decrease in BMD. Prospective studies focused on hip BMD are needed to better understand bone metabolism in axSpA patients.

## RESUMEN

### a) **Introducción:**

Las Espondiloartritis (EspA) son un grupo heterogéneo de enfermedades reumáticas que afectan al esqueleto axial y a las articulaciones periféricas. Los pacientes con síntomas predominantemente axiales se clasifican como EspA axial y aquellos con síntomas predominantemente periféricos como EspA periférica.

Durante el curso clínico de la enfermedad, los pacientes con EspA axial también pueden padecer otros trastornos clínicos, conocidos como comorbilidades, es decir, manifestaciones clínicas que aparecen como consecuencia de una actividad inflamatoria persistente o debido al tratamiento. Una comorbilidad importante observada en estos pacientes es la osteoporosis, siendo la comorbilidad más frecuente en EspA, con una prevalencia global del 13,4%.

La mayoría de los estudios que evalúan la densidad mineral ósea (DMO) en la EspA se han centrado en la columna lumbar. Sin embargo, la DMO lumbar en proyección anteroposterior en pacientes con EspA axial puede sobreestimarse debido a la presencia de sindesmofitos u otras lesiones estructurales, como la anquilosis del ligamento posterior y la formación de hueso perióstico. En consecuencia, la densitometría lumbar mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) tiene varias limitaciones en la evaluación de la DMO.

Por esta razón, el grupo de trabajo de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) recomendó, en pacientes con presencia de sindesmofitos en la radiografía convencional de columna lumbar, que la DMO debe evaluarse mediante DXA de cadera complementada con DXA de columna en proyección lateral o con tomografía computarizada cuantitativa (QCT) de la columna. Sin embargo, a pesar de estas recomendaciones, la mayoría de los estudios que evalúan la osteoporosis en pacientes con EspA axial se han centrado en el segmento lumbar, y muy pocos estudios publicados han evaluado la DMO en la cadera y el cuello femoral.

Por lo tanto, realizamos este estudio con el objetivo de evaluar la prevalencia de DMO baja (puntuación Z menor que -1) y osteopenia (puntuación T menor que -1) en cuello femoral y cadera total y los factores asociados con estas condiciones en pacientes con EspA axial.

**b) Pacientes y métodos**

Se trata de un estudio observacional, transversal y unicéntrico de 117 pacientes consecutivos con EspA axial según los criterios de Evaluación de ASAS (Assesment of Spondyloarthritis International Society) y del Grupo de Trabajo, Registro y Resultados de Espondiloartritis Axial de Córdoba (CASTRO). El registro CASTRO incluye 182 pacientes con EspA axial; sin embargo, 65 pacientes fueron excluidos de este análisis específico por varias razones (faltaban datos para la DXA de cadera total y cuello femoral, recibían tratamiento con fármacos que podían interferir con el metabolismo óseo, padecían enfermedades metabólicas óseas, recibían tratamiento que podían causar osteoporosis o recibían tratamiento con fármacos biológicos modificadores de la enfermedad (bFAME)).

Todos los pacientes fueron sometidos a mediciones de DMO con DXA en cadera total y cuello femoral. La DMO baja se definió como una puntuación Z menor que -1 desviaciones estándar de la DMO con respecto al valor medio de la DMO en la población de la misma edad y sexo y la osteopenia se definió como una puntuación T menor que -1 desviaciones estándar con respecto al valor medio de la población de 20 a 39 años del mismo sexo.

Se utilizaron regresiones logísticas multivariadas y lineales generalizadas para evaluar factores asociados de forma independiente con la DMO baja y la osteopenia en cadera total o en cuello femoral y factores asociados con la variabilidad de la DMO, respectivamente.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía (código de protocolo PI-0139-2017), y todos los pacientes firmaron formularios de consentimiento informado para su inclusión.

### **c) Resultados**

De los 117 pacientes incluidos, el 30,8% eran mujeres y la edad media era de 45 años. El 36,0% de los pacientes presentaba una DMO baja (28,1% en cadera total y 27,4% en cuello femoral). Además, un 56,0% de los pacientes presentaban osteopenia (44,7% en cadera total y 53,8% en cuello femoral).

La regresión logística univariante no mostró asociación significativa entre la DMO baja en cadera total o cuello femoral y las otras covariables. Sin embargo, la regresión logística multivariante mostró que la edad, la sacroileítis radiográfica y las puntuaciones ASAS-HI más altas se asociaron de forma independiente con una DMO baja en cadera total o cuello femoral.

Los resultados de la regresión logística multivariante mostraron que el índice de masa corporal (IMC), la duración de la enfermedad, la sacroileítis radiográfica y las puntuaciones ASAS-HI más altas se asociaron de forma independiente con osteopenia en cadera total o cuello femoral.

Los resultados del análisis de regresión lineal multivariante mostraron que el IMC, la duración de la enfermedad, la sacroileítis radiográfica, el uso previo o actual de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y ASAS-HI se asociaron de forma independiente con la DMO en cadera total.

Finalmente, se demostró que el IMC, la duración de la enfermedad, el uso de AINEs y ASAS-HI se asociaron de forma independiente con la DMO en cuello femoral.

### **d) Conclusiones**

Nuestro estudio mostró que el 36,0% de los pacientes con EspA axial tenían una DMO baja en cadera total o cuello femoral. Una menor edad de los pacientes y la presencia de sacroileítis radiográfica fueron los factores asociados más importantes a esta disminución de DMO. Se necesitan estudios prospectivos centrados en la DMO en cadera para comprender mejor el metabolismo óseo en pacientes con EspA axial.

# ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	15
1.1	ESPONDILOARTRITIS.....	15
1.1.1	Concepto .....	15
1.1.2	Manifestaciones Clínicas .....	36
1.1.3	Criterios de clasificación.....	42
1.1.4	Subtipos de Espondiloartropatías .....	46
1.1.5	Evaluación de la enfermedad .....	50
1.1.6	Tratamiento.....	57
1.1.7	Comorbilidades .....	61
II.	JUSTIFICACIÓN.....	70
III.	PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.....	75
1.1	POBLACIÓN.....	75
1.1.1	Registro Castro .....	75
1.1.2	Población del Registro Castro seleccionada para este estudio.....	75
2.1	VARIABLES .....	76
3.1	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	78
IV.	RESULTADOS .....	80
V.	DISCUSIÓN.....	87
VI.	CONCLUSIONES .....	93
VII.	REFERENCIAS.....	95
VIII.	ABREVIATURAS.....	110
IX.	ANEXOS .....	114
X.	PUBLICACIONES DERIVADAS DEL DESARROLLO DE LA TESIS .....	120



# INTRODUCCIÓN

# I. INTRODUCCIÓN

## 1.1 ESPONDILOARTRITIS

### 1.1.1 Concepto

Las Espondiloartritis (EspA) son un grupo heterogéneo de enfermedades reumáticas que afectan el esqueleto axial (principalmente la columna vertebral y articulaciones sacroilíacas), pero también a las articulaciones periféricas [1]. El grupo ASAS (Assesment of Spondyloarthritis International Society) propuso en 2009 una nueva clasificación de los pacientes con EspA en dos grupos según si la afectación es predominante en la columna vertebral (EspA Axial) o predominante en las articulaciones periféricas (EspA periférica) [2]. Dentro de los síntomas periféricos se engloban la entesitis y la artritis, mientras que las manifestaciones extraarticulares incluyen la Psoriasis, uveítis y Enfermedad inflamatoria intestinal (EII), entre otras. Esta presentación clínica divide las EspA en varios subtipos: Artritis Psoriásica (APso), EspA asociada a EII, Artritis Reactiva (ARe) y Espondilitis Anquilosante (EA), siendo el prototipo clásico de EspA. Además, están asociadas con el antígeno leucocitario de histocompatibilidad HLA-B27, un antígeno localizado en la superficie de las células presentadoras de antígeno, que representa el factor genético más fuertemente asociado con las EspA y particularmente con la EA.

En 1978 Moll y colaboradores [3] establecen el concepto unificador de EspA tras una serie de estudios en un grupo de trastornos inflamatorios hasta entonces considerados variantes de la artritis reumatoide (AR). Las características básicas que definieron fueron: (a) ausencia de factor reumatoide; (b) ausencia de nódulos subcutáneos; (c) artritis periférica; (d) evidencia radiológica de sacroileítis, con o sin EA; (e) tendencia a manifestaciones clínicas comunes, particularmente, lesiones psoriasiformes de piel o uñas, inflamación ocular, bucal, genitourinaria y/o ulceración intestinal, eritema nodoso, pioderma gangrenoso y/o tromboflebitis; y (f) agregación familiar.

### *a) Epidemiología*

La prevalencia de EspA oscila entre el 0,3 y el 1,9% dependiendo de la serie estudiada [4-6], exhibiendo diferencias considerables entre los grupos étnicos y poblaciones. En Japón se estima sea de un 0.01% frente al 2.5% en Alaska, mientras que en Francia se situaría en un 0.30% [7]. Esto puede explicarse en parte por las diferencias geográficas en la prevalencia del HLA-B27, en particular con la EA, con la que está estrechamente relacionada. La prevalencia más alta conocida del HLA-B27 se encuentra en la tribu de Pawaia de Papúa Nueva Guinea (53%). En la población de Europa Occidental, la prevalencia de HLA-B27 se estima entre el 4 y el 13%, siendo el HLA-B27 positivo en el 15-25% de la población en los países escandinavos [8], mientras que es infrecuente en los países árabes (2-5%) [9] y Japón (1%) [10]. Además, estas diferencias también aparecen entre los grupos étnicos.

Dentro del grupo de las EspA, la espondilitis anquilosante, es la más frecuente con una prevalencia muy diversa entre diferentes grupos étnicos, situándose en Europa entre el 0,12 y el 1,4% [11]. En los últimos estudios se observó una tasa de incidencia anual de 2 a 3 casos de APso por cada 100 personas con Psoriasis, es decir, aproximadamente el 30% de pacientes con Psoriasis presentan o presentarán alguna forma de APso [12]. Los Estudios epidemiológicos que aplican los nuevos criterios de clasificación ASAS se desarrollaron en estudios de poca población. En España hay pocos estudios que hayan analizado las prevalencias de estas patologías. A pesar de ello, los datos obtenidos coinciden con los de otros países occidentales [13-14]. La incidencia anual estimada en España, calculada en el estudio ESPIDEP, es de 62,5 casos por 100.000 habitantes [15]. Según el Estudio Nacional de Validación de Espondiloartropatías, representan el 13% de los pacientes en los servicios de reumatología españoles [16].

## *b) Etiopatogenia*

La etiopatogenia de las EspA es multifactorial, aunque a día de hoy la etiología y patogenia exactas de las EspA aún se desconocen a pesar de los avances en su conocimiento en los últimos años. Participan factores genéticos, citocinas inflamatorias y factores ambientales tales como infecciones, estrés biomecánico, disbiosis intestinal, etc. Todos estos factores interaccionan provocando una respuesta inflamatoria que desembocaría en la neoformación ósea característica de estas enfermedades.

## Genética

Varias líneas de evidencia indican que la genética juega un papel importante en la susceptibilidad de los individuos. Estudios de agregación familiar han estimado que los factores de riesgo genéticos contribuyen entre un 80-90% la susceptibilidad para desarrollar EA [17]. Estudios traslacionales y modelos animales han implicado más de dos docenas de genes (o regiones genómicas) que, junto con HLA-B27, el gen asociado al complejo principal de histocompatibilidad (MHC) más importante y contribuyente en la aparición de EA, dan como resultado una enfermedad inflamatoria crónica con predilección por la entesitis, esqueleto axial, y una homeostasis ósea alterada. La presencia del gen HLA-B27 contribuye en un 30% en la heredabilidad de la enfermedad. Sin embargo, mediante técnicas de genotipado de polimorfismos de base única (SNPs) basadas en microarrays de alto rendimiento y estudios de asociación amplia del genoma (GWAS o genome wide association studies), se han conocido al menos otros cuatro genes no asociados al MHC que intervienen en el desarrollo de esta enfermedad, como son: ERAP1 (aminopeptidasa 1 de retículo endoplasmático), IL-23R (receptor de la interleukina 23), IL-1R2 (receptor de la interleukina 1, tipo 2) y ANTXR2 (anthrax toxin receptor, también llamado CMG2).

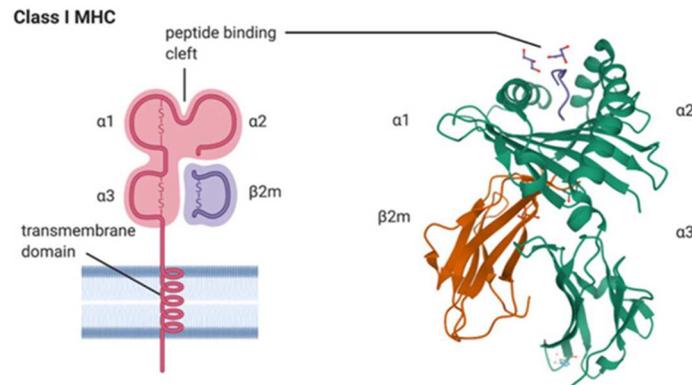
## HLA B-27

Genéticamente, las EspA están fuertemente asociadas con el MHC de clase I, HLA-B27. Más del 95% de los pacientes con EA poseen HLA-B27, mientras que su frecuencia entre la población general es inferior al 10%. El riesgo de desarrollar EA en individuos HLA-B27 positivos es de un 5-7% [18].

El HLA B27 es una molécula del MHC clase I, fundamental para que el sistema inmunitario sea capaz de diferenciar lo propio de lo extraño y para la comunicación entre las células del mismo. Está codificado en el cromosoma 6 y se expresa de forma codominante, es decir que ningún alelo puede enmascarar la expresión del otro alelo; siendo altamente polimorfo. Las moléculas MHC de clase I se expresan en todas las células nucleadas del organismo y presentan péptidos procedentes de proteínas del citoplasma a linfocitos T citotóxicos, CD8 positivos. En condiciones normales, si se detecta una proteína propia no es presentada a las células T, pero si se detecta un péptido extraño es presentado al linfocito T, que se activa y destruye la célula infectada. Además, su expresión está aumentada por estímulos proinflamatorios. Mientras que las MHC de clase II se expresan en células especializadas en la presentación de antígenos (macrófagos, linfocitos B, células epiteliales y células de Langerhans) y presentan péptidos extracelulares que han experimentado endocitosis a linfocitos T CD4 positivos.

El HLA-B27 es un heterodímero, consta de una cadena pesada alfa codificada por un gen en el cromosoma 6 de la región MHC y una cadena ligera beta codificada por un gen en el cromosoma 15 (Figura1). La cadena alfa es una cadena transmembrana que está dividida en 3 dominios: alfa-1, alfa-2 y alfa-3. Los segmentos alfa-1 y alfa-2 forman una "hendidura", que es el sitio de unión a péptidos, siendo la zona más polimorfa. El segmento alfa-3 tiene una secuencia de aminoácidos más conservada que contiene un sitio de unión para el linfocito CD8+. La otra cadena se denomina beta-2-microglobulina ( $\beta 2m$ ), es

invariable, ayuda a mantener estable la conformación de la cadena pesada y no participa directamente en la unión a péptidos.



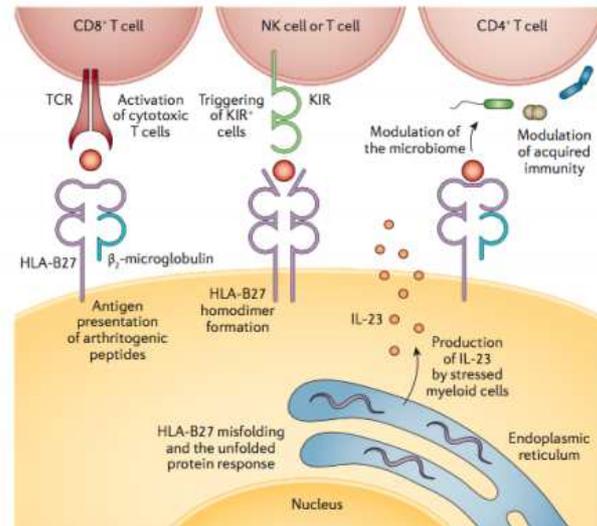
**Figura 1. Complejo principal de histocompatibilidad, HLA-B27.** Tomado de Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. Biomolecules. 2020 Oct 20;10(10):1461.

Desde el descubrimiento del HLA-B27 en 1973, su papel patogénico en las EspA es un problema aún no resuelto [19]. Tres características del HLA-B27 tales como la especificidad de unión a péptidos, la tendencia a plegarse incorrectamente y la predisposición a formar homodímeros de cadena pesada pueden contribuir a la patogénesis de la enfermedad. Se ha sugerido que cada una de estas características desempeña de forma independiente un papel en la patogenia de las EspA.

### **Hipótesis de la cadena libre pesada**

En condiciones normales, el antígeno HLA-B27 se genera como una cadena libre pesada que, dentro de la propia célula presentadora de antígeno, se pliega y se asocia con una cadena  $\beta 2m$  con el péptido antigénico. Este complejo se expresa en la superficie de la célula como un complejo trimolecular, y presenta el péptido antigénico a los linfocitos T CD8. Según esta hipótesis, el HLA-B27 puede expresarse en la superficie celular como homodímeros de cadenas libres pesadas sin la presencia de cadena  $\beta 2m$  (Figura 2). Estos

homodímeros son capaces de unirse a ciertos receptores de tipo inmunoglobulina de células asesinas (KIR), que se expresan en las células Natural Killer y células T, lo que conduce a la regulación positiva de citocinas proinflamatorias como la IL-17 [20].



**Figura 2. Mecanismos patogénicos del HLA-B27.** Tomado de Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D.

Axial Spondyloarthritis. Nat Rev Dis Primers. 2015 Jul 9;1:15013

### **Hipótesis del péptido artritogénico**

La hipótesis del péptido artritogénico es una de las hipótesis más antiguas que explica la asociación entre HLA-B27 y EspA. Las proteínas del MHC de clase I unen constitutivamente grandes repertorios peptídicos y los presentan en la superficie celular para su reconocimiento por linfocitos T CD8+. Por tanto, es lógico suponer que el papel patogénico de HLA-B27 estaría relacionado con sus características presentadoras de antígeno y con el reconocimiento por células T (Figura 2). Esta hipótesis propone que un péptido bacteriano o viral, podría ser presentado por HLA-B27 y desencadenar una respuesta de linfocitos T citotóxicos (CTL). Si este péptido mostrara mimetismo molecular con un ligando constitutivo de HLA-B27, algunos CTL activados podrían superar la tolerancia (falta de respuesta inmunitaria a los péptidos propios) contra ese péptido, induciendo autoinmunidad, daño tisular e inflamación [21]. Sin embargo, esta hipótesis fue

cuestionada tras observarse que la enfermedad asociada a HLA-B27 en ratas transgénicas no requiere células T CD8+ [22].

### **Hipótesis del mal plegamiento proteico**

El HLA-B27 se sintetiza en el retículo endoplásmico (RE) en forma “desplegada” y posteriormente adquiere una serie de conformaciones de forma secuencial consiguiendo así la estructura cuaternaria que será transportada a la superficie celular. Sin embargo, el HLA-B27 presenta un periodo de síntesis prolongado dentro del RE, se pliega lentamente y, a menudo, se pliega mal. Las moléculas HLA-B27 mal plegadas se acumulan en el RE, donde inducen una respuesta al estrés que conduce a una respuesta proteica desplegada (UPR) o estrés endoplásmico [23] (Figura 2), provocando así la producción de altos niveles de IL-23, IL-17 e IFN- $\gamma$  por parte de las células mieloides a través de la activación de los patrones de reconocimiento de receptores (PRRs) [24]. Esta hipótesis sugiere que el HLA-B27 contribuye a la inflamación crónica de manera independiente al mecanismo de presentación de antígeno a los linfocitos T citotóxicos, por ello en ocasiones se le denomina enfermedad autoinflamatoria. Sin embargo, el papel patogénico de este mecanismo fue cuestionado por un estudio en el que la acumulación de la cadena pesada mal plegada de HLA-B27 y la UPR se revirtieron mediante la sobreexpresión de  $\beta$ 2 microglobulina humana (h $\beta$ 2m) en ratas transgénicas [25]. Otro aspecto crítico es la comparación de las características de plegamiento de los subtipos de HLA-B27. Distintos estudios indican que los subtipos no asociados a EspA se pliegan mucho más eficientemente que los subtipos asociados a esta enfermedad. Sin embargo, B\*2707, que se asocia a EspA en la mayoría de las poblaciones examinadas, se pliega con la misma eficiencia que los subtipos no asociados a enfermedad. Por tanto, la correlación entre plegamiento y asociación a enfermedad no está clara [26].

## **ERAP1 Y ERAP2**

La asociación de genes no asociados a MHC, ERAP1 y ERAP2, con EspA es la segunda más fuerte después de HLA-B27, y contribuye aproximadamente al 15-25% del riesgo de la población. ERAP1 y ERAP2 son genes situados en el cromosoma 5q15 que codifican unas aminopeptidasas residentes en el RE que recortan péptidos antigénicos a una longitud óptima para unirse con moléculas MHC de clase I como el HLA B27 [27]. Por tanto, una alteración en la expresión o en la estructura de estas aminopeptidasas puede interferir en el repertorio de péptidos presentados por el HLA, en el plegamiento del HLA-B27, o en la formación del complejo trimolecular, ya que HLA-B27 se genera como una cadena libre pesada que se asocia con una cadena  $\beta 2m$  y con el péptido antigénico formando así un complejo trimolecular. Por todo ello, ERAP 1 y 2 pueden participar en las tres hipótesis descritas anteriormente sobre el papel patogénico del HLA-B27.

## **Gen del receptor IL23**

IL-23 es una citoquina proinflamatoria formada a través de la unión de una unidad p40 de la IL-12 asociada a la proteína p19 secretada principalmente por células dendríticas, monocitos y macrófagos [28]. Desempeña un papel en el mantenimiento de las respuestas inmunitarias al controlar la función de memoria de las células T y al activar la proliferación y supervivencia de las células Th17. La IL-23 es, por tanto, una citoquina clave en varias enfermedades inflamatorias, incluida la EspA. El gen del receptor de la Interleukina 23 (IL-23R) se encuentra en el cromosoma 1 (1p31) y se ha asociado al desarrollo de la EA además de estar implicado también en la patogenia de la Enfermedad de Crohn (EC) y la Psoriasis [29].

### Otros genes

Se han descrito otros genes asociados a EA tales como IL-1R2 (receptor de la interleukina 1, tipo 2) y ANTXR2 (anthrax toxin receptor, también llamado CMG2) [30].

### Respuesta inflamatoria

Las EspA se diferencian de otras enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas por la originalidad de la inflamación que les caracteriza.

### Inflamación de la entesitis

La entesitis (del griego “enthesis”, que quiere decir introducir), es la zona de anclaje al hueso de los tendones, ligamentos y cápsulas articulares. Son zonas anatómicas ricas en fibrocartílago siendo un tejido de transición entre tejido fibroso y cartílago por lo que transmiten óptimamente el estrés biomecánico al hueso. La entesis desempeña un papel clave en la patogénesis de las EspA y existe evidencia de que es el órgano diana para la inflamación en la enfermedad [31]. La peculiaridad de las EspA se fundamenta en la inflamación de la entesis y el desarrollo de osificaciones en las mismas que aparecen como consecuencia de la cicatrización de una inflamación yuxtaósea. Por otra parte, el tejido óseo y la médula ósea adyacente a estas regiones entesíticas son también parte de este proceso inflamatorio.

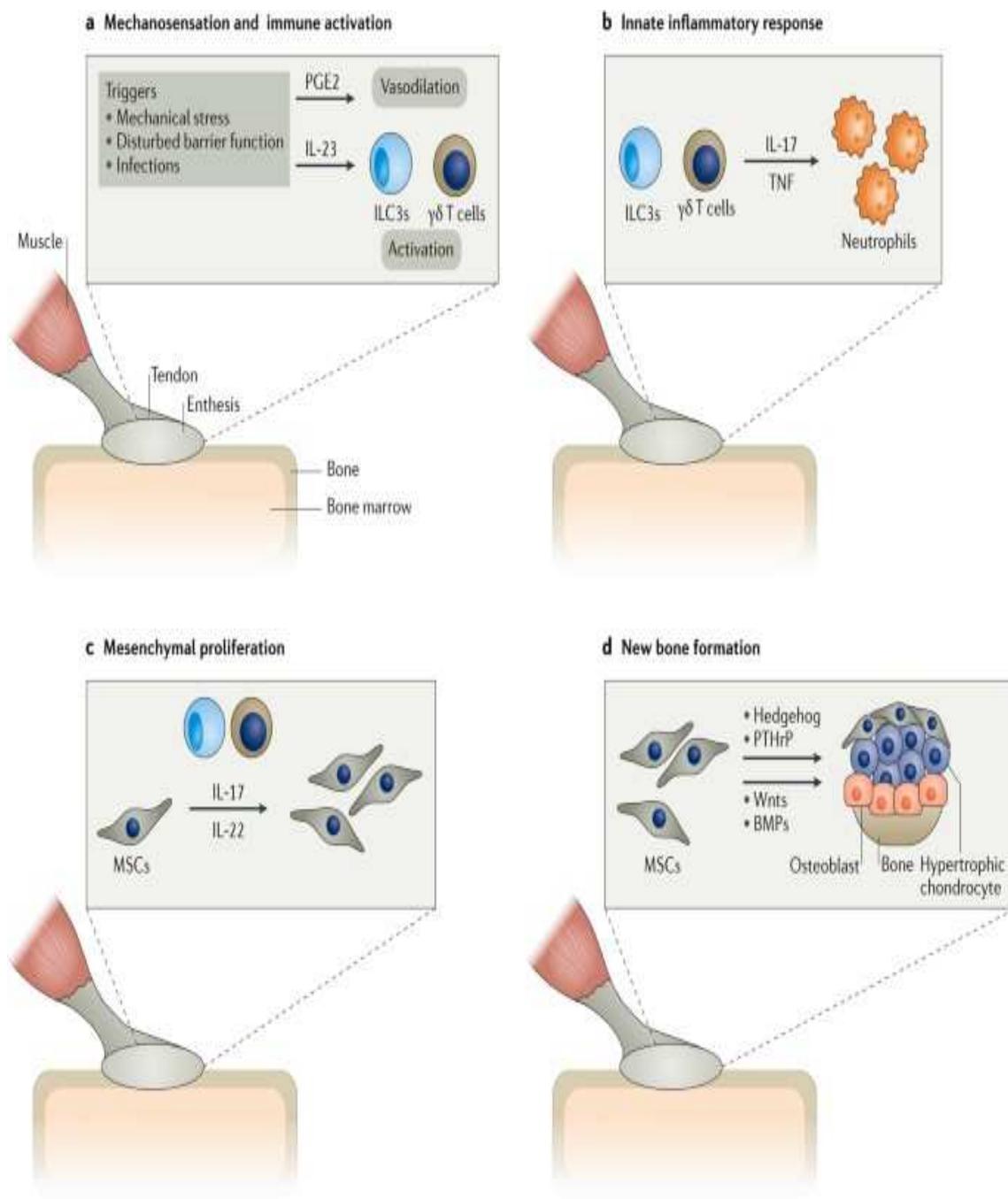
Los mecanismos de inflamación en las EspA afectan a la entesis, a las células residentes (linfocitos T) y a las moléculas inflamatorias (citocinas), todo ello puesto en marcha por la acción de determinados factores ambientales (mayoritariamente, de origen infeccioso urogenital o gastrointestinal) o a la acción de fuerzas mecánicas (estrés biomecánico en la entesis) sobre un terreno genético adecuado (HLA-B27 y otros).

Una alteración en el microbioma intestinal, el estrés biomecánico de la entesitis y un mal plegamiento del HLA-B27 [24] pueden desencadenar una expresión elevada de IL-23.

En cuanto a la fisiopatología, se ha propuesto un modelo de entesitis, como se observa en la figura 3, considerando que en condiciones de estrés mecánico o infeccioso, en un individuo genéticamente predispuesto, de forma secundaria a la estimulación mecánica, se libera prostaglandina E2 e IL-23, que favorecen la vasodilatación local y la activación de células inmunocompetentes residentes (células  $T\gamma\delta$  y células innatas linfoides ILC de tipo 3), induciendo una respuesta inflamatoria caracterizada por la secreción de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e IL-17, y reclutamiento de otras células inmunocompetentes, como polimorfonucleares neutrófilos.

Además, citocinas inflamatorias, como TNF- $\alpha$  e IL-17, se asocian tanto con inflamación como con erosión mediante la activación de osteoclastos y estimulan células mesenquimatosas que secretan enzimas que degradan el cartílago.

Sherlock y colaboradores, en el año 2012 [32] identificaron en la entesis de ratones una nueva línea de linfocitos T ( $CD4^-CD8^-CD3^+$ ) que respondían a altas concentraciones de IL-23.



**Figura 3. Mecanismos de inflamación y osificación de entesitis.** Tomado de Schett, Georg et al.

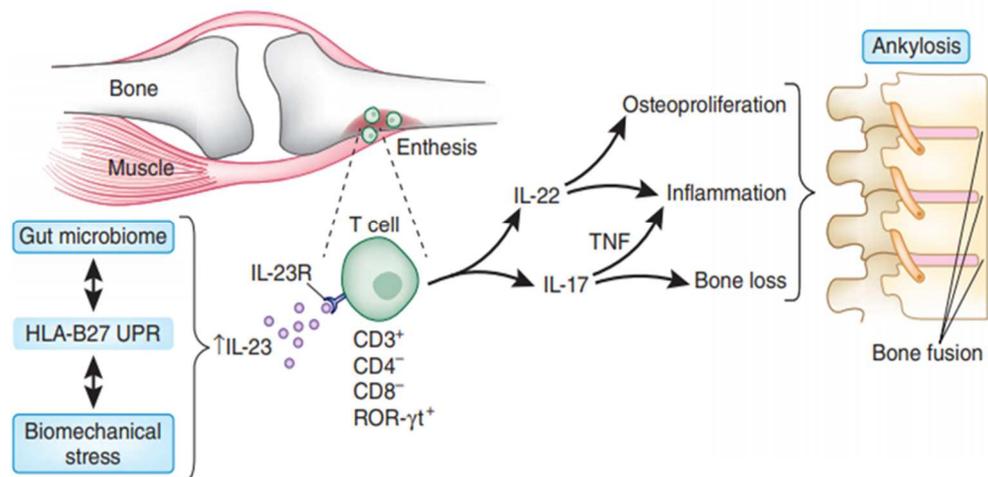
“Entesitis: from pathophysiology to treatment.” Nature reviews. Rheumatology vol. 13,12 (2017): 731-741.

Una expresión elevada de IL-23 fue suficiente para provocar entesitis y enfermedad articular, así como remodelación ósea similar a la sucedida en la EA. Tales cambios óseos parecían depender de la presencia de estos linfocitos T CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>CD3<sup>+</sup>, y no de los linfocitos T helper tipo 17 (Th17) como previamente se pensaba (figura 4).

Posteriormente, este mismo grupo demostró que la IL-23 es la encargada de promover la expresión de IL-17 e IL-22 en las células T entesíticas [33]. Sin embargo, aunque estas citocinas actúan de forma conjunta, su función es totalmente opuesta: la IL-17 produce erosión y pérdida ósea, mientras que la IL-22 se encarga de la remodelación ósea y formación de hueso. La IL-17 induce la expresión del receptor activador del RANK (NF- $\kappa$ B) por los sinoviocitos y de su ligando (RANKL) en los LTh conduciendo a la diferenciación de los osteocitos en osteoclastos mientras que la IL-22 interviene en la diferenciación de las células mesenquimales en osteoblastos en las entesis de las vértebras, dando lugar a sindesmofitos.

Más recientemente, se ha cuestionado la dependencia de los cambios óseos de la IL-23. Aunque IL-23 induce claramente la producción de IL-17 y muchos de los modelos murinos muestran una fuerte dependencia de IL-23 [34], pruebas clínicas muestran que el bloqueo de IL-23 es menos efectivo que la inhibición de IL-17A en la progresión de la enfermedad en la columna, lo que sugiere diferencias potenciales entre el papel de IL-23 en la entesitis del esqueleto axial *versus* periférico [35].

El peso de la evidencia está fuertemente a favor del eje IL-17-IL-23 como un componente central que afecta el hueso en la EspA, pero a medida que evolucionan las pruebas, puede quedar claro que los efectos sobre la pérdida o formación ósea pueden variar en diferentes sitios óseos.



**Figura 4. Patogenia de las Espondiloartritis.** Tomado de Lories RJ, McInnes IB. Primed for Inflammation:

Enthesis-Resident T Cells. Nat Med 2012 Jul 6; 18(7):1018-19.

### Neoformación ósea

En pacientes con EspA, los efectos inflamatorios y mecánicos sobre la fisiología ósea regular contribuyen a alteraciones que causan osteoproliferación o pérdida ósea.

La neoformación ósea es el sello distintivo de las EspA y es consecuencia de la proliferación de precursores mesenquimatosos, su diferenciación y maduración a líneas celulares osteoblásticas. Paradojicamente, a nivel vertebral, a pesar de la presencia de osificación en las entesis de los diferentes ligamentos intervertebrales que en muchos casos condiciona una anquilosis vertebral, en los cuerpos vertebrales se produce una OTP causada por la degradación del hueso trabecular.

La formación inapropiada de hueso nuevo observada en EspA sigue siendo un enigma, ¿es un proceso de reparación exacerbado, una adaptación a una carga mecánica alterada, una respuesta a las células inflamatorias y los factores que producen, o una alteración en la señalización de WNT (wingless-type like), o todas las anteriores?

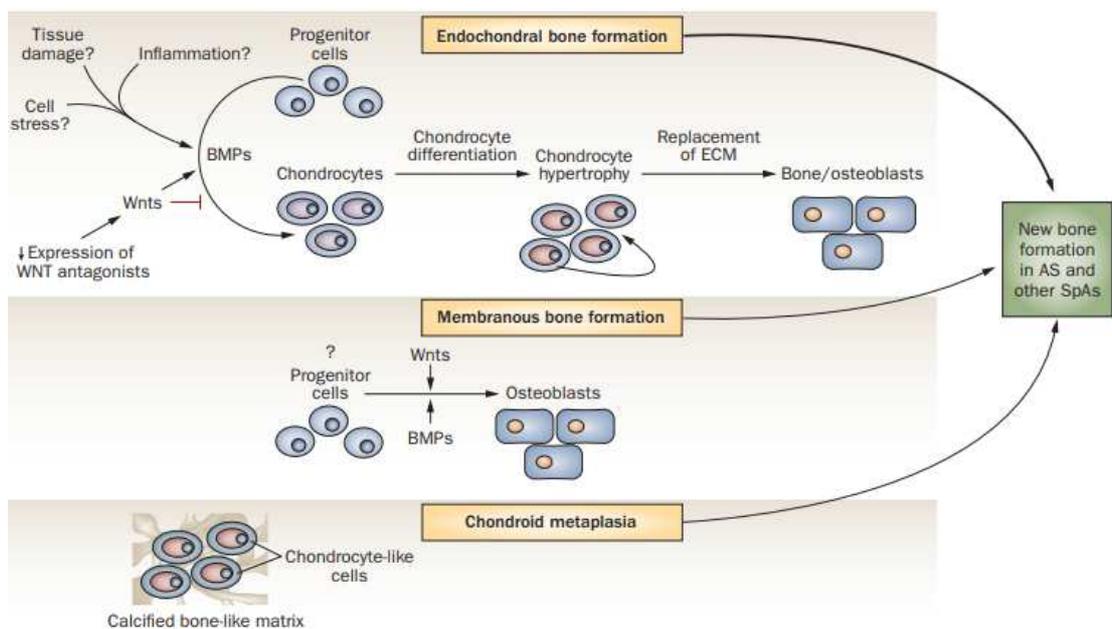
Las EspA se caracterizan por la osificación endocondral de las entesis fibrocartilaginosas que comienza en el interior del cartílago como una lesión inflamatoria microscópica focal localizada en las inserciones tendinosas y asociada con un defecto erosivo en el hueso cortical adyacente. El proceso inflamatorio continúa con una fase de curación, en cuya cicatriz se forma el nuevo hueso que tiende a rellenar el defecto en el hueso erosionado y así une el hueso más profundo con el extremo erosionado del ligamento y forma una nueva entesis por encima del nivel original de la superficie cortical. Por tanto, el resultado final de la curación es una prominencia ósea irregular, con esclerosis del hueso esponjoso adyacente.

Se han descrito varios mecanismos de formación ósea (Figura 5); en el primer mecanismo, la formación de hueso endocondral se produce en la entesitis donde las células progenitoras mesenquimatosas se diferencian en condrocitos, que construyen un «molde» de cartílago en la que los condrocitos se diferencian a condrocitos hipertróficos y son reemplazados por osteoblastos que maduran reemplazando progresivamente el molde por hueso maduro [36].

Otros mecanismos incluyen la formación ósea directa o membranosa, en la cual las células progenitoras se diferencian en osteoblastos que sintetizan proteínas de la matriz ósea, como el colágeno de tipo I y la osteocalcina, que se mineralizan tras su deposición [36], y por último, un proceso descrito como metaplasia condroide, que presenta células tipo condrocitos en una matriz calcificada [37].

Las moléculas y mecanismos implicados en la neoformación ósea en EspA han sido estudiados en modelos murinos (ratón DBA/1) y demuestran la implicación fundamentalmente de las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP) y la vía WNT aunque posiblemente intervengan otros mecanismos, como la vía de las proteínas Hedgehog, los factores de crecimiento fibroblástico y la vía de señalización del péptido similar a la hormona paratiroidea (PTHrP) [38].

Además, citocinas inflamatorias, como TNF- $\alpha$  e IL-17, se asocian tanto con inflamación como con erosión mediante la activación de osteoclastos y estimulan células mesenquimatosas que secretan enzimas que degradan el cartílago. Las proteínas de la familia de la vía WNT están implicadas en la osteoblastogénesis y reguladas, en parte, por respuestas inflamatorias. Se ha sugerido que una regulación alterada de esta vía puede estar implicada en las EspA.



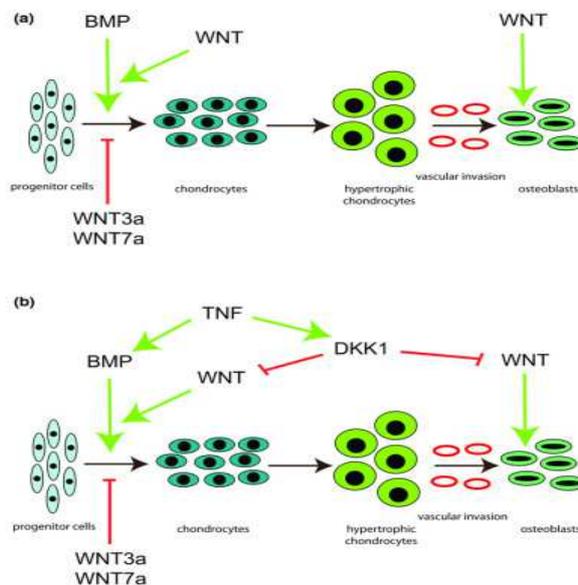
**Figura 5. Mecanismos de neoformación ósea.** Tomado de Lories, Rik. "The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis." *Nature reviews. Rheumatology* vol. 7,12 700-7. 18 Oct. 2011.

La activación de la vía canónica WNT, a través de su mediador, la  $\beta$ -catenina, estimula la formación directa de hueso y la actividad de los osteoblastos. DKK1 es un inhibidor endógeno de la vía WNT que media la actividad osteoclástica erosiva por inhibición de la vía RANKL-osteoprotegerina. En pacientes con EspA, los niveles de DKK1 y de esclerostina, otro inhibidor natural de la vía WNT, se correlacionan de forma inversa con la progresión radiográfica.

Diarra et al. demostraron que el bloqueo de DKK1 en ratones transgénicos que expresan TNF humano estimulaba la vía WNT y provocaba un cambio en el modelo de

artritis de un fenotipo destructivo a otro neofornativo [39]. Por tanto, la estimulación de esta vía aumenta la actividad osteoblástica y favorece la anquilosis. La evidencia actual (Figura 6) sugiere que la formación de hueso endocondral fisiológico es estimulada por BMP, las cuales intervienen en que las células progenitoras se diferencien a condrocitos.

La vía WNT juega un papel de apoyo en relación con las BMP. Sin embargo, algunos WNT tienen un efecto negativo sobre la diferenciación temprana de condrocitos. En presencia de inflamación, el TNF puede estimular la señalización de BMP pero también la expresión de DKK1, que actúa como antagonista de la vía WNT. El equilibrio entre la señalización de TNF, BMP y WNT puede determinar el inicio y la progresión de la anquilosis.



**Figura 6. BMP y vía WNT en la formación de hueso endocondral.** Tomado de Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. Arthritis Res Ther. 2009;11:221.

TNF- $\alpha$  es inductor de DKK1, por lo que no es raro pensar que la terapia anti-TNF, al inhibir aún más la producción de DKK1, facilite la estimulación de las proteínas WNT y la formación de hueso, lo que justificaría que estos fármacos no tengan efecto en la

osteoproliferación. Sin embargo, estudios a largo plazo tendrán que aclarar estas hipótesis. Otras vías moleculares, como la vía de las proteínas Hedgehog, también han demostrado en modelos murinos de artritis que su activación crónica en los condrocitos en columna puede desencadenar anquilosis [40]. También se ha sugerido que adipocinas sintetizadas en el tejido adiposo como la leptina y la adiponectina pueden estar implicadas en la neoformación ósea [41].

### *Daño estructural*

El daño estructural es un factor importante en la morbilidad de las EspA siendo un objetivo terapéutico importante. Éste se produce fundamentalmente por mecanismos inflamatorios en articulaciones, entesis e intestino y es el resultado de la combinación de inflamación y cambios osteoproliferativos estructurales.

Como se ha descrito anteriormente, las EspA comienzan con la osificación de la entesis en el interior del cartílago como una lesión inflamatoria microscópica focal, localizada en las inserciones tendinosas y asociada con un defecto erosivo en el hueso cortical adyacente. El proceso inflamatorio continúa con una fase de curación, en cuya cicatriz se forma el nuevo hueso que tiende a rellenar el defecto en el hueso erosionado y así une el hueso más profundo con el extremo erosionado del ligamento y forma una nueva entesis por encima del nivel original de la superficie cortical. Por tanto, el resultado final de la curación es una prominencia ósea irregular, con esclerosis del hueso esponjoso adyacente.

Se ha propuesto que el daño estructural se produce en varias etapas: inicialmente el daño erosivo inducido por el efecto osteoclastogénico del TNF- $\alpha$ , que potencia la función del ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa\beta$  (RANKL) y del inhibidor de la formación DKK1 con lo que aumenta la resorción ósea que induciría la reparación con tejido

fibroso. A medida que la inflamación disminuye, también lo hace DKK1, inducido por el TNF- $\alpha$ , lo que permitirá la actuación de las proteínas de la vía WNT y otros factores de crecimiento (como las BMP), que dará como resultado la osificación del tejido fibroso de reparación; solo en el último escalón y por factores desconocidos, la formación ósea se podría perpetuar de forma independiente de la inflamación.

Una vez que el proceso de formación ósea se ha puesto en marcha como probable respuesta fisiológica reparadora, ya no podría ser frenada por la terapia anti-TNF- $\alpha$  [11].

<b>Daño estructural</b>	<b>Ejemplo</b>
Pérdida ósea generalizada	Osteoporosis cuerpo vertebral
Osteítis	Edema óseo definido por resonancia magnética (RM); erosiones óseas
Osteoproliferación (formación de hueso nuevo en tejidos blandos adyacentes al hueso)	Irregularidades periósticas en las entesis fibrosas, típicamente pélvico-ileal o isquiático Sindesmofitos Entesofitos en las inserciones de ligamentos y tendones (p. Ej., Origen de la fascia plantar / inserción del tendón de Aquiles, en los trocánteres mayor y menor)
Osteosclerosis	Lesiones de la esquina romana de las vértebras posteriores a la osteítis; o proliferación perióstica en la interfaz del margen del cuerpo vertebral anterior y el ligamento longitudinal anterior

## Factores Ambientales

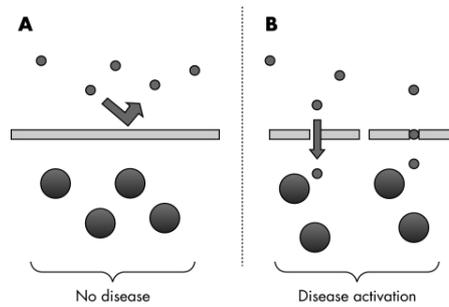
### Infecciones

Varias hipótesis han sugerido que la alteración de las barreras mucosas naturales de la piel (psoriasis) o intestinal (EII) expone al sistema inmune a la acción de microorganismos externos pudiendo tener relevancia patogénica en estas enfermedades.

Se sabe que la infección bacteriana gastrointestinal y/o genitourinaria puede desencadenar episodios de ARe, una forma de EspA. La estrecha relación entre el intestino y sinovial se puede observar en pacientes con ARe, en quienes una infección gastrointestinal por *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* o *Yersinia*, o una infección urogenital por *Chlamydia* puede desencadenar una artropatía [42]. A diferencia de la ARe, la EA no parece tener un desencadenante infeccioso tan evidente. En su lugar, pequeñas variaciones en la diversidad microbiana intestinal (como la presencia de *Lachnospiraceae* y *Bacteroidaceae*, y la disminución del número de *Ruminococcaceae* y *Rikenellaceae*) podrían tener un papel clave en la patogenia de la EA [43].

### Microbiota intestinal

El microbioma intestinal es un ecosistema homeostático complejo que consta de billones de bacterias y desempeña un papel importante en el desarrollo del sistema inmunológico, en la digestión de los alimentos y en la barrera epitelial intestinal. La reducción de la diversidad del microbioma, bacterias beneficiosas y el crecimiento excesivo de microorganismos patógenos pueden desencadenar una respuesta inmune incontrolada, lo que conduce a lesiones intestinales (Figura 7).

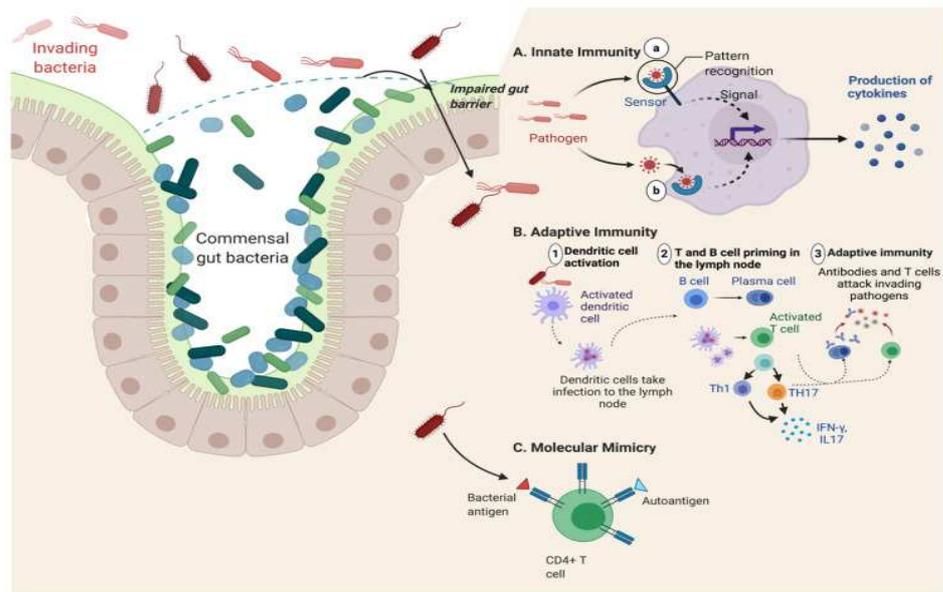


**Figura 7. Vía de inicio de la enfermedad.** Tomado de Arrieta MC, Bistriz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut*. 2006 Oct;55(10):1512-20.

Múltiples factores como sexo, comorbilidades, dieta, infección, uso de antibióticos, genética, vía de nacimiento, higiene y estrés afectan la composición del microbioma intestinal [44]. Un desequilibrio de la microbiota intestinal (disbiosis), aumenta la permeabilidad de la pared del intestino lo que produce que las bacterias patógenas pueden invadir la luz y promover la sobreactivación de las respuestas inmunes innatas y adaptativas (Figura 8) que conduce a diferentes enfermedades, relacionándose la disbiosis del microbioma intestinal y las infecciones microbianas con varias enfermedades inmunomediadas como la esclerosis múltiple, la EII y la diabetes tipo 1 [45].

La inmunidad innata se activa por la exposición a bacterias presentes en el tejido intestinal y la circulación, lo que resulta en una producción excesiva de citocinas proinflamatorias. Las células dendríticas pueden presentar antígenos bacterianos a las células CD4 + lo que lleva a la activación de diferentes subtipos de células T (Th1 y Th17) y a la producción de citocinas.

Las células B también se activan directamente o mediante la interacción con células dendríticas presentadoras de antígenos, lo que lleva a su diferenciación en células plasmáticas y a la producción de anticuerpos antimicrobianos.



**Figura 8. Activación de respuesta inmune y adaptativa ante la colonización de bacterias.** Oliveira et al. *Klebsiella michiganensis* transmission enhances resistance to Enterobacteriaceae gut invasion by nutrition competition. *Nat Microbiol* 5, 630–641 (2020).

Se cree que el eje IL-23 / IL-17 es crucial en el mecanismo patogénico en EspA axial y EII [48]. La IL-17 promueve la producción de las células T y estimula a los fibroblastos, células endoteliales, epiteliales y células inmunitarias como los macrófagos para producir citocinas y quimiocinas proinflamatorias [47]. De los 5 subtipos de IL17, la IL17A e IL17F, estimulan la producción de péptidos antimicrobianos  $\beta$ -defensinas en la capa epitelial, lo que es importante para mantener la permeabilidad intestinal [48]. Las células Th17 son la principal fuente de IL-17. Las células Tc17 (células T CD8 +), las células T  $\gamma\delta$ , las células Natural Killer y las células linfoides innatas tipo 3 (ILC-3) también producen IL-17 [48]. Otras citocinas proinflamatorias producidas por células Th17 incluyen IL-6, IL-22, IL-26, interferón- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ .

Hasta el 70% de los pacientes con EspA tienen inflamación intestinal subclínica y entre el 5 y el 10% de estos progresan a una EII [49]. La sobrerrepresentación marcada de genes que están asociados con la enfermedad de EC también se asocia con EspA [50]; esto sugiere que las dos enfermedades pueden tener mecanismos etiológicos similares, posiblemente involucrando una disbiosis intestinal. El microbioma intestinal humano de los pacientes con EA es diferente del de los controles sanos [43].

### 1.1.2 Manifestaciones Clínicas

#### *a) Manifestaciones axiales*

##### Lumbalgia inflamatoria

El dolor lumbar inflamatorio (DLI) es la manifestación clínica en el 75% de los pacientes con EspA axial. Clásicamente, el dolor comienza de manera insidiosa en la región lumbar o lumbosacra llegando a hacerse persistente en pocos meses. El dolor empeora con el reposo y mejora con el ejercicio y con la toma de AINEs. La rigidez matutina es mayor a 30 minutos y típicamente el dolor nocturno puede despertar a los pacientes. Con la progresión de la anquilosis el dolor inflamatorio se convierte en limitación funcional.

Calin et al en 1997 propusieron los primeros criterios de DLI [51]. En 2006 aparecieron los criterios de Berlin [52], con una sensibilidad y especificidad menor a la de los primeros. Finalmente, en 2009 se publicaron los criterios ASAS para el DLI [53], que son los actualmente aceptados y utilizados.

## Anquilosis

A nivel raquídeo se produce en formas avanzadas de EspA axial osificaciones de las fibras externas del anillo fibroso formando puentes óseos intervertebrales, llamados sindesmofitos. Se pueden extender a lo largo del raquis ofreciendo la clásica imagen en “caña de bambú”. Esto conlleva a una postura anormal de la columna, producida por la pérdida de lordosis lumbar y la aparición de hipercifosis torácica, en casos severos con afectación de la columna cervical se produce una limitación de flexo-extensión y movimientos de rotación. El movimiento del esqueleto axial se ve limitado en todos los planos, esta limitación de la movilidad puede no ser proporcional al grado de anquilosis debido a espasmos musculares secundarios [54].

### *b) Manifestaciones articulares*

#### Artritis periférica

La artritis periférica en las EspA se caracteriza por ser asimétrica, oligoarticular (menos de 5 articulaciones) afectando principalmente a los miembros inferiores. Las articulaciones de miembros superiores se afectan típicamente en la APso y en ella puede haber afectación de las articulaciones interfalángicas distales, lo que difiere con la artritis reumatoide [54].

## Dactilitis

A diferencia de la artritis, en la dactilitis o dedo en salchicha la inflamación no se autolimita a una articulación sino que se produce una tumefacción uniforme y difusa de un dedo del pie o de la mano con afectación de partes blandas del dedo completo. Es una combinación de sinovitis, entesitis, tenosinovitis e inflamación de tejidos blandos. Se trata de un tipo de manifestación clínica que aparece en las EspA, pero no es específica de ellas. No es común en la EA, pero es típica en la APso, ARe y EspA indiferenciada. Además, puede presentarse como la manifestación inicial de la enfermedad en el 10.2% de los pacientes con APso [55].

## Entesitis

Se trata de una inflamación de la entesis, siendo éste el lugar de unión de tendones, ligamentos, fascia o cápsula articular en el hueso. La entesitis más típica es la del talón Aquiles referida como un dolor en la zona posterior e inferior del talón con aumento de temperatura y tamaño. La mejor manera de explorar la entesitis aquílea es con el paciente en decúbito prono. Las entesitis pueden aparecer también en la cresta ilíaca, tuberosidad tibial anterior y en el tórax. La mejor prueba de imagen es la RM y la ecografía, ya que por radiografía sólo se visualiza tras producirse la osificación [54].

## Dolor pared torácica

Aparece en el 15% de los pacientes y se produce por artritis esternoclavicular o esternocostal [54].

### *c) Manifestaciones extraarticulares*

#### Manifestaciones oculares

Las manifestaciones oculares suponen uno de los síntomas extraarticulares más frecuentes en pacientes con EspA, siendo la uveítis la más prevalente. En base a la distribución anatómica, las uveítis se pueden dividir en anteriores (la inflamación se localiza en el iris), posteriores (inflamación de la coroides) y panuveítis cuando todas las áreas de la úvea están afectadas. Además, según el curso clínico de la uveítis, se pueden clasificar en agudas, crónicas o recurrentes [56].

La uveítis anterior aguda es la manifestación extraarticular más frecuente de la EA, ocurriendo en el 20-30% de los pacientes y del 25-40% presentan más de un episodio [57]. La incidencia es mayor en pacientes HLA-B27 positivos [58]. Se presenta como dolor unilateral, enrojecimiento, fotofobia y aumento del lagrimeo. Es importante detectarla y tratarla rápidamente debido a que la pérdida visual puede ser irreversible.

#### Manifestaciones cardiovasculares

Las manifestaciones cardiovasculares en las EspA son poco frecuentes (2-10%) pero pueden ser graves. El bloqueo atrioventricular es la manifestación más frecuente. La insuficiencia aórtica y la aortitis de la aorta descendente pueden ser otras manifestaciones cardiovasculares de la enfermedad que se han relacionado con la presencia del HLA-B27, el largo tiempo de evolución de la enfermedad y con la afectación de articulaciones periféricas [59].

## Manifestaciones gastrointestinales

La biopsia de la mucosa de colon en los pacientes con EspA muestran lesiones inflamatorias subclínicas en 20-70% de los pacientes que no presentan síntomas de EII. Entre el 5 y el 10% de estos progresan a una EII, que engloba dos entidades EC y colitis ulcerosa (CU) [45]. La sobrerrepresentación marcada de genes que están asociados con la EC también se asocia con EspA [46]. Se han propuesto dos hipótesis para explicar la relación entre EspA y EII: una es el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de inflamación articular como previamente hemos comentado, y otra es el reclutamiento de linfocitos intestinales o macrófagos CD163+ en las articulaciones [60].

Las manifestaciones reumáticas en pacientes con EII incluyen artritis periférica, afectación axial y entesitis [61]. La artritis o los síntomas axiales pueden preceder a los síntomas gastrointestinales durante largos períodos de tiempo. Las artritis periféricas aparecen entre el 9-53% de pacientes con EII y pueden agruparse en dos tipos: tipo I o pauciarticular, que afecta a menos de 5 articulaciones, son autolimitadas y coinciden con los brotes de la EII; y el tipo II o poliarticular, que afecta a más de 5 articulaciones, son más persistentes en el tiempo e independientes de la actividad de la enfermedad intestinal. En cuanto a la afectación axial afecta entre 1-26% de estos pacientes y se caracteriza por una sacroileitis asimétrica.

## Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones dermatológicas son frecuentes y están relacionadas generalmente con la psoriasis. La psoriasis es una afección cutánea inflamatoria crónica multisistémica que se manifiesta con placas eritematosas escamosas que afectan con mayor frecuencia las superficies extensoras de los codos y las rodillas y en ocasiones en el área interglútea y umbilical y otras partes del cuerpo [62].

Tiene una prevalencia de 2-4% en adultos occidentales [63] y 20-30% de los pacientes con psoriasis desarrollarán APso [64] .

En la psoriasis, las células dendríticas cutáneas que han sido activadas mediante el TNF $\alpha$ , migrarán a los ganglios linfáticos y activarán la diferenciación de las células T helper tipo 1 (Th1) y Th17. Desde aquí, las células Th1 y Th17 migrarán a la dermis y liberarán IL-12, IL-17, IL-22 y TNF $\alpha$ , que promueven la proliferación de queratinocitos. [51]. A partir de aquí, las vías inflamatorias en ambas enfermedades son similares: la IL-17 induce la expresión del receptor activador del RANK (NF-KB) por los sinoviocitos y de su ligando (RANKL) en los LTh conduciendo a la diferenciación de los osteocitos en osteoclastos, ocasionando sinovitis y resorción ósea. Además, la IL-22 interviene en la diferenciación de las células mesenquimales en osteoblastos en las entesis de las vértebras, dando lugar a sindesmofitos [64].

Las características clínicas de la enfermedad pueden ayudar a identificar a los pacientes con psoriasis en riesgo de desarrollar artritis. Estas características están representadas por la gravedad de la psoriasis, como tener más de tres localizaciones del cuerpo afectados por psoriasis, o por la ubicación de las lesiones (cuero cabelludo, lesiones ungueales, interglúteas y perianales) [65,66]. Las lesiones ungueales ocurren en más del 80% de los pacientes con APso en comparación con aproximadamente el 40% de los pacientes con psoriasis sin artritis [67].

En ocasiones, es difícil diferenciar clínicamente entre APso y EspA asociada a Psoriasis, de hecho, un 25% de las APso se podrían clasificar como EspA (y viceversa) de acuerdo a los criterios de clasificación actuales [68] ya que ambas pueden presentar afectación axial, artritis periférica y entesitis. Esto se debe a que ambas enfermedades comparten mecanismos fisiopatogénicos.

### 1.1.3 Criterios de clasificación

En el año 1930 se afirmó que la EA se originaba en las sacroiliacas y gracias a la aparición de la radiografía simple se confirmó que el diagnóstico se basaba en la aparición de sacroileítis.

En 1963 se estandarizó la interpretación de la radiografía simple de sacroilíacas mediante un score acordado por el “Atlas of Standard Radiographs in Arthritis” y “New York Conference for Population Studies” [69]. Esta escala oscila entre 0-4, siendo: grado 0 = normal; grado 1 = sospecha de cambios óseos; grado 2 = mínima anormalidad (pequeñas áreas con erosión o esclerosis, sin alteración en la anchura de la articulación); grado 3 = anormalidad inequívoca (sacroileítis moderada o avanzada con uno o más de los siguientes hallazgos: erosiones, evidencia de esclerosis, ensanchamiento o estrechamiento de la articulación y/o anquilosis parcial) y por último; grado 4 = anquilosis completa.

En los años 70 se propusieron los primeros criterios de clasificación para un subtipo concreto de EspA, los criterios de Nueva York para la clasificación de la EA, con su posterior modificación en el año 1984 que se basaron en la presencia de cambios radiográficos en las articulaciones sacroilíacas en consonancia con la opinión de que la enfermedad se originaba en esta localización [70]. En ellos, la presencia de sacroileítis grado 2 bilateral o grado 3-4 unilateral en la radiografía simple de sacroiliacas es condición obligatoria para el diagnóstico de EA.

### **1. Clinical criteria:**

- a. Low back pain and stiffness for more than 3 months which improves with exercise, but is not relieved by rest.
- b. Limitation of motion of the lumbar spine in both the sagittal and frontal planes.
- c. Limitation of chest expansion relative to normal values correlated for age and sex.

### **2. Radiological criterion:**

Sacroiliitis grade  $\geq 2$  bilaterally or grade 3-4 unilaterally

**Definite ankylosing spondylitis if the radiological criterion is associated with at least 1 clinical criterion.**

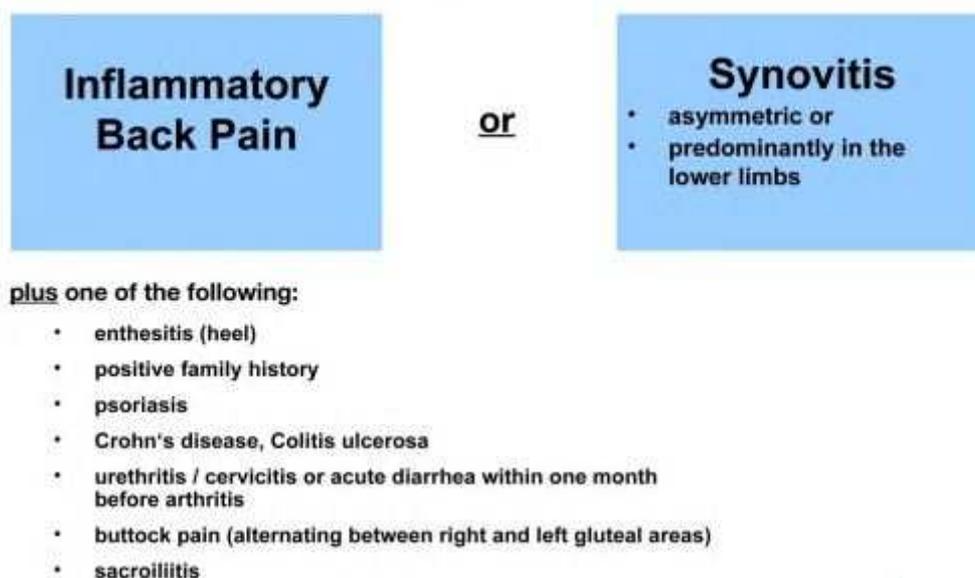
**Figura 9. Criterios de Nueva York modificados.** Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr; 27(4):361-8.

Sin embargo, con el paso del tiempo se hizo evidente que estos criterios se centran en la afectación axial, sin evaluar la afectación de las articulaciones periféricas ni las manifestaciones extraarticulares y que la mayoría de los pacientes jóvenes con dolor lumbar crónico y características inflamatorias no cumplían con estos criterios radiográficos, etiquetándose como "EspA indiferenciada"[71], dado que el intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y la aparición de una sacroileítis radiográfica puede llegar a ser de unos 7 años [72].

Este diagnóstico carecía de claridad y generó confusión entre los médicos con respecto a la relevancia, la evolución natural y el enfoque terapéutico para este subgrupo de pacientes relativamente grande. Debido a este problema y para abordar otras deficiencias con respecto al diagnóstico y clasificación de la EA, basándose en las observaciones clínicas de que la enfermedad está presente durante años antes de la observación del daño radiográfico a las estructuras esqueléticas, en 1990 [73] Amor y

colaboradores propusieron los primeros criterios de clasificación aplicables a todo el grupo de las EspA, que incluían manifestaciones periféricas y extraarticulares, de modo que un paciente puede ser clasificado como EspA sin necesidad de presentar sacroileítis radiográfica. Estaban basados en la suma de puntuaciones de 12 parámetros, cada uno con una puntuación de 1 a 3. Si la puntuación total alcanzaba los 6 puntos, el paciente podía ser diagnosticado de EspA. La sensibilidad y especificidad de estos criterios son de 90.8% y 96.2%, respectivamente.

Posteriormente se introdujeron los criterios del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías (ESSG) [74], con una sensibilidad y especificidad del 83.5% y 95.2%, respectivamente. Estos criterios presentan dos parámetros iniciales: la presencia DLI y/o la presencia de sinovitis asimétrica predominantemente en miembros inferiores. Si el enfermo cumple, al menos uno de estos criterios y otro adicional, se acepta el diagnóstico de EspA.



**Figura 10. Criterios de clasificación ESSG.** M. Dougados, S.M. Van der Linden, R. Jhulin, B. Huitfeldt, B. Amor, A. Calin, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*, 34 (1991), pp. 1218-1227.

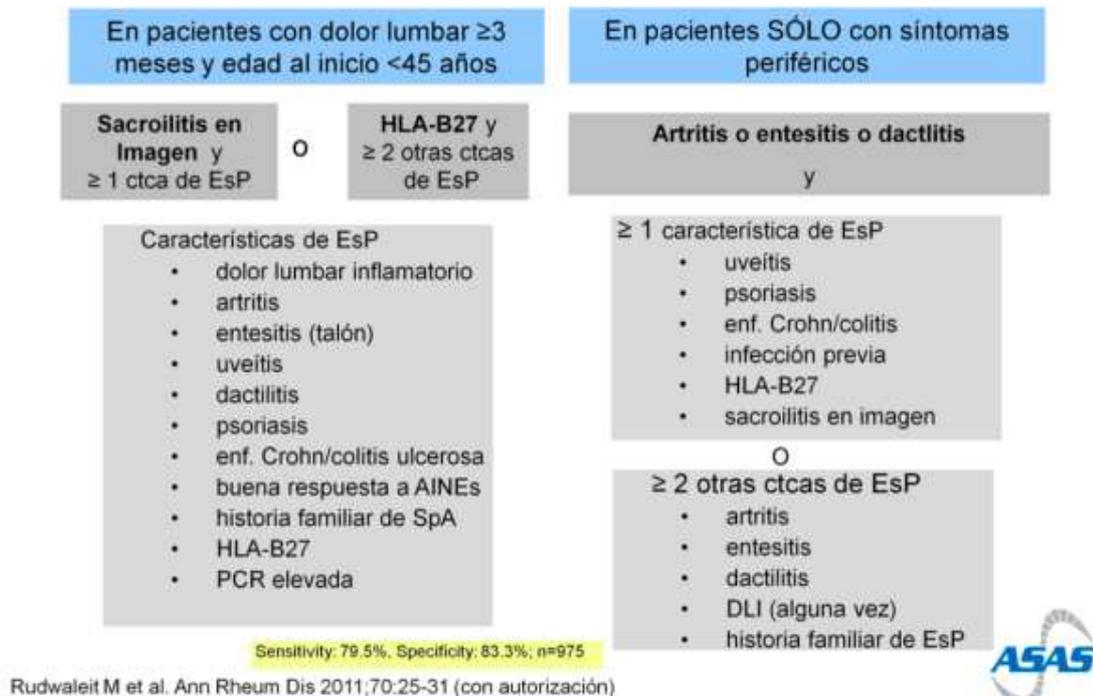
Sin embargo, la introducción de procedimientos diagnósticos por imagen, como la RM, la eficacia de los fármacos biológicos en estadios tempranos de la enfermedad y la necesidad de reconocer a enfermos en estadios cada vez más precoces evidenciaron las carencias de estos criterios para el reconocimiento temprano (pre-radiológico) de la afectación inflamatoria de las articulaciones sacroilíacas, surgiendo la necesidad de desarrollar un nuevo sistema de criterios de clasificación que obviara estas limitaciones.

Esta tarea la llevó a cabo el grupo ASAS [75], que publicó un conjunto de nuevos criterios de clasificación que incluían tanto un brazo genético como uno de imagen, diferenciando dos grandes grupos de pacientes según la forma de presentación clínica: Espondiloartritis predominantemente axial o Espondiloartritis predominantemente periférica. Los primeros criterios del grupo ASAS presentan una sensibilidad del 82.9% y una especificidad del 84.4% [2].

Estos criterios presentan como condición obligatoria la presencia de dolor lumbar de más de tres meses de evolución con inicio de los síntomas antes de los 45 años de edad. Cuando esta condición se cumple, además es obligatorio presentar: a) el antígeno HLA-B27 positivo junto con al menos dos de las 11 características de las EspA (figura 11); o bien, b) presencia de sacroileítis en prueba de imagen (ya sea por radiografía simple o por RM) junto con al menos una de las 11 características de las EspA.

Estos criterios ASAS son utilizados tanto para la clasificación como para el diagnóstico de las EspA axiales, ya que actualmente no se disponen de otros criterios diagnósticos validados. Posteriormente ASAS publicó los criterios propuestos para pacientes sin síntomas axiales pero con afectación periférica (por ejemplo, artritis, dactilitis o entesitis) [76]. En estos criterios, un paciente puede ser clasificado de EspA periférica si

presenta obligatoriamente artritis, dactilitis o entesitis, más una o dos características de las EspA. La sensibilidad y la especificidad de estos criterios es del 78.0% y 82.2%, respectivamente.



**Figura 11.** Criterios de clasificación ASAS para EspAax o EspA periférica

#### 1.1.4 Subtipos de Espondiloartropatías

Como se indicó anteriormente, las EspA son un grupo heterogéneo de enfermedades reumáticas que afectan el esqueleto axial, principalmente, la columna vertebral y articulaciones sacroilíacas; y las articulaciones periféricas [1]. Según la presentación clínica que presenten se pueden clasificar como predominantemente axial (EspA axial) o periférica (EspA periférica):

### *a) EspA axial*

Hay dos subtipos de EspA axial: EA (también denominada EspA axial radiográfica) y EspA axial no radiográfica. Tradicionalmente, la EA se ha considerado el prototipo de la EspA, y la mayoría de las publicaciones anteriores a 2009 sobre EspA se centraron en la EA. El término EspA axial se convirtió en la nomenclatura estándar en 2009, basado como se ha referido anteriormente al estudio multinacional de EspA realizado por ASAS clasificando a EspA en dos grupos [75,76]:

- La EspA con afectación predominantemente axial y sacroileítis en las pruebas de imagen se denominan EspA axial radiográfica (r-EspA axial), que comprende la EA.

- La EspA axial sin cambios radiográficos definidos de sacroileítis se denominan EspA axial no radiográfica (EspA axial-nr).

No está claro si estas categorías representan trastornos distintos pero superpuestos o simplemente puntos diferentes en la gravedad o la cronología de la enfermedad a lo largo de un único espectro [77,78].

Varios estudios han demostrado que aproximadamente del 5-10% de los pacientes con EspA axial-nr desarrollarán sacroileítis radiográfica en aproximadamente dos años y aproximadamente el 20% después de aproximadamente cinco años de seguimiento [79].

Más del 95% de los pacientes con EA poseen HLA-B27 [18]. La EspA axial se caracteriza por DLI con rigidez matutina, normalmente en pacientes menores de 45 años siendo más frecuente en hombres. El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de un síndrome pélvico o axial, en el que aparece un dolor en el tercio superior de la nalga que se irradia por la cara posterior del muslo hasta la rodilla, pudiendo alternarse de derecha a izquierda y viceversa. Este dolor suele presentarse en la segunda mitad de la noche, mejorando con el movimiento y con la toma de AINEs.

Aparecen cambios radiográficos en las articulaciones sacroilíacas y, en las formas graves, aparece además a nivel raquídeo la presencia de osificaciones de las fibras externas del anillo fibroso formando puentes óseos intervertebrales, llamados sindesmofitos. Estos sindesmofitos, si se extienden a lo largo del raquis, ofrecen la clásica imagen en “caña de bambú” con limitación en la movilidad de la columna. [80].

El curso de la EspA axial es variable y se caracteriza por una inflamación continua de las articulaciones sacroilíacas y progresión radiográfica asociada a la disminución de la movilidad de la columna y limitación funcional. Desde que se inicia en la juventud la EspA axial, el impacto en la vida del paciente es considerable ya que puede producir rigidez, fatiga y limitación en las actividades sociales.

Además, puede manifestarse clínicamente con una entesitis (40-60%) y/o uveítis anterior aguda (30-50%).

### *b) EspA periférica*

La EspA con afectación predominantemente periférica se denomina EspA periférica, con síntomas principalmente de artritis periférica, entesitis periférica y/o dactilitis. Los pacientes incluidos en esta categoría incluyen aquellos con APso, ARe, EspA asociada con EII y el subconjunto de pacientes con tales manifestaciones que no cumplen con los criterios establecidos para estos tres subtipos de EspA.

El HLA-B27 está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes con EspA periférica sin otra enfermedad asociada y ARe, pero está presente con menor frecuencia en pacientes con APso o artritis asociada con EII [ 76, 81].

Las manifestaciones clínicas de la EspA periférica incluyen las tres manifestaciones musculoesqueléticas periféricas:

- Artritis periférica: es oligoarticular (1 a 3 articulaciones), un pequeño porcentaje de pacientes tiene afectación de cuatro o más articulaciones. Tiene un curso crónico pero puede ser autolimitada y afecta mayoritariamente las extremidades inferiores, especialmente las rodillas y los tobillos [76, 81, 83]. Sin embargo, cualquier articulación puede verse afectada. La artritis es asimétrica en aproximadamente el 70% de los pacientes.

- Entesitis: Aunque la entesitis es menos común que la artritis periférica, está presente en el 50% de los pacientes durante el curso de la enfermedad [84]. La manifestación clínica más notable de la entesitis es la hinchazón en los talones asociándose dolor y aumento de sensibilidad, ya sea en la inserción del tendón de Aquiles o en la inserción del ligamento de la fascia plantar en el calcáneo [83].

Otros sitios de entesitis incluyen las crestas ilíacas, trocánteres mayores, epicóndilos en los codos, inserción del cuádriceps en el borde superior de la rótula, la inserción del ligamento rotuliano en el polo inferior de la rótula o en la tuberosidad tibial, uniones costocondrales en el esternón, tuberosidades humerales, articulaciones manubrioesternal, occipucio y apófisis espinosas [85].

- Dactilitis: es un síntoma menos frecuente pero característico de la EspA periférica. Se encuentra con mayor frecuencia asociada con la psoriasis. A diferencia de la sinovitis, en la que el hinchazón se limita a las articulaciones, con la dactilitis, todo el dedo está hinchado. La tumefacción difusa surge de la afectación del tendón flexor, la vaina y el marcado compromiso de los tejidos blandos adyacentes. Aunque la dactilitis es una manifestación característica de la EspA, también puede observarse en otras enfermedades, como tuberculosis, sífilis, sarcoidosis, anemia de células falciformes y gota tofácea [86].

●DLI: no es una característica predominante de la EspA periférica, aunque en el 14% de los pacientes con síntomas predominantemente periféricos tienen historia actual o pasada de DLI [76,82 ].

Son de importancia similar otras características, incluida la uveítis y la presencia de psoriasis o EII (EC / CU) o antecedentes de una infección que puede desencadenar ARe.

### 1.1.5 Evaluación de la enfermedad

La EspA cursa con brotes, por lo que precisa una evaluación permanente y sistemática a lo largo del tiempo para detectar periodos de reagudización o de remisión, y realizar un manejo del tratamiento adaptado a las necesidades de cada paciente. Es necesario medir marcadores biológicos y de imagen además de otros aspectos como la calidad de vida o el estatus mental. La realización de una valoración de la patología y del estado de salud en pacientes con EspA se basa la medición de cinco aspectos importantes: actividad de la enfermedad, movilidad, funcionalidad, daño estructural y calidad de vida.

#### Actividad de la enfermedad

La actividad de la enfermedad se corresponde con el grado de inflamación, que se puede medir de manera indirecta mediante marcadores biológicos, cuestionarios realizados al paciente y técnicas de imagen.

#### Reactantes de fase aguda

Son marcadores en sangre que aportan información del grado de inflamación existente en el organismo. Tienen baja especificidad y sensibilidad ya que pueden alterarse en otras patologías e infecciones. Se utilizan dos reactantes de fase aguda:

Velocidad de sedimentación globular (VSG): Los valores normales son < 25 mm/h en las mujeres y < 15 mm/h en varones aunque un valor normal no excluye inflamación.

Proteína C reactiva (PCR): Aunque depende de cada laboratorio, se considera alterado un valor > 5 mg/dl. Es útil en la monitorización de la enfermedad ya que su descenso se correlaciona con el cese de la inflamación.

### Escalas visuales análogas (EVA)

Son herramientas que permiten medir de manera subjetiva la intensidad del dolor o la percepción global de la enfermedad en cada enfermo. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros. La valoración será: a) Dolor leve si el paciente puntúa el dolor como menor de 3; b) dolor moderado si la valoración se sitúa entre 4 y 7; y c) dolor severo si la valoración es igual o superior a 8. En pacientes con EspA, las más frecuentes son la EVA para dolor vertebral nocturno, dolor vertebral en la última semana y valoración global de la actividad de la enfermedad. Una de las más utilizadas por el facultativo es la EVA global del médico sobre la actividad de la enfermedad.

### BASDAI

El “Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index” (BASDAI) [88] es un cuestionario cumplimentado por el paciente, desarrollado para medir actividad de la enfermedad en pacientes con EspA aportando información sobre la fatiga, dolor espinal, dolor/inflamación articular, dolor en las entesis y rigidez matutina. El instrumento ha demostrado fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio y es factible de aplicar en la práctica

clínica diaria. Se compone de 10 ítems, cada uno de ellos en forma de EVA, graduadas de 0 a 10, siendo el valor 0 la mínima puntuación y 10 la máxima. La puntuación final del BASDAI oscila entre 0 y 10. Se trata del cuestionario más usado en práctica clínica diaria y se considera que la enfermedad está activa cuando supera la puntuación de 4. Un cambio de al menos el 50% en el BASDAI se considera una mejora clínicamente relevante.

### ASDAS

Se trata de otro índice formado por cuatro ítems del BASDAI y por reactantes de fase aguda (ya sea PCR o VSG). El índice ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) consiste en una fórmula matemática en la que se incluyen variables que reflejan dominios de actividad de la enfermedad que se consideran importantes. Es más sensible al cambio, más objetivo y discriminativo a la hora de evaluar a los pacientes [89]. El score se calcula en base a la puntuación aportada por el paciente sobre el dolor raquídeo, la valoración global de la enfermedad, dolor articular y el nivel de PCR o, en su defecto, VSG. Los puntos de corte entre los estados de actividad de la enfermedad son: enfermedad inactiva  $\leq 1.3$ , actividad moderada 1.3-2.0, actividad alta 2.1-3.5 y actividad muy alta  $\geq 3.5$ .

### Movilidad

La evaluación de la movilidad espinal es ampliamente utilizada en el seguimiento de pacientes con EspA. El grupo ASAS recomienda las siguientes medidas de movilidad espinal para el seguimiento de pacientes con EspA axial: expansión torácica, prueba de Schober modificada, distancia occipito-pared, rotación cervical y flexión lateral [89]. Además, existen índices compuestos, como el Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) que combina cuatro medidas espinales (flexión lumbar lateral, test de

Schöber modificado, rotaciones cervicales y distancia trago-pared) y una de caderas (distancia intermaleolar), estableciendo una puntuación de 0 a 10 [90].

Estas medidas tienen escasa precisión ya que depende del observador, así como poca sensibilidad al cambio. Por ello, se han desarrollado en los últimos años sistemas automatizados de medición del movimiento que sean objetivos.

Los sistemas automatizados de captura de movimiento permiten una medida tridimensional de la movilidad espinal humana con niveles más altos de objetividad y precisión que las medidas tradicionales. Estos sistemas se han aplicado al campo de medición en EspA Axial. Un ejemplo es el UCOTrack™, basado en la captura de medidas cinemáticas mediante la colocación de unos sensores en el cuerpo del paciente, que aporta un índice de movilidad objetivo llamado UCOASMI (University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Además, existe un índice metrológico validado por nuestro grupo [91], el índice de metrología de espondilitis anquilosante de la Universidad de Córdoba (UCOASMI), es un índice basado en un sistema automatizado de captura de movimiento mediante 11 marcadores reflectantes colocados en distintos puntos, cuatro cámaras y software específico (UCOTrack)[92].

A continuación, el paciente debe realizar movimientos específicos, como flexión, extensión y rotación. El software interpreta las imágenes y genera un resumen de las medidas que se incluyen en el índice UCOASMI: flexión frontal cervical, rotación cervical, flexión anterior lumbar, ángulo lateral hombro-cadera y rotación del tronco generando una puntuación de movilidad vertebral a partir de mediciones cinemáticas en serie [17-19].

El puntaje total de UCOASMI varía de 0 a 10 (de mejor a peor movilidad). El UCOASMI ha demostrado una mayor fiabilidad y una mejor sensibilidad al cambio que el BASMI.

## Daño estructural

El daño estructural en las EspA se refiere a la aparición de erosiones óseas y sindesmofitos en la columna vertebral a lo largo del tiempo. Disponemos de métodos diseñados para valorar el daño estructural en la EspA: el BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) [93] y mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) [94].

Para valorar el daño estructural, clásicamente se ha utilizado el BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index), que se basa en la evaluación de las articulaciones sacroilíacas mediante los criterios de Nueva York modificados y, a nivel lumbar y cervical, mediante una puntuación que va de 0 a 4 según los hallazgos radiológicos: normal, sospechoso, leve, moderado y grave. En el año 2000, se introdujo el BASRI total [95], que añadía al BASRI espinal la suma del BASRI de caderas. Así pues, el BASRI total puede alcanzar una puntuación máxima de 16.

Puntuación	Grado	Descripción
<i>Columna cervical/lumbar</i>		
0	Normal	Sin alteraciones
1	Sospechosa	Sin cambios definitivos
2	Leve	Alguna erosión, cuadratura o esclerosis con o sin sindesmofitos en 2 o menos vértebras
3	Moderada	Sindesmofitos en 3 o más vértebras con o sin fusión afectando a 2 vértebras
4	Severa	Fusión que afecta a 3 o más vértebras
<i>Caderas</i>		
0	Normal	Sin alteraciones
1	Sospechosa	Sin cambios definidos o estrechamiento focal del espacio articular
2	Leve	Estrechamiento concéntrico del espacio articular >2 mm
3	Moderada	Estrechamiento concéntrico del espacio articular ≤2 mm o aposición hueso a hueso <1 cm
4	Severa	Deformidad ósea o aposición hueso a hueso ≥1 cm

### **Puntuación del BASRI aplicado a columna cervical/lumbar y caderas**

Sin embargo, en el año 2005 se validó un nuevo score radiológico para valorar el daño estructural en la EA, llamado mSASSS [94]. Esta escala puntúa de 0 a 3 cada una de las vértebras comprendidas entre el borde inferior de la duodécima torácica y el borde superior del sacro, según los hallazgos: 0 = no anomalía, 1 = erosión, esclerosis o cuadratura, 2 = sindesmofito y 3 = puente óseo completo. Este nuevo sistema de puntuación es útil en investigación clínica.



#### Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS)

### Funcionalidad

Se mide mediante el BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)[96], el cual consta de 8 preguntas relacionadas con la capacidad funcional de diferentes regiones anatómicas del organismo y otras dos acerca de la capacidad del paciente para realizar actividades cotidianas. La puntuación global es el promedio de las puntuaciones de cada una de las 10 preguntas y va de 0 (mejor función) a 10 (peor función).

## Calidad de vida

La calidad de vida es un concepto difícil de definir y de cuantificar debido a que se compone de factores emocionales, sociales y de salud. El único método para evaluar la calidad de vida es realizando cuestionarios a los pacientes. Uno de ellos es ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire) [97], consta de 18 preguntas, cada una de las cuales tiene dos posibles respuestas (afirmativas se puntúan como 1 y negativas como 0). La puntuación global es la suma de las puntuaciones de cada pregunta obteniendo una puntuación de 0 a 18. Si hay más de 3 preguntas en blanco no se puede calcular la puntuación global.

Recientemente, el grupo ASAS ha propuesto una nueva forma de evaluar el impacto que las EspA, tanto axiales como periféricas, producen en las vidas de los pacientes, basándose en los principios propuestos por la International classification of functioning, disability and health (ICF). La herramienta obtenida (ASAS-health index o ASAS-HI) [98] incluye 17 ítems que cubren la mayoría de los dominios ICF. Contiene 17 elementos con respuesta dicotómica, "Estoy de acuerdo" o "No estoy de acuerdo". La suma total del ASAS HI varía de 0 a 17, y una puntuación más baja indica un mejor estado de salud.

El cuestionario contiene elementos que abordan categorías de dolor, funciones emocionales, sueño, función sexual, movilidad, autocuidado, vida comunitaria y 9 factores ambientales que contiene elementos que abordan categorías de apoyo/relaciones, actitudes y servicios de salud. En este apartado la respuesta es igualmente dicotómica con una opción de respuesta idéntica, pero sin una puntuación total debido a su naturaleza multidimensional.

### 1.1.6 Tratamiento

Los objetivos principales del tratamiento de los pacientes con EspA es optimizar la calidad de vida a corto y largo plazo mediante:

-Alivio de los síntomas: dolor, rigidez y fatiga, reduciéndolos al nivel mínimo posible.

-Reducir el impacto de manifestaciones periféricas, extraarticulares y comorbilidades.

-Mantener la mejor capacidad funcional posible y un funcionamiento psicosocial eficaz para preservar la participación social, empleo y mejorar el estado de salud.

-Prevención de las complicaciones.

Para ello, se utilizan no sólo medidas farmacológicas, sino también el ejercicio físico supervisado, que aporta importantes beneficios en la movilidad espinal y función física [99]. El tratamiento farmacológico se basa fundamentalmente en el uso de AINEs y terapia biológica, aunque los DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) pueden utilizarse en algunos casos concretos.

#### Medidas no farmacológicas

- Educación del paciente: los pacientes deben recibir información sobre la naturaleza de su enfermedad, higiene postural, hábitos de trabajo y ocio. Se debe educar a los pacientes sobre la importancia del seguimiento regular y manejo de las comorbilidades. Cualquier paciente que reciba tratamiento farmacológico debe ser instruido sobre sus medicamentos, la necesidad de adherirse a la administración regular de

medicamentos y el monitoreo de la actividad de la enfermedad y los posibles efectos secundarios de las terapias.

- Asesoramiento sobre el abandono del hábito tabáquico.
- Apoyo psicosocial.
- Ejercicios y fisioterapia: el ejercicio mejora la actividad de la enfermedad de los

pacientes con EspA.

## AINEs

Constituyen el pilar fundamental del tratamiento de la EspA, reduciendo en 48-72h el dolor lumbar y la rigidez [1]. Cada AINE utilizado debe evaluarse por su eficacia para aliviar síntomas como el dolor y la rigidez con una dosis antiinflamatoria completa de forma regular y continua durante al menos dos a cuatro semanas antes de cambiar a un segundo AINE. En muchos pacientes, los AINEs son suficientes para el control de la enfermedad. Aproximadamente del 70% al 80% de los pacientes con EA informan de un alivio sustancial de sus síntomas, incluido el dolor de espalda y la rigidez, con los AINEs [100].

No hay evidencia de que un AINE sea más eficaz que otro. Una revisión sistemática y un metanálisis de múltiples ensayos aleatorizados de 2015 mostraron beneficios de los AINEs no selectivos y de ciclooxigenasa-2 (COX-2) selectivos y poca evidencia de que el daño del uso de AINEs difiera del placebo después de 12 semanas de tratamiento [101].

Pueden ser administrados a demanda en períodos de brotes o de forma continua. Sin embargo, los efectos terapéuticos no son los mismos, ya que se ha demostrado que tomarlos de forma continua al menos durante 2 años reduce la progresión radiográfica en la columna vertebral [102]. Estos hallazgos harían pensar en la idoneidad de mantener de

forma continua el tratamiento con AINEs; sin embargo, se tratan de fármacos gastrolesivos y con efectos negativos a nivel cardiovascular.

### Respuesta inadecuada a AINES

En pacientes con EspA activa y una respuesta inadecuada al tratamiento inicial con dos AINEs diferentes utilizados consecutivamente en una dosis adecuada durante al menos dos a cuatro semanas cada uno, se recomienda iniciar terapia biológica en lugar de continuar el tratamiento con AINEs solo.

### Bloqueadores del TNF

Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab y Certolizumab son el siguiente escalón terapéutico tras los AINEs, y se suelen utilizar cuando no hay respuesta a éstos. Estos fármacos no solo mejoran los síntomas axiales (como la movilidad espinal, el dolor y el edema de médula ósea valorado mediante RM), sino que son efectivos sobre otras manifestaciones tales como artritis, Psoriasis, entesitis, uveítis e EII [1]. En EspA axial no se requiere el uso concomitante de un fármaco inmunomodulador, como metotrexate, ya que no proporciona ningún beneficio adicional en pacientes con EspA, aumentando el coste y el riesgo de efectos adversos [103].

Las contraindicaciones para el uso de inhibidores de TNF incluyen:

- Tuberculosis (TB) latente (no tratada).
- Infección activa.
- Enfermedad desmielinizante (p. Ej., Esclerosis múltiple, neuritis óptica).
- Insuficiencia cardiaca.
- Malignidad.

Estos agentes probablemente sean seguros en pacientes embarazadas o en período de lactancia, pero la evidencia es limitada.

### Inhibidores de IL17

En pacientes que tienen contraindicaciones para el uso de inhibidores de antiTNF o presenta un fallo a antiTNF, se recomienda tratamiento con un anticuerpo anti-IL-17, secukinumab o ixekizumab, [104] con un nivel similar de eficacia a los antiTNF. Sin embargo, hay mucha más experiencia en la práctica clínica con antiTNF que con secukinumab o ixekizumab.

A diferencia de la APso y la EspA axial, se ha descubierto que secukinumab no es eficaz en pacientes con enfermedad de Crohn, y se ha informado que secukinumab y otros biológicos anti-IL-17 inducen o exacerban la EII [105]. Por tanto, debe utilizarse con especial precaución si es necesario para el tratamiento de la EspA en pacientes con probable coexistencia de EII. Además, antes de iniciar un inhibidor con la IL-17, debe descartarse tuberculosis latente o activa.

### *Respuesta inadecuada o intolerancia a Terapia Biológica*

Se deben distinguir dos motivos para cambiar de tratamiento [106]:

- Fallo primario: un paciente tiene una respuesta inadecuada, después de iniciar un inhibidor de TNF o IL-17 y recibir terapia durante al menos 12 semanas, sin experimentar una mejora.

- Fallo secundario: hay una mejoría inicial con la terapia biológica, pero aparece una recaída posterior (es decir, empeoramiento o recurrencia de la actividad de la enfermedad) presentando un fallo secundario por pérdida de eficacia. Los pacientes que

no toleran el anti TNF o inhibidor de IL-17 (por ejemplo, debido a un evento adverso) también se definen como fallo secundario al fármaco.

### 1.1.7 Comorbilidades

Durante el curso clínico de la enfermedad, los pacientes con EspA pueden presentar otros trastornos clínicos coexistentes que aparecen como consecuencia de la actividad inflamatoria persistente y/o del tratamiento (denominadas 'comorbilidades') [107], es decir, manifestaciones con mecanismos etiopatogénicos diferentes de los de enfermedad reumática. Entre ellas se encuentran la OTP, las enfermedades cardiovasculares (ECV), las infecciones, las neoplasias y la fibromialgia (FM), todas ellas conducen a un mayor deterioro funcional, peor calidad de vida, al exceso de incapacidad laboral y mayor mortalidad [108].

El alto impacto de las comorbilidades en la EspA (y en las enfermedades reumáticas en general) dio lugar a la publicación de las recomendaciones EULAR para la notificación, cribado y prevención de las comorbilidades en las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas en la práctica clínica [109]. En estas recomendaciones, el grupo EULAR manifestó la importancia de la evaluación de las comorbilidades debido a que éstas son más frecuentes en las enfermedades reumáticas que en la población general, lo cual puede explicarse por el estatus inflamatorio permanente y los tratamientos utilizados de forma crónica.

Además, EULAR enfatiza que, en algunas ocasiones, estos enfermos no reciben programas de screening y servicios de prevención de otras enfermedades en comparación con el resto de población, posiblemente debido a que toda su atención, se centra en la patología reumática sin que ningún facultativo asuma el manejo global del paciente.

Las ECV y el aumento del riesgo cardiovascular son una de las principales comorbilidades en pacientes con enfermedades reumáticas. De hecho, se ha visto un aumento de la frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con AR, APso y gota [110]. El término ECV engloba la cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y tromboembolismo venoso, mientras que los eventos cardíacos adversos importantes incluyen infarto agudo de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular (ACV).

Se ha descrito un aumento de la mortalidad en pacientes con EspA con respecto a la población general, lo que se explica en gran medida por la mayor incidencia de ECV en estos pacientes. Este aumento de riesgo de ECV en estos enfermos obedece no solamente a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, sino también al estatus inflamatorio mantenido causado por la enfermedad reumática.

Además, los avances en el tratamiento, con el consiguiente aumento de la esperanza de vida, hacen que la prevalencia de la cardiopatía isquémica y de otros eventos cardiovasculares haya aumentado [111].

Otra comorbilidad frecuente en estos enfermos es la Insuficiencia renal crónica producida, en su mayor parte, por el uso prolongado de AINEs y fármacos nefrotóxicos. Además, la FM que se define como condición crónica caracterizada por la presencia de dolor, siendo el síntoma dominante, asociado con fatiga, sueño no reparador, alteraciones del estado de ánimo y deterioro cognitivo [112]. La prevalencia de la FM en los rangos de población general es de 2% a 7% mientras que, en pacientes con EspA, este porcentaje aumenta a 25% [113,114].

Existen otras muchas comorbilidades que se están estudiando, como son la incidencia de tumores, infecciones o alteraciones gastrointestinales. En esta línea, el estudio que aquí presentamos se centra en la OTP ya que es la comorbilidad más frecuente en EspA.

### OSTEOPOROSIS

La OTP es la comorbilidad más frecuente entre los pacientes con EspA, con una prevalencia del 13,4 % [115]. La OTP es la enfermedad metabólica más frecuente en la población general y constituye un problema importante de salud pública debido al aumento de riesgo de fractura que procude un incremento de morbimortalidad en ambos sexos [116].

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define como una enfermedad ósea sistémica caracterizada por la disminución de la masa ósea y alteración de la calidad del hueso que conlleva un aumento de la fragilidad del hueso y predispone a la producción de fractura [117]. Por lo tanto, la disminución de la resistencia ósea y el consiguiente aumento del riesgo de fractura dependen de dos elementos: cantidad y calidad ósea. El primero de ellos está representado por la DMO evaluada mediante densitometría (DXA) (absorciometría de rayos X de energía dual), que es el “gold standard” para el diagnóstico no invasivo de la osteoporosis.

La OMS ha establecido la evaluación de DMO mediante densitometría ósea, en función de los parámetros Tscore y Zscore. Tscore se valora en mujeres posmenopáusicas y varones mayores de 50 años, y expresa el número de desviaciones estándares (DE) que un individuo del mismo sexo se aleja respecto a la DMO de la población adulta joven normal (20 a 39 años), edad en que se alcanza el pico máximo de masa ósea. Se considera masa ósea normal valores DMO superiores a -1 DE con relación a la media de adultos jóvenes (T-

score >-1); osteopenia valores de DMO entre -1 y -2,5 DE (Tscore entre -1 y -2,5); osteoporosis valores de DMO inferiores a -2,5 DE (T-score inferior a -2,5) y osteoporosis establecida cuando junto con las condiciones previas se asocia una o más fracturas por fragilidad. Z-score se valora en niños y adultos jóvenes (incluyendo varones <50 años y mujeres premenopáusicas), y expresa la masa ósea en comparación a la esperada para igual edad y sexo.

#### **Categorías densitométricas de la OMS**

NORMAL	T-SCORE > -1 DE
OSTEOPENIA	T-SCORE < -1 DE y > -2,5 DE
OSTEOPOROSIS	T-SCORE < -2,5 DE
OSTEOPOROSIS GRAVE	T-SCORE < -2,5 DE + Fractura

Por el contrario, el concepto de calidad ósea es más complejo y difícil de evaluar ya que en él se incluyen diversos elementos como el remodelado óseo, la macroarquitectura y la microarquitectura del hueso (conectividad trabecular), y las propiedades materiales del tejido óseo (mineralización, cantidad y calidad de las proteínas colágenas y capacidad reparadora de las microfracturas). La microarquitectura del hueso se puede medir mediante análisis histomorfométrico en una biopsia ósea de cresta ilíaca, tomografía computarizada cuantitativa (QCT), QCT periférica de alta resolución (HRpQCT), resonancia magnética de alta resolución (HRMRI), tomografía microcomputada (mCT) y trabecular bone score (TBS). Entre estos, el TBS tiene tecnología no invasiva, con escasa radiación y se puede recuperar retrospectivamente a través de imágenes de la DXA en columna lumbar previamente realizadas y fácilmente disponible, que permite una evaluación clínica eficiente y precisa de la microarquitectura esquelética [118-120]. Un TBS bajo se ha asociado con 1,5 veces más riesgo de fractura en comparación con un TBS normal. Además, el TBS ha demostrado que es predictivo de fracturas por fragilidad, independiente de la

DMO y cuando se usan juntas mejora la precisión [121]. El TBS tiene ventajas particulares sobre la DMO para causas específicas de mayor riesgo de fractura, como tratamiento prolongado de corticosteroides o con inhibidores de la aromatasa, diabetes tipo 2, hiperparatiroidismo primario y enfermedad renal crónica.

La OTP en la EA se reconoció hace más de 50 años [122], sin embargo, la OTP en la EA requiere cierta aclaración dado que existen algunos efectos específicos de la enfermedad reumática en el esqueleto. Las causas de baja DMO en la población general son la edad (disminuye con la edad), el sexo (menor DMO en mujeres), la raza (menor DMO en blancas caucásicas), y las enfermedades concomitantes o tratamientos osteopenizantes; entre ellos los corticoides. En pacientes con EspA parecen ser diferentes a las de la población general, ya que afecta a hombres jóvenes y los glucocorticoides rara vez se utilizan, excepto en pacientes con EII o afectación articular periférica [123].

En el pasado, la OTP en EspA se ha relacionado con la inmovilización, debido a la asociación entre su gravedad, la duración de la enfermedad y la anquilosis [124]. Sin embargo, esta explicación era incompleta y se observó que la pérdida ósea ocurre en etapas tempranas de la enfermedad [125,126].

El principal factor de riesgo de baja DMO en EspA es la inflamación, ya sea a nivel local medida por imagen mediante RM o sistémica evaluada por la PCR o la VSG[127]; sin embargo, los parámetros de inflamación iniciales no determinan la pérdida ósea a largo plazo [128].

La inflamación en la columna conduce a la pérdida de hueso trabecular y a un mayor riesgo de fracturas. Se observó que la presencia de lesiones por RM definidas como edema óseo aumenta cinco veces el riesgo de tener una DMO baja en columna, y también se demostró que es el mejor determinante individual de DMO baja en cadera [129]. La relación entre edema óseo y DMO baja se ha confirmado también en pacientes con EspA axial-Nr [130], una vez más apoyando la precocidad de este proceso. Otro factor que se

asoció directamente con la OTP y, al mismo tiempo, con la inflamación en columna, es Dkk-1, un inhibidor de Wnt [131].

En 2016, Briot et al analizaron la asociación entre inflamación y baja DMO en EspA, demostrando que los pacientes que recibieron terapia anti-TNF presentaban un aumento significativo de la DMO en la columna lumbar durante 2 años de seguimiento en comparación con los pacientes que no recibieron terapia anti-TNF [129]. Además, se observó que los pacientes que no recibieron terapia anti-TNF mostraron una disminución en la DMO de la cadera. El fundamento de esta asociación podría ser el papel del TNF-alfa en la resorción y formación de hueso, ya que el TNF-alfa mejora la actividad de los osteoclastos e inhibe la apoptosis de los osteoclastos [123,132]. Sin embargo, este efecto beneficioso de la terapia antiinflamatoria sobre la DMO también podría explicarse por la mejora de la movilidad relacionada con el alivio del dolor y el aumento de la actividad.

### Diagnóstico de la Osteoporosis en EspA

La DMO lumbar en proyección anteroposterior en pacientes con EspA axial puede sobreestimarse debido a la presencia de sindesmofitos u otras lesiones estructurales, como anquilosis del ligamento posterior y formación de hueso [133]. Por lo que la DXA tiene varias limitaciones en la evaluación de la DMO en estos pacientes [134]. Por esta razón, el grupo de trabajo EULAR proporcionó recomendaciones sobre la evaluación de la DMO en pacientes con EspA. De acuerdo con estas pautas, en pacientes con sindesmofitos en la radiografía convencional de columna lumbar, la DMO debe evaluarse mediante DXA de cadera complementada con DXA de columna lumbar en proyección lateral o QCT de la columna vertebral [135].

## Fracturas Vertebrales

Hasta la fecha, los estudios disponibles sobre la prevalencia de fracturas vertebrales (FV) en pacientes con EspA muestran bastante heterogeneidad [136], debido a las grandes diferencias en las poblaciones examinadas y las dificultades en su diagnóstico [137-139]. La prevalencia de FV se sitúa entre el 6 y el 20%, según la cohorte [140-142], con un riesgo mayor (de tres a siete veces) en pacientes con EspA con respecto a la población general [143,144]. Esta prevalencia es menor en las cohortes de EspA axiales recientes, en las que esta prevalencia es aproximadamente del 3,0% con una incidencia de nueva FV del 1,1% durante 5 años de seguimiento [145]. La mayoría de FV en estos pacientes se encuentran en columna dorsal, donde aparecen frecuentemente la mayor parte de las deformidades vertebrales. Las fracturas de columna son una entidad diferente y deben distinguirse de las FV, ya que no están relacionadas con una DMO baja y no deben considerarse una comorbilidad. Pueden ocurrir después de un traumatismo en pacientes con columna anquilosada y se observa en RM o tomografía computarizada un componente osteoligamentoso posterior lesionado [146].

## Tratamiento de la Osteoporosis en las EspA

No existen recomendaciones específicas para el manejo de la OTP en pacientes con EspA. Los expertos franceses en comorbilidades y enfermedades reumáticas desarrollaron algunas recomendaciones [147] estableciendo que un paciente con una enfermedad inflamatoria reumática debe tener al menos una evaluación de su DMO, y consideran que la DXA es el método más común para evaluar la DMO en la columna y la cadera. Sin embargo, los sindesmofitos pueden provocar un aumento artificial de la DMO en la

columna lumbar en pacientes con EspA. Por esta razón, recomiendan la DXA de cadera como método preferido para evaluar la DMO en pacientes con sindesmofitos lumbares.

En 2016, Briot *et al* recomendaron el uso de las guías disponibles para pacientes osteoporóticos en pacientes con EspA con osteoporosis severa y/o fracturas [148]. En 2009, the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative group desarrolló recomendaciones prácticas para el manejo de las comorbilidades (incluida la osteoporosis) en pacientes con AR, artritis psoriásica y psoriasis cutánea [149]. Este grupo recomendó el uso de perfiles de riesgo en la evaluación de osteoporosis en estos pacientes. Además, se debe considerar la evaluación del riesgo de fractura en pacientes varones con EspA, mayores de 50 años pero también más jóvenes con enfermedad activa persistente, larga duración de la enfermedad, IMC bajo y anquilosis, ya que este es el perfil de los pacientes con EspA con alto riesgo de fractura [150].

En conclusión, no existe ninguna guía específica de tratamiento para la OTP en estos pacientes. Siguiendo las recomendaciones de los expertos, en pacientes sin ninguna fractura por fragilidad prevalente, el control de la inflamación sería la primera opción en el manejo de la DMO baja, mientras que los fármacos antiosteoporóticos, (suplementos de vitamina D y bifosfonatos orales o intravenosos, denosumab o teriparatida) deben usarse solo en pacientes con osteoporosis severa y/o fracturas prevalentes.

# JUSTIFICACIÓN

## II. JUSTIFICACIÓN

La osteoporosis es la comorbilidad más frecuente en las EspA, con una prevalencia global del 13,4%. La remodelación ósea está alterada en pacientes con EspA axial, ya que la inflamación provoca osteoproliferación en las áreas corticales de las vértebras y pérdida de hueso trabecular en cuerpos vertebrales. Como consecuencia, la baja masa ósea y la alteración biomecánica de la columna predispone un mayor riesgo de fracturas vertebrales [127,128]. La EspA se ha asociado con pérdida ósea no solo en la columna, sino también en cadera [150]. La mayoría de los estudios que evalúan la DMO y sus factores asociados en la EspA se han centrado en la columna lumbar. Sin embargo, la DMO lumbar en pacientes con EspA axial puede sobreestimarse debido a la presencia de sindesmofitos u otras lesiones estructurales, como anquilosis del ligamento posterior y formación de hueso [133]. En consecuencia, la DXA de columna tiene varias limitaciones en la evaluación de la DMO [134]. Por esta razón, EULAR proporcionó recomendaciones sobre la evaluación de la DMO en pacientes con EspA. De acuerdo con estas pautas, en pacientes con sindesmofitos en la columna lumbar en la radiografía convencional, la DMO debe evaluarse mediante DXA de cadera complementada con DXA lateral de la columna vertebral o QCT de la columna vertebral [135].

Sin embargo, a pesar de estas recomendaciones, la mayoría de los estudios que evalúan la osteoporosis en pacientes con EspA axial se han centrado en el segmento lumbar, y muy pocos estudios publicados han evaluado la DMO en la cadera y el cuello femoral en estos pacientes. Es por ello que decidimos realizar este estudio, que pretende evaluar la DMO en cuello femoral y cadera total y sus factores asociados en pacientes con EspA axial.

Las hipótesis de partida de este trabajo es:

- Hasta el 50% de pacientes con EspA presentan una baja DMO en cuello femoral y cadera total.
- La baja DMO se asocia con la presencia de daño estructural a nivel de las articulaciones sacroilíacas.
- La baja DMO se asocia a una menor movilidad de la columna lumbar.

# OBJETIVOS

## OBJETIVOS

Los **objetivos principales** del estudio son:

- Evaluar DMO en cuello femoral y cadera total en Espondiloartropatías estudiando su prevalencia.
- Valorar factores asociados con la disminución de la DMO en EspA.

**Objetivos secundarios:**

- Definir la asociación de DMO con el daño estructural y la movilidad de la columna lumbar en EspA.

PACIENTES

MATERIAL

Y MÉTODOS

### III. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

#### 1.1 POBLACIÓN

##### 1.1.1 Registro Castro

El registro CASTRO (Cordoba Axial Spondyloarthritis Task Force, Registry and Outcomes) se compone de 182 pacientes con Espondiloartritis Axial según los criterios de clasificación ASAS, incluidos de forma consecutiva desde una consulta monográfica de Espondiloartritis del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

Los criterios de inclusión de dicho registro incluyen:

Diagnóstico de Espondiloartritis axial por parte del reumatólogo.

Cumplimiento de los criterios ASAS para Espondiloartritis axial.

Capacidad para cumplimentar cuestionarios reportados por los pacientes.

Firma de consentimiento informado.

Durante la visita de estudio, se realizó una historia clínica completa, examen físico y análisis biomecánico, así como otras pruebas complementarias, entre las que se incluyen densitometría ósea de cadera y columna lumbar.

El registro CASTRO fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía (código de protocolo PI-0139-2017), y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para su inclusión.

##### 1.1.2 Población del Registro Castro seleccionada para este estudio

Se trata de un estudio observacional, transversal y unicéntrico que incluyó 117 procedentes del registro CASTRO. De los 182 pacientes que conforman dicho registro, 65 pacientes fueron excluidos de este análisis específico por varias razones:

- Datos faltantes para la DXA de cadera total y cuello femoral: n = 55

- Tratamiento con fármacos que podían interferir con el metabolismo óseo (bifosfonatos, ranelato de estroncio, moduladores selectivos de receptores estrogénicos, calcitonina, denosumab, terapia hormonal o teriparatida): n = 4

- Enfermedades metabólicas óseas concomitantes (hipertiroidismo, hipercortisolismo, hiperparatiroidismo, síndrome de malabsorción, enfermedad de Paget o tumores malignos): n = 1

- Tratamiento con fármacos que podían causar osteoporosis (corticoides, acenocumarol, heparina o anticonvulsivantes): n = 2

- Tratamiento con fármacos biológicos modificadores de la enfermedad (bFAME): n = 3.

## 2.1 VARIABLES

Las variables fueron recogidas en un cuaderno de Recogida de Datos (CDR) durante las visitas médicas a la Unidad de Reumatología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, España. Se recopilaron los siguientes datos:

Datos demográficos: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) en kg/m<sup>2</sup> y hábito tabáquico (fumador actual vs otros).

Datos clínicos: duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas, retraso en el diagnóstico (tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico) e historial previo de artritis, entesitis, dactilitis, uveítis, EII y psoriasis.

Datos analíticos: se evaluó la presencia del antígeno HLA-B27 y los niveles de PCR en el momento de la visita. Además, los niveles de PCR (mg/L) se registraron retrospectivamente una, dos o tres veces durante los 5 años anteriores al estudio y en el momento del estudio para evaluar la persistencia de la inflamación. Se consideró como inflamación persistente la presencia de niveles elevados de PCR (> 10 mg/L) en al menos el 50% de las mediciones en los 5 años anteriores al estudio.

Datos de Pruebas de imagen (Estudios radiográficos y Densitométricos Óseos):

1. Se realizaron radiografías de columna cervical, columna lumbar y articulaciones sacroilíacas en el momento de la visita.

Se realizó una puntuación de acuerdo con el índice mSASSS [94] de las proyecciones laterales de la columna cervical y columna lumbar. La sacroileítis se puntuó de acuerdo con los criterios de Nueva York, considerando sacroileítis radiográfica la presencia de sacroileítis según dichos criterios [70]. La sacroileítis y el mSASSS fueron evaluados por dos reumatólogos entrenados que desconocían las características de los pacientes. El coeficiente de correlación intraclase entre los lectores fue de 0,99 para el mSASSS total, y la puntuación kappa para la concordancia entre los dos lectores para los criterios de Nueva York modificados fue de 0,76. En caso de desacuerdo, se utilizó la evaluación del lector senior.

2. Densitometría ósea cadera total y cuello femoral. Todos los participantes se sometieron a una medición de DMO de la cadera total y el cuello femoral utilizando una absorciometría de rayos X dual (DXA) con el densitómetro LUNAR DPX 8548 BX-1 L (coeficiente de variación <1-1,6%). Todas las medidas fueron realizadas por el mismo operador. Se utilizaron los criterios de la OMS para el diagnóstico de osteopenia (es decir, puntuación T menor que -1), osteoporosis (es decir, puntuación T menos de -2,5), DMO baja (puntuación Z menor que -1) y DMO muy baja (puntuación Z menor que -2) [117].

### Otras variables

Tratamientos: uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en algún momento, ingesta de corticosteroides y suplementación con vitamina D.

Actividad y función de la enfermedad: se recogieron los índices BASDAI (0-10) [88], BASFI (0-10) [95] y ASDAS [89]. Se recogió también un índice de calidad de vida: ASAS-HI (0-17) [98].

Movilidad espinal: la movilidad de la columna se estudió utilizando el Índice de Metrología de Espondilitis de la Universidad de Córdoba (UCOASMI) y los ítems individuales del UCOASMI: flexión frontal cervical, rotación cervical, flexión anterior lumbar, ángulo lateral hombro-cadera y rotación del tronco. El puntaje total de UCOASMI varía de 0 a 10 (de mejor a peor movilidad).

### 3.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables calculando las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, y la media y la desviación estándar (DE) para variables cuantitativas. Se realizaron regresiones logísticas univariantes y multivariantes para evaluar los factores sociodemográficos, clínicos y actividad de la enfermedad asociados con una DMO baja (es decir, puntuación Z menor que -1) en la cadera total o el cuello femoral. Las variables con un valor de  $p < 0,20$  en el análisis univariante se sometieron a un análisis multivariante, y el grado de asociación se expresó como odds ratio (OR) con el 95% intervalo de confianza. Se comprobó la interacción y los factores de confusión. El mismo análisis se realizó para evaluar los factores asociados con la osteopenia (es decir, puntuación T menor que -1) en la cadera total o el cuello femoral.

Finalmente, para determinar los factores asociados independientemente a la DMO, se realizaron dos modelos univariantes y dos modelos multivariantes (uno para el cuello femoral y otro para la cadera total). Se comprobó la multicolinealidad, la homogeneidad de la varianza y la normalidad de los residuos. Todas las comparaciones fueron bilaterales y cuando la  $p < 0,05$  se consideró un resultado significativo. Los datos se analizaron utilizando R Studio 1.3.1073 © ([www.rstudio.com](http://www.rstudio.com), consultado el 14 de abril).

# RESULTADOS

## IV. RESULTADOS

Entre los 117 pacientes incluidos, el 30,8% eran mujeres y la edad media fue de 45 años. El 36,0% de los pacientes tenían una DMO baja (28,1% en cadera total y 27,4% en cuello femoral). Además, un 56,0% de los pacientes presentaban osteopenia (44,7% en cadera total y 53,8% en cuello femoral). Las características demográficas y clínicas de los pacientes se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1 Características demográficas y clínicas**

	Total n=117
Sexo (mujer)	36 (30.8%)
Años, $\bar{x}$ (DE)	45.4 (12.1)
IMC, $\bar{x}$ (DE)	26.6 (4.1)
Etnia caucásica	117 (100%)
Hábito tabáquico	45 (38.5%)
Duración de la enfermedad, $\bar{x}$ (DE)	19.2 (13.9)
Retraso en el diagnóstico, $\bar{x}$ (DE)	5.2 (6.3)
Sacroileitis radiográfica	94/116 (81.0%)
HLA B 27 positivo	91/115 (79.1%)
Artritis	25 (21.4%)
Entesitis	15/113 (13.3%)
Dactilitis	8 (6.8%)
Psoriasis	14 (12.0%)
Uveitis	24 (20.5%)
EII	4/112 (3.6%)
PCR, $\bar{x}$ (DE)	6.5 (10.8)
ASDAS-PCR, $\bar{x}$ (DE)	2.4 (0.9)
PCR persistente	43 (36.8%)
AINEs	106/115 (92.2%)
Suplementación Vitamina D	6 (5.1%)
UCOASMI, $\bar{x}$ (DE)	4.2 (1.7)
Flexión lumbar, $\bar{x}$ (DE)	58.7 (22.0)
Msasss total, $\bar{x}$ (DE)	13.9 (16.3)
ASAS-HI, $\bar{x}$ (DE)	4.8 (4.0)
BASDAI, $\bar{x}$ (DE)	3.6 (2.1)
BASFI, $\bar{x}$ (DE)	3.1 (2.6)
cadera total (g/cm <sup>2</sup> )	0.98 (0.18)
cuello femoral (g/cm <sup>2</sup> )	0.92 (0.15)
columna lumbar (g/cm <sup>2</sup> )	1.11 (0.19)
cadera total Tscore <-1 (osteopenia)	51/114 (44.7%)
cadera total Tscore <-2,5 (osteoporosis)	2/114 (1.8%)
cadera total Zscore <-1 (baja DMO)	32/114 (28.1%)
cadera total Zscore <-2 (muy baja DMO)	6/114 (5.3%)
cuello femoral Tscore <-1 (osteopenia)	63 (53.8%)
cuello femoral Tscore <-2,5 (osteoporosis)	4 (3.4%)
cuello femoral Zscore <-1 (baja DMO)	32 (27.4%)
cuello femoral Zscore <-2 (muy baja DMO)	4 (3.4%)
cadera total o cuello femoral Tscore <-1 (osteopenia)	65/116 (56.0%)
cadera total o cuello femoral Zscore <-1 (baja DMO)	41/114 (36.0%)
Columna lumbar Tscore <-1 (osteopenia)	57 (48.7%)
Columna lumbar Tscore <-2,5 (osteoporosis)	11(9,4%)
Columna lumbar Zscore <-1 (baja DMO)	55 (47.0%)
Columna lumbar Zscore<-2 (muy baja DMO)	18(15,4%)

Niveles de vitamina D (ng/ml) , $\bar{x}$ (DE)	17.1 (9.8)
ASAS-HI: ASAS Health Index; ASDAS: ASAS-endorsed Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DMO: densidad mineral ósea; IMC: índice de masa corporal; PCR: Proteína C reactiva; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; mSASSS: modified Stoke nkylosing Spondylitis Spinal Score; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; DE: desviación estándar; UCOASMI: University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index.	

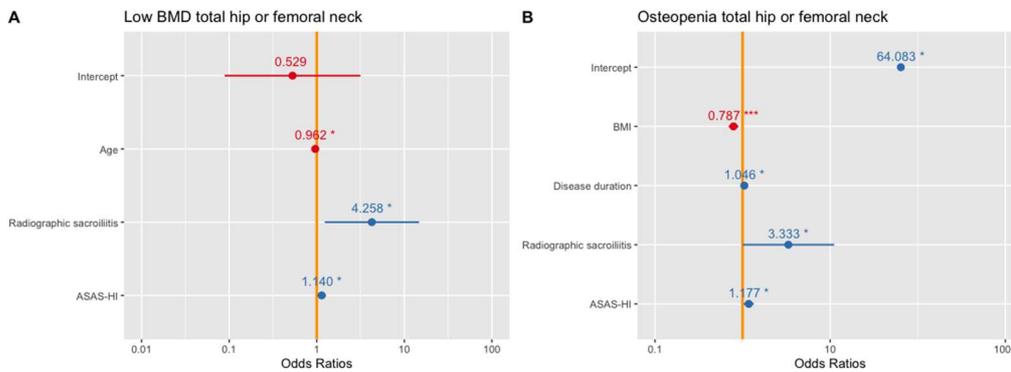
### Factores asociados con baja DMO en cadera total o cuello femoral

La regresión logística univariante (Tabla 2) no mostró asociación significativa entre una DMO baja en cadera total o cuello femoral y otras covariables. Sin embargo, la regresión logística multivariante (Figura 1A) mostró que la edad (OR 0,96; IC del 95%: 0,93-0,99), sacroileitis radiográfica (OR 4,26, IC del 95%: 1,33-16,34) y puntuaciones ASAS-HI más altas (OR 1,14, IC del 95% 1.02-1.28) se asociaron de forma independiente con una DMO baja de la cadera total o del cuello femoral.

**Tabla 2. Regresión logística univariante para evaluar factores asociados con baja DMO en cadera total y cuello femoral.**

	Baja DMO en cadera total o cuello femoral			
	SI = 41 N (%)	No = 73 N (%)	OR (95%CI)	p
Sexo (mujer)	43.0 (12.2)	46.2 (11.9)	0.98 (0.94 – 1.01)	0.168
Años, $\bar{x}$ (DE)	12 (29.3%)	22 (30.1%)	0.96 (0.41 – 2.20)	0.923
IMC, $\bar{x}$ (DE)	26.2 (4.7)	26.9 (3.9)	0.96 (0.87 – 1.06)	0.423
Hábito tabáquico	20 (48.8%)	23 (31.5%)	2.07 (0.94 – 4.58)	0.070
Duración de la enfermedad, $\bar{x}$ (DE)	18.9 (13.7)	19.3 (14.2)	0.99 (0.97 – 1.03)	0.882
HLA B 27	28/39 (71.8%)	61 (83.6%)	0.50 (0.20 – 1.28)	0.146
Sacroileitis radiográfica	36 (87.8%)	55/72 (76.4%)	2.23 (0.80 – 7.25)	0.147
Psoriasis	5 (12.2%)	9 (12.3%)	0.99 (0.29 – 3.09)	0.983
EII	3/38 (7.9%)	1/71 (1.4%)	6.00 (0.74 – 123.72)	0.127
ASDAS-PCR, $\bar{x}$ (DE)	2.5 (1.0)	2.3 (0.9)	1.23 (0.82 – 1.85)	0.318
PCR persistente	16 (39.0%)	25 (34.2%)	1.23 (0.55 – 2.71)	0.610
Msasss total, $\bar{x}$ (DE)	13.2 (16.3)	14.1 (16.6)	0.99 (0.97 – 1.02)	0.780
UCOASMI, $\bar{x}$ (DE)	4.1 (1.5)	4.2 (1.8)	0.95 (0.74 – 1.21)	0.695
Flexión lumbar, $\bar{x}$ (DE)	57.5 (21.8)	59.6 (22.7)	0.99 (0.98 – 1.01)	0.656
AINEs	36/40 (90.0%)	67/72 (93.1%)	0.67 (0.17 – 2.86)	0.571
ASAS-HI, $\bar{x}$ (DE)	5.4 (4.2)	4.2 (3.8)	1.07 (0.97 – 1.19)	0.160
BASDAI, $\bar{x}$ (DE)	3.8 (2.4)	3.4 (2.0)	1.09 (0.91 – 1.30)	0.352
BASFI, $\bar{x}$ (DE)	3.6 (2.6)	2.7 (2.5)	1.13 (0.98 – 1.32)	0.105

ASAS-HI: ASAS Health Index; ASDAS: ASAS-endorsed disease activity score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DMO: densidad mineral ósea; IMC: índice de masa corporal; PCR: Proteína C reactiva; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; mSASSS: modified Stoke nkylosing Spondylitis Spinal Score; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; DE: desviación estándar; UCOASMI: University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index.



**Figura 1. Regresión logística multivariante para evaluar los factores asociados con baja DMO (A) y osteopenia (B) en cadera total y cuello femoral.** ASAS-HI: ASAS Health Index; BMI: Body Mass Index.

#### Factores asociados con osteopenia en cadera total o cuello femoral

La regresión logística univariante (Tabla 3) mostró una asociación significativa entre osteopenia en cadera total o cuello femoral y la edad (OR 1,03, IC 95% 1,01-1,07), IMC (OR 0,86, IC 95% 0,77-0,94), duración de la enfermedad (OR 1,04, 95% CI 1,01-1,07), ASAS-HI (OR 1,10, 95% CI 1,00-1,23) y BASFI (OR 1,19, 95% CI 1,03-1,40). Además, la regresión logística multivariante (Figura 1B) mostró que el IMC (OR 0,79; IC del 95%: 0,69 a 0,89), duración de la enfermedad (OR 1,05, IC del 95%: 1,01 a 1,09), sacroileítis radiográfica (OR 3,33, 95% IC 1,03-11,81) y puntuaciones ASAS-HI más altas (OR 1,18, IC 95% 1,04-1,35) se asociaron de forma independiente con osteopenia en cadera total o cuello femoral.

**Tabla 3. Regresión logística univariante para evaluar factores asociados con osteopenia en cadera total y cuello femoral.**

	Osteopenia en cadera total o cuello femoral			
	Si = 65 N (%)	No = 51 N (%)	OR (95%CI)	p
Sexo (mujer)	47.6 (12.8)	42.5 (10.5)	<b>1.03 (1.01 – 1.07)</b>	<b>0.026</b>
Años, $\bar{x}$ (DE)	20 (30.7%)	15 (29.4%)	1.07 (0.48 – 2.4)	0.874
IMC, $\bar{x}$ (DE)	25.6 (3.8)	28.0 (4.3)	<b>0.86 (0.77 – 0.94)</b>	<b>0.003</b>
Hábito tabáquico	26 (40.0%)	18 (35.3%)	1.22 (0.57 – 2.63)	0.604
Duración de la enfermedad, $\bar{x}$ (DE)	22.1 (15.2)	15.4 (11.0)	<b>1.04 (1.01 – 1.07)</b>	<b>0.013</b>
HLA B 27	48/63 (76.2%)	42 (82.4%)	0.69 (0.26 – 1.70)	0.424
Sacroileitis radiográfica	56 (86.2%)	37/50 (74.0%)	2.19 (0.86 – 5.80)	0.105
Psoriasis	7 (10.8%)	7 (13.7%)	0.76 (0.24 – 2.37)	0.628
EIIL	3/61 (4.9%)	1/50 (2.0%)	2.53 (0.31 – 52.13)	0.427
ASDAS-PCR, $\bar{x}$ (DE)	2.5 (1.0)	2.3 (0.9)	1.21 (0.82 – 1.81)	0.346
PCR persistente	24 (36.9%)	19 (37.3%)	0.99 (0.46 – 2.11)	0.971
Mssass total, $\bar{x}$ (DE)	14.8 (16.7)	12.4 (15.9)	1.01 (0.99 – 1.04)	0.434
UCOASMI, $\bar{x}$ (DE)	4.3 (1.7)	4.1 (1.7)	1.06 (0.84 – 1.35)	0.621
Flexión lumbar, $\bar{x}$ (DE)	54.8 (20.4)	63.4 (23.4)	0.98 (0.96 – 1.00)	0.057
AINEs	59/63 (93.7%)	46/51 (90.2%)	1.60 (0.40 – 6.80)	0.500
ASAS-HI, $\bar{x}$ (DE)	5.4 (4.1)	3.9 (3.7)	<b>1.10 (1.00 – 1.23)</b>	<b>0.047</b>
BASDAI, $\bar{x}$ (DE)	3.7 (2.2)	3.4 (2.1)	1.08 (0.91 – 1.29)	0.369
BASFI, $\bar{x}$ (DE)	3.6 (2.6)	2.5 (2.4)	<b>1.19 (1.03 – 1.40)</b>	<b>0.024</b>

ASAS-HI: ASAS Health Index; ASDAS: ASAS-endorsed disease activity score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DMO: densidad mineral ósea; IMC: índice de masa corporal; PCR: Proteína C reactiva; EIIL: enfermedad inflamatoria intestinal; mSASSS: modified Stoke nkylosing Spondylitis Spinal Score; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; DE: desviación estándar; UCOASMI: University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

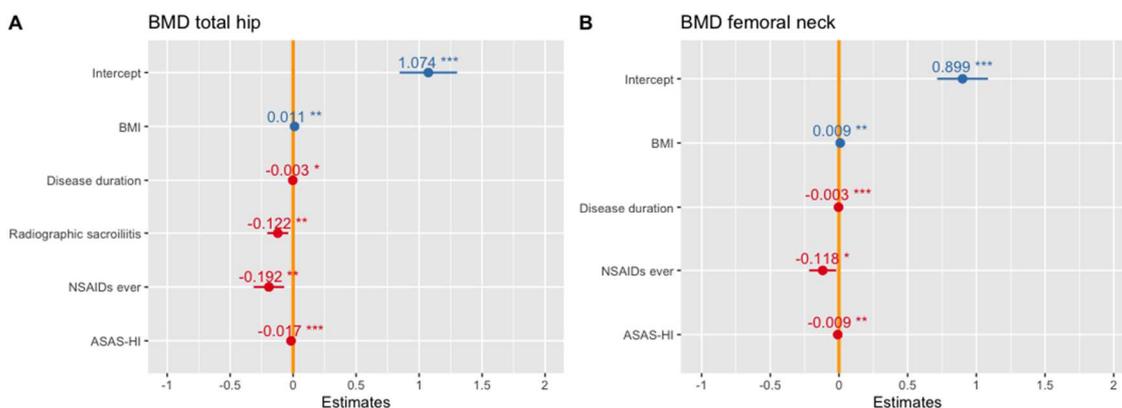
#### Factores asociados con DMO en cadera total

Se realizó un análisis de regresión lineal univariante para determinar los factores asociados con la DMO en cadera total en pacientes con EspA axial (Tabla 4), y los resultados no mostraron un efecto significativo de la edad, el IMC, la duración de la enfermedad, HLA B-27, UCOASMI, mSASSS o PCR persistente. Sin embargo, se encontraron asociaciones significativas entre la DMO en cadera total de cadera y el sexo femenino ( $\beta$  -0,082, IC 95%: -0,154 a -0,011), sacroileítis radiográfica ( $\beta$  -0,097, IC 95%: -0,180 a -0,014), psoriasis ( $\beta$  0,111, IC 95% 0.012-0.211), flexión lumbar ( $\beta$  0.002, IC 95% 0.000-0.004), ingesta previa o actual de AINEs ( $\beta$  -0.156, IC 95% -0.774 a -0.034), ASAS-HI ( $\beta$  -0.014, IC 95%: -0,022 a -0,005), BASDAI ( $\beta$  -0,016, IC 95%: -0,031 a 0,001) y BASFI ( $\beta$  -0,018, IC 95%: -0,031 a -0,006). El análisis de regresión lineal multivariante (Figura 2A) mostró que el IMC, la duración de la enfermedad, la sacroileítis radiográfica, el uso previo o actual de AINEs y ASAS-HI se asociaron de forma independiente con la DMO en cadera total.

**Tabla 4. Regresión lineal univariante para evaluar factores asociados con DMO en cadera total**

	<b>Beta coeficiente (95%CI)</b>	<b>p</b>
Sexo (mujer)	-0.003 (-0.005 to 0.000)	0.067
Años, $\bar{x}$ (DE)	<b>-0.082 (-0.154 to -0.011)</b>	<b>0.026</b>
IMC, $\bar{x}$ (DE)	0.008 (-0.001 to 0.016)	0.055
Hábito tabáquico	-0.013 (-0.081 to 0.056)	0.722
Duración de la enfermedad, $\bar{x}$ (DE)	-0.002 (-0.004 to 0.001)	0.056
HLA B 27	0.013 (-0.071 to 0.097)	0.761
Sacroileitis radiográfica	<b>-0.097 (-0.180 to -0.014)</b>	<b>0.024</b>
Psoriasis	<b>0.111 (0.012–0.211)</b>	<b>0.031</b>
EEII	-0.095 (-0.277 to 0.087)	0.308
ASDAS-PCR, $\bar{x}$ (DE)	-0.034 (-0.069 to 0.001)	0.056
PCR persistente	-0.001 (-0.069 to 0.071)	0.976
Mssass total, $\bar{x}$ (DE)	-0.001 (-0.003 to 0.001)	0.357
UCOASMI, $\bar{x}$ (DE)	-0.011 (-0.033 to 0.010)	0.308
Flexión lumbar, $\bar{x}$ (DE)	<b>0.002 (0.000–0.004)</b>	<b>0.025</b>
AINEs	<b>-0.156 (-0.277 to -0.034)</b>	<b>0.013</b>
ASAS-HI, $\bar{x}$ (DE)	<b>-0.014 (-0.022 to -0.005)</b>	<b>0.002</b>
BASDAI, $\bar{x}$ (DE)	<b>-0.016 (-0.031 to 0.001)</b>	<b>0.046</b>
BASFI, $\bar{x}$ (DE)	<b>-0.018 (-0.031 to -0.006)</b>	<b>0.005</b>

ASAS-HI: ASAS Health Index; ASDAS: ASAS-endorsed disease activity score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DMO: densidad mineral ósea; IMC: índice de masa corporal; PCR: Proteína C reactiva; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; mSASSS: modified Stoke nkylosing Spondylitis Spinal Score; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; DE: desviación estándar; UCOASMI: University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index.



**Figura 2. Regresión lineal múltivariante para evaluar factores asociados con DMO en cadera total (A) y cuello femoral (B).** ASAS-HI: ASAS Health Index; IMC: Índice de masa corporal; AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

### Factores asociados con la DMO en cuello femoral

El análisis de regresión lineal univariante (Tabla 5) reveló asociaciones entre la DMO del cuello femoral y la edad ( $\beta$  -0,004, IC 95%: -0,006 a -0,001), sexo femenino ( $\beta$  -0,063, IC 95%: -0,120 a -0,006), duración de la enfermedad ( $\beta$  -0,003; IC 95%: -0,005 a -0,001), flexión lumbar ( $\beta$  0,001, IC 95%: 0,000 a 0,002), ASAS-HI ( $\beta$  -0,010, IC 95%: -0,017 a -0,003) y BASFI ( $\beta$  -0,016; IC 95%: -0,026 a -0,006). El análisis de regresión lineal multivariante mostró que el IMC, la duración de la enfermedad, el uso de AINEs y ASAS-HI se asociaron de forma independiente con la DMO del cuello femoral (Figura 2B).

**Tabla 5.** Regresión lineal univariante para evaluar factores asociados con DMO en cuello femoral

	<b>Beta coeficiente (95%CI)</b>	<b>p</b>
Sexo (mujer)	<b>-0.004 (-0.006 to -0.001)</b>	<b>0.002</b>
Años, $\bar{x}$ (DE)	<b>-0.063 (-0.120 to -0.006)</b>	<b>0.033</b>
IMC, $\bar{x}$ (DE)	0.006 (-0.001 to 0.012)	0.052
Hábito tabáquico	-0.001 (-0.057 to 0.054)	0.960
Duración de la enfermedad, $\bar{x}$ (DE)	<b>-0.003 (-0.005 to -0.001)</b>	<b>0.006</b>
HLA B 27	0.008 (-0.060 to 0.075)	0.820
Sacroileitis radiográfica	-0.056 (-0.125 to 0.013)	0.113
Psoriasis	0.030 (-0.053 to 0.113)	0.479
EEII	-0.085 (-0.233 to 0.064)	0.265
ASDAS-PCR, $\bar{x}$ (DE)	-0.022 (-0.051 to 0.006)	0.129
PCR persistente	-0.009 (-0.065 to 0.047)	0.746
Msasss total, $\bar{x}$ (DE)	-0.001 (-0.002 to 0.001)	0.498
UCOASMI, $\bar{x}$ (DE)	-0.007 (-0.025 to 0.010)	0.399
Flexión lumbar, $\bar{x}$ (DE)	<b>0.001 (0.000 to 0.002)</b>	<b>0.050</b>
AINEs	-0.068 (-0.169 to 0.032)	0.187
ASAS-HI, $\bar{x}$ (DE)	<b>-0.010 (-0.017 to -0.003)</b>	<b>0.004</b>
BASDAI, $\bar{x}$ (DE)	-0.012 (-0.025 to 0.001)	0.061
BASFI, $\bar{x}$ (DE)	<b>-0.016 (-0.026 to -0.006)</b>	<b>0.002</b>

ASAS-HI: ASAS Health Index; ASDAS: ASAS-endorsed disease activity score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DMO: densidad mineral ósea; IMC: índice de masa corporal; PCR: Proteína C reactiva; ; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; mSASSS: modified Stoke nkylosing Spondylitis Spinal Score; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; DE: desviación estándar; UCOASMI: University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

# DISCUSIÓN

## V. DISCUSIÓN

Nuestro estudio mostró que el 36,0% de los pacientes con EspA axial tenían una DMO baja (28,1% en cadera total y 27,4% en cuello femoral), y un total del 56,0% de los pacientes tenían osteopenia (44,7% en cadera total y 53,8% en cuello femoral). La prevalencia de DMO baja en nuestra población es similar a la publicada en la literatura científica [126,150-152]. Sin embargo, hay que puntualizar que la DEXA lumbar no se consideró en este estudio debido a la influencia de sindesmofitos lumbares y anquilosis en las mediciones de la DMO [153]. De acuerdo con las recomendaciones EULAR, en pacientes con EspA axial sin sindesmofitos en la columna lumbar en radiografía convencional, la osteoporosis debe evaluarse mediante DEXA de cadera y DEXA en columna anterior-posterior. En pacientes con EspA axial con sindesmofitos en la columna lumbar en la radiografía convencional, la DMO debe evaluarse mediante DXA de cadera complementada con DXA de columna en proyección lateral o QCT de la columna [135]. En el caso de la cohorte CASTRO, muchos de los pacientes tenían sindesmofitos y daño estructural a nivel lumbar, sin embargo, no estuvo disponible la información de QCT para esta cohorte. Además, encontramos que los valores de la DMO ( $\text{g/cm}^2$ ) en columna lumbar eran ligeramente superiores que en la cadera, lo que puede explicarse por la presencia de neoformación de hueso. Por estas razones, centramos nuestro análisis en la DEXA de cadera, ya que muy pocos estudios publicados han evaluado la DMO de cadera y cuello femoral en estos pacientes.

Los factores tradicionales de baja DMO en la población general son: la edad (menor DMO en pacientes mayores), el sexo (menor DMO en mujeres), la raza (menor DMO en raza blanca caucásica), menopausia, IMC bajo y las enfermedades concomitantes o tratamientos osteopenizantes, entre ellos corticoides [150,154]. Curiosamente, encontramos que una edad más joven se asoció de forma independiente con baja DMO en

cadera total o cuello femoral en pacientes con EspA axial. Por tanto, en nuestro estudio, los pacientes con EspA axial más jóvenes (tanto hombres como mujeres) tienen baja DMO, a diferencia con la osteoporosis primaria, que aparece principalmente en mujeres mayores. En pacientes con EspA los factores de riesgo parecen ser diferentes a los de la población general, ya que en el caso de las EspA afecta a hombres jóvenes y los glucocorticoides rara vez se utilizan, excepto en pacientes con EII o afectación articular periférica [123].

En el análisis univariado, el IMC bajo se asoció de forma independiente con la presencia de osteopenia en cadera total y cuello femoral. La pared del hueso puede presentar estrés por distintos motivos, principalmente por la actividad física y otros factores, como la masa muscular y el tejido graso, debido a la fuerza de la gravedad que actúa sobre el peso de los tejidos blandos (grasa, músculo). El aumento de la tensión en la pared del hueso aumenta la actividad osteoblástica y, por lo tanto, aumenta la masa ósea, por lo que un IMC bajo se asocia con una DMO baja, menor tejido graso y debilidad muscular [155].

Además, observamos que la osteopenia se asoció de forma independiente con una mayor duración de la enfermedad en nuestro estudio, lo que concuerda con los estudios publicados hasta la fecha en los que se ha observado que los pacientes con EspA axial de larga duración tienen un mayor riesgo de baja DMO por pérdida muscular debido a la reducción de la actividad física, la inmovilización y la inflamación [123, 156].

En nuestro estudio encontramos que tanto la DMO baja como la osteopenia en cadera total o cuello femoral se asociaron con sacroileítis radiográfica, que puede ser debido a que estos pacientes presentan una enfermedad más severa y menor movilidad. Además, encontramos una asociación aunque no directa, con UCOASMI.

El principal factor de riesgo de baja DMO en EspA es la inflamación, ya sea a nivel local medida por imagen mediante RM o sistémica evaluada por PCR o la VSG [123,127]; sin embargo, los parámetros de inflamación iniciales no determinan la pérdida ósea a largo plazo [128].

En estudios previos se ha observado que la presencia de lesiones por RM definidas como edema óseo aumenta cinco veces el riesgo de tener una DMO baja en columna, y se ha demostrado que es el mejor determinante individual de DMO baja en cadera [129]. La relación entre edema óseo y DMO baja se ha confirmado también en pacientes con EspAax-nr [130], una vez más apoyando la precocidad de este proceso. Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos asociación con PCR ni ASDAS.

Debido al efecto directo de la inflamación sobre la DMO, el uso de AINEs y bloqueadores del TNF se ha descrito como un factor protector contra la pérdida de DMO [129, 156]. El efecto positivo de los AINEs puede explicarse por un efecto directo sobre el metabolismo óseo. Los AINEs pueden retrasar la neoformación ósea en la columna previniendo la osificación heterotópica ya que puede actuar sobre factores como proteínas morfogenéticas óseas, metaloproteinasas y genes receptores de prostaglandinas. Además, los AINEs pueden tener un efecto indirecto a través de un aumento de la actividad física, debido al alivio del dolor y el control de la inflamación [129,157].

El fundamento del efecto de los TNF-alfa sobre el aumento de la DMO se atribuye al papel del TNF-alfa en la resorción y formación de hueso, ya que el TNF-alfa mejora la actividad de los osteoclastos e inhibe la apoptosis de los osteoclastos [123,132]. Además, el mayor nivel de TNF-alfa conduce a la inhibición del proceso de formación de hueso [129,132]. Por lo tanto, El uso de inhibidores del TNF-alfa ha demostrado un efecto similar sobre los marcadores de remodelación ósea al de los fármacos antirresortivos [129,158]. De hecho, un metaanálisis publicado por Haroon et al. demostró una mejora significativa en la DMO en cadera total después de 1 y 2 años de seguimiento en pacientes tratados con

inhibidores del TNF-alfa [159]. En nuestro estudio, excluimos a los pacientes en tratamiento con bDMARD para evitar sesgos en las mediciones de DMO en pacientes con este tipo de tratamiento.

Por otro lado, encontramos una asociación inversa entre el uso de AINEs y la DMO en cadera total. Esto puede explicarse por la mayor utilización de AINEs en pacientes con enfermedad más grave, como también se ha descrito en estudios anteriores [160].

En la muestra estudiada en nuestro estudio encontramos curiosamente niveles muy bajos de vitamina D, lo que puede explicarse por el hecho de que los niveles de vitamina D se determinaron por primera vez en la visita del estudio. Esta nos hace reflexionar sobre la necesidad de evaluar sistemáticamente el metabolismo mineral óseo en pacientes con EspA.

Recientemente, el grupo ASAS ha propuesto una nueva forma para evaluar el impacto que las EspA, tanto axiales como periféricas, producen en las vidas de los pacientes, basándose en los principios propuestos por la ICF. La herramienta obtenida (ASAS-health index o ASAS-HI) [98] incluye 17 ítems que cubren la mayoría de dominios ICF. Contiene 17 elementos que incluyen una respuesta dicotómica "Estoy de acuerdo" o "No estoy de acuerdo". La suma total del ASAS HI varía de 0 a 17, y una puntuación más baja indica un mejor estado de salud.

El cuestionario contiene elementos que abordan categorías de dolor, funciones emocionales, sueño, función sexual, movilidad, autocuidado y vida comunitaria y 9 factores ambientales que contiene elementos que abordan categorías de apoyo/relaciones, actitudes y servicios de salud. En este apartado la respuesta es igualmente dicotómica con una opción de respuesta idéntica pero sin una puntuación total debido a su naturaleza multidimensional.

Pocos estudios han evaluado la asociación entre DMO y ASAS-HI, ya que se trata de un índice relativamente reciente que evalúa el estado de salud en pacientes con EspA.

Nuestros resultados demuestran que la osteopenia u osteoporosis y una DMO baja en la cadera y el cuello femoral están asociados con puntuaciones ASAS-HI más bajas, que pueden ser impulsadas por una reducción de la función y la movilidad [161 – 163].

Nuestro estudio tiene fortalezas y limitaciones. Una limitación es la naturaleza transversal del estudio, lo que nos impide evaluar la asociación causal entre osteopenia u osteoporosis y factores clínicos en pacientes con EspA. Otra limitación es que se trata de un estudio unicéntrico. Una fortaleza de este estudio es que retiramos a los pacientes con bDMARD evitando así el efecto de los bloqueadores del TNF-alfa en las mediciones de la DMO. Además, la movilidad se evaluó utilizando un sistema automatizado para evitar la variabilidad intraobservador. Finalmente, las radiografías (sacroileítis y mSASSS) fueron puntuadas por dos reumatólogos para obtener datos fiables.

# CONCLUSIONES

## VI. CONCLUSIONES

- Nuestro estudio mostró que un tercio de pacientes con Espondiloartritis Axial tienen una Densidad Mineral Osea baja en cadera total o cuello femoral.
- Los factores más importantes asociados a ésta disminución de la DMO fueron una edad más joven y la sacroileítis radiográfica.
- La DMO de cadera y cuello femoral se ha mostrado como una herramienta útil para determinar la cuantificación de la densidad mineral osea en pacientes con espondiloartritis axial; sin embargo; es necesario estudios prospectivos de DMO en cadera para comprender mejor el metabolismo óseo en pacientes con EspA axial.

# REFERENCIAS

## VII. REFERENCIAS

- 1) Dougados, M.; Baeten, D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011, 377, 2127–2137.
- 2) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing L, Akkoc N, Brandt J, et al. The Development of Assessment of SpondyloArthritis International Society Classification 148 Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777–83.
- 3) Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, Reiter's Disease, the Intestinal Arthropathies, and Behcet's Syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974, 53(5), 343–64.
- 4) Saraux, F. Guillemin, P. Guggenbuhl, C.H. Roux, P. Fardellone, E. Le Bihan, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis*, 64 (2005), pp. 1431-1435.
- 5) R. De Angelis, F. Salaffi, W. Grassi. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol*, 36 (2007), pp. 14-21.
- 6) F. Onen, S. Akar, M. Birlik, I. Sari, M.A. Khan, O. Gurler, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol*, 35 (2008), pp. 305-309
- 7) Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):441-76. doi:10.1016/j.rdc.2012.09.003.
- 8) Johnsen K, Gran JT, Dale K, Husby G. The prevalence of ankylosing spondylitis among Norwegian Samis (Lapps). *J Reumatol*. 1992 Oct;19(10):1591-4 31.
- 9) Mustafa KN, Hammoudeh M, Khan MA. HLA-B27 Prevalence in Arab Populations and Among Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatology*. 2012 Aug;39(8):1675–77. doi:10.3899/jrheum.120403.
- 10) Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y, et al. Spondyloarthropathies in Japan: Nationwide Questionnaire Survey Performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol*. 2001 Mar;28(3):554–59
- 11) Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial Spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 9;1:15013. doi:10.1038/nrdp.2015.13.
- 12) Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376:957-970.
- 13) Fernandez Sueiro JL, Juanola Roura X, Canete Crespillo Jde D, Torre Alonso JC, Garcia de Vicuna R, Queiro Silva R, et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica. *Reumatología clínica*. 2011;7(3):179-88.

- 14) Juanola Roura X, Zarco Montejo P, Sanz Sanz J, Munoz Fernandez S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF, et al. [Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in spondyloarthritis except for psoriatic arthritis]. *Reumatologia clinica*. 2011;7(2):113-23.
- 15) S.Muñoz-Fernandez, E. De Miguel, T. Cobo-Ibanez, L. Carmona, M. Steiner, M.A. Descalzo, et al. The incidence of early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. *Clin Exp Rheumatol.*, (2010).
- 16) E. Muñoz Gomariz, A. Cisnal del Mazo, E. Collantes Estevez. Validación de criterios diagnósticos y de clasificación de las espondiloartropatías: Estudio multicéntrico en España. *Rev Esp Reumatol.*, 21 (1994), pp. 426-429.
- 17) Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1823–28
- 18) Braun, Jürgen, and Joachim Sieper. "Ankylosing spondylitis." *Lancet* (London, England) vol. 369,9570 (2007): 1379-1390.
- 19) Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 1973; 288: 704–6
- 20) Kollnberger S, Bird L, Sun MY, Retiere C, Braud VM, McMichael A, Bowness P. Cell-Surface Expression and Immune Receptor Recognition of HLA-B27 Homodimers. *Arthritis Rheum*. 2002 Nov;46(11):2972–82.
- 21) Cusick, Matthew F et al. "Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease." *Clinical reviews in allergy & immunology* vol. 42,1 (2012): 102-11.
- 22) Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R, van den Brandt J, Reichardt HM. Spondylarthritis in HLA-B27/Human beta2-Microglobulin-Transgenic Rats Is Not Prevented by Lack of CD8. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1977–84.
- 23) Austin RC. The Unfolded Protein Response in Health and Disease. *Antioxid Redox Signal* 2009 Sep;11(9):2279–87.
- 24) DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 Misfolding and the Unfolded Protein Response Augment IL-23 Production and Are Associated with Th17 Activation in Transgenic Rats. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep;60(9):2633–43.
- 25) Tran, Tri M et al. "Additional human beta2-microglobulin curbs HLA-B27 misfolding and promotes arthritis and spondylitis without colitis in male HLA-B27-transgenic rats." *Arthritis and rheumatism* vol. 54,4 (2006): 1317-27.
- 26) Galocha, Begoña, and José A López de Castro. "Folding of HLA-B27 subtypes is determined by the global effect of polymorphic residues and shows incomplete correspondence to ankylosing spondylitis." *Arthritis and rheumatism* vol. 58,2 (2008): 401-12.

- 27) Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of Ankylosing Spondylitis--Insights into Pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Feb;12(2): 81–91.
- 28) Oppmann, B et al. "Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12." *Immunity* vol. 13,5 (2000): 715-25.
- 29) Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, et al. A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene. *Science* 2006 Dec 1;314(5804): 1461–63.
- 30) Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC) et al. "Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci." *Nature genetics* vol. 42,2 (2010): 123-7. .
- 31) Miceli-Richard C. Enthesitis: The clue to the pathogenesis of spondyloarthritis? *Joint Bone Spine*. 2015;82:402-5.
- 32) Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SB, Chao CC, Sathem, Grein J, et al. IL-23 Induces Spondyloarthropathy by Acting on ROR- $\gamma$ t+ CD3+CD4-CD8- Enteseal Resident T Cells. *Nat Med*. 2012 Jul 1;18(7):1069–76. doi:10.1038/nm.2817. 20.
- 33) Lories RJ, McInnes IB. Primed for Inflammation: Enthesis-Resident T Cells. *Nat Med* 2012 Jul 6;18(7):1018–19. doi:10.1038/nm.2854.
- 34) Benham H, Rehaume LM, Hasnain SZ, et al. Interleukin-23 mediates the intestinal response to microbial  $\beta$ -1,3-glucan and the development of spondyloarthritis pathology in SKG mice. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1755–1767.
- 35) Bridgewood C, Sharif K, Sherlock J, et al. Interleukin-23 pathway at the enthesis: the emerging story of enthesitis in spondyloarthropathy. *Immunol Rev* 2020; 294: 27–47.
- 36) Karsenty, G., Kronenberg, H. M. & Settembre, C. Genetic control of bone formation. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 25, 629–648 (2009).
- 37) François, R. J., Gardner, D. L., Degraeve, E. J. & Bywaters, E. G. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum.* 43, 2011–2024 (2000)
- 38) Gonzalez-Chavez SA, Quinonez-Flores CM, Pacheco-Tena C. Molecular mechanisms of bone formation in spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2016;83:394-400
- 39) Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007;13:156-63.
- 40) Ruiz-Heiland G, Horn A, Zerr P, Hofstetter W, Baum W, Stock M, et al. Blockade of the hedgehog pathway inhibits osteophyte formation in arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:400-7.
- 41) Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:221.

- 42) Mielants H., Veys E.M., Cuvelier C., De Vos M., Goemaere S., De Clercq L., Schatteman L., Gyselbrecht L., Elewaut D. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 2279–2284.
- 43) Wen, C., Zheng, Z., Shao, T. et al. Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis. *Genome Biol* 18, 142 (2017).
- 44) Jethwa, Hannah, and Sonya Abraham. “The evidence for microbiome manipulation in inflammatory arthritis.” *Rheumatology (Oxford, England)* vol. 56,9 (2017): 1452-1460.
- 45) Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut.* 2006 Oct;55(10):1512-20.
- 46) Smith J.A., Colbert R.A. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:231–241.
- 47) Fragoulis G.E., Liava C., Daoussis D., Akriviadis E., Garyfallos A., Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J. Gastroenterol.* 2019;25:2162–2176.
- 48) Li J., Casanova J.L., Puel A. Mucocutaneous IL-17 immunity in mice and humans: Host defense vs. excessive inflammation. *Mucosal Immunol.* 2018;11:581–589.
- 49) Van Praet, Liesbet et al. “Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model.” *Annals of the rheumatic diseases* vol. 72,3 (2013): 414-7.
- 50) Parkes M, Cortes A, van Heel DA, Brown MA. Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. *Nat Rev Genet* 2013; 14: 661– 73.
- 51) 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.
- 52) Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;237:2613-4.
- 53) Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E. New Criteria for Inflammatory Back Pain in Patients with Chronic Back Pain: A Real Patient Exercise by Experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6): 784–88.
- 54) Siebert S, Fragoulis G, McInnes I. Spondyloarthritis: Pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. *Eular on-line course of Rheumatic Diseases. Module 6.* 2007-2017 EULAR.
- 55) Torre Alonso JC. De la clínica al tratamiento: Dactilitis: evaluación, implicaciones pronósticas y abordaje terapéutico. *Reumatol Clin* 2007;3 Supl E2:7-9. Vol 3.

- 56) Bacchiega AB, Balbi GG, Ochtrup ML, de Andrade FA, Levy RA, Baraliakos X. Ocular Involvement in Patients with Spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Mar 18. doi:10.1093/rheumatology/kex057. 146 43.
- 57) Bañares A, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA. Eye Involvement in the Spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998 Nov;24(4):771-84 44.].
- 58) Smith JR. HLA-B27 associated uveitis. *Ophtalmol Clin North AM*. 2002;15:297-307
- 59) Ryall NH, Hellivvell PS. A critical review of ankylosing spondylitis. *Critical Reviews in Physical Medicine and Rehabilitation*. 1998;10:256-301.
- 60) 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 Spondyloarthropathy. *J Pathol*. 2002 Mar;196(3):343–50.
- 61) Voulgari PV. Rheumatological Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(3):173–180.
- 62) Zlatkovic-Svenda M, Kerimovic-Morina D, Stojanovic RM: Psoriatic arthritis classification criteria: Moll and Wright, ESSG and CASPAR -- a comparative study. *Acta Reumatol Port*. 2013;38(3):172–8.
- 63) Kurd SK, Gelfand JM: The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(2):218–24.
- 64) Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. : Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251–265.e19. 10.1016/j.jaad.2018.06.027.
- 65) Reich K, Krüger K, Mössner R, et al. : Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1040–7.
- 66) Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. : Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):233–9.
- 67) Haroon M, Kirby B, FitzGerald O: High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):736–40.
- 68) Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis Study: Defining the Clinical and Radiographic Phenotype of Psoriatic Spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:701–7.
- 69) Kellgren JH, Jeffrey MR. Epidemiology of chronic rheumatism, *Atlas of Standard Radiographs in Arthritis*. Vol II. Oxford, Blackwell Scientific Publications. 1963, pp36-40

- 70) 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.
- 71) Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1483-91.
- 72) Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of Baseline Magnetic Resonance Imaging-Evident Sacroiliitis and HLA-B27 Status in Early Inflammatory Back Pain Predict Radiographically Evident Ankylosing Spondylitis at Eight Years. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58(11):3413-18. doi:10.1002/art.24024.
- 73) Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoart.* 1990;57:85-89. 71.
- 74) Dougados M, van der Linden A, Juhlin R, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218-27
- 75) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:777.
- 76) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society Classification Criteria for Peripheral Spondyloarthritis and for Spondyloarthritis in General. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):25-31.
- 77) Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J. The term 'non-radiographic axial spondyloarthritis' is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:791.
- 78) Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:1415.
- 79) Costantino F, Zeboulon N, Said-Nahal R, Breban M. Radiographic sacroiliitis develops predictably over time in a cohort of familial spondyloarthritis followed longitudinally. *Rheumatology (Oxford)* 2017.
- 80) Collantes-Estévez E. Espondilitis Anquilosante. *Manual SER de enfermedades reumáticas.* pp 261-269. Elsevier. 2014.
- 81) Mease P, Sieper J, Van den Bosch F, et al. Randomized controlled trial of adalimumab in patients with nonpsoriatic peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:914.
- 82) Molto A, Sieper J. Peripheral spondyloarthritis: Concept, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018; 32:357.

- 83) Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Case-control Study on Dactylitis, Enthesitis, and Anterior Uveitis in Spondyloarthritis Associated with Inflammatory Bowel Diseases: Role of Coexistent Psoriasis. *J Rheumatol* 2017; 44:1341.
- 84) D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:473.
- 85) Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:127.
- 86) Healy PJ, Helliwell PS. Dactylitis: pathogenesis and clinical considerations. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8:338.
- 87) 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 Dec;21(12):2286-91. 86.
- 88) Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Diseases*. 2009 Jan;68(1):18–24. doi:10.1136/ard.2008.094870.
- 89) 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 Sep;21(9):1694-8.
- 90) Garrido-Castro JL, Escudero A, Medina-Carnicer R, Galisteo AM, Gonzalez-Navas C, Carmona L, Collantes-Estevez E. Validation of a new objective index to measure spinal mobility: the University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index (UCOASMI). *Rheumatol Int*. 2014 Mar;34(3):401-6. doi: 10.1007/s00296-013-2917-7. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24356712.
- 91) Garrido-Castro JL, Medina-Carnicer R, Schiottis R, Galisteo AM, Collantes-Estevez E Gonzalez-Navas C. Assessment of Spinal Mobility in Ankylosing Spondylitis Using a Video-Based Motion Capture System. *Man Ther*. 2012 Oct;17(5):422–26. doi:10.1016/j.math.2012.03.011.
- 92) MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum*. 1998 Dec;41(12):2263-70.
- 93) Van der Heijde, D.; Braun, J.; Deodhar, A.; Baraliakos, X.; Landewé, R.; Richards, H.B.; Porter, B.; Readie, A. Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score as an Outcome Measure to Assess the Impact of Treatment on Structural Progression in Ankylosing Spondylitis. *Rheumatology* 2019, 58, 388–400.
- 94) K. MacKay, S. Brophy, C. Mack, M. Doran, A. Calin. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis radiology hip index. *J Rheumatol*, 27 (2000), pp. 2866-2872.

- 95) Calin A, Garret 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 Dec;21(12):2281-5.
- 96) Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jan;62(1):20-6.
- 97) Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, Bautista-Molano W, Burgos-Vargas R, Chiowchanwisawakit P, Duruoz T, El-Zorkany B, Essers I, Gaydukova I, Géher P, Gossec L, Grazio S, Gu J, Khan MA, Kim TJ, Maksymowych WP, Marzo-Ortega H, Navarro-Compán V, Olivieri I, Patrikos D, Pimentel-Santos FM, Schirmer M, van den Bosch F, Weber U, Zochling J, Braun J. Measuring impairments of functioning and health in patients with axial spondyloarthritis by using the ASAS Health Index and the Environmental Item Set: translation and cross-cultural adaptation into 15 languages. *RMD Open*. 2016 Oct 4;2(2):e000311. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000311.
- 98) Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy Interventions for Ankylosing Spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD002822. doi:10.1002/14651858.CD002822.pub3.
- 99) Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2008; 58:929.
- 100) Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewé RB, Buchbinder R, Falzon L, van der Heijde D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 17;(7):CD010952. doi: 10.1002/14651858.CD010952.pub2.
- 101) Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1756-65.
- 102) Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1241-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205322. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24718959
- 103) Ward, Michael M et al. “2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis.” *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* vol. 71,10 (2019): 1599-1613. doi:10.1002/art.41042

- 104) Hohenberger, Megan et al. "Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease." *The Journal of dermatological treatment* vol. 29,1 (2018): 13-18. doi:10.1080/09546634.2017.1329511
- 105) Deodhar, Atul, and David Yu. "Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis." *Seminars in arthritis and rheumatism* vol. 47,3 (2017): 343-350. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.04.005
- 106) López-Medina, Clementina, and Anna Moltó. "Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of axial spondyloarthritis." *Best practice & research. Clinical rheumatology* vol. 32,2 (2018): 241-253. doi:10.1016/j.berh.2018.10.006.
- 107) Moltó, Anna, and Maxime Dougados. "Comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis." *Best practice & research. Clinical rheumatology* vol. 32,3 (2018): 390-400. doi:10.1016/j.berh.2018.09.002.
- 108) Baillet, Athan et al. "Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 75,6 (2016): 965-73. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209233.
- 109) Kerekes G, Nurmohamed MT, González-Gay MA, Seres I, Paragh G, Kardos Z, et al. Rheumatoid Arthritis and Metabolic Syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Nov;10(11):691–96. doi:10.1038/nrrheum.2014.121.
- 110) Villa-Forte A, Mandell BF. Cardiovascular disorders and rheumatic disease. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Sep;64(9):809-17. doi:10.1016/j.recesp.2011.05.009
- 111) Häuser W, Ablin J, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primer* 2015;13:15022 10.1038/nrdp.2015.22.
- 112) Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19–28. 10.1002/art.1780380104.
- 113) Zhao SS, Duffield SJ, Goodson NJ, et al. The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019;33: 101423 10.1016/j.berh.2019.06.005.
- 114) Moltó, Anna et al. "Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 75,6 (2016): 1016-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208174
- 115) Johansson C, Black D, Johnell O, Odén A, Mellström D. Bone mineral density is a predictor of survival. *Calcif Tissue Int*. 1998 Sep;63(3):190-6. doi: 10.1007/s002239900513. PMID: 9701621.
- 116) NIH COnsensus Development Panel on Osteoporosis. Prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001; 285:785-95.

- 117) Sooragonda B, Cherian KE, Jebasingh FK, Dasgupta R, Asha HS, Kapoor N, et al. Longitudinal changes in bone mineral density and trabecular bone score following yearly zoledronic acid infusion in postmenopausal osteoporosis-a retrospective-prospective study from southern India. *Arch Osteoporos* 2019;14:79.
- 118) Cherian KE, Kapoor N, Devasia AJ, Mathews V, Srivastava A, Thomas N, et al. Do bone density, bone microarchitecture, and body composition differ in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant? A cross-sectional study from southern India. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26:540–5.
- 119) Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: A noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014;29:518–30.
- 120) Hans D, Šteňová E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. *Curr Osteoporos Rep.* 2017 Dec;15(6):521-531. doi: 10.1007/s11914-017-0410-z. PMID: 28988401.
- 121) Hanson, C A et al. "Vertebral osteoporosis in ankylosing spondylitis." *Clinical orthopaedics and related research* vol. 74 (1971): 59-64.
- 122) Briot, Karine, and Christian Roux. "Inflammation, bone loss and fracture risk in spondyloarthritis." *RMD open* vol. 1,1 e000052. 14 Jul. 2015, doi:10.1136/rmdopen-2015-000052
- 123) Ghozlani I., Ghazi M., Nouijai A., Mounach A., Rezqi A., Achemlal L., Bezza A., El Maghraoui A. Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis and Vertebral Fractures in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Bone.* 2009;44:772–776. doi: 10.1016/j.bone.2008.12.028.
- 124) Will R., Palmer R., Bhalla A.K., Ring F., Calin A. Osteoporosis in Early Ankylosing Spondylitis: A Primary Pathological Event? *Lancet.* 1989;2:1483–1485. doi: 10.1016/S0140-6736(89)92932-2.
- 125) Van Der Weijden M.A.C., Claushuis T.A.M., Nazari T., Lems W.F., Dijkmans B.A.C., Van Der Horst-Bruinsma I.E. High Prevalence of Low Bone Mineral Density in Patients within 10 Years of Onset of Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review. *Clin. Rheumatol.* 2012;31:1529–1535. doi: 10.1007/s10067-012-2018-0.
- 126) Briot, Karine et al. "Bone oedema on MRI is highly associated with low bone mineral density in patients with early inflammatory back pain: results from the DESIR cohort." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 72,12 (2013): 1914-9. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201845.
- 127) López-Medina, Clementina, and Anna Molto. "Comorbidity management in spondyloarthritis." *RMD open* vol. 6,2 (2020): e001135. doi:10.1136/rmdopen-2019-001135

- 128) Briot, Karine et al. "Bone loss in patients with early inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis: results from the prospective DESIR cohort." *Rheumatology* (Oxford, England) vol. 55,2 (2016): 335-42. doi:10.1093/rheumatology/kev332.
- 129) Stupphann D., Rauner M., Krenbek D., Patsch J., Pirker T., Muschitz C., Resch H., Pietschmann P. Intracellular and Surface RANKL are Differentially Regulated in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol. Int.* 2008;28:987–993. doi: 10.1007/s00296-008-0567-y.
- 130) Hauser B., Zhao S., Visconti M.R., Riches P.L., Fraser W.D., Piec I., Goodson N.J., Ralston S.H. Autoantibodies to Osteoprotegerin are Associated with Low Hip Bone Mineral Density and History of Fractures in Axial Spondyloarthritis: A Cross-Sectional Observational Study. *Calcif. Tissue Int.*
- 131) Glantsching H, Fisher JE, Wesolowski G, et al. M-CSF, TNF-alpha and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase. *Cell Death Differ* 2003;10:1165–77. 10.1038/sj.cdd.4401285
- 132) Kang, K.Y.; Goo, H.Y.; Park, S.H.; Hong, Y.S. Trabecular Bone Score as an Assessment Tool to Identify the Risk of Osteoporosis in Axial Spondyloarthritis: A Case-Control Study. *Rheumatology* 2018, 57, 462–469.
- 133) Schett, G. Structural Bone Changes in Spondyloarthritis: Mechanisms, Clinical Impact and Therapeutic Considerations. *Am. J. Med. Sci.* 2011, 341, 269–271.
- 134) Mandl, P.; Navarro-Compán, V.; Terslev, L.; Aegerter, P.; Van Der Heijde, D.; D’Agostino, M.A.; Baraliakos, X.; Pedersen, S.J.; Jurik, A.G.; Naredo, E.; et al. EULAR Recommendations for the Use of Imaging in the Diagnosis and Management of Spondyloarthritis in Clinical Practice. *Ann. Rheum. Dis.* 2015, 74, 1327. [CrossRef]
- 135) Roux C. Osteoporosis in Inflammatory Joint Diseases. *Osteoporos. Int.* 2011;22:421–433. doi: 10.1007/s00198-010-1319-x.
- 136) Maillefert J.F., Aho L.S., El Maghraoui A., Dougados M., Roux C. Changes in Bone Density in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Two-Year Follow-Up Study. *Osteoporos. Int.* 2001;12:605–609. doi: 10.1007/s001980170084.
- 137) Wang Y.F., Teng M.M.H., Chang C.Y., Wu H.T., Wang S.T. Imaging Manifestations of Spinal Fractures in Ankylosing Spondylitis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005;26:2067–2076.
- 138) Geusens P., Vosse D., Van Der Linden S. Osteoporosis and Vertebral Fractures in Ankylosing Spondylitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2007;19:335–339. doi: 10.1097/BOR.0b013e328133f5b3.
- 139) van der Weijden MA, van der Horst-bruinsma IE, van Denderen JC, et al. High frequency of vertebral fractures in early spondylarthropathies. *Osteopor Int* 2012;23:1683–90. 10.1007/s00198-011-1766-z [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- 140) Maas F, Spoorenberg A, BPG VDS, et al. Clinical risk factors for the presence and development of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:694–702. 10.1002/acr.22980 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 141) Ghozlani I, Ghazi M, Nouijai A, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone* 2009;44:772–6. 10.1016/j.bone.2008.12.028.
- 142) Vosse D., Landewe R., Van Der Heijde D., Van Der Linden S., Van Staa T.P., Geusens P. Ankylosing Spondylitis and the Risk of Fracture: Results from a Large Primary Care-Based Nested Case-Control Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68:1839–1842. doi: 10.1136/ard.2008.100503.
- 143) Weiss R.J., Wick M.C., Ackermann P.W., Montgomery S.M. Increased Fracture Risk in Patients with Rheumatic Disorders and Other Inflammatory Diseases—A Case-Control Study with 53,108 Patients with Fracture. *J. Rheumatol.* 2010;37:2247–2250. doi: 10.3899/jrheum.100363.
- 144) Sahuguet J, Fechtenbaum J, Molto A, et al. Low incidence of vertebral fractures in early spondyloarthritis: 5-year prospective data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2019;78:60–5. 10.1136/annrheumdis-2018-213922
- 145) Campagna R, Pessis E, Feydy A, et al. Fractures of the ankylosed spine: MDCT and MRI with emphasis on individual anatomic spinal structures. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:987–95. 10.2214/AJR.08.1616.
- 146) LES RHUMATISMES EN 100 questions. Available <http://www.rhumatismes.net/index.php?p=1> (accessed 20 Jan 2020)
- 147) Briot K, Geusens P, Em Bultink I, et al. Inflammatory diseases and bone fragility. *Osteoporos Int* 2017;28:3301–14. 10.1007/s00198-017-4189-7
- 148) Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. Evidence-based recommendations for the management of comorbidities in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: expert opinion of the Canadian dermatology-rheumatology comorbidity initiative. *J Rheumatol* 2015;42:1767–80. 10.3899/jrheum.141112
- 149) Malochet-Guinamand, S.; Pereira, B.; Tatar, Z.; Tournadre, A.; Moltó, A.; Dougados, M.; Soubrier, M. Prevalence and Risk Factors of Low Bone Mineral Density in Spondyloarthritis and Prevalence of Vertebral Fractures. *BMC Musculoskel. Dis.* 2017, 18, 357
- 150) Klingberg, E.; Lorentzon, M.; Mellström, D.; Geijer, M.; Göthlin, J.; Hilme, E.; Hedberg, M.; Carlsten, H.; Forsblad-d’Elia, H. Osteoporosis in Ankylosing Spondylitis-Prevalence, Risk Factors and Methods of Assessment. *Arthritis Res. Ther.* 2012, 14, R108.

- 151) Singh, H.J.; Nimarpreet, K.; Ashima, S.D.; Kumar, A.; Prakash, S. Study of Bone Mineral Density in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013, 7, 2832–2835.
- 152) Karberg, K.; Zochling, J.; Sieper, J.; Felsenberg, D.; Braun, J. Bone Loss is Detected More Frequently in Patients with Ankylosing Spondylitis with Syndesmophytes. *J. Rheumatol.* 2005, 32, 1290–1298.
- 153) De Laet, C.; Kanis, J.A.; Oden, A.; Johanson, H.; Johnell, O.; Delmas, P.; Eisman, J.A.; Kroger, H.; Fujiwara, S.; Garnero, P. Body Mass Index as a Predictor of Fracture Risk: A Meta-Analysis. *Osteoporos. Int.* 2005, 16, 1330–1338.
- 154) Bing-Yan, X.; Huang, W.; Zhou, G.Q.; Hu, N.; Chen, H.; Chen, C. Body Mass Index and the Risk of Low Bone Mass-Related Fractures in Women Compared with Men: A PRISMA-Compliant Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine* 2017, 96, e5290.
- 155) Arends, S.; Spoorenberg, A.; Brouwer, E.; van der Veer, E. Clinical Studies on Bone-Related Outcome and the Effect of TNF- $\alpha$  Blocking Therapy in Ankylosing Spondylitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014, 26, 259–268.
- 156) Randelli, F.; Pierannuzii, L.; Banci, L.; Ragone, V.; Aliprandi, A.; Buly, R. Heterotopic Ossifications after Arthroscopic Management of Femoroacetabular Impingement: The Role of NSAID Prophylaxis. *J. Orthop. Traumatol.* 2010, 1, 245–250.
- 157) Briot, K.; Gossec, L.; Kolta, S.; Dougados, M.; Roux, C. Prospective Assessment of Body Weight, Body Composition, and Bone Density Changes in Patients with Spondyloarthritis Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Treatment. *J. Rheumatol.* 2008, 35, 855–861.
- 158) Harron, N.N.; Sriganthan, J.; Al Ghanim, N.; Inman, R.D.; Cheung, A.M. Effect of TNF-Alpha Inhibitor Treatment on Bone Mineral Density in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin. Arthr. Rheum.* 2014, 44, 155–161.
- 159) Prieto-Alhambra, D.; Munoz-Ortego, J.; De Vries, F.; Vosse, D.; Arden, N.K.; Bowness, P.; Cooper, C.; Diez-Perez, A.; Vestergaard, P. Ankylosing Spondylitis Confers Substantially Increased Risk of Clinical Spine Fractures: A Nationwide Case-Control Study. *Osteoporos. Int.* 2015, 26, 85–91.
- 160) Gratacós, J.; Collado, A.; Pons, F.; Osaba, M.; Sanmarti, R.; Roque, M.; Larrosa, M.; Muñoz-Gómez, J. Significant Loss of Bone Mass in Patients with Early, Active Ankylosing Spondylitis: A Follow-Up Study. *Arthr. Rheum.* 1999, 42, 2319–2324.
- 161) Toussirot, E.; Michel, F.; Wendling, D. Bone Density, Ultrasound Measurements and Body Composition in Early Ankylosing Spondylitis. *Rheumatology* 2001, 40, 882–888.
- 162) Grazio, S.; Kusić, Z.; Cvijetić, S.; Grubišić, F.; Balenović, A.; Nemčić, T.; Matijević-Mikelić, V.; Punda, M.; Sieper, J. Relationship of Bone Mineral Density with

Disease Activity and Functional Ability in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Cross-Sectional Study. *Rheumatol. Int.* 2012, 32, 2801–2808.

# ABREVIATURAS

## VIII. ABREVIATURAS

ACV: Accidente Cerebrovascular

AINEs: Antinflamatorios No Esteroides

ANTXR2: Anthrax Toxin Receptor

APso: Artritis Psoriásica

AR: Artritis Reumatoide

ARe: Artritis Reactiva

ASAS: Assessment of Spondylitis International Society

ASAS-HI: ASAS Health Index

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire

AxSpA: Axial SpA

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index

bDMARDs: Biological Disease-Modifying Drugs

bFAME: Fármacos Biológicos Modificadores de la Enfermedad

BMD: Bone Mineral Density

BMP: Proteínas Morfogenéticas del Hueso

$\beta$ 2m: Beta-2-microglobulina

CASTRO: Córdoba Axial Spondyloarthritis Task Force, Registry and Outcomes

CASTRO: Grupo de Trabajo, Registro y Resultados de Espondiloartritis Axial de Córdoba

CTL: Linfocitos T Citotóxicos

CU: Colitis Ulcerosa

DE: Desviación Estándar

DLI: Dolor Lumbar Inflamatorio

DMO: Densidad Mineral Ósea

DXA: Dual energy X-ray Absorptiometry

EA: Espondilitis Anquilosante

EC: Enfermedad de Crohn

ECV: Enfermedades Cardiovasculares

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

ERAP1: Aminopeptidasa 1 de Retículo Endoplasmático

ESSG: Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías

EspA: Espondiloartritis

EspA axial-Nr: EspA Axial No Radiográfica

EULAR: European League Against Rheumatism

EVA: Escalas Visuales Análogas

FM: Fibromialgia

FV: Fracturas Vertebrales

GWAS: Estudios de asociación amplia del genoma

h $\beta$ 2m:  $\beta$ 2 microglobulina humana

IL-23R: Receptor de la interleukina 23

IL-1R2: Receptor de la interleukina 1, tipo 2

IM: Infarto Agudo de Miocardio

IMC: Índice de Masa Corporal

MHC: Complejo Principal de Histocompatibilidad

Msass: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score

NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

OMS: Organización Mundial de la Salud

OTP: Osteoporosis

PCR: Proteína C Reactiva

PRRs: Patrones de reconocimiento de receptores

PSpA: Peripheral SpA

QCT: Quantitative Computed Tomography

R-EspA axial: EspA axial radiográfica

RANKL : Receptor Activador del Factor Nuclear  $\kappa\beta$

RE: Retículo Endoplásmico

RM: Resonancia Magnética

SNPs: Técnicas de genotipado de polimorfismos de base única

SpA: Spondyloarthritis

TBS: Puntuación de Hueso Trabecular

TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$

UCOASMI: University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index

UPR: Respuesta Proteica Desplegada

VSG: velocidad Sedimentación Globular

WNT: Wingless-Type Like

-

# ANEXOS

## IX. ANEXOS

### **BASDAI (Bath Ankylosing Activity Activity Index)**

#### **BASDAI**

Por favor, marque con una X el recuadro que representa su respuesta ( ejemplo  10 )  
Todas las preguntas se refieren a **la última semana**.

1. ¿Cómo describiría el grado global de fatiga / cansancio que ha experimentado?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ausente muy intensa

2. ¿Cómo describiría el grado global de dolor en **cuello, espalda o caderas** debido a su enfermedad?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ausente muy intenso

3. ¿Cómo describiría el grado global de dolor-hinchazón en **otras articulaciones fuera de** cuello, espalda o caderas?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ausente muy intenso

4. ¿Cómo describiría el grado global de malestar que ha tenido en zonas dolorosas al tacto o a la presión?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ausente muy intenso

5. ¿Cómo describiría el grado global de rigidez matutina que ha tenido al despertar?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ausente muy intensa

6. ¿Cuánto tiempo dura su rigidez matutina tras despertarse?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

0 horas 1 hora 2 horas o más

## **BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)**

### **BASFI**

Por favor marque con una X el recuadro que representa su respuesta (ejemplo  10 )  
Todas las preguntas se refieren a la **última semana**.

1. ¿Puede ponerse los calcetines (o medias) sin la ayuda de otros medios externos?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
fácilmente imposible

2. ¿Puede agacharse a recoger un bolígrafo del suelo sin la ayuda de otros medios?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
fácilmente imposible

3. ¿Puede alcanzar un objeto elevado sin la ayuda de alguien o de otros medios?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
fácilmente imposible

4. ¿Puede usted levantarse de una silla sin utilizar las manos o alguna otra ayuda?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
fácilmente imposible

5. ¿Puede usted darse la vuelta en la cama sin ayuda?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
fácilmente imposible

6. ¿Puede permanecer de pie durante 10 minutos sin sentir molestias?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
fácilmente imposible

7. ¿Puede subir 12-15 escalones poniendo sólo un pie en cada uno de ellos sin utilizar el pasamanos o algún otro tipo de apoyo?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
fácilmente imposible

8. ¿Puede usted mirar por encima de su hombro sin tener que volverse?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
fácilmente imposible

9. ¿Puede realizar actividades que requieran esfuerzo: ejercicio, deporte, jardinería?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
fácilmente imposible

10. ¿Puede realizar actividades durante todo el día, en el hogar o en el trabajo?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
fácilmente imposible

## ASAS-HI: ASAS Health Index



## ASAS Health Index

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Por favor, seleccione la casilla que considere más oportuna **en este momento** teniendo en cuenta su enfermedad reumática (el término "enfermedad reumática" se refiere a todas las formas de espondiloartritis, incluida la espondilitis anquilosante).

1. El dolor, a veces, trastorna mis actividades normales.
  - Estoy de acuerdo
  - No estoy de acuerdo
2. Me resulta difícil estar de pie mucho tiempo.
  - Estoy de acuerdo
  - No estoy de acuerdo
3. Tengo problemas para correr.
  - Estoy de acuerdo
  - No estoy de acuerdo
4. Tengo problemas para usar el váter.
  - Estoy de acuerdo
  - No estoy de acuerdo
5. A menudo estoy agotado.
  - Estoy de acuerdo
  - No estoy de acuerdo
6. Estoy menos motivado para realizar actividades que requieran esfuerzo físico.
  - Estoy de acuerdo
  - No estoy de acuerdo
7. He perdido el interés por el sexo.
  - Estoy de acuerdo
  - No estoy de acuerdo
  - No procede, no quiero responder
8. Tengo dificultad para manejar los pedales en mi coche.
  - Estoy de acuerdo
  - No estoy de acuerdo
  - No procede



## ASAS Health Index

9. Me resulta difícil establecer comunicación con la gente.
  - Estoy de acuerdo
  - No estoy de acuerdo
10. Soy incapaz de caminar fuera de casa por un terreno llano.
  - Estoy de acuerdo
  - No estoy de acuerdo
11. Me resulta difícil concentrarme.
  - Estoy de acuerdo
  - No estoy de acuerdo
12. Estoy limitado para viajar debido a mi movilidad.
  - Estoy de acuerdo
  - No estoy de acuerdo
13. A menudo me siento frustrado.
  - Estoy de acuerdo
  - No estoy de acuerdo
14. Me resulta difícil lavarme el pelo.
  - Estoy de acuerdo
  - No estoy de acuerdo
15. He tenido cambios económicos debido a mi enfermedad reumática.
  - Estoy de acuerdo
  - No estoy de acuerdo
16. Duermo mal por la noche.
  - Estoy de acuerdo
  - No estoy de acuerdo
17. No puedo superar mis dificultades.
  - Estoy de acuerdo
  - No estoy de acuerdo

**Gracias por responder este cuestionario.**

PUBLICACIONES

DERIVADAS

DEL DESARROLLO

DE LA TESIS

## X. PUBLICACIONES DERIVADAS DEL DESARROLLO DE LA TESIS

La presente tesis doctoral ha derivado en la publicación de un artículo científico en una revista internacional:

Título: Prevalence and Associated Factors of Low Bone Mineral Density in the Femoral Neck and Total Hip in Axial Spondyloarthritis: Data from the CASTRO Cohort

Autores: **Laura Bautista-Aguilar**; Clementina López-Medina; Lourdes Ladehesa-Pineda; María del Carmen Ábalos-Aguilera; Desirée Ruiz-Vilchez; Juan Luis Garrido-Castro; Ignacio Gómez-García; María Ángeles Puche-Larrubia; Asunción Salmoral-Chamizo; Eduardo Collantes-Estévez; Alejandro Escudero-Contreras; Pilar Font-Ugalde.

Revista: J Clin Med. 2021 Jun 17;10(12):2664. doi: 10.3390/jcm10122664.

PMID: 34204210 PMCID: PMC8235737 DOI: 10.3390/jcm10122664

F.I. JCR 2020: 4,242 (Q1)



## Prevalence and Associated Factors of Low Bone Mineral Density in the Femoral Neck and Total Hip in Axial Spondyloarthritis: Data from the CASTRO Cohort

Laura Bautista-Aguilar; Clementina López-Medina; Lourdes Ladehesa-Pineda; María del Carmen Ábalos-Aguilera; Desirée Ruiz-Vilchez; Juan Luis Garrido-Castro; Ignacio Gómez-García; María Ángeles Puche-Larrubia; Asunción Salmoral-Chamizo; Eduardo Collantes-Estévez; Alejandro Escudero-Contreras; Pilar Font-Ugalde

Article

# Prevalence and Associated Factors of Low Bone Mineral Density in the Femoral Neck and Total Hip in Axial Spondyloarthritis: Data from the CASTRO Cohort

Laura Bautista-Aguilar <sup>1,2,3</sup>, Clementina López-Medina <sup>1,2,3,\*</sup>, Lourdes Ladehesa-Pineda <sup>1,2,3</sup>,  
María del Carmen Ábalos-Aguilera <sup>1,2,3</sup>, Desirée Ruiz-Vilchez <sup>1,2,3</sup>, Juan Luis Garrido-Castro <sup>3</sup>,  
Ignacio Gómez-García <sup>1,2,3</sup>, María Ángeles Puche-Larrubia <sup>1,2,3</sup>, Asunción Salmoral-Chamizo <sup>1,2</sup>,  
Eduardo Collantes-Estévez <sup>1,2,3</sup>, Alejandro Escudero-Contreras <sup>1,2,3,†</sup> and Pilar Font-Ugalde <sup>1,2,3,†</sup>



**Citation:** Bautista-Aguilar, L.; López-Medina, C.; Ladehesa-Pineda, L.; Ábalos-Aguilera, M.d.C.; Ruiz-Vilchez, D.; Garrido-Castro, J.L.; Gómez-García, I.; Puche-Larrubia, M.Á.; Salmoral-Chamizo, A.; Collantes-Estévez, E.; et al. Prevalence and Associated Factors of Low Bone Mineral Density in the Femoral Neck and Total Hip in Axial Spondyloarthritis: Data from the CASTRO Cohort. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2664. <https://doi.org/10.3390/jcm10122664>

Academic Editor: Vincent Goeb

Received: 14 May 2021

Accepted: 14 June 2021

Published: 17 June 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

<sup>1</sup> Rheumatology Department, Reina Sofia University Hospital, 14004 Cordoba, Spain; laurbautistaag@gmail.com (L.B.-A.); lourdesladehesapineda@gmail.com (L.L.-P.); mc.abalos@outlook.com (M.d.C.Á.-A.); desiree.ruiz@imibic.org (D.R.-V.); ignaciogomgar@gmail.com (I.G.-G.); manglepuche@gmail.com (M.Á.P.-L.); asuncionsalmoral61@gmail.com (A.S.-C.); educollantes@yahoo.es (E.C.-E.); alexcudero2@gmail.com (A.E.-C.); fougpp@hotmail.com (P.F.-U.)  
<sup>2</sup> GC05 Group, Maimonides Institute of Biomedical Research of Cordoba, 14004 Cordoba, Spain  
<sup>3</sup> Medical and Surgical Sciences Department, University of Cordoba, 14004 Cordoba, Spain; cc0juanl@uco.es  
\* Correspondence: clementinalopezmedina@gmail.com  
† These authors contributed equally.

**Abstract:** Studies on osteoporosis in axial spondyloarthritis (axSpA) have focused on the lumbar segment, and few studies have assessed bone mineral density (BMD) in the hip and femoral neck in these patients. The aim of this study was to evaluate the prevalence of low BMD and osteopenia in the total hip or femoral neck and the factors associated with these conditions in axSpA patients. This was a single-centre, observational, cross-sectional study among consecutive patients with axSpA according to the ASAS criteria from the CASTRO registry. All patients underwent total hip and femoral neck DXA BMD measurements. Low BMD was defined as a Z-score less than  $-1$ , and osteopenia was defined as a T-score less than  $-1$ . Multivariate logistic and generalised linear regressions were used to evaluate factors independently associated with low BMD and osteopenia in the hip or femoral neck and those associated with variability in BMD, respectively. A total of 117 patients were included, among which 30.8% were female and the mean age was 45 years. A total of 36.0% of patients had low BMD (28.1% in the total hip and 27.4% in the femoral neck), and 56.0% of patients had osteopenia (44.7% in the total hip and 53.8% in the femoral neck). A multivariate logistic regression showed that age, radiographic sacroiliitis and ASAS-HI were independently associated with low BMD in the total hip or femoral neck. Factors that were independently associated with osteopenia were Body Mass Index, disease duration, radiographic sacroiliitis and ASAS-HI. In conclusion, 36% of the patients with axSpA had low BMD in the total hip or femoral neck. A younger age and radiographic sacroiliitis were the most important factors associated with decreased BMD.

**Keywords:** axial spondyloarthritis; bone mineral density; osteopenia

## 1. Introduction

Spondyloarthritis (SpA) is a heterogeneous group of rheumatic diseases that involve the axial skeleton and peripheral joints [1]. Patients with predominantly axial symptoms are generally classified as having axial SpA (axSpA), and those with predominantly peripheral symptoms are typically diagnosed with peripheral SpA (pSpA) [2]. Axial SpA is characterised by inflammatory back pain, vertebral fusion in some cases and restricted spinal mobility. During the clinical course of the disease, patients with axSpA may also suffer from other clinical disorders, known as comorbidities. Osteoporosis is the most frequent comorbidity in these patients, with a global prevalence of 13.4% [3].

Bone remodelling is altered in axSpA patients, as inflammation causes osteoproliferation in cortical areas of the vertebrae and the loss of trabecular bone in vertebral bodies. As a consequence, low bone mass and biomechanical alteration of the spine produce an increased risk of vertebral fractures [4,5]. SpA has been associated with bone loss not only in the spine but also in the hip [6]. Factors associated with a decrease in bone mineral density (BMD) in these patients are systemic inflammation, which is evaluated by C-reactive protein (CRP) levels or the erythrocyte sedimentation rate [4], and local inflammation, which is diagnosed by bone marrow oedema on magnetic resonance imaging (MRI) of the spine [5]. In addition, impaired back mobility and spinal ankylosis have been associated with low BMD [7].

Most studies evaluating BMD in SpA have focused on the lumbar spine. However, lumbar BMD in axSpA patients can be overestimated due to the presence of syndesmophytes or other structural lesions, such as ankylosis of the posterior ligament and periosteal bone formation [8]. In addition, inflammation in these patients has a direct effect on the trabecular bone of the vertebrae but not on the cortical bone. Consequently, lumbar dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) has several limitations in the evaluation of BMD [9]. For this reason, the European League Against Rheumatism (EULAR) taskforce provided recommendations on the evaluation of BMD in SpA patients. According to these guidelines, in patients with syndesmophytes in the lumbar spine on conventional radiography, BMD should be assessed using hip DXA supplemented with either DXA of the lateral projection of the spine or quantitative computed tomography (QCT) of the spine [10]. However, despite these recommendations, the majority of studies evaluating osteoporosis in axSpA patients have focused on the lumbar segment, and very few published studies have evaluated BMD in the hip and femoral neck in these patients.

Therefore, we conducted this study with the aim of assessing the prevalence of low BMD (i.e., Z-score less than  $-1$ ) and osteopenia (i.e., T-score less than  $-1$ ) and the factors associated with these conditions (in both the femoral neck and total hip) in axSpA patients.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Population

This was a single-centre, observational, cross-sectional study of 117 consecutive patients with axSpA according to the Assessment of Spondylitis International Society (ASAS) criteria from the Córdoba Axial Spondyloarthritis Task Force, Registry and Outcomes (CASTRO). The CASTRO registry includes 182 axSpA patients; however, 65 patients were excluded from this specific analysis for several reasons. Excluded patients were those who were (a) missing data for DXA of the total hip and femoral neck ( $n = 55$ ); (b) receiving treatment with drugs that could interfere with bone metabolism (bisphosphonates, strontium ranelate, selective oestrogenic receptor modulators, calcitonin, hormone therapy, denosumab or teriparatide) ( $n = 4$ ); (c) suffering from metabolic bone diseases (hyperthyroidism, hypercortisolism, hyperparathyroidism, malabsorption syndrome, Paget's disease or malignant tumours) ( $n = 1$ ); (d) receiving treatment that could cause osteoporosis (corticosteroids, acenocoumarol, heparin or anticonvulsants) ( $n = 2$ ); and (e) on biological disease-modifying drugs (bDMARDs) ( $n = 3$ ). This study was approved by the Ethics Committee at the Reina Sofia University Hospital (protocol code PI-0139-2017), and all the patients signed informed consent forms for inclusion.

### 2.2. Data Collection

Data were collected during medical visits to the Rheumatology Unit of the Reina Sofia University Hospital in Cordoba, Spain. The following data were collected:

- Demographic data: Age, sex, Body Mass Index (BMI) and smoking status were obtained.
- Clinical data: Disease duration, diagnostic delay, and previous history of arthritis, enthesitis, dactylitis, uveitis, psoriasis, inflammatory bowel disease (IBD) and uveitis were identified. Radiographs of the cervical spine, lumbar spine and sacroiliac joints

were obtained at the time of the BMD assessment. Lateral views of the cervical and lumbar spine were scored according to the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS index) [11]. Sacroiliitis was scored according to the modified New York criteria [12]. Sacroiliitis and mSASSS were scored by two trained rheumatologists who were blinded to patient characteristics. The intraclass correlation coefficient score for agreement between the readers was 0.99 for the total mSASSS, and the mean value of the two readers was used. The kappa score for agreement between the two readers for the modified New York criteria was 0.76. In cases of disagreement, the evaluation from the senior reader was used.

- Blood test: HLA-B27 antigen and CRP levels were reported.
- Treatments: Data on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroid intake and vitamin D supplementation were collected.
- Disease activity and function: The self-administered questionnaires from the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [13], Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) [14] and ASAS-endorsed Disease Activity Score (ASDAS) [15] were used. In addition, CRP levels (mg/L) were recorded retrospectively once, twice or three times during the 5 years prior to the study and at the time of the study to evaluate the persistence of inflammation. A patient was considered to have persistent inflammation if they had increased CRP levels (>10 mg/L) in at least 50% of the measurements in the previous 5 years.
- Bone mineral density (BMD): All participants underwent DXA BMD measurement of the total hip and femoral neck using a dual X-ray absorptiometry (DXA) LUNAR DPX 8548 BX-1 L densitometer (coefficient of variation < 1%). All measurements were made by the same operator. World Health Organization (WHO) criteria were used for the diagnosis of osteopenia (i.e., T-score less than -1), osteoporosis (i.e., T-score less than -2.5), low BMD (Z-score less than -1) and very low BMD (Z-score less than -2) [16].
- Spinal mobility was studied using both the total University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index (UCOASMI) and the individual items of the UCOASMI, which is a composite index based on an automated system that generates a cervical and vertebral mobility score from serial kinematic measurements [17–19]. Among other measures, it evaluates lumbar anterior flexion, lateral flexion and rotation in grades. The total UCOASMI score ranges from 0 to 10 (from better to worse mobility). The motion video-capture system consists of 11 reflective markers placed in anatomical points, four cameras and specific software (UCOTrack). Markers are attached in less than 2 min. The patient must then perform specific movements, such as flexion, extension and rotation. The software interprets the images and generates summary measures that are included in the index: cervical frontal flexion, cervical rotation, frontal spinal flexion, shoulder–hip lateral angle and trunk rotation.

### 2.3. Statistical Analysis

A descriptive analysis of the variables was conducted. Absolute and relative frequencies were calculated for the qualitative variables, and the mean and standard deviation (SD) were determined for continuous values.

Univariate and multivariate logistic regression models using a backward stepwise procedure were conducted to evaluate sociodemographic, clinical and disease activity factors associated with low BMD (i.e., Z-score less than -1) in the total hip or femoral neck. Variables with a *p*-value < 0.20 in the univariate analysis were subjected to a multivariate analysis, and the degree of association was expressed as the odds ratio (OR) and 95% confidence interval. Interaction and confounding factors were tested. The same analysis was conducted to evaluate factors associated with osteopenia (i.e., T-score less than -1) in the total hip or femoral neck.

Finally, to determine the factors independently associated with BMD, two separate univariate and multivariate generalised linear models (one for the femoral neck and a

second one for the total hip) were conducted. Multicollinearity, homogeneity of variance and normality of residuals were tested.

All comparisons were bilateral, and  $p < 0.05$  was considered a significant result. Data were analysed using R Studio 1.3.1073 © ([www.rstudio.com](http://www.rstudio.com), accessed on 14 April 2021).

### 3. Results

Among the 117 patients included, 30.8% were female, and the mean age was 45 years old. A total of 36.0% of patients had low BMD (28.1% in the total hip and 27.4% in the femoral neck). In addition, a total of 56.0% of patients had osteopenia (44.7% in the total hip and 53.8% in the femoral neck). The demographic and clinical characteristics of the patients are summarised in Table 1.

Table 1. Descriptive data of the included population.

	Total n = 117
Sex (female)	36 (30.8%)
Age, mean (SD)	45.4 (12.1)
BMI, mean (SD)	26.6 (4.1)
Caucasian ethnicity	117 (100%)
Current smoking	45 (38.5%)
Disease duration, mean (SD)	19.2 (13.9)
Diagnosis delay, mean (SD)	5.2 (6.3)
Radiographic sacroiliitis	94/116 (81.0%)
HLA-B27 positive	91/115 (79.1%)
Arthritis (ever)	25 (21.4%)
Enthesitis (ever)	15/113 (13.3%)
Dactylitis (ever)	8 (6.8%)
Psoriasis	14 (12.0%)
Uveitis (ever)	24 (20.5%)
IBD	4/112 (3.6%)
CRP, mean (SD)	6.5 (10.8)
ASDAS-CRP, mean (SD)	2.4 (0.9)
Persistent CRP	43 (36.8%)
NSAIDs (ever)	106/115 (92.2%)
Vitamin D supplementation (ever)	6 (5.1%)
UCOASMI, mean (SD)	4.2 (1.7)
Lumbar flexion, mean (SD)	58.7 (22.0)
Total mSASSS, mean (SD)	13.9 (16.3)
ASAS-HI, mean (SD)	4.8 (4.0)
BASDAI, mean (SD)	3.6 (2.1)
BASFI, mean (SD)	3.1 (2.6)
Total hip BMD ( $g/cm^2$ )	0.98 (0.18)
Femoral neck BMD ( $g/cm^2$ )	0.92 (0.15)
Lumbar BMD ( $g/cm^2$ )	1.11 (0.19)
Total hip BMD T-score less than -1 (osteopenia)	51/114 (44.7%)
Total hip BMD T-score less than -2.5 (osteoporosis)	2/114 (1.8%)
Total hip BMD Z-score less than -1 (low BMD)	32/114 (28.1%)
Total hip BMD Z-score less than -2 (very low BMD)	6/114 (5.3%)
Femoral neck BMD T-score less than -1 (osteopenia)	63 (53.8%)
Femoral neck BMD T-score less than -2.5 (osteoporosis)	4 (3.4%)
Femoral neck BMD Z-score less than -1 (low BMD)	32 (27.4%)
Femoral neck BMD Z-score less than -2 (very low BMD)	4 (3.4%)
Total hip or femoral neck T-score less than -1 (osteopenia)	65/116 (56.0%)
Total hip or femoral neck Z-score less than -1 (low BMD)	41/114 (36.0%)
Lumbar BMD T-score less than -1 (osteopenia)	57 (48.7%)
Lumbar BMD T-score less than -2.5 (osteoporosis)	11 (9.4%)
Lumbar BMD Z-score less than -1 (low BMD)	55 (47.0%)
Lumbar BMD Z-score less than -2 (very low BMD)	18 (15.4%)
Current vitamin D level (ng/mL), mean (SD)	17.1 (9.8)

ASAS-HI: ASAS Health Index; ASDAS: ASAS-endorsed Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BMD: bone mineral density; BMI: Body Mass Index; CRP: C-reactive protein; IBD: inflammatory bowel disease; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; SD: standard deviation; UCOASMI: University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

### 3.1. Factors Associated with Low BMD in the Total Hip or Femoral Neck

Univariate logistic regression (Table 2) showed no significant association between low BMD in the total hip or femoral neck and the other covariates. However, the multivariate logistic regression (Figure 1A) showed that age (OR 0.96, 95% CI 0.93–0.99), radiographic sacroiliitis (OR 4.26, 95% CI 1.33–16.34) and higher ASAS-HI scores (OR 1.14, 95% CI 1.02–1.28) were independently associated with low BMD of the total hip or femoral neck.

Table 2. Univariate logistic regression to evaluate the factors associated with low BMD in the total hip or femoral neck.

	Low BMD in the Total Hip or Femoral Neck		OR (95% CI)	p-Value
	Yes = 41 n (%)	No = 73 n (%)		
Age, mean (SD)	43.0 (12.2)	46.2 (11.9)	0.98 (0.94–1.01)	0.168
Sex (female)	12 (29.3%)	22 (30.1%)	0.96 (0.41–2.20)	0.923
BMI, mean (SD)	26.2 (4.7)	26.9 (3.9)	0.96 (0.87–1.06)	0.423
Current smoking	20 (48.8%)	23 (31.5%)	2.07 (0.94–4.58)	0.070
Disease duration, mean (SD)	18.9 (13.7)	19.3 (14.2)	0.99 (0.97–1.03)	0.882
HLA-B27	28/39 (71.8%)	61 (83.6%)	0.50 (0.20–1.28)	0.146
Radiographic sacroiliitis	36 (87.8%)	55/72 (76.4%)	2.23 (0.80–7.25)	0.147
Psoriasis	5 (12.2%)	9 (12.3%)	0.99 (0.29–3.09)	0.983
IBD	3/38 (7.9%)	1/71 (1.4%)	6.00 (0.74–123.72)	0.127
ASDAS-CRP, mean (SD)	2.5 (1.0)	2.3 (0.9)	1.23 (0.82–1.85)	0.318
Persistent CRP	16 (39.0%)	25 (34.2%)	1.23 (0.55–2.71)	0.610
Total mSASSS, mean (SD)	13.2 (16.3)	14.1 (16.6)	0.99 (0.97–1.02)	0.780
UCOASMI, mean (SD)	4.1 (1.5)	4.2 (1.8)	0.95 (0.74–1.21)	0.695
Lumbar flexion, mean (SD)	57.5 (21.8)	59.6 (22.7)	0.99 (0.98–1.01)	0.656
NSAIDs (ever)	36/40 (90.0%)	67/72 (93.1%)	0.67 (0.17–2.86)	0.571
ASAS-HI, mean (SD)	5.4 (4.2)	4.2 (3.8)	1.07 (0.97–1.19)	0.160
BASDAI, mean (SD)	3.8 (2.4)	3.4 (2.0)	1.09 (0.91–1.30)	0.352
BASFI, mean (SD)	3.6 (2.6)	2.7 (2.5)	1.13 (0.98–1.32)	0.105

ASAS-HI: ASAS Health Index; ASDAS: ASAS-endorsed Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BMD: bone mineral density; BMI: Body Mass Index; CRP: C-reactive protein; IBD: inflammatory bowel disease; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; SD: standard deviation; UCOASMI: University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

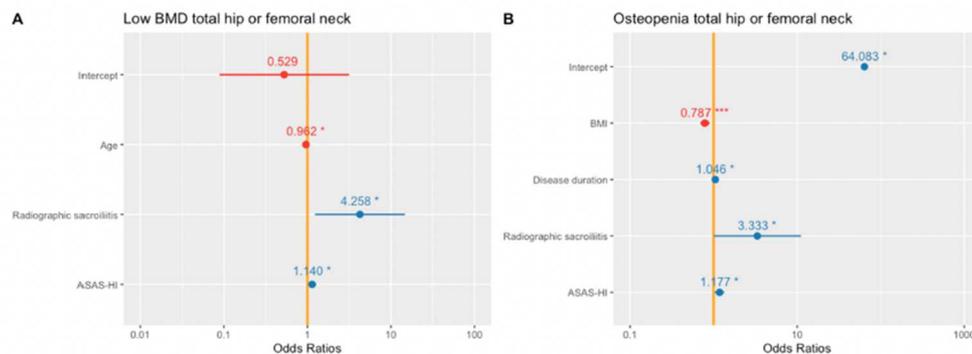


Figure 1. Multivariate logistic regression to evaluate the factors associated with low BMD (A) and osteopenia (B) in the total hip or femoral neck. ASAS-HI: ASAS Health Index; BMI: Body Mass Index. \*, p-value < 0.05; \*\*\*, p-value < 0.001.

### 3.2. Factors Associated with Osteopenia in the Total Hip or Femoral Neck

The univariate logistic regression (Table 3) showed a significant association between osteopenia in the total hip or femoral neck and age (OR 1.03, 95% CI 1.01–1.07), BMI (OR 0.86, 95% CI 0.77–0.94), disease duration (OR 1.04, 95% CI 1.01–1.07), ASAS-HI (OR 1.10, 95% CI 1.00–1.23) and BASFI (OR 1.19, 95% CI 1.03–1.40). In addition, the multivariate logistic regression (Figure 1B) showed that BMI (OR 0.79, 95% CI 0.69–0.89), disease duration (OR 1.05, 95% CI 1.01–1.09), radiographic sacroiliitis (OR 3.33, 95% CI 1.03–11.81) and higher ASAS-HI scores (OR 1.18, 95% CI 1.04–1.35) were independently associated with osteopenia in the total hip or femoral neck.

Table 3. Univariate logistic regression to evaluate the factors associated with osteopenia in the total hip or femoral neck.

	Osteopenia in the Total Hip or Femoral Neck			
	Yes = 65 n (%)	No = 51 n (%)	OR (95% CI)	p-Value
Age, mean (SD)	47.6 (12.8)	42.5 (10.5)	1.03 (1.01–1.07)	0.026
Sex (female)	20 (30.7%)	15 (29.4%)	1.07 (0.48–2.4)	0.874
BMI, mean (SD)	25.6 (3.8)	28.0 (4.3)	0.86 (0.77–0.94)	0.003
Current smoking	26 (40.0%)	18 (35.3%)	1.22 (0.57–2.63)	0.604
Disease duration, mean (SD)	22.1 (15.2)	15.4 (11.0)	1.04 (1.01–1.07)	0.013
HLA-B27	48/63 (76.2%)	42 (82.4%)	0.69 (0.26–1.70)	0.424
Radiographic sacroiliitis	56 (86.2%)	37/50 (74.0%)	2.19 (0.86–5.80)	0.105
Psoriasis	7 (10.8%)	7 (13.7%)	0.76 (0.24–2.37)	0.628
IBD	3/61 (4.9%)	1/50 (2.0%)	2.53 (0.31–52.13)	0.427
ASDAS-CRP, mean (SD)	2.5 (1.0)	2.3 (0.9)	1.21 (0.82–1.81)	0.346
Persistent CRP	24 (36.9%)	19 (37.3%)	0.99 (0.46–2.11)	0.971
Total mSASSS, mean (SD)	14.8 (16.7)	12.4 (15.9)	1.01 (0.99–1.04)	0.434
UCOASMI, mean (SD)	4.3 (1.7)	4.1 (1.7)	1.06 (0.84–1.35)	0.621
Lumbar flexion, mean (SD)	54.8 (20.4)	63.4 (23.4)	0.98 (0.96–1.00)	0.057
NSAIDs (ever)	59/63 (93.7%)	46/51 (90.2%)	1.60 (0.40–6.80)	0.500
ASAS-HI, mean (SD)	5.4 (4.1)	3.9 (3.7)	1.10 (1.00–1.23)	0.047
BASDAI, mean (SD)	3.7 (2.2)	3.4 (2.1)	1.08 (0.91–1.29)	0.369
BASFI, mean (SD)	3.6 (2.6)	2.5 (2.4)	1.19 (1.03–1.40)	0.024

ASAS-HI: ASAS Health Index; ASDAS: ASAS-endorsed Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BMD: bone mineral density; BMI: Body Mass Index; CRP: C-reactive protein; IBD: inflammatory bowel disease; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; SD: standard deviation; UCOASMI: University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

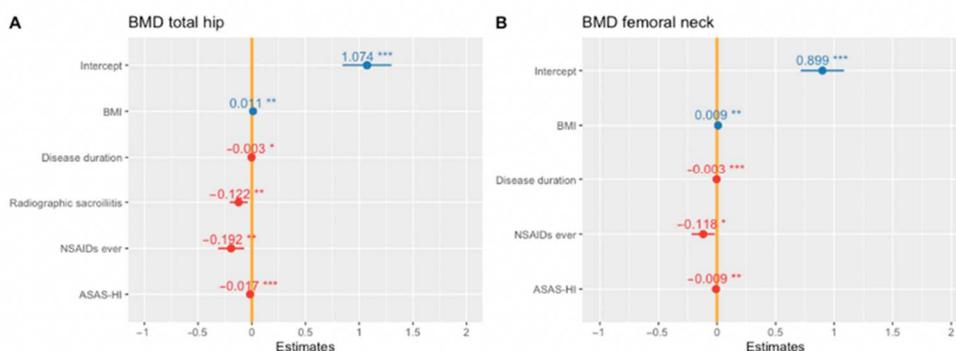
### 3.3. Factors Associated with Total Hip BMD

A univariate generalised linear regression analysis was performed to determine factors associated with the total hip BMD in axSpA patients (Table 4), and the results showed no significant effect of age, BMI, disease duration, HLA B-27, UCOASMI, mSASSS or persistent CRP elevation. However, significant associations were found between the total hip BMD and female sex ( $\beta -0.082$ , 95% CI  $-0.154$  to  $-0.011$ ), radiographic sacroiliitis ( $\beta -0.097$ , 95% CI  $-0.180$  to  $-0.014$ ), psoriasis ( $\beta 0.111$ , 95% CI  $0.012$ – $0.211$ ), lumbar flexion ( $\beta 0.002$ , 95% CI  $0.000$ – $0.004$ ), previous or current intake of NSAIDs ( $\beta -0.156$ , 95% CI  $-0.277$  to  $-0.034$ ), ASAS-HI ( $\beta -0.014$ , 95% CI  $-0.022$  to  $-0.005$ ), BASDAI ( $\beta -0.016$ , 95% CI  $-0.031$  to  $0.001$ ) and BASFI ( $\beta -0.018$ , 95% CI  $-0.031$  to  $-0.006$ ). A multivariate generalised regression analysis (Figure 2A) showed that BMI, disease duration, radiographic sacroiliitis, previous or current use of NSAIDs and ASAS-HI were independently associated with total hip BMD.

**Table 4.** Univariate generalised linear regression to evaluate the factors associated with total hip bone mineral density.

	Beta Coefficient (95% CI)	p-Value
Age	−0.003 (−0.005 to 0.000)	0.067
Sex (female)	−0.082 (−0.154 to −0.011)	0.026
BMI	0.008 (−0.001 to 0.016)	0.055
Current smoking	−0.013 (−0.081 to 0.056)	0.722
Disease duration	−0.002 (−0.004 to 0.001)	0.056
HLA-B27	0.013 (−0.071 to 0.097)	0.761
Radiographic sacroiliitis	−0.097 (−0.180 to −0.014)	0.024
Psoriasis	0.111 (0.012–0.211)	0.031
IBD	−0.095 (−0.277 to 0.087)	0.308
ASDAS-CRP	−0.034 (−0.069 to 0.001)	0.056
Persistent CRP	−0.001 (−0.069 to 0.071)	0.976
Total mSASSS	−0.001 (−0.003 to 0.001)	0.357
UCOASMI	−0.011 (−0.033 to 0.010)	0.308
Lumbar flexion	0.002 (0.000–0.004)	0.025
NSAIDs (ever)	−0.156 (−0.277 to −0.034)	0.013
ASAS-HI	−0.014 (−0.022 to −0.005)	0.002
BASDAI	−0.016 (−0.031 to 0.001)	0.046
BASFI	−0.018 (−0.031 to −0.006)	0.005

ASAS-HI: ASAS Health Index; ASDAS: ASAS-endorsed Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BMD: bone mineral density; BMI: Body Mass Index; CRP: C-reactive protein; IBD: inflammatory bowel disease; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; SD: standard deviation; UCOASMI: University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index.



**Figure 2.** Multivariate generalised linear regressions to evaluate factors associated with bone mineral density in the total hip (A) and femoral neck (B). ASAS-HI: ASAS Health Index; BMI: Body Mass Index; NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs. \*, p-value < 0.05; \*\*, p-value < 0.01; \*\*\*, p-value < 0.001.

### 3.4. Factors Associated with Femoral Neck BMD

The univariate generalised linear regression analysis (Table 5) revealed associations between the femoral neck BMD and age ( $\beta$  −0.004, 95% CI −0.006 to −0.001), female sex ( $\beta$  −0.063, 95% CI −0.120 to −0.006), disease duration ( $\beta$  −0.003, 95% CI −0.005 to −0.001), lumbar flexion ( $\beta$  0.001, 95% CI 0.000 to 0.002), ASAS-HI ( $\beta$  −0.010, 95% CI −0.017 to −0.003) and BASFI ( $\beta$  −0.016, 95% CI −0.026 to −0.006).

The multivariate generalised linear regression analysis showed that BMI, disease duration, NSAID use and ASAS-HI were independently associated with femoral neck BMD (Figure 2B).

**Table 5.** Univariate generalised linear regression to evaluate factors associated with femoral neck bone mineral density.

	Beta Coefficient (95% CI)	p-Value
Age	−0.004 (−0.006 to −0.001)	0.002
Sex (female)	−0.063 (−0.120 to −0.006)	0.033
BMI	0.006 (−0.001 to 0.012)	0.052
Current smoking	−0.001 (−0.057 to 0.054)	0.960
Disease duration	−0.003 (−0.005 to −0.001)	0.006
HLA-B27	0.008 (−0.060 to 0.075)	0.820
Radiographic sacroiliitis	−0.056 (−0.125 to 0.013)	0.113
Psoriasis	0.030 (−0.053 to 0.113)	0.479
IBD	−0.085 (−0.233 to 0.064)	0.265
ASDAS-CRP	−0.022 (−0.051 to 0.006)	0.129
Persistent CRP	−0.009 (−0.065 to 0.047)	0.746
Total mSASSS	−0.001 (−0.002 to 0.001)	0.498
UCOASMI	−0.007 (−0.025 to 0.010)	0.399
Lumbar flexion	0.001 (0.000 to 0.002)	0.050
NSAIDs (ever)	−0.068 (−0.169 to 0.032)	0.187
ASAS-HI	−0.010 (−0.017 to −0.003)	0.004
BASDAI	−0.012 (−0.025 to 0.001)	0.061
BASFI	−0.016 (−0.026 to −0.006)	0.002

ASAS-HI: ASAS Health Index; ASDAS: ASAS-endorsed Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BMD: bone mineral density; BMI: Body Mass Index; CRP: C-reactive protein; IBD: inflammatory bowel disease; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; SD: standard deviation; UCOASMI: University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

#### 4. Discussion

Our study showed that 36.0% of patients with axSpA had low BMD (28.1% in the total hip and 27.4% in the femoral neck), and a total of 56.0% of patients had osteopenia (44.7% in the total hip and 53.8% in the femoral neck). The prevalence of low BMD in our population is similar to that published in the scientific literature [6,7,20,21]. However, it should be noted that lumbar DEXA was not considered in this study due to the influence of lumbar syndesmophytes and ankylosis on BMD measurements [22]. According to the EULAR taskforce, in patients with axSpA without syndesmophytes in the lumbar spine on conventional radiography, osteoporosis should be assessed using hip DXA and anterior–posterior spine DXA; however, in patients with syndesmophytes in the lumbar spine on conventional radiography, osteoporosis should be assessed using hip DXA supplemented with either spine DXA (lateral projection) or a QCT of the spine [10]. QCT information was not available for this CASTRO cohort, and many of these patients had syndesmophytes and structural damage at the lumbar level. In addition, we found that BMD in the lumbar spine was higher than that in the hip, which may be explained by the presence of new bone formation. For these reasons, we focused our analysis on hip DXA, since very few published studies have evaluated hip and femoral neck BMD in these patients.

Traditional risk factors for low BMD in the general population are female sex, increasing age, low Body Mass Index, menopause and the presence of chronic inflammatory diseases [6,23]. Interestingly, we found that a younger age was independently associated with low BMD in the total hip or femoral neck in patients with axSpA. Therefore, it seems that mainly younger axSpA patients (both males and females) are suffering from low BMD, in contrast to primary osteoporosis, which is mostly found in older females. In the univariate analysis, low BMI was independently associated with the presence of osteopenia in the total hip and femoral neck. The reason for this association is that stress on the bone wall increases osteoblastic activity, and therefore, bone mass increases. Stress on the bone wall is mainly influenced by physical activity and other factors, such as muscle mass and fat tissue, due to the pull of gravity acting on the weight of soft tissues (fat, muscle). Thus, low BMI is associated with low BMD, less soft tissue and muscle weakness [24]. In addition, osteopenia was independently associated with a longer disease duration in our study. It

has been reported that patients with long-standing axSpA have a higher risk of muscle loss because of reduced physical activity, immobilisation and inflammation [25,26]. Consistent with these reports, we found that both low BMD and osteopenia in either the total hip or femoral neck were associated with radiographic sacroiliitis, which may, in part, be a reflection of patients with a more severe disease and lower mobility, although no direct association was found with the UCOASMI. Inflammation imaged by an MRI, and systemic inflammation evaluated by C-reactive protein levels or the erythrocyte sedimentation rate have been proposed as factors associated with BMD loss [4]. However, we did not find an association with CRP or with ASDAS.

Due to the direct effect of inflammation on BMD, the use of NSAIDs and TNF blockers has been described as a protective factor against BMD loss [5,27]. The positive effect of NSAIDs may be explained by a direct effect on bone metabolism. NSAIDs might slow new bone formation in the spine and prevent heterotopic ossification by acting on biological factors such as bone morphogenetic proteins, metalloproteinases and PG receptor genes. In addition, NSAIDs may have an indirect effect through an increase in physical activity due to pain relief and the control of inflammation [5,28]. The effect of TNF-alpha blockers on increased BMD is attributed to its key role in bone resorption and formation. Osteoclast activity is enhanced by TNF-alpha, which also inhibits osteoclast apoptosis. In addition, excess TNF-alpha leads to the inhibition of the bone formation process [5,29]. Thus, the use of TNF-alpha blockers has demonstrated a similar effect on bone remodelling markers to that of antiresorptive drugs [5,30]. In fact, a meta-analysis published by Haroon et al. demonstrated a significant improvement in BMD in the total hip after 1 and 2 years of follow-up in patients on TNF-alpha blockers [31]. In our study, we excluded patients under bDMARD therapy precisely to avoid bias in BMD measurements in patients on this type of drug. On the other hand, we found an inverse association between NSAID use and total hip BMD. This may be explained by the higher utilisation of NSAIDs in patients with a more severe disease, as has also been described in previous studies [32]. Interestingly, we found very low vitamin D levels in this study population, which may be explained by the fact that vitamin D levels were determined for the first time during this study visit. This makes us reflect on the necessity of systematically evaluating bone mineral metabolism in SpA patients.

Few studies have assessed the association between BMD and ASAS-HI, since this is a relatively recent metric that evaluates the health status in patients with SpA. Our results demonstrate that osteopenia or osteoporosis and low BMD in the hip and femoral neck are associated with poorer ASAS-HI scores, which may be driven by reduced function and mobility [33–35].

Our study has strengths and limitations. One limitation is the cross-sectional nature of the study, which prevents us from evaluating the causal association between osteopenia or osteoporosis and clinical factors. Another limitation is that this is a single-centre study. One strength of this study is that we removed patients on bDMARDs to avoid the effect of TNF-alpha blockers on BMD measurements. In addition, mobility was evaluated using an automated system to avoid intra-observer variability. Finally, X-rays (sacroiliitis and mSASSS) were scored by two rheumatologists to obtain reliable data.

## 5. Conclusions

In conclusion, our study showed that 36.0% of patients with axSpA had low BMD in the total hip or femoral neck. A younger age and radiographic sacroiliitis were the most important factors associated with this decrease in BMD. Prospective studies focused on hip BMD are needed to better understand bone metabolism in axSpA patients.

**Author Contributions:** Conceptualisation, P.F.-U., E.C.-E., A.E.-C. and C.L.-M.; formal analysis, L.B.-A., C.L.-M.; data collection, L.B.-A., L.L.-P., D.R.-V., M.d.C.Á.-A., M.Á.P.-L., A.S.-C., I.G.-G. and J.L.G.-C.; writing—original draft preparation, L.B.-A., C.L.-M.; writing—review and editing, all.; supervision, E.C.-E., A.E.-C., P.F.-U.; project administration, E.C.-E. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Reina Sofia University Hospital (protocol code PI-0139-2017).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all the subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** Data are available upon reasonable request.

**Acknowledgments:** The authors would like to thank the patients who voluntarily participated in the CASTRO registry.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Dougados, M.; Baeten, D. Spondyloarthritis. *Lancet* **2011**, *377*, 2127–2137. [\[CrossRef\]](#)
2. Rudwaleit, M.; van der Heijde, D.; Landewé, R.; Listing, J.; Akkoc, N.; Brandt, J.; Braun, J.; Chou, C.T.; Collantes-Estevez, E.; Dougados, M.; et al. The Development of Assessment of Spondyloarthritis International Society Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (part II): Validation and Final Selection. *Ann. Rheum. Dis.* **2009**, *68*, 777–783. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Moltó, A.; Etcheto, A.; van der Heijde, D.; Landewé, R.; Van den Bosch, F.; Molano, W.B.; Burgos-Vargas, R.; Cheung, P.P.; Collantes-Estevez, E.; Deodhar, A.; et al. Prevalence of Comorbidities and Evaluation of Their Screening in Spondyloarthritis: Results of the International Cross-Sectional ASAS-COMOSPA Study. *Ann. Rheum. Dis.* **2016**, *75*, 1016–1023. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Briot, K.; Durnez, A.; Paternotte, S.; Miceli-Richard, C.; Dougados, M.; Roux, C. Bone Oedema on MRI is Highly Associated with Low Bone Mineral Density in Patients with Early Inflammatory Back Pain: Results from the DESIR Cohort. *Ann. Rheum. Dis.* **2013**, *72*, 1914–1919. [\[CrossRef\]](#)
5. Briot, K.; Etcheto, A.; Miceli-Richard, C.; Dougados, M.; Roux, C. Bone Loss in Patients with Early Inflammatory Back Pain Suggestive of Spondyloarthritis: Results from the Prospective DESIR Cohort. *Rheumatology* **2016**, *55*, 335–342. [\[CrossRef\]](#)
6. Malochet-Guinamand, S.; Pereira, B.; Tatar, Z.; Tournadre, A.; Moltó, A.; Dougados, M.; Soubrier, M. Prevalence and Risk Factors of Low Bone Mineral Density in Spondyloarthritis and Prevalence of Vertebral Fractures. *BMC Musculoskel. Dis.* **2017**, *18*, 357. [\[CrossRef\]](#)
7. Klingberg, E.; Lorentzon, M.; Mellström, D.; Geijer, M.; Göthlin, J.; Hilde, E.; Hedberg, M.; Carlsten, H.; Forsblad-d'Elia, H. Osteoporosis in Ankylosing Spondylitis—Prevalence, Risk Factors and Methods of Assessment. *Arthritis Res. Ther.* **2012**, *14*, R108. [\[CrossRef\]](#)
8. Kang, K.Y.; Goo, H.Y.; Park, S.H.; Hong, Y.S. Trabecular Bone Score as an Assessment Tool to Identify the Risk of Osteoporosis in Axial Spondyloarthritis: A Case-Control Study. *Rheumatology* **2018**, *57*, 462–469. [\[CrossRef\]](#)
9. Schett, G. Structural Bone Changes in Spondyloarthritis: Mechanisms, Clinical Impact and Therapeutic Considerations. *Am. J. Med. Sci.* **2011**, *341*, 269–271. [\[CrossRef\]](#)
10. Mandl, P.; Navarro-Compán, V.; Terslev, L.; Aegerter, P.; Van Der Heijde, D.; D'Agostino, M.A.; Baraliakos, X.; Pedersen, S.J.; Jurik, A.G.; Naredo, E.; et al. EULAR Recommendations for the Use of Imaging in the Diagnosis and Management of Spondyloarthritis in Clinical Practice. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *74*, 1327. [\[CrossRef\]](#)
11. Van der Heijde, D.; Braun, J.; Deodhar, A.; Baraliakos, X.; Landewé, R.; Richards, H.B.; Porter, B.; Readie, A. Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score as an Outcome Measure to Assess the Impact of Treatment on Structural Progression in Ankylosing Spondylitis. *Rheumatology* **2019**, *58*, 388–400. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Van der Linden, S.; Valkenburg, H.A.; Cats, A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. A Proposal for Modification of the New York Criteria. *Arthr. Rheum.* **1984**, *27*, 361–368. [\[CrossRef\]](#)
13. Garrett, S.; Jenkinson, T.; Kennedy, L.G.; Whitelock, H.; Gaisford, P.; Calin, A. A New Approach to Defining Disease Status in Ankylosing Spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J. Rheumatol.* **1994**, *21*, 2286–2291.
14. Calin, A.; Garrett, S.; Whitelock, H.; Kennedy, L.G.; O'hea, J.; Mallorie, P.; Jenkinson, T.A. New Approach to Defining Functional Ability in Ankylosing Spondylitis: The Development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J. Rheumatol.* **1994**, *21*, 2281–2285. [\[PubMed\]](#)
15. WHO. *Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis*; Report of a WHO Study Group, Technical Report Series; 843. WHO: Geneva, Switzerland, 1994; Volume 4, pp. 368–381.
16. Lukas, C.; Landewé, R.; Sieper, J.; Dougados, M.; Davis, J.; Braun, J.; Van der Linden, S.; Van der Heijde, D.; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-Endorsed Disease Activity Score (ASDAS) in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* **2009**, *68*, 18–24. [\[CrossRef\]](#)
17. Garrido-Castro, J.L.; Escudero, A.; Medina-Carnicer, R.; Galisteo, A.M.; Gonzalez-Navas, C.; Carmona, L.; Collantes-Estevez, E. Validation of a New Objective Index to Measure Spinal Mobility: The University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index (UCOASMI). *Rheumatol. Int.* **2014**, *34*, 401–406. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)