

Tesis doctoral 2020

EVALUACION BIOMECÁNICA DE LA MUSCULATURA LUMBAR EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS AXIAL Y ESPONDILOARTRITIS JUVENIL.

BIOMECHANICAL EVALUATION OF LUMBAR MUSCULATURE IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS ANS JUVENILE SPONDYLOARTHRITIS.

Tesis doctoral presentada por Inmaculada Concepción Aranda Valera, Licenciada en Medicina, por la que opta al grado de Doctor en Medicina.

Tutor de la Tesis Doctoral:

Prof. Dr. Jose Peña Amaro.

Directores de la Tesis Doctoral:

Prof. Dr. Jose Peña Amaro.

Prof. Dr. Juan Luis Garrido Castro.



UNIVERSIDAD DE CORDOBA

TITULO: *Evaluación biomecánica de la musculatura lumbar en pacientes con espondiloartritis axial y espondiloartritis juvenil*

AUTOR: *Inmaculada Concepción Aranda Valera*

© Edita: UCOPress. 2020
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/>
ucopress@uco.es



EVALUACION BIOMECAÁNICA DE LA MUSCULATURA LUMBAR EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS AXIAL Y ESPONDILOARTRITIS JUVENIL.

Memoria presentada por: **Inmaculada Concepción Aranda Valera**

Licenciada en Medicina y Cirugía, para optar al grado de Doctor.

Tesis doctoral realizada bajo la dirección del Dr. Juan Luis Garrido del Departamento de de Informática y Análisis Numérico de la Escuela Politécnica Superior y del Prof. Dr. José Peña Amaro del Departamento de Ciencias morfológicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Córdoba.

Programa doctorado de Biomedicina.

La doctoranda:

ARANDA VALERA INMACULADA CONCEPCION -
30994282B
Fecha: 2020.06.04
10:35:58 +02'00'

I. Concepción Aranda Valera

Los directores de tesis

PEÑA AMARO JOSE -
30449686D
Firmado digitalmente por PEÑA AMARO JOSE - 30449686D
Fecha: 2020.06.04
12:15:25 +02'00'

Dr. José Peña Amaro

Firmado por GARRIDO CASTRO JUAN LUIS - 30533310M el día 04/06/2020 con un certificado emitido por AC FNMT Usuarios

Dr. Juan L Garrido Castro



TÍTULO DE LA TESIS:

EVALUACION BIOMECÁNICA DE LA MUSCULATURA LUMBAR EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS AXIAL

DOCTORANDO/A:

Inmaculada Concepción Aranda Valera

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 doctoranda ha realizado su Tesis Doctoral con un contrato de Personal Investigador en Formación (PIF) asociado a la “Ayudas para potenciar el establecimiento de SINERGIAS en el desarrollo de proyectos de I+D precompetitivos” del Programa Propio de la de Fomento de la Investigación de la UCO. Por otro lado y al objeto de alcanzar la “Mención Internacional”, la doctoranda realizó una estancia en el centro de investigación de prestigio IRCCS Istituto Giannina Gaslini (Génova, Italia) durante 3 meses (marzo-mayo de 2019).

Esta tesis doctoral se ha desarrollado en el marco del programa de investigación de Salud Proyectos de Innovación de la Junta de Andalucía y Programa denominado “Discriminación de dolor lumbar inflamatorio y mecánico según la actividad muscular y el análisis biocinemático” de promoción de la Investigación (2016) de la Universidad de Córdoba (PIN-0079-2016) y en colaboración con el grupo de investigación Foreum (Foundation for Research in Rheumatology) en el desarrollo del proyecto “Can inertial movement sensors (IMUs) provide a valid and reliable way of measuring Spinal Mobility in Axial Spondylo-arthritis?: A clinimetric evaluation”.

Evolución y desarrollo de la tesis doctoral

La doctoranda ha cumplido satisfactoriamente tanto el Programa de Formación previsto durante este período como el Plan de Investigación que ha dado lugar a esta Tesis Doctoral.

El trabajo se ha desarrollado sobre una población de sujetos sanos y enfermos con espondiloartritis axial, en tres fases (tres años) diferentes, en los que se ha analizado la actividad de la enfermedad mediante evaluación de análisis de movimiento (sistema UCOTrack®, ViMove®), actividad eléctrica muscular mediante electromiografía de superficie (sEMG) y miotonometría. Asimismo se han llevado a cabo la evaluación de índices de metrología convencional (BASMI) y cuestionarios de cuestionario de actividad- funcionalidad (BASMI, BASDAI, BASFI y ASDAS) y cuestionarios de cuantificación de dolor (EVA y BASG) e índice UCOASMI. Se ha definido y validado un nuevo índice de actividad (BASDAS) más simple que los actuales y que puede ser muy útil en cohortes antiguas.

Consideramos que la aportación científica de esta tesis doctoral es relevante, especialmente desde su aplicación clínica en el diagnóstico, evaluación y pronóstico de la EspAx, mediante el análisis biomecánico aplicado a la región lumbar, basado en el examen cinemático y electromiografía. Pero también los resultados permiten profundizar en la discriminación del dolor lumbar de tipo mecánico y de tipo inflamatorio, identificando el carácter específico de cada uno de ellos y sirviendo de ayuda para el diagnóstico temprano de patologías reumáticas como la EspAx.

Difusión de los resultados obtenidos

En cuanto a la difusión de los resultados obtenidos, transferencia de conocimientos y productividad científica de artículos, esta Tesis Doctoral ha dado lugar a:

- 16 comunicaciones que han sido presentadas en los congresos más prestigiosos relacionados con la temática de carácter nacional e internacional: *Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología* (años 2017, 2018 y 2019), *Congreso Nacional de Sociedad Española de Medicina Física y Rehabilitación* (2019) y de carácter internacional: *European Congress of Rheumatology EULAR* (años 2017, 2018 y 2019).

Además, la Tesis ha permitido reunir una cantidad suficiente de información para la realización de varios artículos científicos, de los que dos ya han sido publicados y otros dos se encuentran sometidos a evaluación en otras revistas:

- Aranda Valera IC et al. Utilización de sensores inerciales para la evaluación de la movilidad espinal en pacientes con espondiloartritis axial. Utilización de sensores inerciales para la evaluación de la movilidad espinal en pacientes con espondiloartritis axial. *Rehabilitación*, 52 (2): 73-144. 2018
DOI: 10.1016/j.rh.2018.01.001
- Aranda Valera IC et al. How to calculate the ASDAS based on C-reactive protein without individual questions from the BASDAI: the BASDAI- based ASDAS formula. *Rheumatology*, 19 october 2019 Epub ahead of print
DOI:10.1093/rheumatology/kez480
- Aranda Valera IC et al. Measuring spinal mobility in axial spondyloarthritis using an inertial measurement unit system: a validation study. *Diagnostics*, 22 may 2020 Epub ahead of print DOI:10.3390/diagnostics10060426
- Aranda Valera IC et al. Evaluation of lumbar spine and cervical muscle biomechanical properties in patients with axial spondyloarthritis: a case-control study for co-author. Sometido en la revista *Clinical Rheumatology*.

En base a todo lo expuesto, autorizamos la presentación de la Tesis doctoral.

Córdoba, 15 de julio de 2020

Firma de los Directores

PEÑA
AMARO JOSE
- 30449686D
Firmado digitalmente por
PEÑA AMARO JOSE -
30449686D
Fecha: 2020.07.16
10:56:49 +02'00'

Fdo.: José Peña Amaro

Firmado por GARRIDO CASTRO JUAN LUIS -
30533310M el día 16/07/2020 con un
certificado emitido por AC FNMT Usuarios

Fdo.: Juan L. Garrido Castro

A mi hijo no nato

Agradecimientos

Lucio Anneo Séneca, llamado Séneca el Joven, solía decir: “No puede el médico curar bien sin tener presente al enfermo”, por lo que mis primeras palabras de agradecimiento son para todos los pacientes con espondiloartritis de la sociedad de Córdoba. A ellos se deben los estudios recogidos en este manuscrito y gracias a muchos de ellos ha sido posible. Llámeme idealista o ilusa, pero soy una persona que mantiene el concepto humanista de la medicina como el pilar fundamental de la profesión. Llámeme romántica o antigua pero procuro que esta perspectiva impere en el trato con mis pacientes; filosofía que debo, cómo sino, a mi padre. De él aprendí que un médico no descansa, que siempre vela por sus enfermos y por su saber, que nunca se sabe suficiente y que es preciso ser constante en el estudio y la investigación para dar siempre la mejor calidad asistencial al enfermo que cae en nuestras manos.

En segundo lugar me gustaría mencionar al gran equipo de Reumatología del Hospital Universitario Reina Sofía que, mucho antes que yo, iniciaba el camino hacia la excelencia de la mano de la carrera académica y la investigación siendo una inspiración para mí desde muy pequeña. Al Prof. Eduardo Collantes Estévez referente en innumerables sentidos y al que debo no sólo la pasión por la Reumatología sino también el haber podido palpar, sentir, lo que es la absoluta devoción de una enferma por su reumatólogo. He tenido la suerte de haber podido vivir y observar de cerca su trato con los enfermos, consiguiendo de ellos una auténtica fe; suerte por haberlo disfrutado como docente, de haber aprendido con él sobre ciencia, pero también sobre la vida. Es un verdadero honor poder formar parte de su grupo; gracias, mil veces gracias. Al Dr. Alejandro Escudero Contreras le quiero agradecer su constante amabilidad, con la que trasmite un aire fraternal desde el liderazgo; ha sido confidente en momentos de agobio y tensión, siempre con una palabra alentadora. A la Dra. Rosa Roldán Molina, que ha sido en estos años mi maestra con mayúsculas; con ella he profundizado en el mundo de la Reumatología Infantil, una nueva pasión forjada a base de batallas y con la que, a pesar de las dificultades de la práctica asistencial, siempre se acaba el día entre risas. No hay nada que Rosa no sepa y para ella ninguna hora es mala para resolver la duda de algún compañero o compañera. Como relata la canción de Sidecars: “Soy fan de ti”. A la Dra. Jerusalem Calvo Gutiérrez, por ser amiga además de compañera. A las Dras. Pilar Font Ugalde y Clementina López Medina, por su entera disposición al margen de horarios y aduanas. A Ana Ruiz Arellano, por ser siempre un bálsamo de facilidades y respuestas. A la Dra. María del Carmen Castro Villegas, por su eterna sonrisa; ella ha sido y es el alma de la espondiloartritis de nuestro hospital, una luchadora, comprometida con su trabajo, con sus pacientes y con sus compañeros. Esta tesis no hubiera podido hacerse sin su mediación, sin su esfuerzo y sin su consejo. Gracias, Maricarmen, estarás siempre en nuestros corazones. Y a todos mis compañeros del hospital y a los miembros del grupo GC05 del IMIBIC, por compartir el día a día y hacerlo fascinante.

En el ámbito académico me gustaría mencionar a mis directores de tesis. Al Prof. José Peña Amaro, que ha sido en estos años un segundo padre que ha recogido alguna de mis lágrimas y transmitido paz, velando por mi bienestar y siendo celoso con cada trazo que dábamos en esta obra, como buen artista y pintor que es. Y al Prof. Juan Luis Garrido Castro, la mente pensante responsable de esta línea de investigación; de él solo puedo hablar desde mi máxima admiración no sólo por su inteligencia sino también por su tenacidad, una persona que se ajusta a una de las definiciones de F. Nietzsche: Aquel que tiene un por qué para vivir se puede enfrentar a todos los "cómos". No quiero dejar pasar la oportunidad de mentar que detrás de un gran hombre hay una gran mujer: Cristina Navas González siempre discreta, ha sido una pieza clave de todo nuestro trabajo, ya que el laboratorio de análisis de movimiento no sería viable sin su conocimiento; una madre que, como tal, mantiene una actitud de ternura y comprensión, que en más de una ocasión me regaló. Al Prof. Alfonso Martínez Galisteo, que me puso otra vez a estudiar, me enseñó lo que sé del mundo de la electromiografía y nos prestó su equipo para poder realizar nuestros estudios.

Por último quiero dar las gracias a mi familia y amigos. A mis padres, que me dieron la vida; y hace falta una vida para aprender a vivir. Gracias por tener fe y haber seguido intentándolo; de lo contrario yo no estaría aquí. A mi padre por ser mi referente, mi consejero; a mi madre por ser mi baluarte, mi serenidad. A mis hermanos, a los que debo ser quien soy; porque un yo no es nadie sin un tú, porque con ellos crecí, aprendí, reñí, caí, lloré, levanté, compartí, temí, recé, soñé, bailé, reí, viajé y, sobre todo, amé. A mis cuñados, por ser valientes y no salir huyendo de esta locura que es nuestra aventura. A mi amiga Gema, que siempre estuvo, está y estará en mi vida. A mi tío Paco Aranda, que es candil en mi camino. A mi suegra, que ha sido indispensable en la recta final. A mi marido, que me hace mejor persona, mermando mis defectos, por su paciencia, su infinita paciencia y su generosidad. Porque con él, el mundo es nuestro mundo, la casa nuestro hogar, la tormenta, calma y la incertidumbre, paz. A mi hija, que me dio luz en el momento más oscuro.

“El ser humano es la única criatura que es capaz de sufrir por lo que pasó, lo que está pasando o lo que podría llegar a pasar”

E. ARANDA AGUILAR

ÍNDICE DE CONTENIDOS

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	7
1.1 ANTECEDENTES	10
1.2 ESPONDILOARTRITIS AXIAL	18
1.2.1 <i>Concepto actual</i>	18
1.2.2 <i>Formas clínicas</i>	19
1.2.3 <i>Epidemiología</i>	26
1.2.4 <i>Patogenia</i>	28
1.2.5 <i>Manifestaciones clínicas de la Espondiloartritis Axial</i>	36
1.2.6 <i>Criterios de clasificación</i>	48
1.2.7 <i>Diagnóstico</i>	57
1.2.8 <i>Evaluación y monitorización de la enfermedad</i>	69
1.2.9 <i>Comorbilidades</i>	83
1.2.10 <i>Tratamiento</i>	91
1.3 MOVILIDAD EN LA ESPONDILOARTRITIS AXIAL	98
1.3.1 <i>Metrología convencional</i>	100
1.3.2 <i>Índices compuestos</i>	113
1.3.3 <i>Nuevos sistemas para la evaluación de la movilidad</i>	115
CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	121
CAPÍTULO III: EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD UTILIZANDO BASDAI Y PCR.....	131
3.1 BACKGROUND	133
3.2 PATIENTS AND METHODS	135
3.2.1 <i>Patients</i>	135
3.2.2 <i>Measurement</i>	135
3.2.3 <i>Construction and validation of the new formula</i>	136
3.2.4 <i>Statistical analysis</i>	137
3.3 RESULTS	138
3.3.1 <i>Patients`characteristics</i>	138
3.3.2 <i>Construction and validation of the new formula</i>	142
3.4 DISCUSSION	150
CAPÍTULO IV: EVALUACIÓN DE LA MUSCULATURA PARAVERTEBRAL LUMBAR MEDIANTE ELECTROMIOGRAFÍA DE SUPERFICIE.....	153
4.1 ANTECEDENTES.....	155
4.2 PACIENTES Y MÉTODOS	159
4.2.1 <i>Registro electromiográfico</i>	160
4.2.2 <i>Reducción de datos</i>	161
4.2.3 <i>Objetivos</i>	163
4.2.4 <i>Análisis de los datos</i>	164
4.3 RESULTADOS	166
4.4 DISCUSIÓN.....	170
CAPÍTULO V: EVALUACIÓN DE LA MOVILIDAD DE LA COLUMNA LUMBAR MEDIANTE SENSORES INERCIALES DE MOVIMIENTO	175

5.1 ANTECEDENTES.....	177
5.2 PACIENTES Y MÉTODOS.....	180
5.2.1 Población de estudio.....	180
5.2.2 Recopilación y evaluación de datos.....	181
5.2.3 Análisis estadístico.....	186
5.3 RESULTADOS.....	189
5.4 DISCUSIÓN.....	198
CAPÍTULO VI: EVALUACIÓN DE LA MUSCULATURA PARAVERTEBRAL MEDIANTE MIOTONOMETRÍA .	201
6.1 ANTECEDENTES.....	203
6.2 PACIENTES Y MÉTODOS.....	206
6.2.1 Pacientes.....	206
6.2.2 Metrología convencional.....	207
6.2.3 Exploración con MyotonPro®.....	207
6.2.4 Análisis de datos.....	209
6.3 RESULTADOS.....	209
6.4 DISCUSIÓN.....	214
CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES.....	219
RESUMEN.....	223
1. FORMULA BASDAS.....	225
2. ELECTROMIOGRAFIA.....	226
3. EVALUACIÓN DE LA MOVILIDAD.....	226
4. MIOTONOMETRÍA.....	227
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	231
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	255
ANEXOS.....	263
PUBLICACIONES DERIVADAS DEL DESARROLLO DE LA TESIS DOCTORAL.....	273

Capítulo I: Introducción

A lo largo de este primer capítulo se introduce el contexto en el que se ha desarrollado la tesis doctoral y cuáles son los objetivos planteados. Así mismo, se realiza una descripción de la estructura del documento junto con los resultados y publicaciones derivadas durante el desarrollo de la tesis.

Esta tesis doctoral se ha desarrollado en el marco del programa de investigación de Salud Proyectos de Innovación de la Junta de Andalucía y Programa denominado “Discriminación de dolor lumbar inflamatorio y mecánico según la actividad muscular y el análisis biocinémático” de promoción de la Investigación (2016) de la Universidad de Córdoba (PIN-0079-2016) y en colaboración con el grupo de investigación Foreum (Foundation for Research in Rheumatology) en el desarrollo del proyecto “Can inertial movement sensors (IMUs) provide a valid and reliable way of measuring Spinal Mobility in Axial Spondylo-arthritis?: A clinimetric evaluation”.

1.1 Antecedentes

Las espondiloartritis (EspA) son un grupo heterogéneo de enfermedades reumáticas crónicas, inflamatorias y degenerativas con una alta heterogeneidad fenotípica interrelacionadas que afectan principalmente a la columna vertebral, pero que también muestran síntomas periféricos en entesis y ciertos sitios extraarticulares. El grupo EspA incluye la espondilitis anquilosante (EA), la EspA periférica, la artritis reactiva (ARe), la artritis psoriásica (APs) (conceptualmente es más correcto referirse a EspA psoriásica [EsAPs] dado que no todas las APs pueden ser clasificadas como EspA), la artritis enteropática (EspAEII), la EspA juvenil (EspAJ) y la EspA indiferenciada (EspAInd). Este último grupo hace referencia a aquellas formas cuyas características clínicas y radiográficas no cumplen los criterios diagnósticos de las entidades anteriormente enumeradas. Recientemente el grupo ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) ha propuesto una clasificación de acuerdo con la forma de presentación clínica: EspA predominantemente axial (EspAx) (que incluiría a la EA y a sus formas iniciales, actualmente denominadas EspA axial no radiográfica)¹ y EspA predominantemente periférica (incluyendo la ARe, la APso, la EspAEII y la EspAInd)². Cabe resaltar, que el término acuñado de *espondiloartritis axial pre-radiográfica* o *no radiológica* hace referencia a aquellas formas en las que aún no se detecta daño radiográfico por radiografía simple y que, por tanto, no podrían ser diagnosticadas de EA, aunque clínicamente son indistinguibles siendo aquellas consideradas una forma precoz de éstas³.

La espondiloartritis axial (EspAx) se caracteriza por la presencia de "dolor lumbar inflamatorio" (DLI) y la reducción de la movilidad de la columna vertebral como expresión clínica de la enfermedad, afectando directamente a la calidad de vida de los pacientes y haciendo que su manejo personalizado sea obligatorio. Sin embargo, la relación entre la inflamación y el daño estructural del hueso en EspAx aún presenta cierto grado de desconocimiento.

El nivel de afectación de los pacientes con EspAx se mide básicamente a través de cuestionarios autoevaluados que analizan la actividad de la enfermedad, la función y la calidad de vida. Estos cuestionarios están afectados de cierta subjetividad de modo que nuevos índices intentan mejorar esto último añadiendo datos clínicos como la PCR, si bien en cohortes antiguas puede haber ciertas dificultades en calcular estos nuevos índices.

Además de estos cuestionarios, se realizan otras pruebas en la evaluación de estos pacientes: movilidad espinal, resonancia magnética, radiografías, ecografía, etc. Clásicamente la evaluación de la movilidad lumbar de estos pacientes en la práctica clínica se ha realizado a través de unas mediciones que conforman la denominada *metrología convencional*. En investigaciones anteriores nuestro grupo ha demostrado que estas medidas son poco fiables y precisas, al tratarse de medidas indirectas y dependientes de observador, y elaborando un sistema preciso de captura de movimiento basado en vídeo denominado UCOTrack⁴. La información cinemática producida por la captura de movimiento se

ha utilizado para cuantificar, analizar y mejorar los patrones de movimiento en una amplia variedad de aplicaciones. Si bien las propiedades psicométricas de este sistema son muy buenas, existen problemas de viabilidad relacionados con el hecho de que el sistema UCOTrack requiere un laboratorio especializado y tiempo para el procesamiento posterior y el informe, lo que hace que su uso en la práctica clínica diaria y en el contexto de los estudios multicéntricos sea un desafío. Nuevas tecnologías basadas en sensores inerciales portables resultan prometedoras ya que proporcionan una forma sencilla y flexible para evaluar la movilidad de estos pacientes, si bien se necesitan estudios que demuestren la validez de estos sistemas.

Algunos estudios^{5,6} muestran que ciertos problemas de estrés biomecánico a nivel muscular en la zona de la columna podrían jugar un importante papel en la EspAx. Sin embargo, son necesarios estudios que analicen ciertos aspectos relacionados con este estrés biomecánico como la actividad muscular a nivel electromiográfico y la tensión muscular a nivel miofascial.

El propósito de esta Tesis es nuevas técnicas y métodos de evaluación en los pacientes con EspAx considerando los siguientes aspectos:

- a) La evaluación de la actividad de la enfermedad en cohortes antiguas.
- b) La evaluación de la actividad eléctrica muscular mediante electromiografía de superficie (sEMG).

- c) La evaluación de la movilidad de la columna mediante sensores de movimiento inerciales.
- d) La evaluación del tono muscular mediante miotonometría en pacientes con EspAx.

Así mismo, todo lo anterior, se correlacionará con las características clínicas y las medidas comúnmente utilizadas en la evaluación de los pacientes con EspAx con el fin de proponer y validar el uso de estas técnicas que permitan conocer mejor el nivel de afectación de los pacientes en la consulta del reumatólogo clínico.

Estructura de la tesis

El presente documento se ha estructurado como siete capítulos principales. En el primero de ellos se realiza una panorámica de la patología que abarca el objetivo de la tesis: la espondiloartritis axial. Durante las primeras páginas se describe el concepto actual donde se enmarca esta enfermedad, su expresión clínica y su etiopatogenia, así como, el recorrido de los criterios de clasificación y de los métodos diagnósticos que se han ido sucediendo a lo largo de la historia de la espondiloartritis. Al final de este primer capítulo, también se recoge un apartado dedicado al estudio de la movilidad en estos pacientes. La segunda parte se compone básicamente de la actualización del tema como justificación del estudio

realizado por nuestro grupo y el resto de capítulos restantes engloban los trabajos realizados en el marco de la tesis.

En el tercer capítulo se describe un estudio donde se propone una nueva evaluación de la actividad de la enfermedad, para ello se reclutaron pacientes con EspAx de la cohorte del registro de espondiloartritis de Córdoba como cohorte de derivación, mientras que una muestra retrospectiva del Registro nacional de espondiloartropatías de la Sociedad Española de Reumatología y del Registro de espondiloartritis de Iberoamérica se utilizó como cohorte de validación. Se construyó una nueva ecuación basada solo en BASDAI y PCR, definiendo una nueva fórmula: el ASDAS basado en BASDAI (BASDAS). El análisis de regresión lineal se utilizó para determinar los coeficientes de la ecuación en la cohorte de derivación y posteriormente se validó en la cohorte de validación.

En el cuarto capítulo se presenta un trabajo descriptivo y transversal basado en el estudio clinimétrico de la actividad de la musculatura paravertebral lumbar de los pacientes con EspAx, medida por electromiografía de superficie. Particularmente, se realiza una evaluación de la relación entre el Fenómeno de la Flexión/Relajación en estos pacientes con sus propiedades clínicas. En los resultados se observa que en el grupo de los pacientes existe una pérdida de dicho fenómeno que se corresponde con una ausencia de relajación muscular normal, siendo este hallazgo el que llevó a nuestro grupo a plantear si la hipertonía

podría imponer un exceso de fuerzas causando lesiones en la entesis y éstas, a su vez, los síntomas clásicos de la EspAx lo que dio origen al trabajo que se describirá en el capítulo seis.

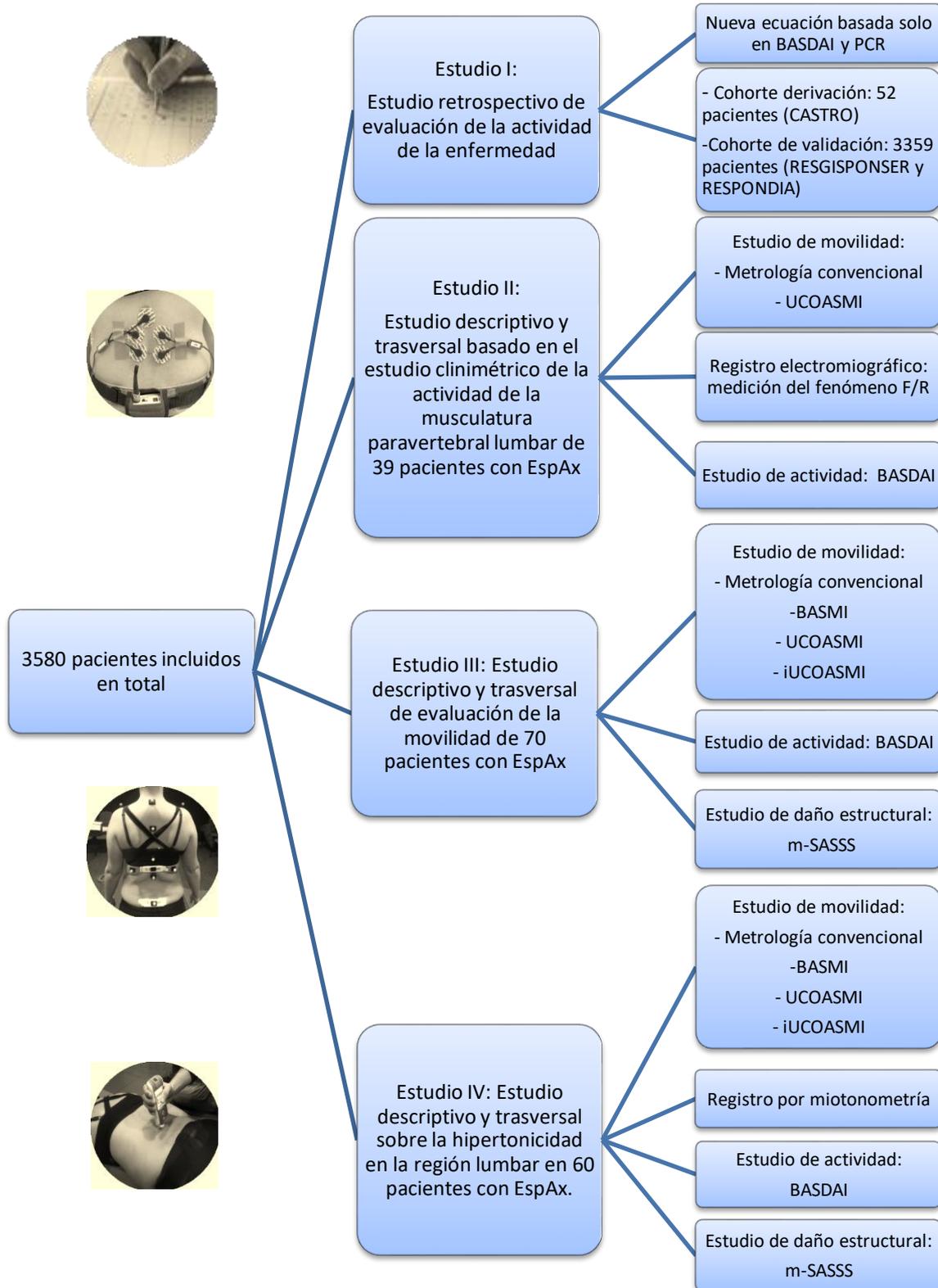
En el capítulo cinco se expone un segundo estudio descriptivo y transversal centrado en la mejora de la fiabilidad, la precisión y la sensibilidad de los instrumentos utilizados para evaluar la movilidad del paciente con EspAx. En los últimos años, nuestro grupo ha validado una nueva herramienta tecnológica, basada en la captura de movimiento, denominado UCOTrack, que permitió la definición de un nuevo índice metroológico: el Índice de Metrología de la Espondilitis Anquilosante de la Universidad de Córdoba (UCOASMI). Este nuevo índice ha aportado mejores resultados de precisión, fiabilidad y confiabilidad inter-observador con respecto a las técnicas de evaluación de movilidad clásicas en la EspAx. Este trabajo propone una nueva herramienta conformada por un sistema de análisis de movimiento basado en sensores inerciales, el sistema ViMove. Para ello se comparan los resultados de movilidad espinal proporcionados por este sistema frente al método UCOTrack y la metrología convencional como estándares de referencia.

Por último, incluimos un cuarto trabajo donde se analiza la hipertonicidad en la región lumbar en pacientes con EspAx mediante miotonometría, a través de un sistema denominado MyotonPro©. Así se realizó un estudio descriptivo y transversal del tono miofascial axial en los pacientes, comparándola con sujetos

sanos, y se evaluó las posibles diferencias entre ambos grupos y su relación con los cuestionarios y las medidas comúnmente utilizadas en la evaluación de pacientes con EspAx así como con análisis de la movilidad.

El trabajo expuesto en el capítulo tres ha sido publicado en revista de alto impacto en el ámbito de la Reumatología (Rheumatology - Q1), estando el trabajo del capítulo cinco sometido a revisión en la revista "Musculoskeletal Science and Practice" bajo el título "Measuring spinal mobility in axial spondyloarthritis using an inertial measurement unit system: a validation study", y los otros dos trabajos pendientes de redacción de manuscrito para su publicación, aunque ya han sido objeto de comunicaciones en congresos nacionales e internacionales.

Finalmente, en el capítulo siete se incluyen las conclusiones obtenidas en cada uno de los trabajos.



1.2 Espondiloartritis Axial

1.2.1 Concepto actual

Actualmente el término EspA se utiliza de forma genérica para englobar cualquiera de las enfermedades que engloban las espondiloartritis haciendo alusión tanto a la afectación inflamatoria axial como a la afectación con artritis periférica.

La espondiloartritis axial (EspAx) se considera una enfermedad reumática crónica e inflamatoria que, como se ha comentado anteriormente, forma parte de un grupo de enfermedades heterogéneas e interrelacionadas que comparten manifestaciones clínicas distintas⁷. Esta enfermedad se manifiesta principalmente en individuos genéticamente predispuestos, particularmente aquellos que presentan positividad para la molécula de clase I del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) HLA-B27. Sin embargo, también se cree que existen factores ambientales adicionales que desempeñan un papel en su patogénesis.

La característica más relevante en la EspAx es el dolor lumbar inflamatorio (DLI) que se encuentra directamente en relación con la inflamación y el daño estructural del hueso, sin embargo, esta relación aún no está bien definida y la pregunta sigue siendo: ¿existe una relación lineal entre la inflamación de EspAx y la anquilosis posterior?⁸. Las respuestas óseas y las vías asociadas de modelado óseo, como las proteínas Wnt y sus antagonistas, la vía Hedgehog y las

proteínas morfogénicas óseas pueden representar enlaces mecánicos importantes entre el estrés biomecánico y la inflamación^{9,10}.

En este sentido, el concepto de estrés mecánico en la patogénesis de EspAx se ha revitalizado recientemente tras la detección de factores biomecánicos^{5,6} que dan como resultado una respuesta en las rutas metabólicas y citoquinas. Esta respuesta no se limitaría exclusivamente a la entesis (punto de unión hueso-tendón), sino que afectaría también a los tejidos inmediatamente adyacentes a este órgano: hueso, fascia, extra-entesis y complejo sinovial-entésico, así como a factores genéticos, aún no identificados. Sin embargo, estas hipótesis aún están en estudio^{11,12}.

1.2.2 Formas clínicas

La EspA puede presentar un amplio espectro de características clínicas siendo algunas de ellas más comunes en algunos de los subtipos de EspA. La tabla 1.2.1 muestra los patrones típicos de los subtipos de EspA. Sin embargo, los síntomas se superponen y, por lo tanto, es posible que cualquiera de las principales características clínicas esté presente en cualquiera de las distintas enfermedades.

Manifestaciones clínicas	EspAx	ApS	EspAEII	ARe	EspAJ	EspA periférica
Afectación axial	+++	++	++	++	+	+
Artritis periférica	+	+++	+	+	+	+++
Entesitis	+	+	+	+	+	++
Clínica extrarticular						
Uveitis	++	+	+	+	+	+
Psoriasis		+++				+
EII			+++			
Conjuntivitis o Uretritis				+++		
Insuficiencia aórtica	+	+	+	+	+	+

Tabla 1.2.1: Prevalencia de las manifestaciones clínicas en las espondiloartritis

Espondiloartritis axial incluyendo Espondilitis Anquilosante

La Espondilitis Anquilasante (EA) es el prototipo de la forma axial en las EspA y se caracteriza por la presencia de dolor lumbar inflamatorio (DLI), debido a la espondiloartritis en sí misma, la sacroileítis y la formación de sindesmofitos que conducen a la anquilosis axial con la consiguiente evidencia radiológica de cambios estructurales en las articulaciones sacroilíacas (SI) y en la columna vertebral. Sin embargo, durante el curso clínico de la enfermedad también se pueden observar otras manifestaciones, como entesitis (40–60%) y/o uveítis anterior aguda (30–50%). Siendo pues la historia natural de la enfermedad muy variable, a menudo, se caracteriza por la presencia de una inflamación axial continua que conlleva a una progresión radiográfica asociada con la movilidad restringida de la columna vertebral y la disminución de la función, generalmente comienza en la edad adulta

temprana y el impacto de la enfermedad derivado de la rigidez, la fatiga y la limitación en la participación de las actividades sociales a lo largo de la vida puede ser considerable.

Los criterios de Nueva York modificados¹³ han sido ampliamente aceptados en la práctica clínica para clasificar a los pacientes con EA. Aunque funcionan bien en enfermedades establecidas, estos criterios presentan algunas limitaciones para identificar a los pacientes que presentan una expresión de la enfermedad en etapas más tempranas. Por esta razón el grupo ASAS^{14,15} desarrolló los nuevos criterios de clasificación para pacientes con EspAx y también para aquellos con EspA periférica.

Artritis psoriásica

La psoriasis cutánea es una enfermedad común entre los sujetos de raza caucásica siendo su prevalencias del 1–3%, afectando por igual a ambos sexos, por el contrario es poco común en otros grupos étnicos como las poblaciones afro-caribeñas y nativas americanas (0–0.3%). Alrededor del 10-20% de los pacientes que padecen psoriasis presentan una artritis psoriásica (APs) asociada. Generalmente la afectación cutánea es anterior a la aparición de artritis, aunque en el 20% de los pacientes el inicio es simultáneo y hasta en el 15% de los casos la APs puede preceder al diagnóstico de psoriasis.

La APs comienza entre los 30 y 50 años de edad, pero también puede comenzar en la infancia, se presenta como una afectación articular periférica que puede ser poliarticular u oligoarticular siendo el patrón típico de enfermedad articular una distribución asimétrica con afectación de las articulaciones interfalángicas distales y la presencia de dactilitis asociada, sólo alrededor del 5% de los pacientes presentan una forma predominantemente axial. En la mayoría de los pacientes, las exacerbaciones y remisiones tanto de la piel como de la afectación articular ocurren con poca o ninguna relación aparente.

A nivel radiológico la APs se caracteriza por la formación de hueso nuevo yuxtaarticular, la ausencia de osteopenia periarticular y la preservación relativa del espacio articular aunque existen algunos pacientes que presentan un tipo de enfermedad llamada "artritis mutilans" que produce una destrucción completa de las articulaciones interfalángicas distales. Los criterios de clasificación CASPAR¹⁶ para la artritis psoriásica (Tabla 1.2.2) fueron desarrollados por un grupo de estudio internacional y tienen una sensibilidad del 91% y una especificidad del 99%.

Tabla 1.2.2 Criterios de clasificación para la artritis psoriásica (CASPAR)

- Psoriasis cutánea actual: puntuación 2
- Antecedentes de psoriasis (en ausencia de psoriasis actual): puntuación 1
- Antecedentes familiares de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado (en ausencia de psoriasis actual y antecedentes de psoriasis): puntuación 1
- Dactilitis: puntuación 1
- Presencia de formación de hueso yuxtaarticular: puntuación 1
- Negatividad del Factor Reumatoide: puntuación 1
- Distrofia ungueal: puntuación 1

Se considera que el paciente tiene APs si el sumatorio de los puntos es ≥ 3

Artritis enteropática

El concepto de artritis enteropática alude a la aparición de artritis inflamatoria en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII): colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, existiendo una prevalencia de la artritis entre el 17% y el 20%, con una mayor prevalencia en la enfermedad de Crohn. La manifestación más común de la artritis enteropática es la inflamación de las articulaciones de la rodilla y el tobillo, siendo menos común encontrar afectación axial (EspAEII) y entesitis. La artritis periférica suele ser transitoria, migratoria y no deformante y los episodios inflamatorios generalmente son autolimitados aunque las recurrencias son comunes. Generalmente los síntomas intestinales son anteriores o coinciden con las manifestaciones articulares, pero la artritis puede preceder a los síntomas intestinales por años.

Artritis reactiva

La artritis reactiva (ARe) hace referencia a un episodio de artritis aséptica periférica que tiene lugar en el primer mes tras una infección primaria en otra parte del cuerpo, generalmente tras una infección genitourinaria por *Chlamydia trachomatis*, factor desencadenante más común en los países desarrollados, o tras enteritis debido a enterobacterias Gram negativas como las especies *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* o *Campylobacter*, factor desencadenante de mayor frecuencia en los países en vías de desarrollo (Tabla 1.2.3). Sin embargo, en el 25% de los casos aproximadamente, no se identifica el organismo desencadenante.

Tabla 1.2.3: Bacterias que desencadenan artritis reactiva¹⁷

- Chlamydia trachomatis
- Shigella flexneri
- Salmonella spp
- Yersinia enterocolitica
- Yersinia pseudotuberculosis
- Campylobacter fetus jejuni
- Clostridium difficile
- Inyección intravesical de bacilos Calmette-Guérin (BCG) para tratar el cáncer de vejiga
- Chlamydia pneumoniae (no confirmado)

La forma de presentación típica de la ARe es una oligoartritis asimétrica aguda que a menudo se asocia con una o más características extraarticulares características, como inflamación ocular (conjuntivitis, iritis aguda o uveítis aguda), entesitis, lesiones mucocutáneas, uretritis y, en raras ocasiones, carditis. La afectación ocular suele aparecer mayormente al mismo tiempo que los brotes de artritis, siendo la tríada de artritis, conjuntivitis y uretritis la denominada *ARe clásica*. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con ARe no presentan esta tríada. La duración promedio de la artritis en estos pacientes es de 4 a 5 meses con una resolución autolimitada, siendo la sintomatología recurrente más común en los pacientes que sufrieron una infección por *Chlamydia*. Alrededor del 15-30% de los pacientes desarrollan artritis periférica crónica, sacroileítis o espondilitis y generalmente presentan antecedentes familiares de EspA o son positivos para HLA-B27.

Espondiloartritis de inicio juvenil

La EspA de inicio juvenil (EspAJ) inicialmente se manifiesta como una artritis periférica con entesitis asociada en niños en edad pediátrica. Esta forma de presentación aparece en el sexo masculino con un predominio notable y particularmente en la etapa prepúberal. La EspAJ se asemeja clínicamente a la EspA adulta, sin embargo, existen algunas diferencias. El inicio típico en la EspAJ es la aparición de una oligoartritis que afecta fundamentalmente a rodillas, tobillos y/o tarsos conjuntamente con la aparición de entesitis y dactilitis que son más prominentes al inicio de la enfermedad y más comunes que en los adultos. Así mismo, las manifestaciones sistémicas, como la fiebre y la pérdida de peso, también ocurren con más frecuencia en los niños.

Existen formas no diferenciadas y diferenciadas de EspAJ, que pueden clasificarse según los criterios de la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR)¹⁸ en el subgrupo de Artritis idopática juvenil (AIJ) relacionada con entesitis. El pronóstico parece ser menos favorable en el EspAJ que en los adultos. El daño potencialmente estructural en algunos sitios (especialmente los pies, las caderas y la columna vertebral) puede llevar a un deterioro funcional a largo plazo. Casi el 60% de los pacientes tienen limitaciones de moderadas a graves 10 años después del inicio de la enfermedad, siendo la probabilidad de remisión solo del 17% después de una evolución de la enfermedad superior a los 5 años.

1.2.3 Epidemiología

Las EspA tienen una distribución universal, variando su prevalencia en función de la etnia, localización geográfica y, sobre todo, de la frecuencia del HLA-B27 en la población general. Sin embargo, hasta hace relativamente poco tiempo la prevalencia de las EspA no estaba establecida, principalmente por la ausencia de criterios diagnósticos, ya que los criterios de clasificación presentan una alta especificidad, pero tienen baja sensibilidad, sobre todo en formas precoces o poco sintomáticas, lo cual supone una infraestimación de la incidencia y prevalencia de la enfermedad.

En Europa la prevalencia estimada de las EspA en sujetos caucásicos está entre 0.5% y 2%, lo que equivaldría a la presencia de, al menos, medio millón de pacientes con esta enfermedad en España, sin embargo, como se ha comentado anteriormente, esto varía entre las diferentes poblaciones étnicas siendo tres veces mayor en los sujetos de raza blanca que en los sujetos afroamericanos y muy baja en la población asiática¹⁹⁻²¹. La EA es la enfermedad más prevalente de las EspAx y presenta una prevalencia paralela a la del gen HLA-B27, de tal manera que el 8% de la población blanca sana es HLA-B27 positiva, mientras que el 4% de la población afroamericana sana es HLA-B27 positiva. En el caso de la población blanca que padece de EA el 92% presentan positividad para HLA-B27, mientras que en el caso de la población afroamericana con EA solo el 50% es HLA-B27 positivo. En cuanto al resto de las formas clínicas de las EspA el 60% de los pacientes con ARe, APs y EspAEII son positivos para HLA-B27, mientras que el

25% de los pacientes con EspA indiferenciada son positivos para HLA-B27. Por otro lado, la posibilidad de que una persona que es HLA-B27 positivo desarrolle una EA es de 1 a 5%, aumentando a 15 a 20% para las personas con un familiar de primer grado afectado.

La EspAx es más común en sujetos masculinos, con una relación hombre:mujer de 2: 1 a 3: 1. Las razones por las que los pacientes varones parecen progresar más frecuentemente que las mujeres hacia el desarrollo de EspAx aún no están claras. La edad media de inicio de los síntomas es de 26 años y puede presentarse desde la adolescencia tardía hasta los 40 años de edad. A menudo hay un retraso significativo en el diagnóstico, especialmente en pacientes con HLA-B27 negativo, sin embargo en aquellos pacientes que presentan clínica de DLI o antecedentes familiares positivos el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es menor debido a que la sospecha clínica tiende a ser mayor.

En España, según Estudio Nacional de Validación de Espondiloartritis²², la prevalencia media de estos pacientes en las consultas de los servicios de Reumatología es del 13%, varía del 8 al 16% entre las diferentes regiones españolas. No se dispone de mucha información sobre la incidencia de las EspA, estimada en 0,84-77 casos cada 100.000 habitantes/año. La incidencia publicada hasta la fecha de la EA (ajustada por sexo y edad) varía desde 0,3 hasta 7,3 casos/100.000 habitantes/año^{19,23-25}. La incidencia anual estimada en España según el estudio ESPIDEP, es de aproximadamente 62,5 casos por 100.000²⁶. Por lo

tanto se puede concluir que se trata de un grupo enfermedades de prevalencia relativamente elevada, y que por tanto representan una carga socio sanitaria importante.

1.2.4 Patogenia

Genética

La etiología de las EspA es aún en gran parte desconocida, sin embargo, los expertos defienden la interacción compleja de factores genéticos y ambientales. Debido a la frecuente agrupación familiar en los pacientes con EspA, durante mucho tiempo se ha sospechado la participación de los factores genéticos en la determinación de la susceptibilidad a padecer la misma, desarrollándose las primeras teorías durante los años 1950-60. En 1973, se identificó el primer factor genético en relación con las EspA: el antígeno tisular HLA-B27²⁷, una molécula del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) clase I, y varios subtipos de B27, como algunos a los que se les ha adjudicado un papel protector como son el HLA-B27069 y HLA-B2709, aunque no está claro cómo actúan a nivel de la enfermedad^{17,28}. Existen estudios genéticos que han relacionado otros genes que no son B27 CMH y no CMH con la susceptibilidad a la enfermedad: El CMH consta de unos 220 genes, muchos de los cuales tienen funciones inmunorreguladoras. Varios estudios han analizado genes CMH no B27, pero hasta la fecha ninguno ha podido identificar genes específicos o variantes genéticas asociadas con las EspA.

Recientemente, dos estudios clave han identificado genes no CMH que están asociados con la etiopatogenia de las EspA. En el primer estudio se identificó la asociación de la enfermedad con el receptor de interleucina 23 (IL-23R) y la aminopeptidasa 1 del retículo endoplasmático (ERAP1)^{29,30}, encontrándose también una vinculación entre IL-23R con la EEI y APs lo que explicaría en parte la frecuente convivencia de estas enfermedades. El segundo estudio es un estudio de asociación completa del genoma completo (GWAS)³¹ donde, además de confirmar lo anterior, se descubrieron nuevas asociaciones con “desiertos de genes” (regiones del genoma que carecen de genes que codifican proteínas) en los cromosomas 2p15 y 21q22 y los genes de interleucina 12 (IL-12) y molécula de adhesión celular 2 (ANTXR2)³². También se ha demostrado evidencia sólida para apoyar la asociación con la enfermedad para los genes TNFSF15 (tumor necrosis tumoral superfamily 15) y TNFR1 (Tumor necrosis factor receptor 1) y una región en el cromosoma 16q que incluye el gen TRADD (Tumor Necrosis Factor Receptor Type 1 Associated Death Domain Protein).

Por otra parte, establecer un modelo subyacente a la herencia de la enfermedad es difícil, aunque es probable que se involucren varios genes, éstos pueden ser diferentes de un paciente a otro lo que se conoce como *heterogeneidad genética*. Además, las variantes moleculares de un gen (alelos) asociadas con la susceptibilidad a la enfermedad pueden estar presentes en sujetos sanos, lo que sugiere que la exposición a factores ambientales específicos probablemente sea necesaria para que la enfermedad se desarrolle. Los estudios aún se encuentran en

la fase inicial, pero potencialmente podrían proporcionar una mayor perspectiva de la patogenia de la enfermedad y traducirla en futuras herramientas de diagnóstico y pronóstico.

Infecciones

Como se ha mencionado anteriormente, es conocido que existe una implicación fuerte entre varios patógenos gastrointestinales o genitourinarios y el desarrollo de la ARE asociada a la presencia de HLA-B27. La presencia de productos bacterianos en las articulaciones de estos pacientes proporciona un vínculo potencial entre la infección intestinal y la inflamación articular. A pesar de ser un mecanismo patogénico fuertemente implicado en la ARE, este mecanismo para los patógenos intestinales y la inflamación intestinal en las EspA, hasta hace poco tiempo, no quedaba del todo claro. Sin embargo, en los últimos años se han investigado con mayor profundidad varias posibles vías patogénicas en las EspA en relación con el microbioma gastrointestinal dando lugar a diferentes teorías.

Disbiosis intestinal.

En los últimos estudios se ha demostrado que en los pacientes con EspA las células del sistema inmune innato, encargadas de controlar la homeostasis intestinal, tienden a tener una activación diferente lo que produce una *disbiosis intestinal*, entendiendo ésta como un desequilibrio de la flora intestinal, que no es infrecuente en estos pacientes. Estos trabajos^{33,34} muestran que el microbioma

ileal de pacientes con EA difiere significativamente de la población sana aislando de 5 familias bacterianas *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae*, *Prevotellaceae*, *Porphyromonadaceae* y *Bacteroidacea* que se encuentran aumentadas en número. Las células que componen el sistema inmune innato del aparato digestivo tienen como función inducir la apoptosis y la activación de células T específicas contra bacterias comensales, por lo que la errónea función del mismo podría explicar la existencia de un nexo causa-efecto entre esta disbiosis y la desregulación inmune.

Así mismo, en algunas observaciones clínicas se recogen datos que evidencian que la presencia de HLA B27 influye en la composición de la microbiota induciendo disbiosis, en un estudio previo³⁵ donde se analizó el microbioma intestinal de individuos sanos con y sin presencia de HLA B27 se objetivó que aquellos individuos sanos portadores de HLA B27 tenían una disminución de las cepas *Veillonellaceae* y de *Clostridiales* y un aumento de *Bacteroidaceae* y *Ruminococcaceae* reproduciendo éste el perfil bacteriano de los pacientes con EA. Estos resultados sugerirían que el HLA B27 tiene efecto sobre el microbioma induciendo esta disbiosis y por tanto, éstas podrían preceder a la enfermedad.

Eje inflamatorio IL23/IL17 y su relación con el intestino y las articulaciones

Recientemente se ha estudiado a través de los modelos animales la posible relación entre el aparato intestino y las articulaciones. A día de hoy, uno de

los trabajos que muestra una evidencia más contundente sigue siendo el de Joel Taurog³⁶, en el que se desarrolló en una rata transgénica (HLA-B27/human b2-microglobulina) una enfermedad similar a la EspA produciendo sobre el animal afecciones del tracto gastrointestinal, las articulaciones periféricas y axiales, el aparato genitourinario masculino, la piel, las uñas y el corazón. En este trabajo se demuestra que de todas estas manifestaciones es, la producida a nivel del intestino, la de mayor magnitud. Posteriormente, el mismo grupo demostró que tal expresión se inhibe en situaciones de asepsia, lo que avala el posible papel patogénico de estos microorganismos del medio intestinal.

Continuando la línea de estudio de esta vía inflamatoria se ha puesto en relevancia que los pacientes con EA expresan un tipo de células denominada células linfoides innatas tipo 3 (ILC3) que residen en la mucosa intestinal. Estas células poseen una función inmunoreguladora sobre las infecciones bacterianas extracelulares produciendo un fenómeno de apoptosis o muerte celular sobre estas bacterias y desencadenando un proceso proinflamatorio por el cual estas células responden al estímulo de IL-23 promoviendo, a su vez, la producción de IL-17 e IL-22 (Figura 1.2.1).

Ciccia y cols.^{34,37} encontraron este tipo de células tanto en sangre periférica como en líquido sinovial y en medula ósea edematosa de pacientes con EA, lo que sugiere que existe un eje migratorio de estas células entre el intestino y las articulaciones en las cuales la inflamación se induciría por la secreción de IL-17 e IL-22.

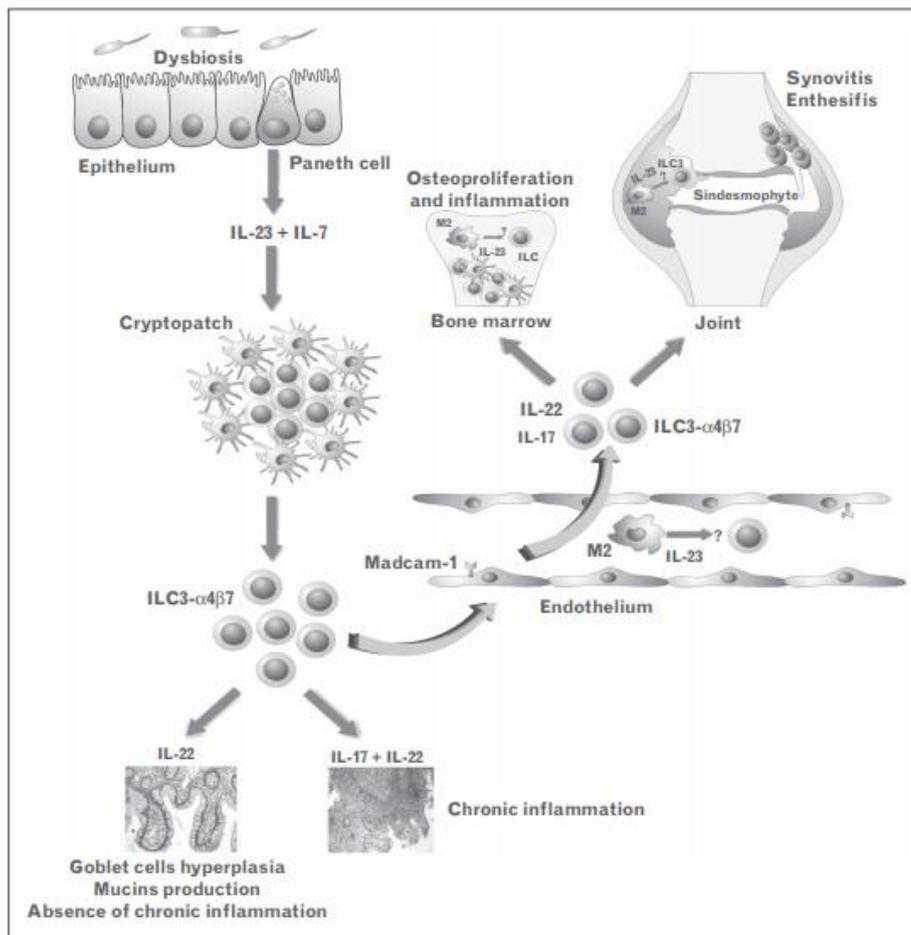


Figura 1.2.1. Papel del microbioma y el sistema inmune innato en la patogénesis de la EspA. El microbioma intestinal alterado puede inducir la activación celular con la consiguiente liberación de citocinas proinflamatorias como IL-23 e IL-7 que, a su vez, pueden inducir la organización y diferenciación de ILC3 que produce IL-17 e IL-22. Éstas favorecen las respuestas protectoras de los tejidos en células epiteliales como la hiperplasia de células caliciformes y producción de mucinas. *Ciccia F, Rizzo A, Triolo G. Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016; 28:89–96.

Inflamación

La inflamación en las EspA afecta mayormente a las articulaciones SI, las entesis, los cuerpos vertebrales, la sinovial de la articulación periférica, el tracto gastrointestinal y el úvea ocular. Debido a que muchas de estas lesiones son poco accesibles, la información sobre histopatología es limitada, sin embargo, se conoce

que en la sacroilitis temprana, se observa la presencia de un edema óseo con afectación medular que muestra características mixoideas y una posterior formación de panus y tejido de granulación. Histológicamente, hay infiltración de células T (CD4 + y CD8 +) y macrófagos CD68 +, proliferación de fibroblastos y neovascularización, así como bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF α) y sobreexpresión del ARN-mensajero (ARNm) del factor de crecimiento transformante β . A diferencia de otras patologías reumatológicas, en las EspA a nivel del hueso destruido se activa un proceso de re-osificación endocondral que produce la posterior anquilosis ósea.

Por otra parte, a nivel de la sinovial de los pacientes con EspA las características encontradas son similares a las de otros tipos de artritis inflamatoria, como el aumento de la vascularización y la activación de células endoteliales, una mayor expresión de moléculas de adhesión y factores quimiotáxicos. No obstante, sí se han encontrado algunas diferencias relevantes que incluyen una mayor tendencia hacia una mayor vascularización, una mayor infiltración de células T CD4 + y células B CD20 + y pocos agregados linfoides. Mientras que el número total de macrófagos CD68 + parece ser similar o ligeramente inferior en estos pacientes, los macrófagos que expresan CD163, receptor del eliminador de hemoglobina, y que define una población que produce más TNF α pro- inflamatorio y menos IL-10, lo que podría promover una respuesta Th1. Un estudio reciente en un modelo de ratón con sobreexpresión de TNF α sugirió que las células estromales mesenquimales son el objetivo principal

activado por la señalización de TNF α . Estos ratones desarrollan espontáneamente una enfermedad inflamatoria caracterizada por artritis, sacroileitis, artritis periférica y enteritis de tipo Crohn³⁸.

Tanto TNF α como otras citoquinas pro-inflamatorias están directamente conectadas con Dickkopf-1, lo que conduce a una regulación positiva de Dickkopf-1, un gen diana clave de TNF y un inhibidor de los reguladores de osteofitos. Este proceso da como resultado un aumento de la formación de hueso nuevo, que también es el signo radiográfico distintivo de las EspA. La inhibición de TNF y Dickkopf-1, por ejemplo, por compuestos terapéuticos como los bloqueadores de TNF, puede resultar en un bloqueo en la formación de sindesmofitos después de una supresión suficiente de la inflamación.

Por último, a nivel de la entesitis el cartílago es el principal objetivo de la inflamación. Las lesiones inflamatorias se caracterizan por la inflamación de los tejidos blandos y la infiltración de la médula ósea con células T CD8 y CD4, células B, macrófagos y osteoclastos. Esto es más común en sitios periféricos sujetos a estrés biomecánico y rico en fibrocartílago que contiene colágeno tipo II y proteoglicano, como en la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo. En la fase temprana de entesitis, parece predominar CD68 + y macrófagos (1 mes a 1 año de la enfermedad), mientras que en la enfermedad establecida abundan los linfocitos.

1.2.5 Manifestaciones clínicas de la Espondiloartritis Axial

Manifestaciones reumatológicas

Dolor lumbar inflamatorio

El DLI es la primera manifestación clínica en el 75% de los pacientes con EspAx. Clásicamente, el dolor comienza en la región lumbar o en la unión lumbosacra y se presenta como un dolor sordo y de inicio insidioso, que se vuelve persistente después de unos pocos meses. Es característico del DLI que su intensidad empeore con la inactividad y que, por el contrario, mejore con el ejercicio y con el tratamiento con los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), así mismo, suele ir acompañado de una rigidez matutina que, a menudo, es prolongada (> 30 min) y de una irrupción del sueño de los pacientes por la reagudización del dolor durante la noche. Cuando el DLI predomina en la clínica del paciente, el hallazgo dominante en las imágenes es la sacroileitis o la espondilitis, sin embargo, con el tiempo, y una vez establecida la progresión a la anquilosis, el DLI generalmente disminuye y es reemplazado por un deterioro funcional relevante. El inicio agudo del dolor, el empeoramiento de los síntomas con la actividad y el dolor radicular sugieren una causa mecánica o degenerativa, pero ambas patologías también pueden ocurrir en el mismo paciente por lo que es importante diferenciar ambas causas. Existen diferentes criterios para definir el DLI (Tablas 1.2.4, 1.2.5 y 1.2.6) con sensibilidades y especificidades diferentes³⁹⁻⁴¹.

Al menos cuatro de los siguientes criterios

- Inicio insidioso
- Inicio antes de los 40 años
- Duración de al menos 3 meses
- Rigidez matutina ~ 30 min
- Mejora con el ejercicio

Si se cumplen cuatro de estos cinco criterios la sensibilidad es del 95% y la especificidad del 85%

Tabla 1.2.4: Adaptado de los criterios de Calin para DLI

Al menos dos de los siguientes criterios

- Rigidez matutina ≥ 30 min.
- Mejora con el ejercicio pero no con el descanso.
- Despertar debido a un dolor de espalda durante la segunda parte de la noche.
- Dolor alterno de glúteos

Si se cumplen dos de estos cuatro criterios la sensibilidad es del 70% y la especificidad del 81%. Si se cumplen tres de estos cuatro criterios la sensibilidad es del 33% y la especificidad del 98%

Tabla 1.2.5: Adaptado de los criterios de Berlin para DLI

Al menos cuatro de los siguientes criterios

- Mejora con el ejercicio
- Dolor nocturno
- Inicio insidioso
- Edad de inicio <40 años
- No mejora con el descanso

Si se cumplen cuatro de estos cinco criterios la sensibilidad es del 77% y la especificidad del 91.7%

Tabla 1.2.6: Adaptado de los criterios ASAS para DLI

La sensibilidad y especificidad de los criterios del DLI están directamente relacionadas con la probabilidad de la prueba previa de que el paciente tenga la enfermedad, así como con la rigurosidad con la que los criterios han sido aplicados. Esto es importante, ya que la prevalencia de DLI es mucho mayor en la práctica

clínica de Reumatología (25 a 50%) que en el entorno de Atención Primaria (<5%), donde los criterios de DLI son probablemente menos útiles, también hay que resaltar que no todos los pacientes con EspAx tienen DLI. Tras estas observaciones los expertos han eliminado este síntoma como el primer criterio de entrada en los nuevos criterios de clasificación para la EspAx.

Anquilosis

La anquilosis del esqueleto axial resulta de la osificación de los ligamentos y de las articulaciones costovertebrales y esternocostales siendo una de las principales preocupaciones de los pacientes con EspAx. El primer signo de la anquilosis es la adquisición, por parte del paciente, de una postura anormal con una pérdida de la lordosis lumbar, seguida de una hiper cifosis torácica y, en casos graves, de una inclinación hacia delante del cuello, todo esto se traduce en una restricción del movimiento espinal en todos sus planos. Sin embargo, la restricción del movimiento puede no ser proporcional al grado de anquilosis debido a una hipertonia muscular secundaria. Es importante detectar de forma precoz esta limitación de la movilidad de tal manera que pueda iniciarse la fisioterapia u otros tratamientos apropiados lo más pronto posible.

De esta anquilosis se derivan diferentes limitaciones en función del nivel donde se encuentren. En pacientes con un movimiento restringido de la pared torácica puede desarrollar una insuficiencia respiratoria, en algún caso severo. A

pesar de que las mediciones del flujo de aire son normales en estos pacientes, la capacidad vital respiratoria disminuye y la capacidad residual funcional aumenta debido a la dificultad en la expansión de la pared torácica. Sin embargo, la anquilosis en la columna torácica y lumbar no está necesariamente vinculada a limitaciones físicas graves, a menos que la cadera se vea afectada, en cuyo caso la flexión hacia adelante es un problema importante. En el caso de la anquilosis en el nivel cervical tiene importantes consecuencias físicas, por ejemplo, en la conducción.

Artritis periférica

La artritis periférica puede ser una de las manifestaciones clínicas en la EspAx, en la mayoría de las ocasiones se presenta como una artritis asimétrica, oligoarticular e involucra las extremidades inferiores siendo la afectación de la extremidad superior es más característica de los pacientes con APs. Así mismo, es posible una presentación poliarticular simétrica bilateral, que difiere de la artritis reumatoide en que las articulaciones interfalángicas distales a menudo se ven afectadas.

La artritis de las caderas y los hombros a menudo ocurre en los primeros 10 años de la enfermedad, afecta a un tercio de los pacientes y suele ser una afectación comúnmente bilateral. Es importante verificar el daño estructural de estas articulaciones ya que puede haber una deformidad articular con el consiguiente rango limitado de movilidad. Se debe resaltar que la afectación de la

cadera a menudo conduce a una severa anquilosis lo que produce una discapacidad importante en los pacientes que hace necesario un reemplazo total de cadera, de esto resulta que la incidencia de prótesis de cadera en pacientes con EspAx se presente en un rango de edad más temprano que en la población general.

Por otro lado, aproximadamente el 15% de los pacientes suele presentar de artritis a nivel de la pared anterior de la caja torácica, siendo las más frecuentes a nivel de las articulaciones esternoclavicular, manubrioesternal o esternocostal que, como se indicó anteriormente, puede traducirse en una reducción de la expansión torácica y de la capacidad pulmonar vital.

Dactilitis

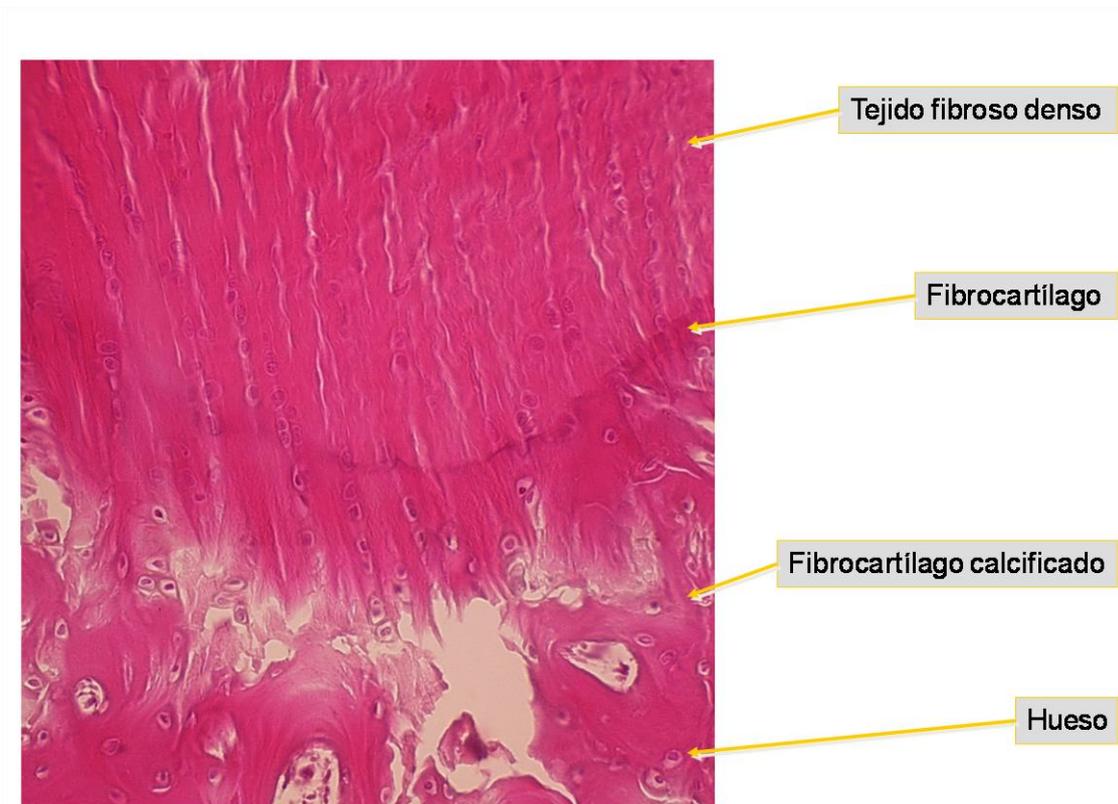
La paratenonitis o dactilitis, aunque puede presentarse en los pacientes con EspAx, no es del todo específica ya que se presenta también en la ARe, la APs o la EspAInd. Ésta se presenta únicamente en los tendones que carecen de vaina tendinosa y que, por el contrario, cuentan con una estructura denominada paratenon, es a éste nivel donde se produce el proceso inflamatorio que consiste en un edema agudo e hiperemia a dicho nivel con aumento de vascularización e infiltración de células inflamatorias. Este hecho hace que, a diferencia de la sinovitis, la inflamación no se limite a una articulación, sino que implica todo el dígito, por este motivo, esta manifestación clínica también es conocida como *dedo en salchicha*.

Entesitis

La entesitis forma parte del espectro clínico de todos los subtipos de las EspA siendo una característica patológica distintiva de este grupo heterogéneo de enfermedades. Este término hace referencia al proceso inflamatorio que afecta a la entesis, ésta se define como un tejido de transición mediante el cual un tendón, un ligamento, una cápsula articular o una fascia muscular se unen al hueso. En 2001, Benjamin y McGonagle introducen el concepto de «órgano entésico»^{42,43}, concediendo a la entesis la entidad de órgano propio, al estar constituida por diferentes tejidos, y definiéndolo como una «colección de tejidos relacionados en y cerca de la entesis, que sirven a una función común de disipar la tensión». De esta forma, se intenta explicar por qué la inflamación de la entesis que presentan los pacientes diagnosticados de EsA se asocia a cambios difusos en los tejidos adyacentes, tanto partes blandas (bursitis, edema tejido celular subcutáneo), como hueso de unión (erosiones, entesofitos)⁴⁴.

Existen dos tipos de entesis en función del tejido que presentan en su zona de inserción⁴⁵: la entesis fibrosa, que se une a metáfisis y diáfisis de huesos largos, y la entesis fibrocartilaginosa, que se une a epífisis y apófisis de huesos largos, a huesos cortos de manos y pies, y a las vértebras de la columna, éstas últimas el órgano diana de las EspA. Las entesis fibrocartilaginosas histológicamente constan de 4 zonas bien diferenciadas (Figura 1.2.2): 1) tejido fibroso denso, compuesta por fibras de colágeno tipo 2 y en la que predomina como proteoglicano de la matriz extracelular el versicano; 2) fibrocartílago, en la

que predomina como proteoglicano de la matriz extracelular el *agrecano*; 3) fibrocartilago calcificado, y zona 4) o hueso subcondral. Teóricamente la lesión de la entesis se produce de forma inicial en la zona fibrocartilaginosa no calcificada (*zona 2*), desde donde la inflamación se extiende al tejido sinovial y óseo adyacente⁴⁶.



Clínicamente el dolor se presenta con predominio matutino y se caracteriza por su mejoría a lo largo del día y la actividad física, no produciendo

irrupción del sueño nocturno, a pesar de ello, puede llegar a ser muy incapacitante debido a que resistente al tratamiento estándar. La localización más frecuente suele ser a nivel del talón (posterior o inferior) relacionado con la inflamación del tendón de Aquiles o en la inserción de la fascia plantar, otras localizaciones son la cresta ilíaca, la tuberosidad tibial anterior o la pared torácica anterior.

Existen 3 índices clínicos validados para la evaluación de la presencia de entesitis en EspAx (Mander Enthesis Index [MEI], Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis [MASES] y Major)⁴⁷, sin embargo, estos sistemas de puntuación han sido criticados por consumir mucho tiempo durante la práctica clínica habitual o por tener poca fiabilidad interobservador y validez aparente. Teniendo en cuenta que los índices de evaluación clínica de las entesis no son satisfactorios, las técnicas de imagen tienen un uso potencial en su valoración objetiva de las mismas incluyéndose dentro de las recomendaciones clínicas las exploraciones por RMN (Resonancia magnética nuclear) y ecografía articular.

Manifestaciones extrarticulares

Uveítis

La uveítis anterior aguda (UAA) es la manifestación extrarticular más frecuente de la EspAx, se presenta en aproximadamente 20 a 30% de los pacientes, de los cuales del 25 al 40% presentan más de un episodio, siendo mayor la incidencia en pacientes positivos a HLA-B27⁴⁸. La UAA puede conllevar una

pérdida visual progresiva que, llegado un punto, puede ser irreversible por lo que es importante detectarla de forma precoz. Debido a que un retraso prolongado en el diagnóstico es común entre los pacientes con EspA y la aparición de UAA podría ser la razón de su primera interacción con la atención médica, la aparición de UAA presenta una oportunidad única para identificar a estos pacientes con EspA sin diagnosticar. Por este motivo, recientemente se ha propuesto un nuevo algoritmo basado en la evidencia llamado Herramienta de Evaluación de la Uveítis de Dublín (DUET, por sus siglas en inglés) para guiar a los oftalmólogos y a los médicos de atención primaria a remitir a los pacientes con UAA apropiados a los reumatólogos. En el estudio realizados con esta nueva herramienta, se ha observado que aproximadamente el 40% de los pacientes con UAA idiopática tenían una EspA no diagnosticada, y se observó que el algoritmo DUET tenía una excelente sensibilidad (96%) y especificidad (97%)⁴⁹.

Clínicamente se presenta con dolor ocular unilateral, enrojecimiento, fotofobia y aumento de lagrimeo, siendo necesario que los pacientes que presenten estos signos sean examinados de forma urgente por parte de un oftalmólogo ya que pueden necesitar un tratamiento especializado. En la mayoría de los casos, la inflamación ocular responde bien a las gotas de corticoides y midriáticos y sin la necesidad de terapia adicional. El uso de corticoides orales está reservado para los pacientes, especialmente con EII o APs, que presentan uveítis bilateral, crónica, anterior y/o intermedia, sin embargo, existe un porcentaje pequeño de pacientes que puede ser refractario a estas terapias convencionales y

requerir nuevas terapias potenciales, incluido el uso de bloqueadores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF).

Afectación cardíaca

La EspAx, concretamente la EA, se asocia con diversas lesiones cardíacas, entre ellas se incluyen la aortitis, la regurgitación aórtica, las anomalías de conducción y la afectación miocárdica, ya sea por enfermedad coronaria o por cardiomiopatía primaria⁵⁰. En la práctica clínica habitual la herramienta fundamental, no invasiva, para la evaluación de la afectación cardíaca es la ecocardiografía, cuya exploración se centra principalmente en la evaluación de la función ventricular y valvular, con el patrón de *disfunción diastólica con fracción de eyección preservada* como hallazgo preclínico más común.

Afectación pulmonar

La enfermedad pulmonar intersticial es una manifestación clínica que se produce mayormente en los pacientes con EspAx de larga evolución. La fibrosis apical pulmonar es la presentación más frecuente y afecta a un pequeño porcentaje (1-2%) de los pacientes, las lesiones suelen ser apicales, localizadas en los vértices pulmonares, y generalmente bilaterales, éstas pueden formar cavidades y colonizarse por *Aspergillus* o *Mycobacterium spp*⁵¹. siendo esta su mayor complicación. Clínicamente, producen tos seca o irritativa con disnea y en algunos casos pueden producir hemoptisis (expectoración de sangre) y su diagnóstico es

radiológico. En la literatura se han descrito casos de empeoramiento de la enfermedad pulmonar en aquellos pacientes que realizan tratamiento con anti-TNF, debido a esto y dado que el riesgo de los fármacos anti-TNF sobre la afección pulmonar intersticial no está completamente aclarado, se recomienda valorar individualmente el riesgo/beneficio del tratamiento con estos fármacos⁵².

Afectación renal

La afectación renal está presente en alrededor del 1-30% de los pacientes con EspAx y suele parecer en forma de nefropatía IgA. También hay descritos casos de nefropatía por amiloidosis aunque, ésta es una complicación muy rara que se da únicamente en pacientes con grados de enfermedad y actividad graves y de larga duración; además, se han recogido afecciones renales que puede ser debidas al mal control de las comorbilidades de los pacientes con EspAx que se describirán en el apartado de comorbilidades.

Afectación gastrointestinal

La asociación gastrointestinal típica en las EspAx es la EII, presentándose con una incidencia del 6.8% de los pacientes⁵³, sin embargo, se han realizado estudios donde se objetiva a través de la biopsia de mucosa colonoscópica que más del 60% de los pacientes con EspAx presenta signos microscópicos de EII subclínica^{54,55}. Este cuadro clínico se caracteriza por una pérdida de peso que se

acompaña generalmente de la presencia de sangre y moco en las deposiciones. Los estudios de seguimiento de dichos pacientes indican que el 6% desarrollará EII. La aparición de afectación axial a menudo precede a la enfermedad intestinal, y los síntomas axiales no fluctúan con la actividad de la enfermedad intestinal.

Las personas con EspAx también presentan un mayor riesgo de padecer otros efectos gastrointestinales secundarios a sus tratamientos. En estos pacientes no son infrecuentes los casos de úlceras gastrointestinales altas, principalmente en relación con la ingesta crónica de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y al uso de esteroides^{56,57}, aunque se ha de resaltar que con la introducción de inhibidores selectivos de la COX-2 (COXIB) y la gastroprotección concomitante con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) se ha disminuido relativamente su incidencia^{58,59}. Por otro lado el uso de bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) en el tratamiento de EspAx se asocia con un mayor riesgo de reactivación de la hepatitis viral latente^{60,61}. Por lo tanto, las condiciones gastrointestinales distintas de la EII son comorbilidades importantes en la EspAx, que pueden contribuir a la morbilidad y tienen implicaciones para las decisiones terapéuticas, aunque esto se describirá en el apartado de comorbilidades.

Manifestaciones dermatológicas

Las manifestaciones dermatológicas son comunes, pero generalmente están relacionadas con un trastorno específico, como la psoriasis o Are, y no algo

propio de la EspA en sí. La psoriasis se observa en el 20-40% de los pacientes con EspAx y las lesiones ungueales u onicopatía son una característica común en pacientes con estas manifestaciones.

1.2.6 Criterios de clasificación

Criterios de clasificación antiguos

Llegados a este punto es preciso matizar la diferencia que existe entre los criterios de clasificación y los criterios diagnósticos de una enfermedad, ya que esto ha sido motivo de debate en los últimos años. Los criterios de clasificación se diseñan como instrumentos discriminatorios cuyo objetivo es diferenciar una enfermedad específica de un grupo de enfermedades con fines de investigación clínica o epidemiológica. Por su parte los criterios diagnósticos de una determinada enfermedad se diseñan con el fin de facilitar al clínico la determinación de un diagnóstico siempre en condiciones de práctica clínica habitual. En este contexto, los criterios de clasificación deben presentar una alta especificidad con la que detectar la ausencia de la enfermedad en sujetos sanos y los criterios diagnósticos deben tener una alta sensibilidad para detectar la enfermedad en sujetos enfermos, sobre todo en fases iniciales de la enfermedad. El origen del debate, anteriormente mencionado, radica en que la mayoría de los criterios inicialmente desarrollados en la investigación clínica para la clasificación de enfermedades reumáticas son ampliamente usados como criterios diagnósticos.

Los primeros criterios de clasificación estandarizada para las EspA, concretamente para el subgrupo de la EA, se establecieron en Roma en 1961, en ellos se especificaba que el diagnóstico de EA se podía establecer con la presencia de una sacroileitis bilateral radiográfica junto a uno de cinco criterios clínicos o bien, si cuatro de estos cinco criterios estaban presentes. En 1966 se desarrollaron unos nuevos criterios denominados criterios de Nueva York, en los que se puntualiza la diferencia entre EA definida y la EA probable según las manifestaciones clínicas o el grado de afectación radiológica de las articulaciones SI. Sin embargo, a finales de la década de 1970 e inicio de 1980 se mejoran los conceptos epidemiológicos y surge un grupo de investigadores en el área de las EspA que empezó a analizar y cuestionar la forma y el diseño de los criterios de Roma y de Nueva York. Posteriormente, se publicaron los criterios de Nueva York modificados¹³ (Tabla 1.2.7), según los cuales la presencia de sacroileitis bilateral grado II o unilateral grado III---IV es indispensable para establecer el diagnóstico de EA, estos criterios permitieron la categorización en la clasificación los pacientes con EA, y tienen una elevada sensibilidad (83%) y también una alta especificidad (98%).

Criterios Clínicos
<ul style="list-style-type: none">• Dolor lumbar de al menos tres meses de duración que mejora con la actividad física y empeora con el reposo• Limitación de la columna lumbar en los planos frontal y sagital• Disminución de la expansión torácica en relación a los valores normales para su edad y sexo
Criterios Radiológicos
Sacroileitis radiológica
<ul style="list-style-type: none">• bilateral grado II o unilateral grado III-IV

Tabla 1.2.7: Criterios modificados de Nueva York para el diagnóstico de EA

En el año 1990 Amor, Dougados y Mijiyawa⁶² establecieron unos nuevos criterios para el diagnóstico de las EspA: los criterios de Amor. Estos criterios surgen con dos objetivos fundamentales: incluir todas las características clínicas de la enfermedad, ya que hasta ese momento, todos los criterios que habían sido propuestos sólo contemplaban las características axiales limitado al grupo de la EA, sin contemplar otras características clínicas de la enfermedad, y establecer el diagnóstico de EspAx sin la necesidad de constatar un daño radiológico establecido, que correspondería a una enfermedad más evolucionada, siendo útiles en fases iniciales de la enfermedad o en formas indiferenciadas conocidas como EspAInd. Con este fin se desarrollaron estos nuevos sistemas de criterios de clasificación que abarcan el grupo entero de las EspA, independientemente de la sintomatología predominante, permitiendo clasificar a los pacientes dentro del grupo de las EspA. (Figura 1.2.3). Un año después se realizó un nuevo consenso dirigido por Dougados donde se establecen los criterios europeos de la EspA surgiendo así el Grupo Europeo para el Estudio de las Espondilartropatías (ESSG)⁶³(Figura 1.2.4)

Criterios de Clasificación de Amor para las Espondiloartritis

A. Signos clínicos/historia clínica	Puntos
1. Dolor nocturno (columna vertebral) o rigidez matutina	1
2. Oligoartritis asimétrica	2
3. Dolor impreciso en glúteos (nalgas)	1
o	
dolor alternante en nalgas	2
4. Dedo del pie o de la mano en salchicha (dactilitis)	2
5. Entesitis (talón)	2
6. Uveítis	2
7. Uretritis/Cervicitis en el mes anterior a la artritis	1
8. Diarrea sobrevenida en el mes anterior a la artritis	1
9. Psoriasis, balanitis o enfermedad inflamatoria intestinal	2
B. Signos radiológicos	
10. Sacroilítis (grado 2 bilateral o grado 3 unilateral)	3
C. Terreno genético	
11. HLA-B27 positivo o antecedentes familiares de EA, ARe, uveítis, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal	2
D. Buena respuesta a los AINEs	
12. Mejoría del dolor en 48 horas con AINEs o empeoramiento del dolor en 48 horas tras suspenderlos	2

Amor B et al. Rev Rhum Mal Osteoartic 1990;57:85-89

Son necesarios al menos 6 puntos



Figura 1.2.3: Criterios de Amor para la clasificación de las EspA. Figura obtenida de ASAS Slide Library.

Los criterios de Amor consisten en una relación de síntomas y signos, sin que exista obligatoriedad de ninguno de ellos para clasificar la enfermedad, por el contrario los criterios ESSG precisan partir de un paciente con dolor axial y/o artritis periférica, más un criterio menor.

Criterios de Clasificación-ESSG (Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías)



y al menos uno de los siguientes:

- entesitis (talón)
- historia familiar positiva
- psoriasis
- enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
- uretritis / cervicitis o diarrea aguda en el mes previo al inicio de la artritis
- dolor alternante en nalgas (derecha e izquierda)
- sacroilítis

Dougados M et al. Arthritis Rheum 1991;34:1218



Figura 1.2.4: Criterios de clasificación del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondilartropatías (ESSG). Figura obtenida de ASAS Slide Library.

Estos criterios diagnósticos clásicos, se basan en la existencia de sacroileítis radiológica, esto conlleva un elevado retraso diagnóstico, ya que el tiempo de evolución de enfermedad para que existan anomalías evidentes en la radiología simple es de 5 a 10 años desde la aparición de los primeros síntomas^{15,64,65}.

En España se evaluaron los dos sistemas de criterios a través de un estudio multicéntrico en el que participaron 28 centros y se incluyeron 1.460 pacientes⁶⁶. Los resultados demostraron que ambos criterios poseen cualidades en términos de sensibilidad (Amor = 90,8% y ESSG = 83,5%) y especificidad (Amor = 96,2% y

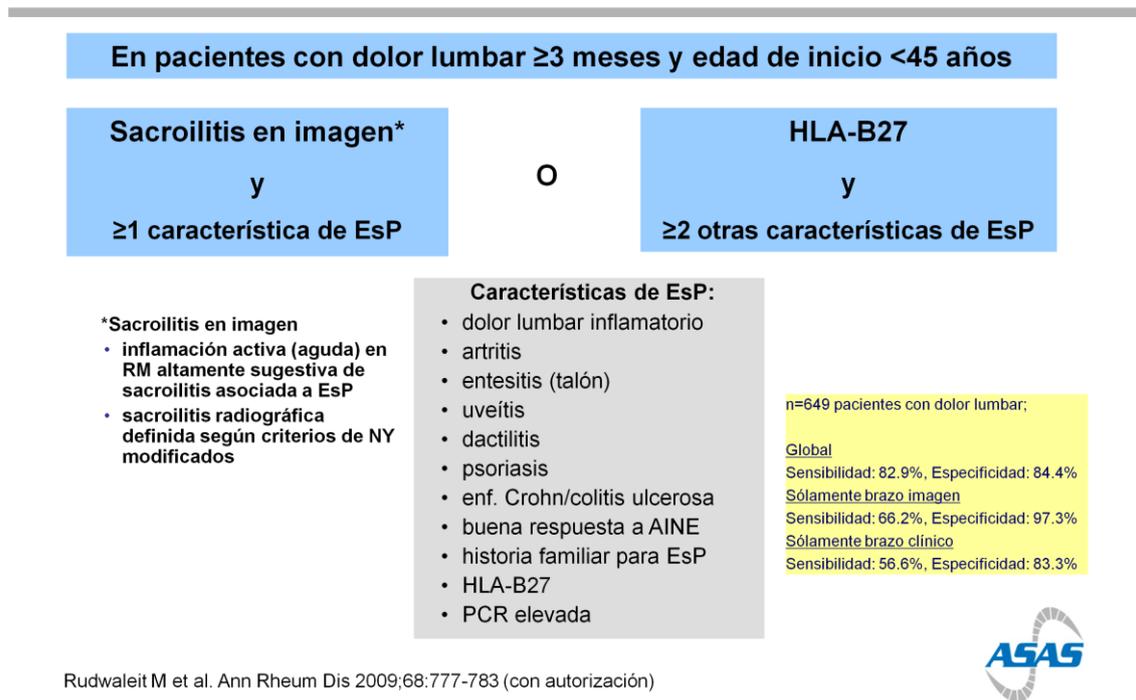
ESSG =95,2%). En cuanto a su aplicación en pacientes con enfermedad de reciente inicio, tiempo de evolución menor a un año desde el diagnóstico, tanto la sensibilidad (Amor = 91,2% y ESSG = 82,5%) como la especificidad (Amor = 97,8% y ESSG = 96,9%) hacen que estos criterios puedan ser utilizados en la práctica clínica cotidiana. No obstante, sería necesario realizar estudios longitudinales para demostrar su consistencia.

Nuevos criterios de clasificación del grupo ASAS

Los nuevos criterios de clasificación en la EspA nacen de la organización ASAS (the Assessment of SpondyloArthritis international Society), este nuevo grupo ha desarrollado y validado unos nuevos criterios de acuerdo con su forma clínica de expresión predominantemente axial^{14,67} o periférica¹⁵. El cambio más significativo en los nuevos criterios, en comparación con los conjuntos de criterios anteriores, es la inclusión de la actividad inflamatoria detectada por RMN como un hallazgo principal. No obstante, los resultados normales de RMN no excluyen necesariamente una clasificación como una EspA, ya que en estos criterios se dispone de una base de hallazgos clínicos con los cuales podría todavía realizarse (Figura 1.2.5), entre ellos, la presencia de HLA-B27 más otras dos características de EspA es útil para la clasificación. Otra diferencia importante de los nuevos criterios ASAS es que DLI ya no es un criterio obligatorio, sino que está considerado como una de las características clínicas típicas de EspAx, entre todas las demás. Por su parte, los pacientes con síntomas periféricos sin afectación axial

importante pueden clasificarse con los criterios de clasificación ASAS para EspA periférico, estos requieren un historial de artritis, entesitis o dactilitis además de las características de EspA (Figura 1.2.6). Los criterios de clasificación ASAS tienen una sensibilidad del 82,9% y una especificidad del 84,4%.

Criterios ASAS de Clasificación para la Espondiloartritis Axial (EsP)



Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783 (con autorización)

Figura 1.2.5: criterios de clasificación ASAS (the Assessment of SpondyloArthritis international Society) para EspAx. Figura obtenida de ASAS Slide Library.

Criterios ASAS de Clasificación para la Espondiloartritis Periférica (EsP)

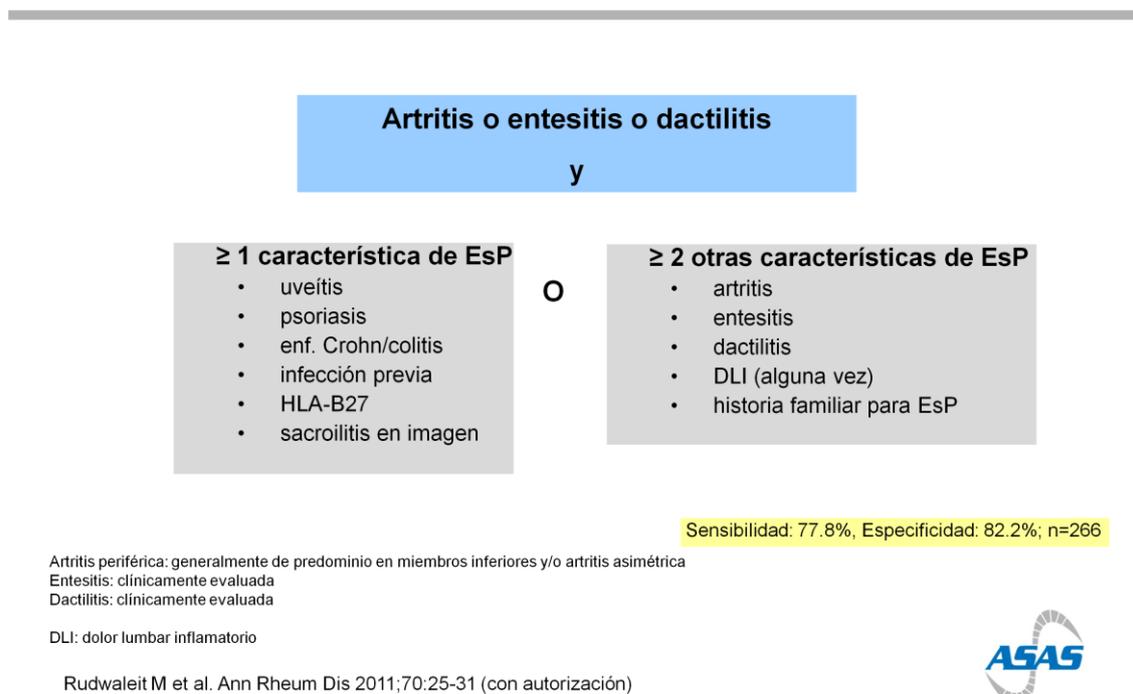


Figura 1.2.6: criterios de clasificación ASAS (the Assessment of SpondyloArthritis international Society) para EspA periférica. Figura obtenida de ASAS Slide Library.

Los criterios ASAS para EspAx se aplican en pacientes con síntomas predominantemente axiales con o sin manifestaciones periféricas, mientras que los criterios para EspA periférica se han desarrollado para pacientes que presentan predominantemente síntomas de artritis, entesitis o dactilitis. Los criterios de clasificación ASAS para EspAx requieren la presencia de dolor lumbar crónico (duración del dolor ≥ 3 meses) en la historia clínica referida por el paciente y una edad de inicio de < 45 años como criterios de ingreso. Una vez cumplidas estas condiciones, la presencia de sacroilitis radiológica por radiografía simple o en la RMN junto con al menos una característica clínica típica de EspA o junto a la

presencia de HLA-B27, además de al menos dos características clínicas típicas de EspA sería suficiente para realizar la clasificación de EspAx.

Con este conjunto de criterios, los pacientes aún pueden clasificarse como EA, cuando presentan cambios radiológicos establecidos en las articulaciones SI, o como *EspAx no radiográfica o pre-radiográfica*, cuando aún no se han producido dichos cambios radiológicos pero, sin embargo, el resto de los criterios clínicos permitiría su clasificación. La introducción de este nuevo concepto ha llevado a un interés creciente en los pacientes EspAx no radiográfica, a los que también se les considera la forma "temprana" de la EspAx. Es importante señalar que los criterios de EspA tanto axiales como periféricos todavía están diseñados principalmente para propósitos de clasificación e investigación. No hay criterios de diagnóstico para EspA, lo que significa que en la práctica clínica diaria uno podría tener que adoptar un enfoque más flexible.

En los se ha analizado la validez de los nuevos criterios de clasificación de las formas axiales y periféricas⁶⁸, observando un valor predictivo positivo global (VPP) para el diagnóstico de EspA del 93,3% y según el ítem de clasificación usado se observó en la rama de imagen un VPP del 86% y en la rama clínica un VPP 88%, mientras que cuando se combinaban ambos el VPP era muy superior, siendo del 98%.

Para finalizar, y a modo de resumen, los nuevos criterios ASAS permiten una clasificación mejor de los pacientes con EspAx y EspA periférica que los anteriormente desarrollados, en especial en fases iniciales de la enfermedad. Otro de los potenciales objetivos de estos criterios es facilitar la realización de ensayos clínicos y estudios de observación en pacientes con EspAx no radiográfica, lo que probablemente permitan ampliar el tratamiento con anti-TNF en este grupo de pacientes.

1.2.7 Diagnóstico

Como se ha comentado anteriormente los criterios de EspA tanto axiales como periféricos son criterios de clasificación destinados a la investigación clínica, lo que dificulta el diagnóstico de la enfermedad fundamentalmente en las fases más tempranas. A este se le suma el hecho de que estos criterios requieren la presencia de signos que aparecen en etapas tardías de la enfermedad, como es la sacroileitis radiológica. De hecho, en España el retraso medio entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico de la EA es superior a los 6 años⁶⁹. Otra de las razones que justifican este retraso, es el desconocimiento de los síntomas que se enmarcan dentro de la sospecha clínica de estos pacientes en sus fases iniciales siendo un hecho probado que la identificación temprana de los síntomas iniciales y la derivación al reumatólogo contribuyen a un diagnóstico precoz de las EspA. Para ello el grupo ASAS propone estrategias de derivación desde Atención primaria (Figura 1.2.7) a Reumatología⁷⁰.

Una posible estrategia de derivación de 2 fases

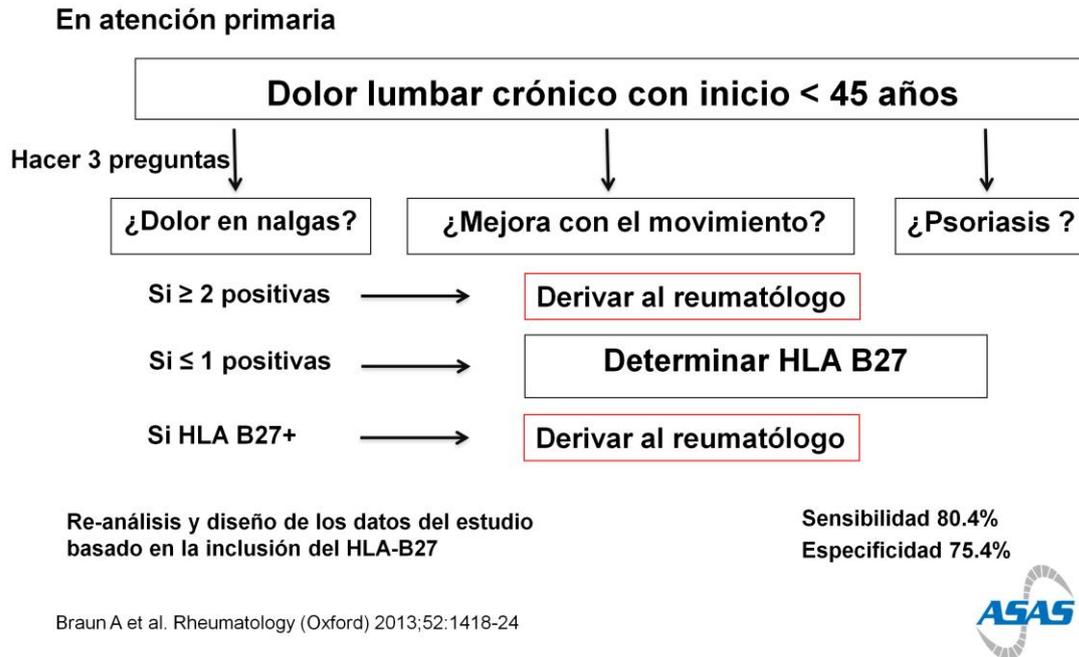


Figura 1.2.7: estrategias de derivación desde Atención primaria propuesta por el grupo ASAS. Figura obtenida de ASAS Slide Library.

En la última década, la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento de las fases iniciales de las EspAx se han ido estableciendo con la llegada de terapias biológicas y el papel cada vez más preponderante de las técnicas de imagen, concretamente, la RMN y la ecografía articular de alta resolución. Gracias a ellas, actualmente el objetivo clínico y terapéutico es llegar a establecer el diagnóstico precoz, para poder instaurar cuanto antes un tratamiento eficaz que permita evitar el desarrollo de limitación funcional o daño estructural.

La sospecha clínica de las EspAx se basa fundamentalmente en sus manifestaciones clínicas. Como ya se ha comentado en el apartado de manifestaciones clínicas, el DLI en un paciente joven es considerado el síntoma de

presentación más frecuente en las EspAx, se caracteriza por dolor en las nalgas (fijo o alternante) y puede llegar a irradiarse por la cara posterior del muslo hasta la rodilla, de comienzo insidioso, persistencia durante de más de 3 meses y asociado a rigidez matinal y mejoría con ejercicio, que mejora notoriamente con la terapia antiinflamatoria con AINES. Así mismo, la presencia de otras manifestaciones articulares como la artritis periférica, la dactilitis o la entesitis y de otras manifestaciones extra-articulares como la uveítis o la psoriasis cutánea debe sugerir la presencia de una patología reumática que precisa de una pronta derivación al reumatólogo (Figura 1.2.8)⁷¹.

Recomendaciones ASAS para la derivación precoz de pacientes con sospecha de espondiloartritis axial

Los pacientes con **dolor lumbar crónico (duración ≥ 3 meses)** e **inicio del dolor lumbar antes de los 45 años de edad** deberían derivarse al reumatólogo si al menos una de las siguientes características está presente:

- Dolor lumbar inflamatorio;
- HLA-B27 positivo;
- Sacroilitis en imagen si está disponible (radiografía o resonancia magnética);
- Manifestaciones periféricas (artritis, entesitis, dactilitis);
- Manifestaciones extra-articulares (psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis);
- Antecedentes familiares de Esp;
- Buena respuesta a anti-inflamatorios no esteroideos;
- Reactantes de fase aguda elevados.

Poddubnyy D, et al. Ann Rheum Dis 2015;74:1483-7



Figura 1.2.8: Recomendaciones del grupo ASAS para la derivación precoz de un paciente con sospecha de EspAx Figura obtenida de ASAS Slide Library.

Laboratorio

En general, no existe ningún marcador biológico o de inflamación que sea específico de la EspAx y que permita su diagnóstico. La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) se encuentran aumentadas en el 40% de los pacientes, siendo el aumento de PCR una de las características de EspAx utilizadas en la clasificación ASAS, aunque debe estar presente con otras características. Los pacientes con EspAx no radiográfica que tienen niveles de PCR elevados tienen un mayor riesgo de una progresión estructural adicional en las articulaciones del SI y desarrollan EA. Por otro lado, el aumento de los niveles de PCR también se usa como predictores para una buena respuesta al tratamiento con bloqueadores del TNF α ⁷².

Los pacientes con EspAx pueden presentar una leve anemia normocítica normocítica de enfermedad crónica y una elevación de la fosfatasa alcalina, pero esto no se correlaciona con la actividad de la enfermedad. El HLA-B27 está presente en más de 90% de los pacientes con EA, sin embargo, no tiene valor diagnóstico por sí mismo ya que se encuentra en hasta el 8% de los individuos sano. La determinación del estado de HLA-B27 no es obligatoria en la evaluación clínica, pero es especialmente útil para los pacientes que tienen imágenes negativas.

Pruebas de Imagen

Radiografía simple

En las EspAx las radiografías simples de la columna vertebral, las articulaciones del SI y las articulaciones periféricas pueden mostrar diversos cambios estructurales. Sin embargo, no son útiles en la etapa temprana, debido a que los cambios estructurales reflejan las consecuencias de la inflamación en lugar de la inflamación en sí misma. La sacroileítis radiográfica es el sello distintivo de la EA y tarda varios años en hacerse visible en las radiografías simples. Los cambios visibles más tempranos incluyen el “desenfoco” de los márgenes corticales del hueso subcondral, las erosiones y la esclerosis (Figura 1.2.9). A medida que avanza la erosión, el espacio articular aparece más ancho y fibroso, hasta que la anquilosis ósea borra la articulación. Los cambios articulares generalmente son vuelven simétricos durante el curso de la enfermedad. La sacroilitis radiográfica se puede clasificar de acuerdo con el sistema de clasificación de Nueva York de la siguiente manera: grado I, sospechoso; grado II, evidencia de erosión y esclerosis; grado III, erosiones, esclerosis y anquilosis temprana; y, finalmente, grado IV, anquilosis total.

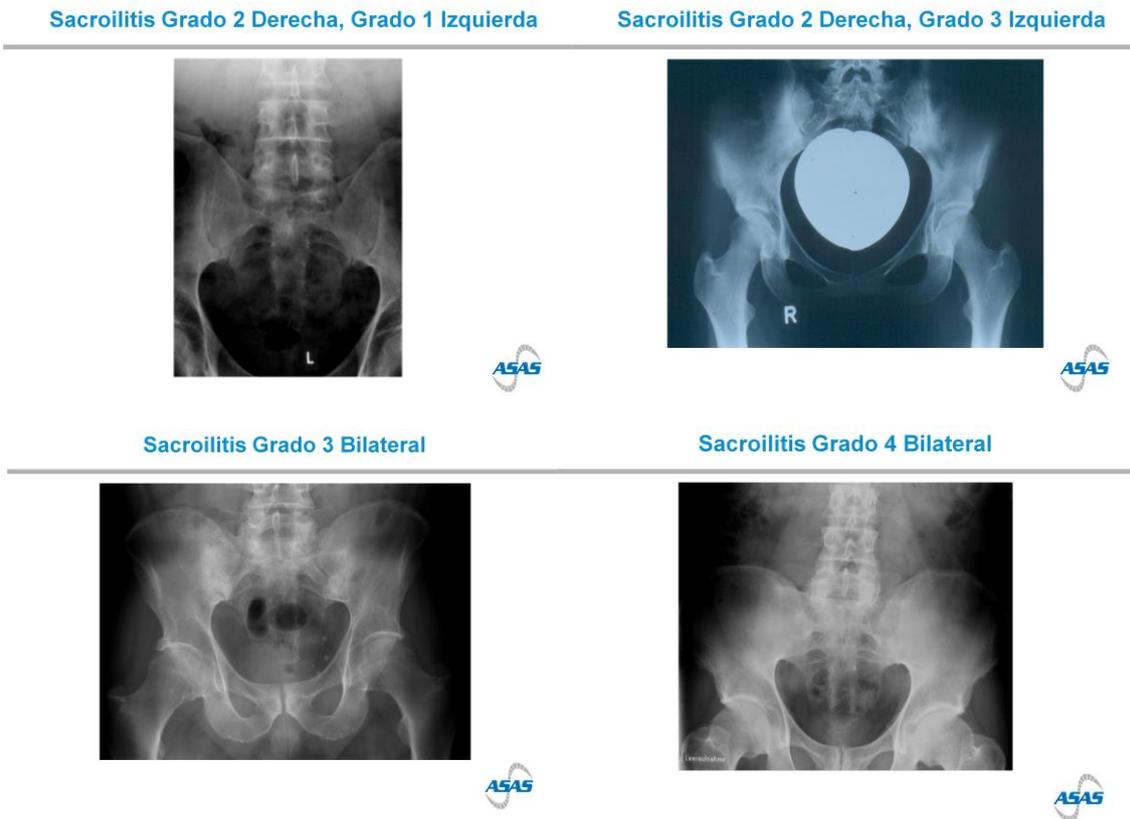


Figura 1.2.9: Grados de sacroileítis radiográfica. Figura obtenida de ASAS Slide Library.

Los criterios de Nueva York modificados para la clasificación como EA combinan diferentes criterios clínicos con cambios estructurales definidos en las radiografías convencionales. Sin embargo, estos criterios se centran principalmente en las articulaciones del SI (tanto clínicamente como en las radiografías) y la columna vertebral (solo clínicamente) y no incluyen ninguna manifestación extra-articular de la enfermedad. La sensibilidad de los criterios modificados de Nueva York aumenta con la duración de la enfermedad (una duración de la enfermedad de > 10 años). Como se indicó anteriormente, aunque los criterios modificados de Nueva York son sensibles, no pueden detectar formas leves, no diferenciadas o tempranas de la enfermedad.

Los hallazgos radiológicos en la columna vertebral muestran típicamente una cuadratura de las vértebras secundaria a erosiones de los márgenes superior e inferior de estos cuerpos (Figura 1.2.10), por su parte la entesitis vertebral puede causar esclerosis de los cuerpos vertebrales superiores e inferiores, que aparece como los llamados anteriormente *esquinas brillantes*. La osificación del anillo fibroso conduce a la formación de sindesmofitos y, con el tiempo, el puente de estos sindesmofitos da lugar a una columna en *caña de bambú* (Figura 1.2.11).

Cambios Rx Típicos en Columna en Espondilitis Anquilosante

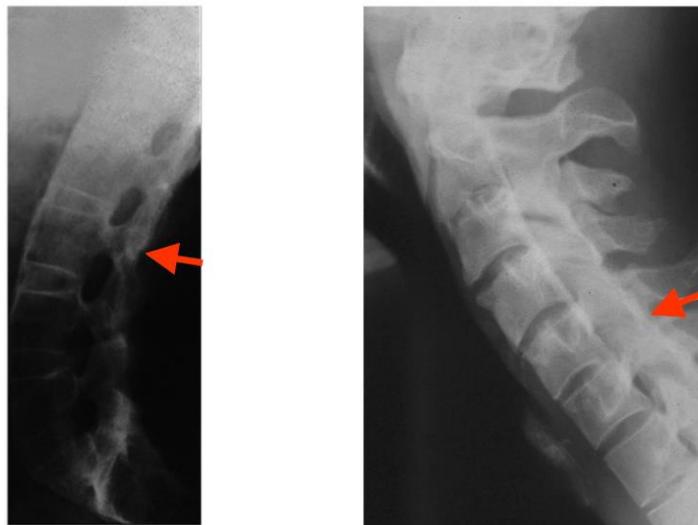


ASAS handbook, Ann Rheum Dis 2009; 68 (Suppl II) (con autorización)



Figura 1.2.10: Cambios radiográficos espinales en la EA. Figura obtenida de ASAS Slide Library.

Anquilosis de las Articulaciones Facetarias (flechas) en Espondilitis Anquilosante



Con columna en caña de bambú

Con sindesmofitos

ASAS handbook, Ann Rheum Dis 2009; 68 (Suppl II) (con autorización)



Figura 1.2.11: Anquilosis de las articulaciones facetarias; a la derecha afectación de la columna lumbar (caña de bambú) y a la izquierda afectación de la columna cervical. Figura obtenida de ASAS Slide Library.

Tomografía axial computerizada

La tomografía axial computerizada (TAC) es una técnica de imagen que detecta lesiones estructurales: erosiones, esclerosis y anquilosis de modo que en su aplicación se superponen los grados previamente comentados de la radiografía simple. Una de las ventajas que tiene el TAC es que presenta una mejor definición ósea lo que le permite tener una menor variabilidad inter- e intra-observador con respecto a la radiografía. Por contra, produce una mayor radiación que ésta, aspecto importante teniendo en cuenta que se trata de pacientes jóvenes, más sensibles a las radiaciones ionizantes. Sin embargo, tanto la radiografía como el TAC tienen baja sensibilidad en los estadios precoces de la enfermedad, ya que no tiene capacidad de detectar las lesiones inflamatorias que acompañan a los primeros síntomas. Desde la aparición de éstos pueden pasar entre 6 y 9 años hasta la aparición de cambios estructurales radiográficos y sólo entre un 25-35% de los pacientes presenta sacroileítis tras 10 años desde el inicio de la enfermedad, lo que se traduce en un retraso diagnóstico importante.

De este modo, se comprende que el uso de otras técnicas para establecer un diagnóstico precoz en fases iniciales de la enfermedad es necesario. En este contexto surge la aplicación de la RMN en las EspA, siendo actualmente la técnica de imagen más relevante en el diagnóstico de sacroileítis precoz⁷³.

Resonancia magnética nuclear

La RMN es una técnica de imagen que puede detectar las lesiones inflamatorias en médula ósea y tejidos blandos mucho antes de que las lesiones estructurales óseas sean visibles en las radiografías simples o el TAC⁷⁴, por este motivo los criterios ASAS para EspAx incluyen la inflamación en las articulaciones SI observadas en la RMN como uno de los principales criterios de clasificación. La RMN evidencia de una forma excelente la presencia de sacroileítis y entesitis en aquellos casos en los que existe una sospecha clínica alta de EspAx de inicio pero en los que la radiografía simple de las articulaciones SI es normal o solo muestra cambios equívocos. La mayoría de las anomalías inflamatorias pueden detectarse con la combinación de diferentes secuencias: la secuencia T1 para medir daño estructural crónico (erosiones e irregularidades de la superficie articular, esclerosis y proliferación ósea y depósitos de grasa en la médula ósea) y para detectar evidencias de inflamación aguda o también denominado edema medular óseo (EMO) las secuencias STIR (Short Tau Inversion Recovery) o T1 con administración de contraste intravenoso con Gadolinio (Figura 1.2.12), aunque actualmente esta última se encuentra en desuso, debido a que aumenta el tiempo y el coste de la exploración y aporta pocas ventajas sobre la secuencia STIR⁷⁵.

Secuencia STIR vs T1-post-Gd para Detección de Cambios Inflamatorios Activos en Art. Sacroilíacas

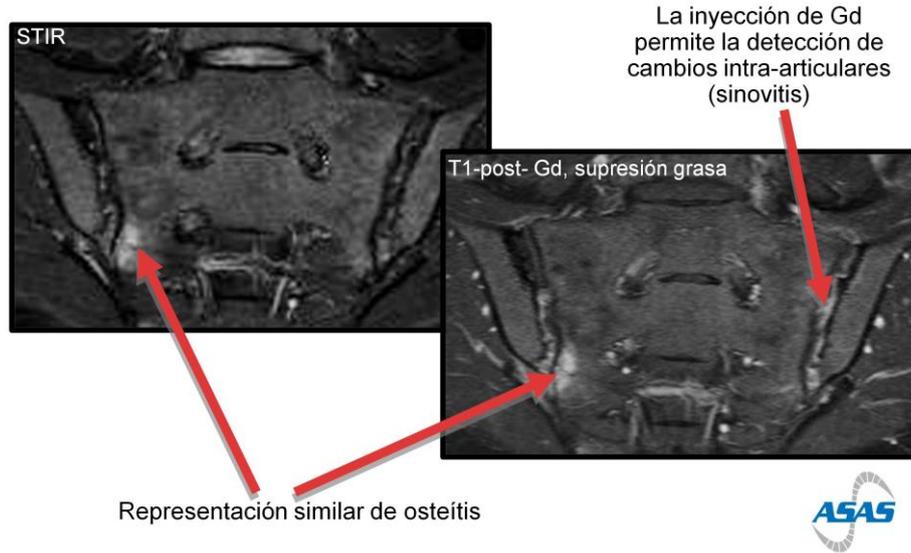


Figura 1.2.12: Hallazgos de inflamación aguda por STIR y T1 con gadolinio. Figura obtenida de ASAS Slide Library.

De tal modo debemos saber que:

- Los cambios inflamatorios activos, se visualizan mejor con la secuencia STIR, T2 con saturación grasa y T1 ponderadas con saturación grasa y contraste con gadolinio (T1-Gd-SG).
- Los cambios crónicos como la degeneración grasa o las erosiones se ven mejor en secuencias T1.
- Las zonas más estudiadas son las articulaciones sacroiliacas y de columna vertebral.
- En sacroilíacas: se usan cortes semicoronaes a lo largo del eje mayor del hueso sacro, en secuencia T1, T2 y STIR⁷⁶.

El grupo de trabajo de RMN ASAS/OMERACT (Medidas de resultado en ensayos clínicos de reumatología) propuso una definición de RMN "positiva"⁷⁷ que debe aplicarse en los criterios de clasificación ASAS para EspAx en el concepto de *sacroileítis por RMN*. Según esta definición se requieren los siguientes hallazgos:

- Las lesiones inflamatorias activas de las articulaciones SI, EMO (en STIR) u osteítis (en T1 después de Gd) deben estar claramente ubicadas en áreas anatómicas típicas (médula ósea subcondral o periarticular).
- Cuando se ve una lesión solitaria de EMO, esta debe estar presente en al menos dos cortes consecutivos.
- Cuando se ven más lesiones de EMO en un corte, la documentación de la inflamación utilizando una solo corte es suficiente.
- La presencia de sinovitis, entesitis o capsulitis sin EMO/osteitis concomitantes no es suficiente para el diagnóstico.

Sin embargo, dado que el EMO también se puede encontrar en pacientes con dolor lumbar mecánico, pero las lesiones moderadas o graves solo se encuentran en pacientes con DLI, existe una clara necesidad de experiencia en la interpretación de la RMN de las articulaciones SI.

Así mismo, ASAS⁷⁸ también ha propuesto recientemente una definición de una resonancia magnética "positiva" de la columna vertebral. De acuerdo con esta definición, la evidencia de espondilitis en tres o más sitios vertebrales es altamente sugestiva de lesiones inflamatorias relacionadas con EspAx, mientras que la

evidencia de depósito de grasa en varios sitios vertebrales (al menos 5) es altamente sugestiva de EspAx relacionada con la lesión post-inflamatoria. Estas lesiones deben ubicarse preferiblemente en los bordes de las vértebras, independientemente de si estos bordes están en la parte anterior o en la parte posterior del cuerpo vertebral (Figura 1.2.13).

Lesiones Inflamatorias Activas y Crónicas de la Columna en RM de Espondiloartritis

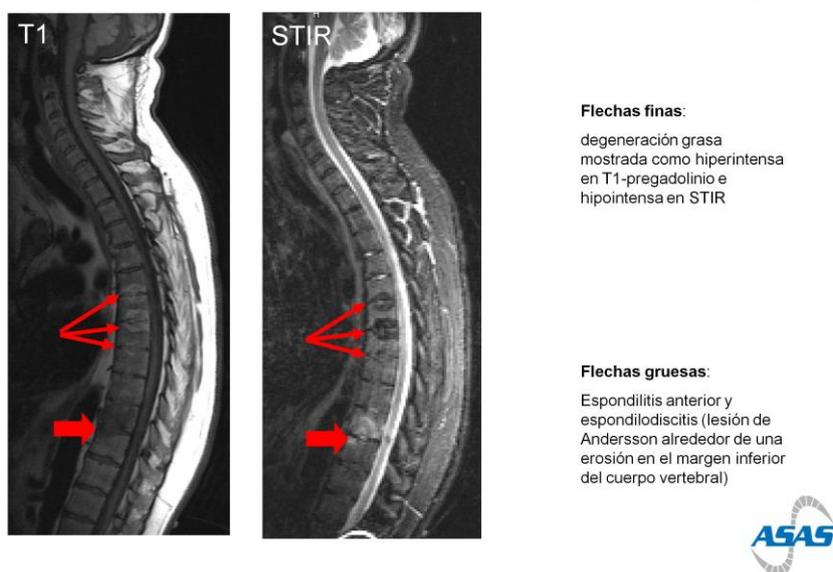


Figura 1.2.13: Hallazgos de lesiones inflamatorias agudas y daño estructural en STIR y T1.

Figura obtenida de ASAS Slide Library.

1.2.8

Tanto para la evaluación como para la monitorización se debe considerar sistemáticamente las cuatro presentaciones clínicas potenciales de EspAx: la afectación axial, la artritis periférica, la entesopatía y las características extra-articulares. De acuerdo con el curso variable de la enfermedad, la presentación clínica del paciente debe ser la característica clave para la monitorización de la enfermedad que básicamente, consiste en la evaluación de las manifestaciones

clínicas y el uso de herramientas para evaluar la gravedad de la afectación de la enfermedad. Para ello, el grupo ASAS recomienda el uso de diferentes herramientas de evaluación que cubren los diversos dominios de la actividad de la enfermedad⁷⁹ (Figuras 1.2.14 A y B), sin embargo, estas recomendaciones no especifican el marco de tiempo en el que los pacientes deben visitar a su reumatólogo aunque, es lógico pensar, que un paciente con un nuevo diagnóstico o con una actividad de enfermedad alta deba ser visto con más frecuencia que un paciente con una actividad de enfermedad baja. En general, los exámenes de radiografía simple no se deben repetir con una frecuencia superior a los 2 años, a menos que se indique claramente en casos individuales debido a los síntomas.

Conjunto de Medidas de Desenlace ASAS para Práctica Clínica Diaria (1)

Dominio	Instrumento
Función	BASFI
Dolor	NRS**/EVA***-última semana-columna-de noche-debido a EA y NRS/EVA-última sem-columna-debido a EA
Movilidad espinal	Expansion torácica y Schober modificado y occipucio pared y rotación cervical y (flexion lateral de columna o BASMI)
Paciente global	NRS**/EVA***-actividad enfermedad última sem

* NRS = Escala ordinal
** EVA = Escala visula analógica

Modificado de van der Heijde D et al J Rheumatol 1999;26:951-4 (con autorización) ASAS workshop Gent 2002; Bath 2007



Figura 1.2.14 A: Recomendaciones del grupo ASA para la monitorización de la EspAx. Figura obtenida de ASAS Slide Library.

Conjunto de Medidas de Desenlace ASAS para Práctica Clínica Diaria (2)

Dominio	Instrumento
Articulaciones periféricas y entesis	Número articulaciones inflamadas (44 articulacio.) Instrumento validado para entesitis, tal como MASES, San Francisco y Berlin
Radiografía espinal	Columna lumbar lateral y cervical lateral
Rigidez	NRS**/EVA*** duración de rigidez espinal matutina-última semana
Reactantes de fase aguda	Proteína C reactiva (PCR) o velocidad de sedimentación globular (VSG)
Fatiga	BASDAI (pregunta de fatiga)

* NRS = escala ordinal
** EVA = Visual analogue scale

Modificado de van der Heijde D et al J Rheumatol 1999;26:951-4 (con autorización) ASAS workshop Gent 2002; Bath 2007



Figura 1.2.14 B: Recomendaciones del grupo ASA para la monitorización de la EspAx. Figura obtenida de ASAS Slide Library.

En pacientes con compromiso axial, el grado de dolor nocturno y dolor espinal durante el día se mide mediante una escala analógica visual (EVA) o una Escala de calificación numérica considerándose un valor > 4 en una escala de 0 a 10 reflejos de una enfermedad "activa". La rigidez matutina en la columna lumbar debe evaluarse tanto por la duración como por la gravedad. Sin embargo, todas estas herramientas son cuestionarios rellanados por el propio paciente y, por lo tanto, considerados subjetivos. Esto lleva a la principal pregunta en la práctica clínica diaria sobre si es obligatorio o conveniente emplear otros métodos objetivos para evaluar dicha actividad antes de considerar un nuevo tratamiento, como un agente anti-TNF. Los únicos instrumentos no subjetivos que reflejan la actividad de la enfermedad son la PCR en suero y la presencia de lesiones inflamatorias en la RMN a nivel de la columna vertebral y/o en las articulaciones SI. En la artritis periférica, la evaluación de la actividad de la enfermedad es similar a la utilizada en la artritis reumatoide; por ejemplo, número de articulaciones sensibles, número de articulaciones inflamadas, PCR, etc.; sin que exista una definición consensuada de una enfermedad "activa" periférica. Sin embargo, generalmente se considera que la presencia de al menos tres articulaciones inflamadas refleja una enfermedad activa, particularmente cuando se asocia con un aumento de la PCR.

Evaluación de la actividad de la enfermedad

Debido a la presentación heterogénea de la enfermedad, la valoración de la actividad de la enfermedad debe incluir una amplia variedad de evaluaciones:

resultados informados por el paciente, hallazgos clínicos, pruebas de laboratorio e imágenes. La frecuencia de la monitorización debe decidirse individualmente según los síntomas, la gravedad y el tratamiento.

Además de los diferentes instrumentos que facilitan la evaluación de la actividad de las diferentes presentaciones clínicas, se han propuesto instrumentos para permitir una evaluación general, como es el índice compuesto BASDAI⁸⁰ (Bath Ankylosing Disease Activity Index), éste es fácil de usar, ya sólo que comprende seis preguntas (Figura 1.2.15)(ANEXO 1).

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Items para ser evaluados por el paciente:

1. ¿Cuánta fatiga o cansancio ha tenido usted?
2. ¿Cuánto dolor ha tenido usted en cuello, espalda o caderas debido a la espondilitis anquilosante?
3. ¿Cuánto dolor o inflamación ha tenido usted en las otras articulaciones (sin contar cuello, espalda y caderas)?
4. ¿Cuánto malestar ha tenido usted en las partes de su cuerpo que le duelen al tocarlas o presionarlas?
5. ¿Cuánta rigidez matutina ha tenido usted al despertarse?
6. ¿Cuánto tiempo le dura la rigidez matutina desde que se levanta?

Garrett S et al. J Rheumatol 1994;21:2286-91
Ariza-Ariza R et al. Rev Esp Reumatol 2004;31(6):372-8



Figura 1.16: Índice compuesto de actividad BASDAI (Bath Ankylosing Disease Activity Index) para EspAx

La puntuación de BASDAI varía de 0 a 10 siendo los valores más altos los que indican una enfermedad más activa. Una puntuación >4 se considera como el umbral por encima del cual un estado de la enfermedad puede considerarse activo. Un cambio de al menos el 50% en el BASDAI generalmente se considera que refleja una mejora clínicamente relevante.

Los reactantes de fase aguda también juegan un papel prominente en la evaluación de los pacientes con EspAx. Recientemente, se ha propuesto otro índice compuesto denominado ASDAS⁸¹ (ASAS-endorsed disease activity score) que tiene en cuenta algunas preguntas del BASDAI (el dolor lumbar total, el dolor periférico y la rigidez matutina) y los combina con los marcadores biológicos de la inflamación, la proteína C reactiva (PCR) o velocidad de sedimentación globular (VSG)⁸². Se ha demostrado que existe una relación longitudinal entre el ASDAS y la posterior formación de sindesmofitos, mientras que dicha relación entre BASDAI (incluso si se combina con CRP en el modelo) y sindesmofitos fue mucho más débil⁸³.

El índice ASDAS ha sido validado extensivamente y ha demostrado que es fiable, discriminativo y sensible. Los puntos de corte entre los estados de actividad de la enfermedad son⁸⁴: enfermedad inactiva ≤ 1.3 , moderada 1.3–2.0, alta 2.1–3.5 y muy alta ≥ 3.5 (Figura 1.2.16). El punto de corte de ASDAS para una mejora clínicamente importante es ≥ 1.1 y el punto de corte para una mejora importante es ≥ 2.0 . Sin embargo, el ASDAS aún no se ha evaluado para su uso en la práctica

diaria, mientras que el BASDAI es el instrumento de medición estándar para la actividad de la enfermedad en EspAx.

Puntos de Corte ASDAS para Valoración del Estado



Machado P et al. Ann Rheum Dis 2011;70:47-53 (con autorización)



Figura 1.2.16: Puntos de corte de ASDAS para la valoración de la actividad de las EspAx. Figura obtenida de ASAS Slide Library.

Por su parte, la RMN es una técnica de imagen que puede proporcionar información sobre la inflamación tanto a nivel de las articulaciones SI como de la columna vertebral. En la enfermedad temprana, la RMN de las articulaciones SI puede ser más relevante, mientras que en etapas posteriores, especialmente la RMN de la columna vertebral puede ser informativa. Sin embargo, la correlación entre las medidas de actividad clínica de la enfermedad y la inflamación de la RMN es moderada en el mejor de los casos⁸⁵⁻⁸⁸. Hasta la fecha, el papel (si lo hay) de la RMN en la evaluación de la enfermedad sigue sin estar claro. Además del hecho de que el significado de la inflamación por RMN en pacientes con enfermedad

clínicamente inactiva no está claro, y que se desconoce si la inflamación residual por RMN puede y debe tratarse, simplemente no es factible en la mayoría de los entornos realizar exploraciones seriadas por RMN con frecuencia debido a los costes. Esto explica por qué la RMN no se recomienda actualmente para la monitorización de la actividad. Sin embargo, la RMN se puede utilizar para definir el nivel de inflamación presente y puede agregar argumentos a la opinión global para comenzar o continuar un tratamiento en un paciente en particular.

Evaluación de la limitación funcional

El concepto de *limitación funcional* se utiliza a menudo, pero a día de hoy no se ha definido en plenitud para los pacientes con EspAx. La gravedad de una EspAx entendida por los expertos contiene todos los diferentes aspectos de la enfermedad (actividad de la enfermedad, daño, movilidad reducida, función física reducida, participación social reducida). Dicha "gravedad" puede evaluarse utilizando diferentes enfoques, como el deterioro funcional, el rango limitado de movimiento, la afectación de la cadera, el daño radiológico e incluso la pérdida de empleo o la muerte. La limitación funcional se ciñe a la evaluación del rango de movimiento, que se verá con mayor detenimiento en el apartado de movilidad en la espondiloartritis axial, el deterioro funcional y la calidad de vida de los pacientes.

Para valorar la función física de los pacientes se utiliza el índice BASFI⁸⁹ (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index), un cuestionario de 10

preguntas, desarrollado en 1994, que utiliza una escala visual analógica o numérica para cada respuesta que se le realiza al paciente que debe contestar haciendo referencia a la semana previa al mismo. Fue validado en español en 2003⁹⁰ (ANEXO 2). Los aspectos que valora hacen referencia a la capacidad funcional y la realización de actividades de la vida diaria⁹¹. Cada pregunta se valora entre 0 y 10, siendo 0 la ausencia de dificultad y 10 la máxima dificultad o imposibilidad. El resultado es la media de las 10 respuestas, comprendiéndose al final entre 0 y 10 puntos y considerándose una peor capacidad física a partir de 4 puntos.

Por su parte la calidad de vida se puede valorar mediante instrumentos genéricos o específicos. Entre los genéricos el más utilizado es el SF-12 (Short Form-12), que es la versión corta del SF-36, y el European Quality of Life (EuroQol). Entre los específicos se encuentra el Health Assessment Questionnaire Ankylosing Spondylitis (HAQ-AS) y la versión española el HAQ en Espondilitis Anquilosante en pacientes españoles (HAQEA). De todos ellos el más usado es el cuestionario de calidad de vida de la espondilitis anquilosante (ASQoL)⁹² (ANEXO 3) que hace referencia al impacto de la enfermedad sobre la vida del paciente y cómo los pacientes perciben y reaccionan ante su estado de salud.

Este cuestionario se compone de 18 preguntas relacionadas con distintas áreas de la calidad de vida de los pacientes que se contestan de forma dicotómica (Sí/No) y ha demostrado buena reproducibilidad y sensibilidad al cambio, aunque no ha sido incluida en las variables de desenlace propuestas por el grupo ASAS y

OMERACT. Además se ha propuesto el índice BAS-G⁹³ (Bath Ankylosing Spondylitis patients Global Score) que consta solo de una pregunta genérica acerca del efecto de la enfermedad sobre el bienestar del paciente. Sin embargo, estos índices no evalúan adecuadamente la dificultad o limitaciones en las actividades sociales de los pacientes con EspAx. El ASAS HI⁹⁴ (Health Index) es un índice compuesto lineal que incluye 17 ítems con opción de respuesta dicotómica (Estoy de acuerdo/No estoy de acuerdo), cada respuesta positiva es puntuada con 1 punto mientras que la respuesta negativa es 0. El resultado final es la suma de los ítems individuales. Los valores más altos reflejan un grado mayor de impedimentos, limitaciones y restricciones relativos a la salud y funcionalidad de los pacientes con EA (ANEXO 4).

Evaluación del daño estructural

El daño estructural de la columna vertebral se asocia con una limitación de la movilidad y se ha relacionado con el tiempo de evolución de la enfermedad, el género y la presencia de HLAB-27, entre otros⁸⁴. La relación entre la movilidad de la columna, el daño estructural y la actividad no es simple, existiendo diversos factores adicionales como la edad o la duración de la enfermedad que pueden modificarla⁹⁵. Por otra parte, la progresión del daño estructural puede variar considerablemente de unos individuos a otros, de forma tal, que algunos pacientes pueden experimentar periodos de cambios estructurales muy rápidos y en otros la progresión del daño estructural se produce más lentamente^{96,97}. Los estudios

sugieren que el daño estructural no es homogéneo a lo largo de toda la columna y que cada vértebra se afecta de forma diferente durante la evolución de la enfermedad. Por esta razón, la evaluación del daño radiográfico es un importante objetivo en los pacientes con EspA y para ello, aunque más concretamente en el subtipo de la EA, se han desarrollado varios instrumentos de medida basados en los hallazgos radiológicos proporcionados por las pruebas de imagen.

En la actualidad disponemos de tres índices validados para valorar el daño estructural en la EA basados en imágenes obtenidas por radiografías convencionales⁹⁸:

- A) SASSS (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score)
- B) BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index)
- C) SASSS modificado (m---SASSS)

Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS)

Este índice, descrito en 1991⁹⁹, evalúa en una radiografía simple en proyección lateral los ángulos anteriores y posteriores de la columna lumbar, desde el borde inferior de la vértebra D12 hasta el borde superior de la S1 asignándoles una puntuación que va desde 0 a 3 según el daño estructural que presenten de la siguiente forma: *a) normal, b) erosión, esclerosis o cuadratura, c)*

sindesmofito y d) puente óseo. La puntuación máxima que se puede obtener es de 72 puntos, lo que correspondería a la anquilosis de la columna. Se ha de resaltar que este método es observador-dependiente y, por tanto, la persona que realice estas evaluaciones debe estar adecuadamente entrenada para diferenciar cada una de las lesiones.

Una de las desventajas notorias de este índice es que no evalúa la situación de la columna cervical y que se puede ver afectada en estos pacientes, así mismo en 1996 Aaverns¹⁰⁰ observó que este índice tenía una baja sensibilidad al cambio, pero que correlacionaba bien con los parámetros de movilidad espinal, no así con la duración de enfermedad ni con la edad de los pacientes.

Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI)

En 1998 MacKay y cols¹⁰¹ describieron el índice Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) que incluye una evaluación de la región espinal, de las sacroilíacas (BASRI-s) y de las caderas (BASRI-h) a fin de calcular el BASRI total (BASRI-t)¹⁰². Para evaluar la sacroiliacas se usa el método descrito en los criterios de Nueva York, descritos en el apartado de *diagnóstico*; que cuantifica de 0 a 4 la afectación de las sacroilíacas usando la puntuación más alta de las dos sacroilíacas^{13,103}(Figura 1.2.9). Este método resulta útil en los grados 3 y 4, sin embargo, presenta una gran variabilidad intra-observador en los grados 1 y 2.

Por otro lado, a nivel de la columna vertebral se evalúan, utilizando una proyección anteroposterior y lateral (sin incluirse la columna torácica), las vértebras desde el borde inferior de la primera vértebra cervical C1 hasta el superior de D12, y desde el borde inferior de D12 hasta el borde superior de S1, al igual que en las SI se aplica una puntuación de 0 a 4 según las lesiones observadas: *a) normal, b) sospechoso o sin cambios definidos c) erosión, esclerosis o cuadratura con o sin sindesmofitos en dos vértebras o menos d) sindesmofitos en tres vértebras o más con o sin fusión de dos vértebras y e) severo o con fusión de más de tres vértebras*. Por lo tanto, BASRI-t se obtendría con el valor medio de ambas SI y las columnas cervical y lumbar resultando una puntuación total entre 2 y 12.

Este índice ha mostrado buenos datos de concordancia intra-observador y una buena sensibilidad al cambio, aunque la variabilidad intra-observador fue baja para cada una de las áreas evaluadas. Posteriormente MacKay y cols¹⁰² introdujeron al BASRI-t la valoración de las caderas, aplicando según los hallazgos una puntuación de 0 a 4: *a) normal, b) sin cambios definidos o estrechamiento focal del espacio articular, c) leve, estrechamiento concéntrico del espacio articular >2mm, d) moderada, estrechamiento concéntrico del espacio articular ≤2mm o aposición hueso a hueso <1cm y e) severa, deformidad ósea o aposición hueso a hueso ≥1cm*. No obstante, la inclusión de caderas aporta poco en la cuantificación del daño, porque la afección de caderas se da en un 18–37% de los pacientes y suele aparecer en pacientes jóvenes. Dado que su entrenamiento es fácil y su tiempo de ejecución es

bajo, en torno a unos 30 segundos, el índice BASRI sería la mejor herramienta para su uso en la práctica clínica, aunque con los inconvenientes de una mayor radiación y la incapacidad para detectar cambios radiológicos mínimos.

Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS modificado)

En 2005 Creemers y cols¹⁰⁴ desarrollan el Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (m-SASSS), que valora tanto la columna lumbar como la columna cervical. Como los índices anteriormente descritos, el m-SASSS se obtiene a través de los hallazgos de una radiografía simple en una proyección lateral y evalúa, por un lado, desde el platillo inferior de la segunda vértebra cervical C2 hasta el superior de la primera vertebra dorsal D1, y por otro lado, desde el inferior de D12 hasta el superior de S1, valorando únicamente los ángulos anteriores de los cuerpos vertebrales (Anexo 5). Ambos, SASSS y m-SASSS, tienen un rango de puntuación de 0 a 72, con las diferencias que se han mencionado, y la puntuación de las lesiones sería: *a) normal, b) erosión, cuadratura o esclerosis, c) sindesmofito sin fusión y d) sindesmofito formando puente óseo.*

Este índice fue validado mostrando una buena correlación inter-observador en columna cervical y lumbar (0,95) y una sensibilidad al cambio excelente. En un estudio comparativo para valorar la validez como instrumento de medición de cada uno de los índice se concluyó que el m-SASSS era el instrumento más

adecuado para evaluar la severidad de la enfermedad, ya que cuantifica mejor el daño estructural radiográfico a nivel de la columna vertebral y presenta una mejor correlación inter-observador¹⁰⁵.

1.2.9 Comorbilidades

La multimorbilidad es la consecuencia más frecuente de la cronicidad de las enfermedades y tiene repercusiones sobre el pronóstico, el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. A pesar de que la EspAx no entra dentro de las enfermedades reumáticas con mayor carga de comorbilidad, no está exenta de ella¹⁰⁶, probablemente en relación con la edad temprana de los pacientes, siendo esta precisamente la razón por la cual la comorbilidad pasa más desapercibida. Recientemente, el estudio COMOSPA¹⁰⁷ evaluó en más de 3.000 pacientes, de 22 países diferentes, la prevalencia de comorbilidades y de factores de riesgo en pacientes con EspA encontrándose una mayor frecuencia de osteoporosis (13%), úlcera gastro-duodenal (11%), eventos cardiovasculares (CV) (4%), los cánceres sólidos (3%) e infección por el virus de la hepatitis B (VHB) (3%) siendo los factores de riesgo más frecuentes para padecer estas enfermedades la hipertensión arterial (HTA), el tabaquismo, la dislipidemia y la historia familiar de enfermedad CV o de cáncer de mama. El abordaje de la comorbilidad debe ser tenido en cuenta por el reumatólogo para garantizar promover una mayor calidad y equidad en la prestación de la asistencia sanitaria a sus pacientes.

Osteoporosis y riesgo de fractura

Gran parte del riesgo de fractura espinal en la EspAx se debe a una alteración biomecánica de la columna, relacionada con la limitación de la movilidad, que produce una pérdida de flexibilidad y que hace que la columna se comporte como un hueso largo, incapaz de disipar la energía del traumatismo¹⁰⁸. De ahí que lo más importante sea evitar las caídas o los traumatismos directos o por hiperextensión, pero también es necesario evitar la osteoporosis asociada.

La incidencia de la fractura vertebral en los pacientes no se conoce del todo aún, ya que los estudios previos realizados¹⁰⁹⁻¹¹⁵, muestran que la frecuencia de estos eventos varía muchísimo entre sí (desde el 4 hasta el 33%), aunque en la mayoría se concluye que la incidencia aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad, del 0,1 al 1,3% a partir de los 45 años de evolución.

Los factores de riesgo de osteoporosis no son más frecuentes en EspAx que en otros pacientes, salvo que se produzca un mayor consumo de alcohol que la media y que requieran una mayor dosis acumulada de corticoides. Las variables relacionadas con riesgo de fractura son la edad, el peso, el consumo de alcohol, los antecedentes familiares y personales de fractura previa y la presencia de caña de bambú a nivel de la columna, que han de ser tenidos en cuenta, así como los niveles de vitamina D, a la hora de valorar una posible osteoporosis asociada.

Factores de riesgo cardiovascular

En los últimos años se ha evidenciado que los pacientes con EspAx tienen un peor perfil de riesgo CV con respecto a la población general, en España, el estudio CARMA, evaluó a 738 pacientes con espondilitis anquilosante (EA) encontrando una prevalencia de enfermedad CV del 7,6%, con una odds ratio frente a los controles sanos de 1,77 (IC del 95%: 0,96-3,27; p = 0,07)¹¹⁶. Por otro lado, el estudio COMOSPA, ya mencionado con anterioridad, mostró que en un 4% de los pacientes padecían o habían padecido de eventos CV (infarto de miocardio o accidente cerebro vascular –ACV-) ¹⁰⁷. Según los últimos estudios^{107,117-121} 3,6-15 estos pacientes podrían haber un aumento ligero-moderado del riesgo de enfermedad vascular periférica y de enfermedad cerebrovascular con respecto a la población general, pero no de infarto de miocardio. Además, el consumo de AINES puede contribuir a incrementar al riesgo CV, particularmente a nivel de la tensión arterial¹¹⁷. A esto se debe que el despistaje y la valoración del control de los factores de riesgo CV deban incluirse en la valoración general de los pacientes con EspAx.

El uso de índices SCORE tiene menor capacidad predictiva en jóvenes, pero se pueden utilizar las tablas de riesgo relativo o la estimación de la «edad vascular»
18. Así mismo, los pacientes que ya han presentado un evento CV, o los que sin haberlo presentado, presentan múltiples factores de riesgo o antecedentes

familiares de enfermedad CV prematura, deben ser considerados de alto riesgo CV, sin necesidad de aplicar escalas de riesgo¹²².

Colesterol total y colesterol de alta y baja densidad

En el contexto de lo explicado anteriormente, se recomienda realizar un control del perfil lipídico (colesterol total, LDL y HDL) en los pacientes con EspAx por lo menos una vez al año. Los sujetos con riesgo elevado, deben tener el LDL colesterol por debajo de 70 mg/dl y todos ellos deben estar en tratamiento hipolipemiante^{122,123}. Por otra parte los niveles de triglicéridos, aunque hay que valorarlos, son muy modificables por la dieta y aumentan en el síndrome metabólico, por lo que actualmente no está claro que sean un factor de riesgo independiente.

Presión arterial

Parece útil medirla en condiciones estándar en cada visita. El objetivo es una presión arterial < 140/90 mm/Hg¹²². Si el paciente es hipertenso y está en tratamiento con AINE, debe aconsejarse medir su presión arterial al menos una vez al mes¹¹⁷ y, si no fuera hipertenso, cada 2-3 meses¹²².

Diabetes

Generalmente se recomienda medir la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la glucemia basal una vez al año, salvo que el paciente presenta síndrome metabólico, en cuyo caso debería realizarse con mayor frecuencia¹²².

Tabaco

Debe preguntarse en cada visita por el consumo de tabaco, en caso de que el paciente sea fumador se debe recomendar el abandono tabáquico y ofrecer ayuda para ello, derivando al paciente a la consulta adecuada (médico de atención primaria, unidades de deshabituación tabáquica, unidades de riesgo vascular)¹²³.

Comorbilidad renal

La comorbilidad renal suele aparecer en forma de nefropatía por fármacos, principalmente con la toma de AINES, o como resultado del mal control de otras comorbilidades, como son la diabetes o la HTA¹²⁴. En los pacientes con mayor riesgo se recomienda la evaluación del filtrado glomerular (FG) y de la albuminuria al menos una vez al año para determinar la presencia de enfermedad renal crónica (ERC), siendo necesario para su diagnóstico al menos varias determinaciones de valores alterados¹²⁵.

Riesgo gastrointestinal

El riesgo gastrointestinal (GI) en los pacientes con EspAx radican fundamentalmente en la ingesta medicamentosa: la toma de AINES y el uso de metotrexato (MTX) en pacientes con alguna afectación periférica, siendo el más frecuente el riesgo en relación con la toma de AINES que condiciona una morbimortalidad importante y uno de los mayores problemas en los pacientes con antecedentes GI previos. En un estudio europeo la tasa de incidencia de eventos GI (IC del 95%) fue de 19,0 (17,3 a 20,8)/100 personas-año; de éstos fueron eventos no complicados el 18,5 (17 a 20)/100 personas-año y eventos complicados el 0,7 (0,4 a 1,1)/100 persona-año, siendo el tracto superior del aparato digestivo el afectado con mayor frecuencia¹²⁶. Por su parte, el uso prolongado de MTX puede condicionar un daño hepático¹²⁷ que suele ser más frecuente en aquellos pacientes que presentan una asociación entre EspA y EII, para su control se recomienda realizar determinaciones regulares del perfil hepático (transaminasas) de estos pacientes, y en caso de elevación persistente, sospechar este proceso agudo, aunque su uso para el daño hepático crónico presenta algunas limitaciones; siendo necesaria la valoración del propéptido del colágeno III¹²⁸ o mediante fibroscan).

Para evitar en la medida de lo posible las complicaciones en relación con estas comorbilidades, se recomienda valorar los posibles factores de riesgo, se debe incluir dentro de la anamnesis la frecuencia de ingesta de alcohol así como incidir en la necesidad de evitar del consumo de éste y la insistencia de mantener

un índice de masa corporal (IMC) saludable. En pacientes en tratamiento crónico con MTX es importante la suplementación con ácido fólico¹²⁹ y teniendo en cuenta la posible metabolización hepática de este fármaco, es necesario conocer el grado de función hepática del paciente y adecuar el manejo de la enfermedad en base a este¹²⁶.

Estilo de vida

Obesidad

La obesidad se presenta con mayor frecuencia en pacientes con EspAx que en la población general y es un factor predictor independiente en parámetros subjetivos, objetivos y de calidad de vida de la enfermedad¹³⁰.

Sedentarismo

La actividad física tiene beneficios específicos sobre la EspAx, mejorando la movilidad espinal, la función física, el dolor y el estado general del paciente, lo que permite reducir la inflamación y los factores de riesgo CV como la HTA, la dislipemia o la diabetes¹³¹.

Riesgo de infecciones y vacunación

Con la llegada de los fármacos biológicos, sobre todo con la terapia anti-TNF, el riesgo de infección en estos pacientes, incluyendo la infección tuberculosa, se ha visto incrementada¹³², siendo las más frecuentes: la infección por VHB (aunque su incidencia varía según el país), las infecciones bacterianas graves, la tuberculosis (TBC) y la infección por virus de la hepatitis C (VHC)¹⁰⁷. Los casos de infección por TBC, en su mayoría, son pacientes tratados con anti-TNF, especialmente con anti-cuerpos monoclonales, aunque su incidencia en pacientes con EspAx es menor que en otras patologías, como la artritis reumatoide (AR) o la EII¹³².

Las recomendaciones internacionales y nacionales⁵² recomiendan, por un lado, descartar previamente al inicio de estas terapias la existencia de una infección activa, sistémica o localizada, ya que esto contraindica el inicio del fármaco biológico, con especial precaución en pacientes con antecedentes de infecciones de repetición, sepsis o con alto riesgo de infección. Y por otro lado, se debe repasar la cumplimentación del calendario vacunal, según cada comunidad autónoma, y completarlo en caso de que no está actualizado, suspendiendo la vacunación con virus vivos a paciente en pacientes que ya se encuentran con esta terapia. Así se recomienda previa a la terapia: a) la vacunación frente a la gripe y el neumococo, b) comprobación de vacunación frente a difteria-tétanos-poliomielitis en los últimos 10 años, c) realización de cribado previo frente a VHB, VHC y VIH

mediante serología y d) descartar TBC activa, latente y contacto reciente con enfermos bacilíferos mediante la realización de mantoux.

Trastornos psico-afectivos

En la literatura se ha descrito la relación entre ansiedad y depresión y actividad de la enfermedad¹³³ y no en una frecuencia despreciable. Hasta la mitad de los pacientes presenta fatiga severa y depresión asociadas a la actividad de la enfermedad, más de la mitad de los pacientes tienen trastornos del sueño¹³⁴, sin olvidar que hasta un 34% de los varones con EspAx presenta disfunción sexual¹³⁵.

1.2.10 Tratamiento

Los principios principales del tratamiento de pacientes con EspAx están publicados en la literatura por el grupo ASAS en las denominadas *recomendaciones ASAS/EULAR para el manejo de la EspAx*⁷² (Figura 1.2.17). Un principio importante en el tratamiento de pacientes con EspAx es la necesidad de una terapia combinada que incluya opciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico, siendo responsabilidad del médico tratante la adaptación del tratamiento de los pacientes según los factores pronósticos y el estado clínico general, incluida la comorbilidad.

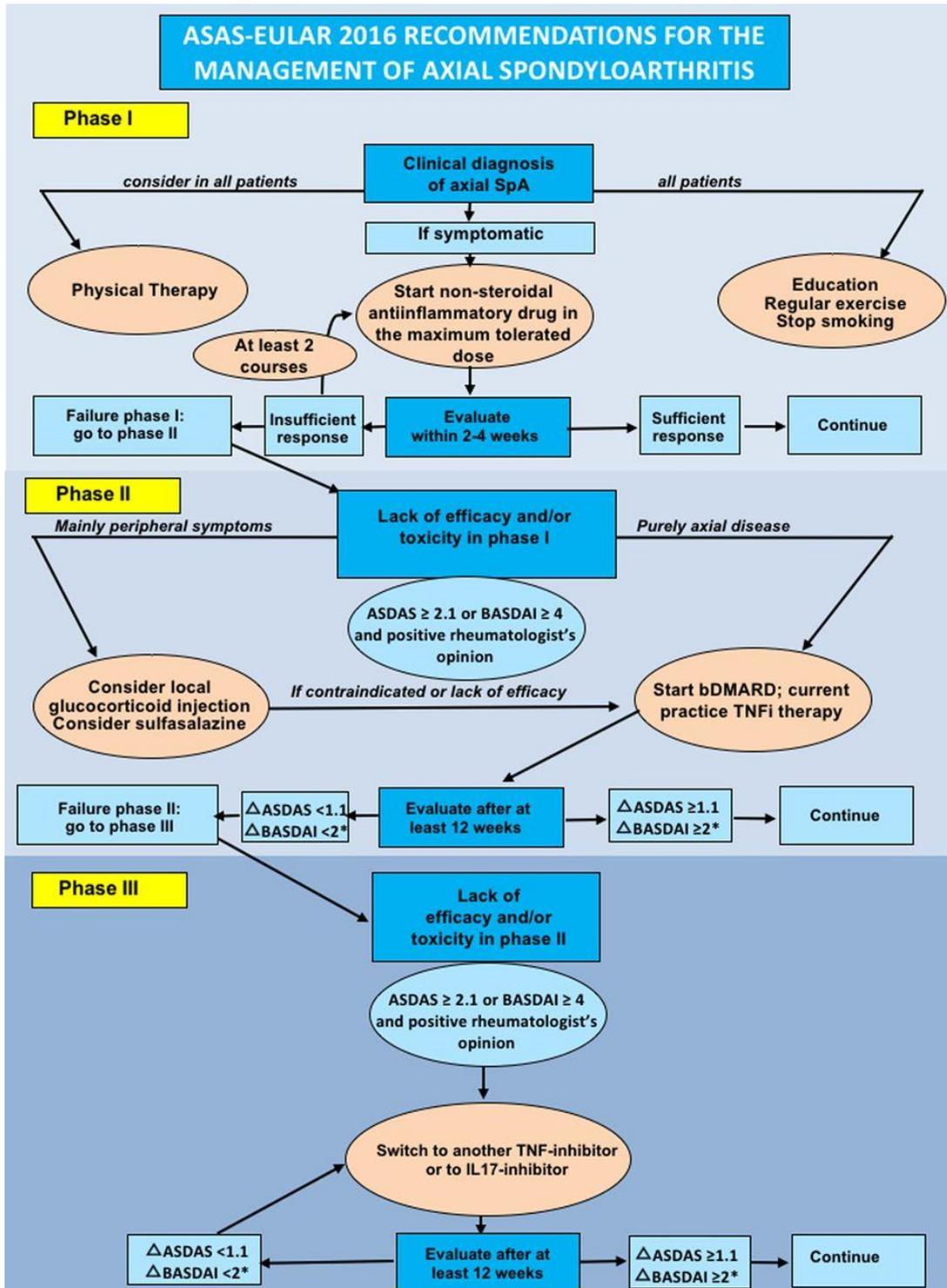


Figura 1.2.17: recomendaciones ASAS/EULAR para el manejo de la EspAx. Figura obtenida de ASAS Slide Library.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINES se recomiendan como medicamentos de primera línea para pacientes con EspAx. Si se toman en dosis completas o plenas, son eficaces para aliviar el dolor y la rigidez en hasta un 60–70% de los pacientes, llegando a conseguir una remisión parcial hasta en el 15% de los pacientes con enfermedad activa, aunque el efecto de estos fármacos en la actividad inflamatoria (PCR, EMO) o en la progresión radiográfica de los pacientes con EspAx aún no está claro.

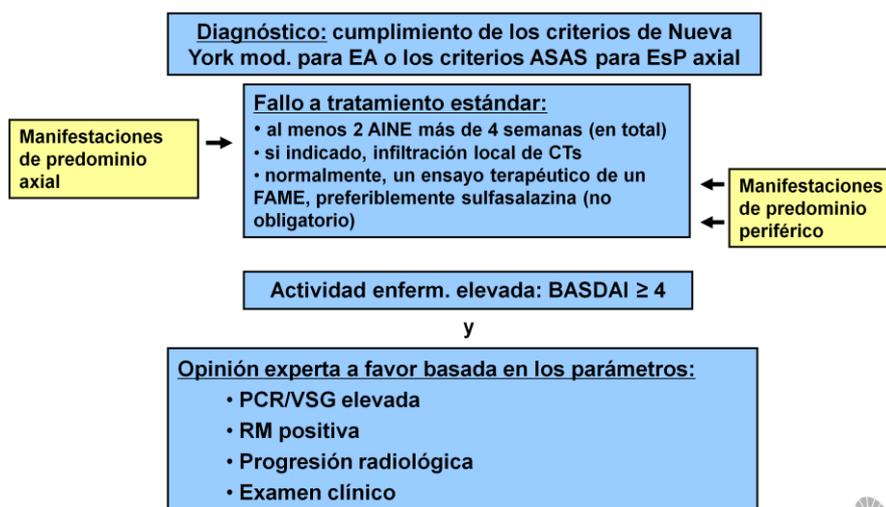
No existen diferencias significativas en la eficacia entre los agentes de acción corta y de acción prolongada o entre los agentes selectivos y no selectivos de COX-2, sin embargo, la cuestión de si es recomendable mantener un tratamiento continuo con AINES, incluso en un estado de baja actividad de la enfermedad o después de alcanzarlo, sigue siendo un tema de discusión.

Terapia biológica

Con la aprobación de la terapia biológica anti-TNF a principios de siglo se produjo el mayor avance en el manejo de la EspAx, lo que ha llevado a estos fármacos a ser la piedra angular en el tratamiento de estos pacientes. Los TNF registrados para la indicación de EspAx son (en orden alfabético) adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab. Para la selección de los pacientes candidatos a estas terapias, el grupo ASAS publicó en el año 2011¹³⁶ unas recomendaciones internacionales (Figura 1.2.18) donde se propone una

evaluación de la actividad de la enfermedad y una evaluación de la respuesta a estos compuestos como “guías”, de tal modo que para el tratamiento con agentes anti-TNF, los pacientes deben tener índice de BASDAI ≥ 4 a pesar de haber realizado previamente tratamiento con al menos dos AINES durante un período de 4 semanas (téngase en cuenta que estas recomendaciones se relacionan específicamente con los pacientes con EspAx). No hay pruebas que respalden el uso obligatorio de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) antes de comenzar la terapia anti-TNF.

Recomendaciones ASAS Para el Uso de Agentes Anti-TNF en Pacientes con Espondiloartritis Axial



van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis 2011;70:905-8



Figura 1.2.18: Recomendaciones ASAS la el uso de la terapia anti-TNF en pacientes con EspAx. Figura obtenida de ASAS Slide Library.

Así mismo, se recomienda que la respuesta al anti-TNF se evalúe 3 meses después de comenzar el tratamiento. Una disminución de la actividad de la enfermedad (medida por el BASDAI) de al menos el 50% en comparación con el

tratamiento previo (respuesta del BASDAI-50) o un cambio absoluto en el BASDAI de 2 unidades (en una escala de 0 a 10) además de la opinión de un experto (basado en la mejora de la PCR, la inflamación de RMN o el examen clínico) se consideran parámetros para continuar el tratamiento.

Como se comentó anteriormente, los pacientes con alta actividad de la enfermedad, corta duración de la enfermedad, sin lesiones estructurales y aumento de la PCR son más propensos a beneficiarse de la medicación anti-TNF que los pacientes con enfermedad de larga duración, cambios estructurales extensos y mal funcionamiento antes del inicio del tratamiento⁷², aunque, incluso en pacientes con anquilosis completa de la columna vertebral, este tratamiento tiene una eficacia clínica sustancial. En contraste con su prometedora eficacia clínica, la progresión radiológica no parece estar inhibida por la terapia anti-TNF¹³⁷. No hay evidencia de diferencias en la eficacia de los diversos antiTNF¹³⁸⁻¹⁴⁰ aprobados hasta ahora.

En los últimos años han ido desarrollándose nuevos fármacos biológicos como son los bloqueadores de las interleucinas (anti-IL). Actualmente el uso de la terapia con IL-17i (secukinumab) está aprobado para los pacientes que presentan EspAx radiológica¹⁴¹ (con el requisito de la sacroileítis radiográfica obligatorio), mientras que carece de indicación terapéutica en los pacientes con EspAx no radiográfico. Sin embargo, hasta la fecha, solo se dispone de datos de ensayos sobre IL-17i en EspAx radiográfico y todavía faltan datos en pacientes con EspAx no radiográfico. Por lo tanto, es obvio que, aunque existe otra molécula biológica

en el mercado, debido a la experiencia con anti-TNF en EspAx en cuanto a eficacia, seguridad y variedad de indicaciones, tanto en términos de volumen como de tiempo de seguimiento, ésta continúe siendo la terapia de primera indicación⁷².

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Los datos sobre el uso de FAME en pacientes con EspAx no han mostrado ningún efecto sobre los síntomas axiales¹⁴²⁻¹⁴⁴. La mayoría de los estudios sugieren una eficacia limitada de la sulfasalazina en pacientes con EspA periférica y en la prevención de la uveítis anterior. Un ensayo clínico *head to head* que comparó sulfasalazina con un anti-TNF mostró que el bloqueo de TNF es más eficaz para lograr una respuesta ASAS20 en la semana 16 que la sulfasalazina (75.9% frente a 52.9%, $p < 0.0001$)¹⁴⁵.

Tratamiento no farmacológico

La clave del tratamiento no farmacológico es el ejercicio regular y la educación del paciente en sus hábitos de vida ya que se ha demostrado que los ejercicios regulares son efectivos para reducir el dolor y preservar el funcionamiento¹³¹. En general, los ejercicios supervisados son más efectivos que los ejercicios en casa.

Cirugía

La cirugía puede ser necesaria en pacientes con EspAx que presenten afectación de la cadera, deformidad espinal grave o fractura vertebral. Alrededor del 5% de los pacientes se someterán a una artroplastia total de cadera, mientras que alrededor del 50% de ellos necesitarán un reemplazo de cadera bilateral durante el curso de su enfermedad¹⁴⁶. La movilidad restringida y la hipercifosis de la columna vertebral pueden llevar a la pérdida de la capacidad de mantener los ojos y la cabeza hacia arriba, pudiendo mirar horizontalmente. Los pacientes con deformidades tan graves pueden beneficiarse de una osteotomía correctiva espinal¹⁴⁷, dichos procedimientos solo deben realizarse en centros con experiencia. Como se indicó anteriormente, los pacientes con EspAx tienen un mayor riesgo de fracturas vertebrales pero no de fracturas no vertebrales. En la mayoría de los casos, la aparición de una fractura de la columna vertebral es una situación clínica aguda que puede estar asociada con síntomas neurológicos, aunque no todos los pacientes necesitan ser operados, los médicos deben considerar consultar a un cirujano experimentado.

1.3 Movilidad en la Espondiloartritis Axial

La característica clínica por antonomasia de los pacientes EspAax es la pérdida de movilidad, que, junto al dolor, obliga al paciente a adoptar una postura antiálgica provocando la aparición de un trastorno postural: pérdida de la lordosis lumbar fisiológica, aumento de la cifosis dorsal y un adelantamiento de la cabeza, a nivel axial; flexión de rodillas y de caderas, a nivel de miembros inferiores y antepulsión del hombro y una rotación interna de miembros superiores (Figura 1.3.1).

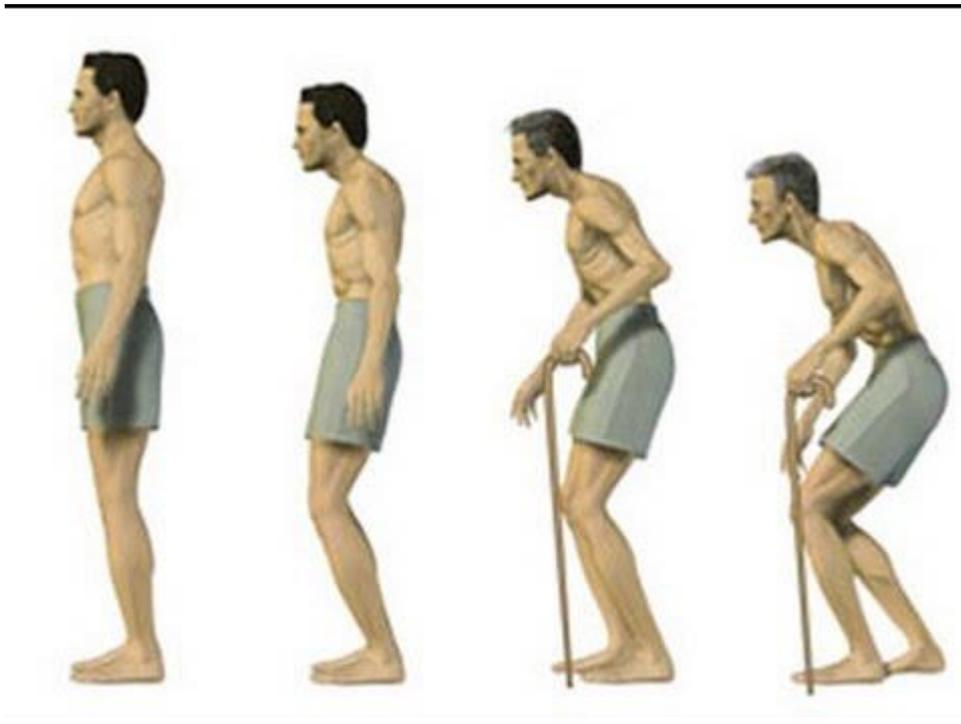


Figura 1.3.1: Fases de progresión del trastorno postural en paciente con EspAx

No es de extrañar, por tanto, que la movilidad espinal sea uno de los principales parámetros a tener en cuenta durante la evaluación de un paciente con EspAx, mediante la exploración del esqueleto axial se puede valorar la movilidad en los tres planos el movimiento espinal (flexión anterior, lateral y rotación). Debido al DLI y al daño estructural los pacientes presentan una limitación del rango del movimiento en sus tres planos, que aparece transcurrido un tiempo de evolución de la enfermedad (salvo en el subgrupo de la EspAax no radiográfica), este deterioro de la movilidad espinal comienza, mayormente, afectando a la región de la columna lumbar, seguida por la torácica y la cervical; esta secuencia se mantiene independientemente del sexo, la duración de los síntomas o la presencia basal de sindesmofitos⁹⁵, convirtiéndose en uno de los parámetros recomendados para la evaluación de la actividad y respuesta al tratamiento de la enfermedad, de tal modo que tanto el grupo ASAS⁶⁴ como la Sociedad española de reumatología¹⁴⁸ recomiendan la valoración de la movilidad espinal en la práctica clínica de forma rutinaria para el manejo de la EspAx y del conjunto de las EspA, éstas recomendaciones incluyen varias medidas de movilidad que deben realizarse de forma estandarizada: la distancia occipucio-pared, la flexión anterior la expansión torácica y la flexión lateral de columna aunque en la práctica clínica con la medición de las flexiones de la columna anterior y lateral es suficiente para detectar el deterioro general de la movilidad de la columna¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Estas mediciones se realizan con cintas métricas para la medición de distancias y goniómetros para la medición de grados en el rango articular y de forma ocasional se pueden utilizar

inclinómetros u otros dispositivos, dichas determinaciones tienen una variabilidad clínica que es ampliamente conocida¹⁵².

1.3.1 Metrología convencional

El término *metrología convencional* engloba al conjunto de medidas definidas y validadas en la bibliografía, para la medición de la movilidad. En la tabla 1.3.1 se recogen las medidas más utilizadas:

Medidas metroológicas por regiones anatómicas
<p>Movilidad de la columna cervical</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extensión cervical • Flexión cervical • Rotación cervical**
<p>Movilidad de la columna cervico-torácica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distancia occipucio-pared** • Distancia trago-pared* • Movilidad torácica • Expansión torácica**
<p>Movilidad de la columna lumbar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flexión anterior (maniobra de Schober*/** y de Schober modificado) • Flexión lateral*/** • Variantes de la flexión lateral • Distancia dedo-suelo
<p>Movilidad de las caderas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rotación interna de las caderas • Distancia intermaleolar*

Tabla 1.3.1: Medidas de metrología convencional recomendadas. *Medidas incluidas en BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) ** Medidas recomendados por el grupo ASAS

Movilidad de la columna cervical:

Rotación cervical

Se coloca al paciente sentado con el goniómetro centrado sobre la cabeza, se le pide al paciente que gire la cabeza hacia la derecha y hacia la izquierda el máximo que le sea posible. Estos movimientos se realizan en dos intentos y se recoge la mejor medida de cada lado. El valor normal es entre 70º y 90º (Figura 1.3.2).



Figura 1.3.2: Rotación cervical

Flexión cervical

Se le pide al paciente que realice la máxima flexión posible de la columna cervical y se mide la distancia en centímetros entre el mentón y la horquilla esternal siendo el valor igual a cero (Figura 1.3.3).



Figura 1.3.3: Flexión cervical

Extensión cervical

Se le pide al paciente que realice una extensión máxima de la columna cervical y se mide la distancia en centímetros entre el mentón y la horquilla esternal, siendo el valor normal igual a 18 cm o el contacto del occipucio con la espalda (Figura 1.3.4).



Figura 1.3.4: Extensión cervical

Movilidad de la columna cervico-torácica

Distancia occipucio-pared

Colocado el paciente en bipedestación con la espalda y los talones contra la pared se le pide que, sin elevar la barbilla, apoye la cabeza contra la pared y se mide la distancia a ésta desde el occipucio. Se realizan dos mediciones anotando la mejor de ambas, siendo el valor normal de 0. (Figura 1.3.5)



Figura 1.3.5: Distancia occipucio-pared

Distancia trago-pared

Con el paciente en la misma posición que en la medida anterior se mide la distancia existente entre el trago del pabellón auricular y la pared tanto en el lado izquierdo como en el lado derecho y se hace la media de ambas. Una vez más, se realizan dos mediciones anotando la mejor de ambas, siendo el valor normal entre 10-12 cm. Hay que tener en cuenta que el tamaño del cráneo del paciente puede influir en esta medida. (Figura 1.3.6)



Figura 1.3.6: Distancia trago-pared

Expansión torácica

Colocado el paciente en bipedestación se localiza el cuarto espacio intercostal (a nivel de la mamila en el varón y por encima de las mamas en la mujer) y se aplica la cinta métrica alrededor del tórax pidiéndole al paciente que realice una espiración máxima seguida de una inspiración máxima, posteriormente se anota la diferencia en centímetros que es el resultado del perímetro alcanzado entre la espiración y la inspiración máximas. Se realizan dos intentos y escogemos el mejor, siendo el valor normal mayor a 5 cm. (Figura 1.3.7)



Figura 1.3.7: Expansión torácica

Movilidad de la columna lumbar

Flexión anterior

Test de Schober

Se coloca al paciente, en bipedestación, lo más erguido posible para buscar la apófisis espinosa L4 usando como referencia la localización de las crestas ilíacas y se marca un punto un centímetro por debajo y un segundo punto 10 cm por encima. Se le pide al paciente que realice una flexión anterior máxima, mientras mantiene las rodillas extendidas, y se mide la distancia en centímetros entre los 2 puntos marcados. Se anota la mejor de dos mediciones, siendo el valor normal entre 4-5 cm¹⁵³. (Figura 1.3.8)



Figura 1.3.8: Test de Schober

Test Schober modificado

Esta modificación surge en 1969 tras la observación de que a menudo, en el test de Schober, la zona explorada mostraba alteraciones que influían en el resultado de la medida. Por este motivo Macrae y Wright¹⁵⁴ proponen el test de Schober modificado donde se coloca al paciente, en bipedestación, lo más erguido posible y se marca una línea en la unión lumbosacra, posteriormente se marca otra línea 10 cm por encima y una tercera 5 cm por debajo de la primera y a 15 cm de la segunda. Se le pide al paciente que realice una flexión anterior, mientras mantiene las rodillas extendidas, y se mide la distancia entre los dos puntos extremos, anotándose la diferencia en centímetros con respecto al inicio. El valor normal es entre 20 y 22 cm. (Figura 1.3.9)

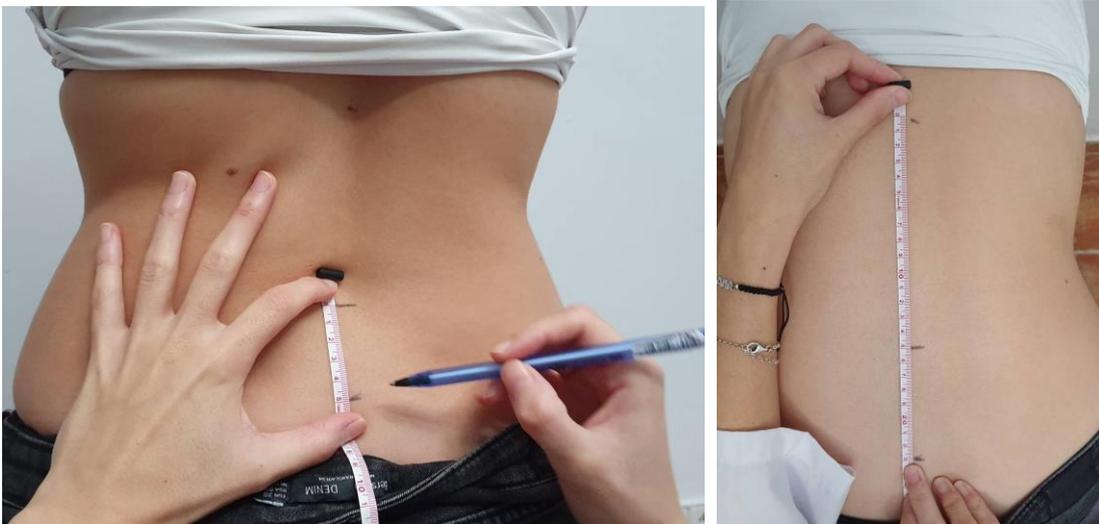


Figura 1.3.9: Test de Schober modificado

Flexión lumbar lateral

Se coloca al paciente en bipedestación y apoyado en la pared con los pies separados 30 cm. Se pide al paciente que coloque los brazos a lo largo del cuerpo (posición neutra) y que haga una inclinación máxima hacia los costados, mientras mantiene las rodillas extendidas y evitando la inclinación hacia delante y se mide la diferencia que hay en centímetros desde el tercer dedo al suelo en posición neutra y en flexión lateral. El valor normal es aquel mayor de unos 20 cm (Figura 1.3.10).



Figura 1.3.10: Flexión lumbar lateral

Distancia dedo-suelo

Colocado el paciente en bipedestación se le pide que realice una flexión anterior máxima, con las rodillas extendidas, y se mide la distancia en centímetros entre el suelo y la punta del tercer dedo. Se realizan dos intentos y se anota la mejor medida, siendo el valor normal de unos 15 cm. (Figura 1.3.11)



Figura 1.3.11: Distancia dedo-suelo

Movilidad de las caderas

Rotación interna de cadera

Se coloca al paciente sentado en la camilla con las caderas y las rodillas juntas flexionadas 90º y se le pide que separe los tobillos lo máximo posible sin separar las rodillas y se mide la distancia entre ambos maléolos internos (Figura 1.3.12)



Figura 1.3.12: Rotación interna de caderas

Distancia intermaleolar

Se le pide al paciente que se coloque en decúbito supino, con las rodillas extendidas, y que separe los pies lo máximo posible midiéndose la distancia entre ambos maléolos internos, esta medición se realiza en dos intentos y se anotará la medida mayor. El valor normal es entre 100-120 cm (Figura 1.3.13)



Figura 1.3.13: Distancia intermaleolar

1.3.2 Índices compuestos

El desarrollo de los índices metroológicos compuestos surge ante la complejidad y la inversión de tiempo que supone la realización en la práctica clínica diaria de todas las medidas anteriormente descritas. Estos índices metroológicos que combinan diferentes medidas nos permiten tener una medida “global” de la movilidad del paciente y, a su vez, economizar el tiempo en la consulta.

Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)

Definido por Jenkinson en 1994¹⁵⁵ es uno de los índices compuestos más utilizados e incluye cinco medidas: el test Schöber modificado, la flexión lateral, la distancia intermaleolar, la distancia trago-pared y la rotación cervical. El índice

Medidas del BASMI	1	2	3
	Ligero	moderado	Severo
Flexión lateral lumbar(cm)	>10 cm	5-10 cm	<5 cm
Distancia trago-pared (cm)	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Test de Shöber (cm)	>4 cm	2-4 cm	<2 cm
Distancia intermaleolar (cm)	>100 cm	70-100 cm	<70 cm
Rotación cervical (grados)	>70°	20-70°	<20°

Tabla 1.3.2: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) de 3 puntos (original): la puntuación es la suma de los puntos asignados a los 5 componentes en un rango de 0 a 10.

BASMI se calcula tras la suma de la puntuación obtenida en estas 5 mediciones que se califican en tres posibles valores para cada una según una escala definida como: leve (1 punto), moderado (2

puntos) o severo (3 puntos) (Tabla 1.3.2). Aunque este índice ha mostrado una buena correlación con los cambios estructurales¹⁴⁹, posteriormente se hicieron diversas modificaciones para mejorar su precisión y fiabilidad.

En una primera modificación Jones y cols¹⁵⁶, propusieron el índice BASMI₁₀ donde se concedían diez intervalos para cada medida siendo la puntuación final la suma de los 5 parámetros (Anexo 6). Posteriormente Van der Heijde definió BASMI lineal o BASMI_{LIN}¹⁵⁷ donde se otorgaba una función lineal para cada componente (Anexo 7) lo que permite a esta modificación ser más sensible al cambio y más factible, sin embargo, solo se recomienda su uso en ensayos clínicos. Por su parte, el grupo ASAS recomienda el uso del BASMI₁₀ en la práctica clínica⁶⁴ para valorar la movilidad espinal, el estado funcional del paciente y el efecto a corto plazo de las intervenciones terapéuticas, no obstante, en los últimos años se ha observado que este índice no tiene capacidad como medida de resultado, ya que no es capaz de demostrar una mejoría o un empeoramiento de la enfermedad¹⁵⁸.

Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index (EDASMI)

Este índice fue definido por Maksymowych¹⁵⁹ y cols e incluye cuatro medidas que son la rotación cervical, la flexión lumbar lateral, la expansión torácica y la rotación interna de las caderas. A cada medida se le asigna una puntuación de 0-4, siendo el resultado final de la puntuación la suma de las cuatro medidas, con lo que se pueden obtener valores de 0 a 16 (de mejor a peor movilidad). Este índice es menos utilizado que BASMI a pesar de que ha demostrado una fiabilidad inter e intraobservador excelentes.

1.3.3 Nuevos sistemas para la evaluación de la movilidad

En el año 2013 Chilton-Mitchell publican un análisis de los valores normales de BASMI en población sana¹⁶⁰ y observaron que incluso entre la población sana solo un 1% mostraba una puntuación de BASMI igual a 0, estando la media en personas con edades comprendidas entre los 20 y 30 en un valor de 0,9 y que, además, estos valores se veían influidos por la edad a partir de los 40 o 50 años, mostrando en personas mayores de 60 años un valor medio de 2,1. En el estudio MOBILITY, realizado por Ramiro y cols, se han estudiado intervalos de movilidad, no solo en BASMI, sino en muchas otras medidas de movilidad, calculando percentiles por edad para cada una de ellas¹⁵². Davis y cols revisaron las diferentes medidas de movilidad, incluyendo el BASMI, y analizaron su fiabilidad y validez aplicando el filtro OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials)¹⁶¹ y aunque encontraron buenos resultados, encontraron ciertos problemas de fiabilidad, precisión y variabilidad (inter e intraobservador) en estas medidas. Así mismo, Martindale y cols demostraron que la su sensibilidad al cambio del índice BASMI es baja al describir la existencia de diferencias mínimas detectables de hasta una unidad¹⁶², lo que supone que la determinación de una mejoría o un empeoramiento individual inferior a una unidad podría deberse al error experimental en la medida y no al efecto del tratamiento. Posteriormente, una revisión sistemática publicada hace unos años donde se incluyeron 2558 registros, de los cuales finalmente solo 14 fueron analizados, evaluó la validez de constructo de las medidas e índices de movilidad usados en la actualidad y encontró de forma global que los índices compuestos de

movilidad, tanto BASMI como EDASMI, mostraron una excelente correlación con el daño estructural, siendo dicha correlación inferior con BASDAI como el índice de actividad de la enfermedad, mientras que las medidas convencionales de movilidad mostraron una correlación moderada-baja con el daño estructural a excepción del Shober¹⁵⁸.

Concluyendo, se podría decir que las medidas de movilidad actuales, en contraposición con otros índices como los de actividad, no presentan una buena sensibilidad al cambio y por ello no se usan como medida de eficacia de los nuevos tratamientos¹⁶³. Además todas estas medidas son observador “dependiente”, lo que se traduce en una falta de precisión, así como una pobre fiabilidad y sensibilidad al cambio^{164,165}, hechos probablemente relacionadas con el error de medición.

University of Cordoba Ankilosing Spondylitis Metrology Index (UCOASMI)

El índice UCOASMI surge de la necesidad de usar un sistema de evaluación de la movilidad de forma más precisa y objetiva, con el fin de establecer una relación entre la pérdida de movilidad, la inflamación y el daño estructural. Así surgió, en el seno de nuestro grupo de investigación, el sistema UCOTRACK® (que se desarrollará a lo largo de este apartado), así como el índice UCOASMI y otras medidas basadas en la innovación tecnológica.

Con el avance de la tecnología han ido desarrollándose nuevas herramientas que permiten realizar las mediciones de la metrología convencional, que anteriormente hemos revisado, con mayor precisión y fiabilidad. Actualmente existe un elevado número de sistemas de captura del movimiento comercializados: sistemas en 2D basado en video, utilizado para el análisis del paso en sujetos sanos¹⁶⁶ o sistemas de captura de movimiento basados en video 2D para medida del rango de movimiento espinal¹⁶⁷, ambos con buenos datos de precisión y fiabilidad. También se han realizado estudios de movilidad utilizando sistemas electromagnéticos (FASTRAK®)¹⁶⁸ o sistemas como el CA6000 Spine motion Analyzer®¹⁶⁹ pero los valores aportados por ambos y su relación con los valores reales de movimiento de la columna vertebral son inciertos¹⁷⁰. Así mismo, existen sistemas basados en video, como el sistema VICON®, Qualisys® y otros que proporcionan altos niveles de precisión en el laboratorio, aunque tienen un alto coste. Sin embargo no hay muchos estudios que analicen la movilidad espinal en los pacientes con EspA.

En este contexto nuestro grupo ha desarrollado un sistema de captura de movimiento automatizado, que obtienen medidas tridimensionales de la movilidad mediante el uso de un sistema de captura del movimiento (UCOTrack®)⁴ y, a su vez, un software que interpreta las imágenes obtenidas por 4 cámaras (colocadas estratégicamente en una habitación) que captan el movimiento y que proyectan 12 marcas reflectantes distribuidas en el paciente con EspA (Figura 1.3.14).

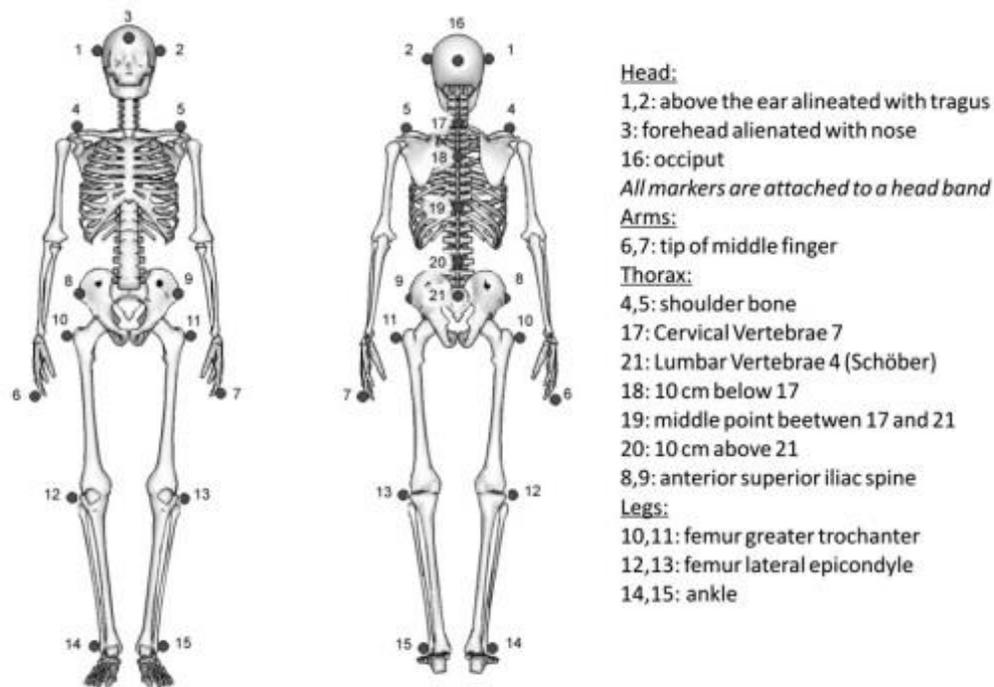


Figura 1.3.14: Distribución de los sensores del sistema UCOTrack®. *Garrido-Castro, J. L. et al. Assessment of spinal mobility in ankylosing spondylitis using a video-based motion capture system. Man. Ther. 17, 422–426 (2012)

Los resultados de este nuevo sistema de captura del movimiento ha demostrado, tanto en población sana como en pacientes con espondilitis, una alta fiabilidad, con valores de ICC (coeficiente de correlación intraclase) desde 0,89 a 0,99 y una excelente correlación, tanto con datos de actividad clínica determinado por BASMI, como con el daño estructural según m-SASSS. Basado en las mediciones obtenidas por este sistema¹⁷¹ se definió un nuevo índice metrológico compuesto denominado UCOASMI (Índice metrológico de Espondilitis Anquilosante de la Universidad de Córdoba) que genera una puntuación de movilidad cervical y lumbar a partir de determinaciones cinemáticas seriadas. Se obtiene a partir de una selección de medidas individuales, basándose en sus propiedades métricas, y

se calcula como un promedio ponderado cuyo Score oscila entre 0 y 10, de mejor a peor movilidad. Requiere el cálculo en movimiento de 11 marcadores indicados en gris en la Figura 1.3.14.

El sistema utiliza de 11 marcadores reflectantes colocados en lugares anatómicos del sujeto, 4 cámaras y un sistema de captura del movimiento (UCOTrack™). El paciente ha de realizar movimientos específicos como la flexión frontal cervical, la rotación cervical, la flexión vertebral frontal, la rotación del tronco o el ángulo lateral hombro-cadera (Figura 1.3.15). El software interpreta las imágenes y genera medidas de resumen y produce el análisis de movimiento.

Movimientos cervicales



Movimientos de columna



Figura 1.3.15: Movimientos realizados en el análisis del movimiento. *Garrido-Castro, J. L. et al. Assessment of spinal mobility in ankylosing spondylitis using a video-based motion capture system. *Man. Ther.* **17**, 422–426 (2012)

El índice UCOASMI fue validado en 2014 y ha mostrado tener mejores propiedades clinimétricas que el índice BASMI: menor variabilidad

inter/intraobservador, mayor precisión y sobre todo mayor sensibilidad al cambio, ésta se demostró en un ensayo clínico que incluyó 15 pacientes antes y después de 24 semanas de tratamiento con anti TNF¹⁷¹. Así mismo, UCOASMI ha mostrado una alta correlación con el daño estructural, los índices de actividad clínica y de movilidad siendo sus medidas superiores a las medidas individuales utilizadas, aunque su implementación en el momento actual es baja debido al coste económico y el espacio físico necesario para su uso.

Capítulo II: Justificación del estudio

La Espondiloartritis axial (EspAx) es una enfermedad reumática crónica y degenerativa, de gran heterogeneidad fenotípica, caracterizada por la presencia de dolor lumbar de ritmo inflamatorio (DLI) debido a la propia espondiloartritis, la sacroileítis y a la formación de sindesmofitos que conducen a una anquilosis axial¹ con la consiguiente reducción de la movilidad espinal como expresión clínica de la misma, que afecta directamente sobre la calidad de vida de los pacientes y que hace obligatorio el manejo personalizado de los mismos^{7,72,172}.

En la literatura se han expuesto varias teorías acerca de las causas subyacentes que se encuentran en relación con esta reducción de la movilidad, siendo la inflamación espinal y el daño estructural los dos factores más estudiados⁵, así como la edad del paciente y el tiempo de evolución de la enfermedad⁶. En los últimos años los expertos postulan acerca de la etiopatogenia de la anquilosis que se produce en la EspAx y establecen que la inflamación crónica y la neoformación ósea podrían desarrollarse en vías moleculares diferentes con una probable influencia recíproca, donde la perpetuación de esta osificación dependerá en mayor o menor medida de la inflamación. En este aspecto, muy recientemente se ha revitalizado el concepto de estrés mecánico en la patogénesis de la EspAx que, por medio de factores biomecánicos^{5,6}, se traducen en una respuesta de vías metabólicas y citoquinas, respuesta que no estaría confinada exclusivamente a la entésis sino también implicaría a los tejidos inmediatamente adyacentes a este órgano, así como con factores genéticos, aún no identificados.

Actualmente hay estudios que demuestran la gran correlación entre la evolución clínica del paciente y la reducción de la movilidad espinal, por tanto es importante llevar a cabo una valoración de la misma en el seguimiento clínico de los enfermos^{158,173,174}. Como se ha recogido en el capítulo anterior, las recomendaciones acerca de la evaluación y la monitorización de la enfermedad en la práctica clínica diaria engloban tanto las manifestaciones clínicas presentadas por el paciente como su funcionalidad, movilidad y actividad, entre otros.

La actividad de la enfermedad se evalúa a través de una serie de índices compuestos que permiten una evaluación general del paciente. En el año 2009 se desarrolló el índice ASDAS⁸¹ que ha sido valorado de forma exhaustiva demostrando ser fiable, discriminativo y sensible, lo que ha hecho que se convierta en una de las herramientas más utilizadas en la práctica clínica, éste permite clasificar a los pacientes con EspAx según el nivel de actividad de la enfermedad y su mejoría clínica mediante el uso de ciertos valores de corte⁸⁴. Sin embargo, este índice aún no se ha evaluado para su uso en la práctica diaria, siendo el índice BASDAI el instrumento de medición estándar para la actividad de la enfermedad en EspAx.

El índice ASDAS se calcula mediante el uso de un parámetro analítico de actividad inflamatoria (PCR o VSG) junto, con tres de las preguntas recogidas en el índice BASDAI: la pregunta 2 sobre la presencia de dolor de lumbar inflamatorio, la

pregunta 6 acerca de la presencia de rigidez matutina, y su duración, y la pregunta 3 para el dolor/inflamación a nivel de las articulaciones periféricas; y una escala analógica visual global (EVA) según el estado de salud del paciente. En este sentido, hay situaciones en las que no es posible el cálculo del índice ASDAS, como es el caso de los proyectos que datan a una fecha anterior al año 2009 donde se obtuvieron los puntajes totales de BASDAI en lugar de los ítems individuales o en los casos en los que durante el curso de la historia clínica de un paciente encontramos disparidad en la evaluación de este parámetro, y por lo tanto, la monitorización se encuentre limitada. En ambos caso sería útil evaluar la actividad de la enfermedad utilizando una fórmula que funcione de manera similar a la fórmula ASDAS.

La metrología convencional constituye el conjunto básico de mediciones que se realizan en la práctica clínica habitual para la valoración de la movilidad espinal en pacientes con EspAx. Entre las medidas recomendadas por el grupo ASAS^{161,175} se encuentran la expansión torácica, el test de Schöber modificado, la distancia occipucio-pared, la flexión lateral espinal y la rotación cervical así como el índice BASMI que permite obtener una puntuación a partir de cinco mediciones: la rotación cervical, la distancia trago-pared, la flexión lateral espinal, el test de Schöber modificado y la distancia intermaleolar.

El índice BASMI, en particular su modificación BASMI-10¹⁵⁶ que, como se ha mencionado en el capítulo anterior, incluye diez intervalos para cada medición y constituye la medida validada más utilizada para cuantificar la movilidad de columna vertebral permitiendo la clasificación de los pacientes. Sin embargo, diversos autores han establecido que este índice presenta un grado variable de subjetividad y es poco sensible al cambio ya que, en su variación, hay que tener en cuenta el error estándar de la medida, el cual podría justificar las pequeñas mejorías del mismo, no pudiendo relacionarlas con la eficacia de los tratamientos^{151,176,177}.

Un nuevo índice metrológico, el UCOASMI¹⁷¹, ha sido desarrollado para la evaluación de la movilidad espinal basándose en el análisis del movimiento tridimensional por captura de video (UCOTrack®)⁴. Las mediciones incluidas en este índice son la flexión frontal cervical, la rotación cervical, la flexión frontal dorso-lumbar, la rotación dorso-lumbar y el ángulo lateral hombro-cadera. Este nuevo índice ha demostrado que presenta una repetitividad y sensibilidad de respuesta al cambio superior a BASDAI-10. No obstante, la necesidad de un laboratorio de movimiento específico, de un mayor tiempo para su realización y el coste económico de todo el equipo y el personal necesario, limitan la aplicabilidad en la práctica clínica de este nuevo índice.

Con la evolución del mundo tecnológico surgen nuevos dispositivos que podrían utilizarse para cuantificar la movilidad humana. Recientemente se han desarrollado los sensores inerciales portables (IMU: Inertial Measurement Unit) basados en un conjunto de sensores: un acelerómetro 3D, un giroscopio 3D y un magnetómetro 3D alojados en un mismo dispositivo pequeño, portable e inalámbrico. En un estudio previo Li y colaboradores¹⁷⁸ ya utilizaron esta tecnología para evaluar la movilidad cervical de este tipo de pacientes.

Los sensores inerciales portables IMU permitirían obtener resultados similares a los obtenidos con el sistema UCOTrack[®] sobre la movilidad espinal y facilitarían su aplicabilidad. En la actualidad, ya se ha desarrollado con este tipo de sensores un instrumento de medida de la movilidad lumbar (Dorsavi Vimove[®]) que permiten medir la movilidad de la columna vertebral, a diferentes niveles, y el dolor de espalda en relación a la velocidad angular¹⁷⁹ con buenos valores de fiabilidad inter e intra-observador¹⁸⁰. El diseño de estas tecnologías más sensibles, flexibles y económicas nos permitiría su aplicación en el campo de las EspAx.

Así mismo, la hipertonicidad en la musculatura paravertebral es posiblemente una vía inexplorada en la EspAx como un proceso etiopatogénico de la enfermedad^{5,6}. Algunos autores indican cambios patológicos en los músculos paravertebrales en la EspAx^{5,181} que apoyarían la pregunta de si esta hipertonicidad en la EspAx impone un exceso de estas fuerzas conjuntas que

causan lesiones en la entesis originando los síntomas clásicos de la EspAx y que, a su vez, provocan alteraciones en la estructura muscular. Estudios previos han sugerido que la electromiografía de superficie (sEMG) es una herramienta útil en la evaluación de la disfunción musculoesquelética asociada a patologías con dolor lumbar mecánico (DLM). En la actualidad, las medidas de la sEMG varían de medidas estáticas (incluyendo sentado y de pie) a dinámicas (incluyendo la flexión del tronco) y pueden analizarse individualmente o como compuestos^{182,183}. La medición dinámica de la actividad de la sEMG de los músculos paraespinales puede ser útil en la diferenciación entre pacientes con DLM y sujetos asintomáticos¹⁸⁴. Sin embargo, son escasos los estudios realizados en esta línea en pacientes con EspAx. En este contexto, algunos autores estudian la manera de determinar si el tono miofascial axial pasivo o la rigidez juegan un papel en el desarrollo de tales trastornos. El músculo y otros tejidos blandos se comportan como materiales elásticos lineales y viscoelásticos, dependiendo del rango de deformación¹⁸²⁻¹⁸⁴. Un estudio clínico reciente en pacientes con EspAx demostró la presencia de un aumento de la rigidez muscular en las regiones lumbares L3-L4 medidos por miotonometría (MyotonPro®)¹⁸⁵. MyotonPro® se ha utilizado en algunos estudios para medir el tono, la rigidez dinámica, el decremento, la fluencia y el tiempo de relajación del estrés ¹⁸⁶⁻¹⁸⁸. En estos, las medidas repetidas de MyotonPro® de la rigidez dinámica (ICC = 0.73) y la frecuencia (ICC = 0.74) fueron fiables¹⁸⁶.

En base a lo anteriormente expuesto, nuestros objetivos principales consisten en:

- a) Evaluar la actividad de la enfermedad en cohortes antiguas.
- b) Evaluar la actividad eléctrica muscular mediante electromiografía de superficie (sEMG).
- c) Evaluar la movilidad de la columna mediante sensores de movimiento inerciales.
- d) Evaluar el tono muscular mediante miotonometría en pacientes con EspAx.

Como objetivos secundarios consideramos la correlación de estas evaluaciones con las características clínicas y las medidas comúnmente utilizadas en la evaluación de los pacientes con EspAx.

Capítulo III: Evaluación de la actividad utilizando BASDAI y PCR

Disease activity assessment using BASDAI and CRP

3.1 Background

In 2009, a new disease activity index called the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) was defined for AS by the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)⁸¹. This index is progressively replacing the BASDAI⁸⁹ for the assessment of disease activity in axial SpA (axSpA) patients^{189,190}. Two versions of the ASDAS were defined: the ASDAS-CRP (based on CRP) and the ASDAS-ESR (based on ESR), with the first being the preferred method. This index is commonly used to assess axSpA patients in daily clinical practice and clinical research¹⁹¹⁻¹⁹⁴ and it allows the classification of axSpA patients according to disease activity level and clinical improvement by the use of certain cut-off values⁸⁴.

The ASDAS-CRP is a composite index, calculated by using CRP together with questions 2 [back pain (BP)], 6 [morning stiffness (MS)] and 3 [peripheral pain/swelling (PP)] of the BASDAI and a global visual analogue scale (VAS) according to patient health [patient global (PG)]. Therefore the formula for the ASDAS-CRP is equation 1 in figure 3.2.1.

However, there are situations where the calculation of the ASDAS is not possible. Examples are projects prior to 2009, where the BASDAI total scores were collected instead of the individual items. For these studies, it would be useful to

assess disease activity using a formula that performs similarly to the ASDAS formula. For the global VAS, another issue arises. In ASDAS calculators, only a question about the global VAS is required, without specifying the interval time.

$$\begin{aligned} \text{ASDAS} &= 0.12 \text{BP} + 0.06 \text{MS} + 0.11 \text{PG} + 0.07 \text{PP} + 0.58 \text{Ln}(\text{CRP} + 1) \text{ [Eq1]} \\ \text{ASDAS} &= 0.12 \alpha_1 B + 0.06 \alpha_2 B + 0.11 \alpha_3 B + 0.07 \alpha_4 B + 0.58 * \text{Ln}(\text{CRP} + 1) \text{ [Eq2]} \\ \text{ASDAS} &= (0.12 \alpha_1 + 0.06 \alpha_2 + 0.11 \alpha_3 + 0.07 \alpha_4) B + 0.58 * \text{Ln}(\text{CRP} + 1) \text{ [Eq3]} \\ \text{If } \alpha_1 &= \alpha_2 = \alpha_3 = \alpha_4 = 1; \text{ ASDAS} = 0.36 B + 0.58 * \text{Ln}(\text{CRP} + 1) \text{ [Eq4]} \\ \text{ASDAS} &= k B + 0.58 * \text{Ln}(\text{CRP} + 1) \text{ [Eq5]} \\ k &= 0.12 * 0.800 + 0.06 * 0.876 + 0.11 * 0.901 + 0.07 * 1.330 = 0.295 \text{ [Eq6]} \\ \text{ASDAS} - 0.58 * \text{Ln}(\text{CRP} + 1) &= k B \text{ [Eq7]} \\ \text{ASDAS_LOG} &= k B \text{ [Eq8]} \\ \text{BASDAS} &= 0.393 * \text{BASDAI} + 0.58 * \text{Ln}(\text{CRP} + 1) \text{ [Eq9]} \end{aligned}$$

B = BASDAI
BP = Back pain → BASDAI question 2
MS = Morning stiffness → BASDAI question 6
PG = Patient global → VAS global
PP = Peripheral pain / swelling → BASDAI question 3
CRP = C reactive protein (>=2)

Figure 3.2.1: Equations for the development of the new index.

Another way to use a global VAS for health status is to use the BAS-G⁹³. The BAS-G is calculated as the mean value of two questions at different times (last week and the last 6 months) and one could consider use of the BAS-G as a patient global score. On the other hand, the patient global score would be highly correlated with the BASDAI, and perhaps some older studies have only the BAS-G. For these reasons, to simplify the final equation, we propose to use only the BASDAI (as the patient's opinion of about disease activity) and CRP (as a quantitative and

objective measure of disease activity). Based on the above, we aimed to develop a new formula to estimate the ASDAS-CRP value by using only the BASDAI total score and CRP, without knowing the responses to the individual questions of the BASDAI or the patient global question.

3.2 Patients and methods

3.2.1 Patients

The derivation cohort included patients from the Cordoba Axial Spondyloarthritis Task force, Registry and Outcomes (CASTRO) cohort classified as having axSpA according to ASAS criteria⁶⁷, who were recruited randomly from January to December 2018. The retrospective sample data included 4239 patients from the REGISPONSER and RESPONDIA registers^{69,195}. Of these, only 3359 patients had complete information to calculate the ASDAS-CRP, and these were used as a validation cohort. The estimation of the sample size to obtain a correlation >0.6 with $\alpha=5\%$ and a power of 80% in a bilateral contrast between the results obtained using the new formula and the original formula is ~25 participants; a smaller number than the one used in our study. The study protocol was reviewed and approved by the institutional review board of the Reina Sofia University Hospital, which waived the requirement for informed consent.

3.2.2 Measurement

The BASDAI (and its questions), a patient global VAS (during the last week) and CRP were collected from the participants. Disease activity was calculated in each patient using the formula for ASDAS-CRP (see equation 1 in figure 3.2.1).

3.2.3 Construction and validation of the new formula

Starting from the original equation (equation 1), with the aim of using only the BASDAI total score, we changed the value of each of the variables by a constant and multiplied by the value of the BASDAI (equation 2 in figure 3.2.1). A simple linear regression analysis through the origin (to avoid the independent term), with an acceptable adjusted R² value (>0.5), was performed to calculate the value of these constants. Furthermore, by grouping after the value of the BASDAI in the first term of the equation we had a single constant that was multiplied by the value of the BASDAI. Finally, the value of the ASDAS was obtained by summing the terms that included CRP (equation 3 in figure 3.2.1).

It must be taken into account that, according to Machado et al.¹⁹⁶, the value of CRP must be >2mg/l; if not, 2mg/l will be assumed for the ASDAS. Furthermore, the scores of the four clinical variables included in the original formula, and the BASDAI, can vary between 0 and 10. In general, we might think that these values are balanced: a patient with a BASDAI of 7 would have similar values for BP, MS, PG and PP (values close to 7). If we assume that these values are the same, the value of each a coefficient (which correlates the value of the BASDAI with the questions) would be 1 ($a_1 = a_2 = a_3 = a_4 = 1$). In this way, the formula for the ASDAS

would be as in equation 4 in figure 3.2.1. However, the above conditions may not be true and some of the values of these variables may be higher and others lower than the BASDAI. With a suitable sample size, and through linear regression analysis, we estimated the value of k (equation 5 in figure 3.2.1) in the derivation cohort. A final equation to calculate the BASDAI-based ASDAS (BASDAS) score was obtained. Confirmation of this equation was performed in the validation cohort and performance was reported.

3.2.4 Statistical analysis

Continuous variables were expressed as the mean and S.D. Linear regression analysis was used to evaluate the association and determine coefficients of the new formula. The performance of the new formula was described by the adjusted R² value and plotted in scatter and Bland Altman plots. To assess the relationships between the ASDAS-CRP and the BASDAS, we calculated the intraclass correlation coefficient (ICC). All analyses were conducted in R Studio version 1.1.463.

3.3 Results

3.3.1 Patients`characteristics

A total of 52 axSpA patients were recruited in the derivation cohort [age 42.6 years (S.D.±12.0), disease duration 16.5 years (S.D.±13.5), 38% women] and 3359 axSpA patients were included as the validation cohort [age 47.04 years (S.D. ± 14.51), disease duration 16.66years (S.D.±12.56), 32% women] from the REGISPONSER and RESPONDIA registers. The demographic characteristics of these participants are included in the table 3.3.1.

	Derivation (n=52)	Validation (n=3359)
Age, years (mean ± SD)	42.57 ± 11.99	47.04 ± 14.51
Male (%)	61.5	68.1
Duration since first symptoms, years (mean ± SD)	16.53 ± 13.47	16.66 ± 12.56
Disease subtypes, n (%)		
Ankylosing Spondylitis	44 (85%)	2175 (65%)
nrAxSpA	8 (15%)	368 (11%)
PsA	-	623 (19%)
ReA	-	83 (2%)
Other	-	109 (3%)
HLA B27 positive (%)	75.51	72.45
BASFI (mean ± SD)	2.40 ± 2.33	3.50 ± 2.69
BASDAI (mean ± SD)	3.32 ± 2.10	4.13 ± 2.41
CRP mg/L (mean ± SD)	6.20 ± 12.84	8.69 ± 15.38
ASDAS-CRP (mean ± SD)	2.23 ± 0.95	2.62 ± 1.07
BASDAS (mean ± SD)	2.24 ± 0.90	2.68 ± 1.13

Table 3.3.1: Demographic results of derivation and validation cohorts. SD: standard deviation, n: sample size; nrAxSpA: non-radiographic axial spondyloarthritis; PsA: psoriatic arthritis; ReA: reactive arthritis.

In the derivation cohort, the mean values of the individual BASDAI questions, including BP [4.32 (S.D.±2.86)], MS [3.67 (S.D.±2.97)] and PG [3.69 (S.D.±2.65)] were higher than the BASDAI [3.32 (S.D.±2.10)], while PP [2.35 (S.D.±2.56)] was lower; these differences were not significant (Figure 3.3.1). There was a high level of correlation between the BASDAI and the values of all these questions ($r>0.71$, $P<0.001$). In a univariate linear regression analysis through the

origin between the different individual questions and BASDAI, the values of α were 0.800, 0.875, 0.879 and 0.714 for BP, MS, PG and PP, respectively. All of these had acceptable values of R² (between 0.72 and 0.93; P<0.001) (Table 3.3.2).

Questions	BP	MS	PG	PP
Mean (SD)	4.23(2.86)	3.67(2.97)	3.69(2.65)	2.35(2.56)
Cor. with BASDAI	0.876***	0.875***	0.879***	0.714***
Coef. α	0.800	0.876	0.901	1.330
Adjusted R²	0.926	0.905	0.922	0.724

Table 3.3.2: Mean values (SD) of questionnaire answers of derivation cohort and results of linear regression analysis. BP = Back pain → BASDAI question 2; MS = Morning stiffness → BASDAI question 6; PG = VAS Patient global; PP = Peripheral pain/swelling → BASDAI question 3.

*** ($p < 0.001$), ** ($p < 0.01$), * ($p < 0.5$)

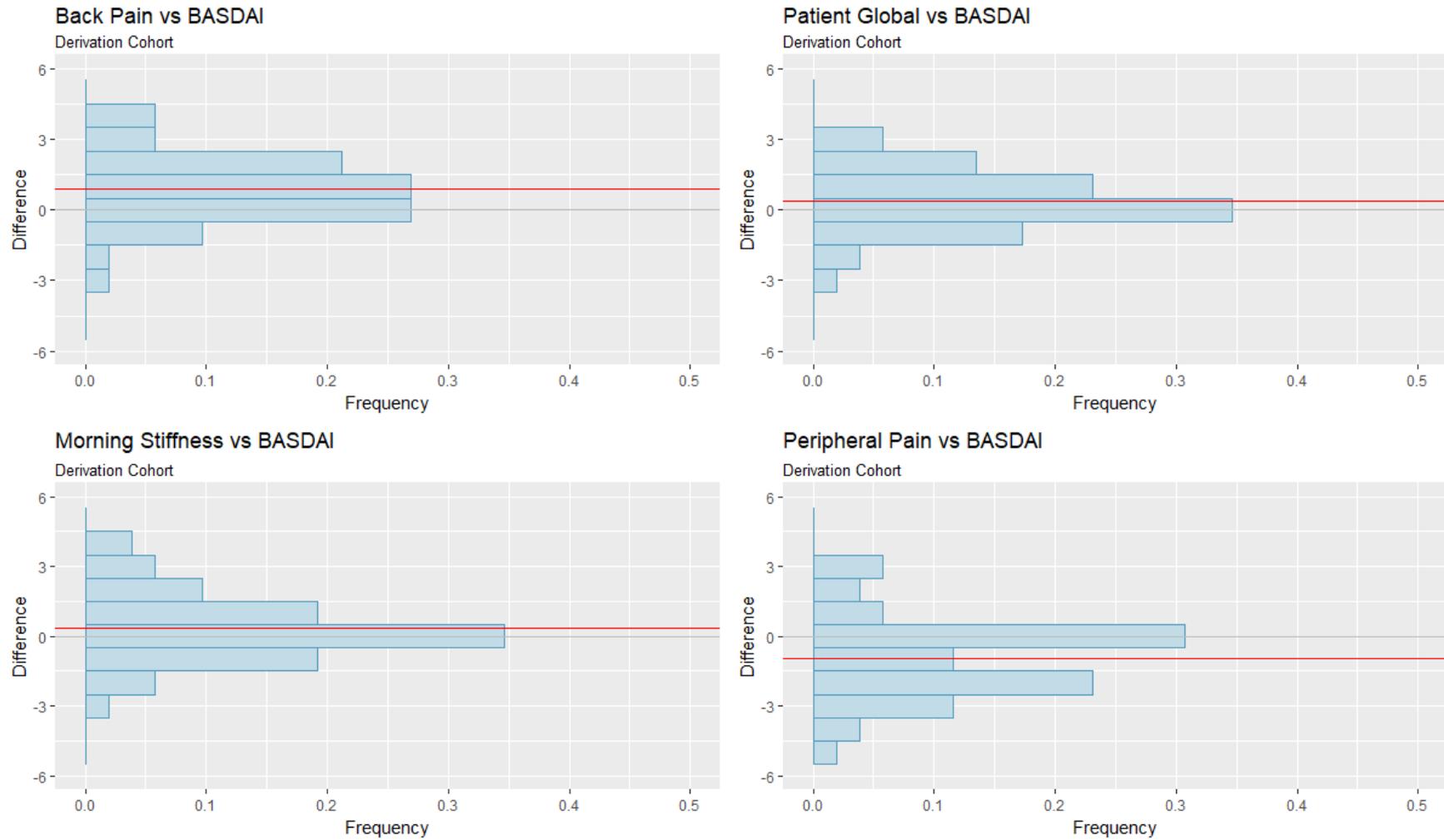


Figure 3.3.1: Differences between individual items used in ASDAS and BASDAI in the derivation cohort. The red line shows the mean difference.

3.3.2 Construction and validation of the new formula

The value of k , taking into account coefficients, according to equation 5 was equation 6 (see figure 3.2.1). A better model was obtained considering the global coefficient k rather than each individual α . Since the CRP (log transformed) term would remain unchanged, we restructured our equation (equations 7 and 8 in figure 3.2.1) to prepare it for linear regression analysis. Using equation 8, we performed a linear regression analysis to obtain ASDAS_LOG (ASDAS minus the term including CRP of the original equation) using the BASDAI. This analysis provided a value of 0.03 for the intercept and 0.399 for the coefficient k with an adjusted R² of 0.91. The intercept constant of the model was very low, so we repeated the analysis using linear regression through the origin. In this case, the value of the coefficient k was 0.393, with an adjusted R² of 0.97 and a slope near 1 ($\beta=1.022$). Therefore the final formula, according to the calculated coefficient, was equation 9 (see figure 3.2.1).

We named the result of this new formula the BASDAS since it is not exactly the same value as the ASDAS. The mean value of the BASDAS in our derivation cohort [2.24 (S.D. \pm 0.90)] was very similar to the value of the ASDAS-CRP [2.23 (S.D. \pm 0.95)], and their correlation was very strong ($r=0.96$, $P<0.001$). In the validation cohort the mean values were BASDAS 2.69 (S.D. \pm 1.13) and ASDAS-CRP 2.62 (S.D. \pm 1.07) with a very strong correlation ($r=0.96$, $P<0.001$). The correlation

of the BASDAS with the BASDAI total score, as expected, was high in both cohorts ($r=0.87$, $P<0.001$ and $r=0.91$, $P<0.001$). We graphically compared the calculated values for the BASDAS with the values of the ASDAS-CRP (Figures 3.3.2, 3.3.3 and 3.3.4) and measured agreements between both formulas by ICCs, SEM and minimal detectable change. The offset between differences in the values for both formulas was near zero in both cohorts (0.008 and 0.071) and the Bland Altman limit of agreement was low (0.4891 to 0.5050 and 0.565 to 0.707). The ICC between both measures was excellent (0.963 and 0.955), while the SEM (0.049 and 0.069) and minimal detectable change (0.13 and 0.19) were low in both cohorts.

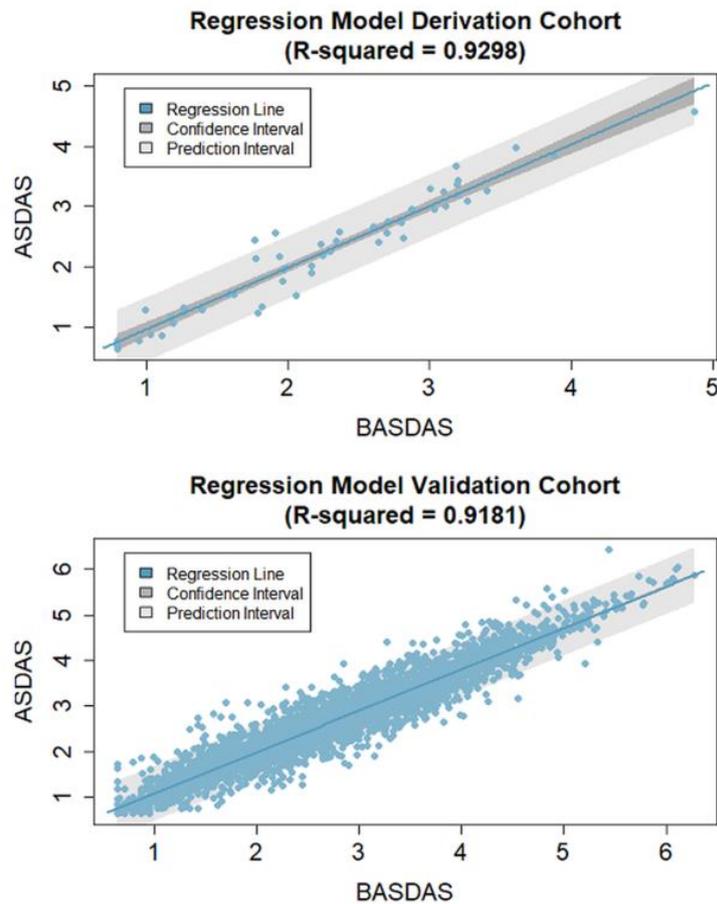


Figure 3.3.2: Scatter plots of disease activity measured by ASDAS and BASDAS in derivation and validation cohorts

In addition, the ASDAS is used to evaluate the improvement in disease activity defined by certain cut-off values⁸⁴. Thus the ASDAS ranges are defined for activity states as follows: inactive (<1.3), low activity (1.3 - 2.1), high activity (2.1 - 3.5) and very high activity (>3.5). We detected no important differences in

classifying these patients using the BASDAS formula instead of the ASDAS-CRP formula (Table 3.3.3).

Validation cohort		ASDAS				
	Inactive	Low	High	Very High	Total	
BASDAS						
Inactive	331	62	4	0	397 (12%)	
Low	80	527	145	0	752 (22%)	
High	0	113	1163	198	1474 (44%)	
Very High	0	0	63	673	736 (22%)	
Total	411 (12%)	702 (21%)	1375 (41%)	871 (26%)	3359 (100%)	

Weighted kappa (quadratic weights): 0.887 (95%CI 0.878-0.896), $p < 0.001$

Table 3.3.3: Quadratic weighted kappa of derivation and validation cohorts according to ASDAS cut-off values.

Derivation cohort		ASDAS				
	Inactive	Low	High	Very High	Total	
BASDAS						
Inactive	10	2	0	0	12 (23%)	
Low	1	7	2	0	10 (19%)	
High	0	4	22	0	26 (50%)	
Very High	0	0	1	3	4 (8%)	
Total	11 (21%)	13 (25%)	25 (48%)	3 (6%)	52 (100%)	

Weighted kappa (quadratic weights): 0.883 (95%CI 0.807-0.958), $p < 0.001$

Table 3.3.3: Quadratic weighted kappa of derivation and validation cohorts according to ASDAS cut-off values.

									Bland - Altman	
ASDAS disease activity states	n	p	ICC	SEM	MDC	RMSE	Offset	LOA hi	LOA lo	
Inactive (<1.3)	397	0.758	0.862	0.051	0.142	0.138	-0.004	0.266	-0.274	
Low (1.3-2.1)	752	0.708	0.797	0.115	0.319	0.209	0.005	0.416	-0.405	
High (2.1-3.5)	1474	0.754	0.828	0.139	0.386	0.306	-0.062	0.525	-0.650	
Very high (>3.5)	736	0.851	0.899	0.089	0.246	0.313	-0.139	0.411	-0.689	
Total	3359	0.958	0.977	0.049	0.137	0.332	-0.071	0.565	-0.707	

									Bland - Altman	
CRP levels (mg/l)	n	p	ICC	SEM	MDC	RMSE	Offset	LOA hi	LOA lo	
Low (<1)	574	0.933	0.963	0.068	0.187	0.351	-0.042	0.642	-0.726	
Medium (1-3)	753	0.937	0.964	0.062	0.171	0.334	-0.069	0.573	-0.711	
High (3-10)	1194	0.947	0.969	0.055	0.152	0.323	-0.087	0.522	-0.696	
Very high (>10)	838	0.944	0.969	0.056	0.156	0.330	-0.071	0.562	-0.703	
Total	3359	0.958	0.977	0.049	0.137	0.332	-0.071	0.565	-0.707	

									Bland - Altman	
Variability of answers	n	p	ICC	SEM	MDC	RMSE	Offset	LOA hi	LOA lo	
Very low (<1.25)	1056	0.987	0.991	0.020	0.057	0.239	-0.106	0.314	-0.527	
Low (1.25-2.00)	799	0.965	0.980	0.039	0.109	0.288	-0.082	0.459	-0.623	
High (2.00-2.75)	713	0.945	0.968	0.059	0.165	0.340	-0.076	0.576	-0.727	
Very high (>2.75)	791	0.865	0.924	0.124	0.345	0.452	-0.010	0.875	-0.896	
Total	3359	0.958	0.977	0.049	0.137	0.332	-0.071	0.565	-0.707	

Table 3.3.4: Absolute and relative reliability of BASDAS. n: number of subjects; p: Pearson correlation; ICC: Intraclass correlation coefficient; SEM: standard error of measurement; MD: minimum detectable change; RMSE: root mean square error, LOA hi: higher limit of agreement; LOA lo: lower limit of agreement; * SD of patient's answers scores used in ASDAS

Regression Model Derivation Cohort

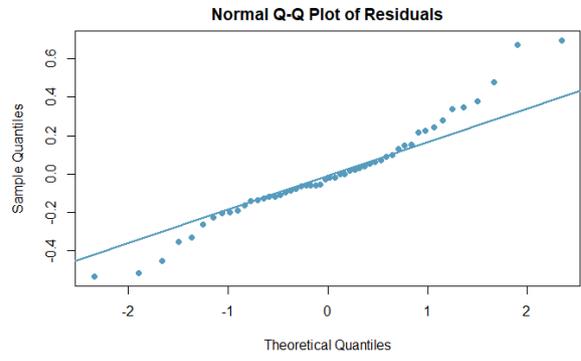
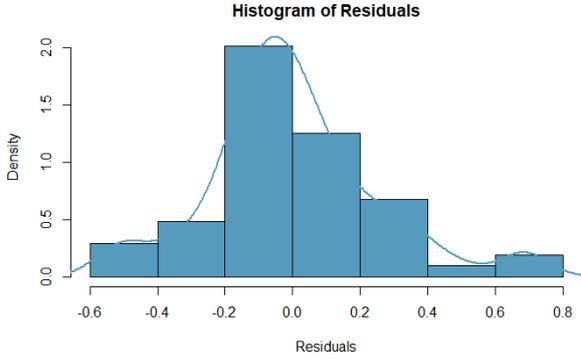
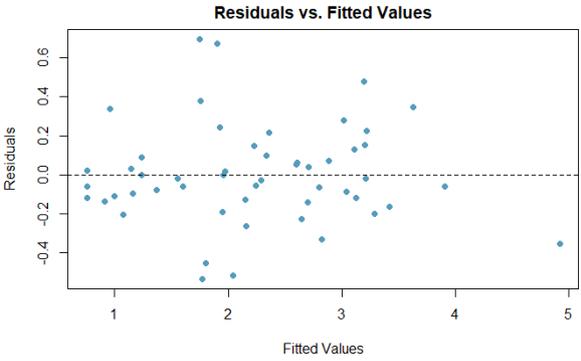
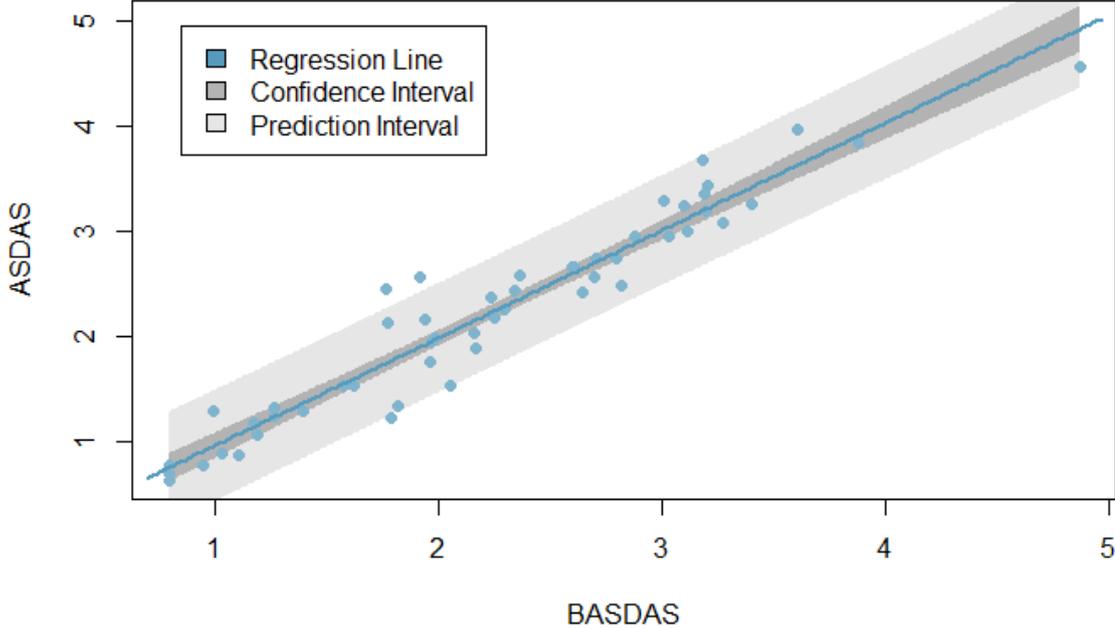


Figure 3.3.3: Linear regression results for the derivation cohort

Regression Model Validation Cohort

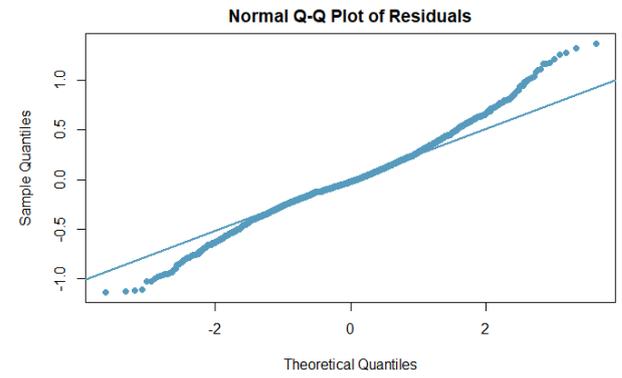
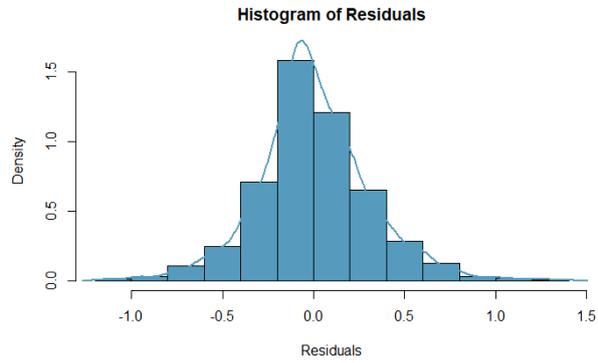
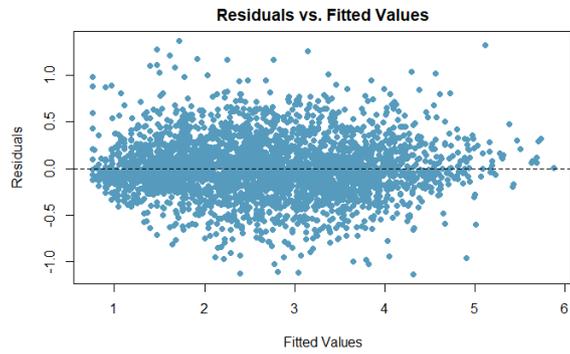
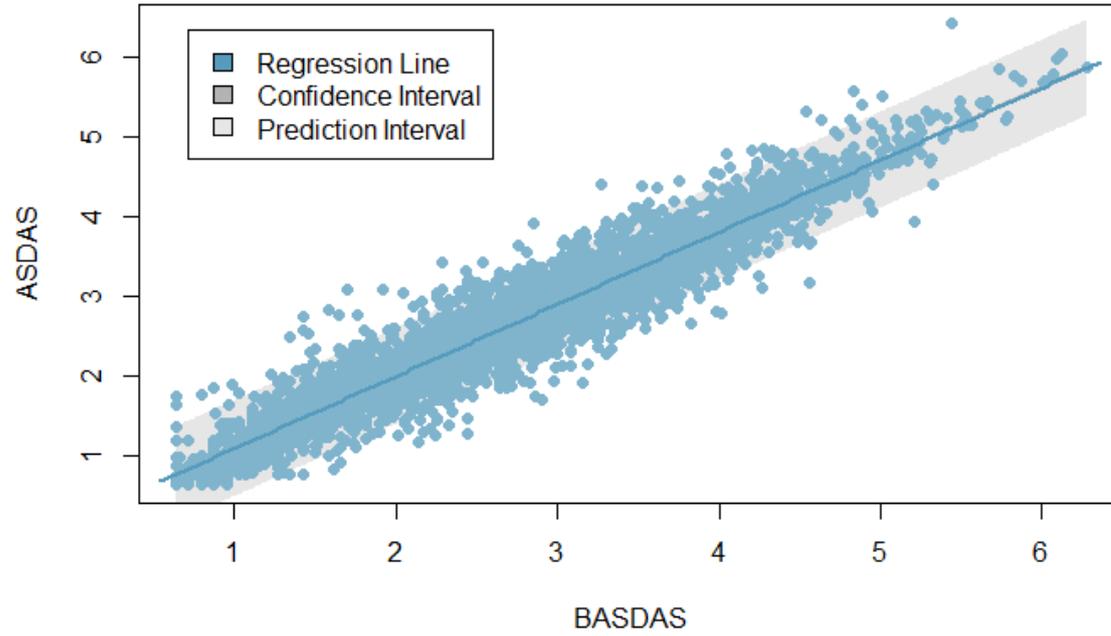


Figure 3.3.4: Linear regression results for the validation cohort

In the validation cohort, agreements were good for several scenarios: grouping according to ASDAS disease activity intervals [ICC>0.80, SEM<0.14, root mean square error (RMSE)<0.31]; depending on the S.D. of the patients' answers used in the ASDAS (ICC>0.92, SEM<0.12, RMSE<0.45) and depending on high or low levels of CRP (ICC>0.96, SEM<0.07, RMSE<0.35) (Table 3.3.4).

3.4 Discussion

The ASDAS formula was defined as the best composite index to assess disease activity in patients with axSpA¹⁹⁰. However, its calculation might not be applicable in certain cases. Some authors defined the simplified version of the ASDAS (SASDAS) index¹⁹⁷ as an easier way to calculate disease activity; however, the relationship between SASDAS and ASDAS scores was not completely interchangeable ($r=0.805$). Solmaz et al.¹⁹⁸ also described a questionable level of agreement between the ASDAS CRP and the SASDAS because of a weighted k of 0.579. In some research projects, especially in those prior to the definition of the ASDAS in 2009, the BASDAI total score and CRP were collected without taking into account the need to register the values of the individual questions that composed the index. In addition, the BAS-G differed from the patient global VAS used by the ASDAS formula. Currently, when we use old data, it seems impossible to calculate disease activity according to the current standard, the ASDAS formula. Consequently, publishing the results of old research or performing prospective studies without accurately assessing disease activity represents a major

inconvenience. Other studies have tried to find a relationship between old and new indexes, e.g. the DAS and 28-item DAS¹⁹⁹.

To solve this problem, we have defined a new formula to calculate the ASDAS by inputting only the BASDAI and CRP. The disease activity value obtained by this new formula yield results very similar to those of the original ASDAS formula (slightly different from the original index). We call this formula the BASDAS. This formula allows us to reuse our old data and provides a simple method of assessing disease activity. However, the original ASDAS formula must be applied whenever possible due to its established and validated use in clinical practice, in contrast with the BASDAS.

Further validation studies must be performed, for example, to analyse responsiveness in patients treated with biologic medications. Another positive impact of this formula is that it allows older and newer cohorts to be combined and for disease activity to be measured consistently over time.

In conclusion, the new BASDAS formula is similar to the ASDAS and has the same properties as the original index. It can be calculated with only the BASDAI, allowing this formula to be applied in retrospective studies that cannot input the original ASDAS.

Capítulo IV: Evaluación de la musculatura paravertebral lumbar mediante electromiografía de superficie.

4.1 Antecedentes

La limitación de la movilidad espinal en los pacientes con EspAx es la expresión clínica más característica de la enfermedad y afecta directamente la calidad de vida de los pacientes lo que hace necesario que su evaluación sea de carácter obligatorio y personalizado⁷².

En la literatura, se han presentado varias teorías sobre las causas subyacentes que están relacionadas con esta reducción de la movilidad, siendo la inflamación de la columna y el daño estructural los dos factores más estudiados⁹⁵, así como la edad del paciente y el momento de evolución de la enfermedad²⁰⁰. Sin embargo, la relación entre la inflamación y el daño estructural óseo en EspAx no está definida y la pregunta sigue siendo: ¿existe una relación lineal entre la inflamación de EspAx y la anquilosis posterior?⁸. En este sentido, el concepto de estrés mecánico en la patogénesis de EspAx se ha revitalizado recientemente mediante factores biomecánicos^{5,6} que dan como resultado una respuesta de rutas metabólicas y citoquinas, una respuesta que no se limitaría exclusivamente a la entesis (punto de unión hueso-tendón), pero también afectaría a los tejidos inmediatamente adyacentes a este órgano: hueso, fascia, extra-entesis y complejo sinovial-entesítico, así como factores genéticos, aún no identificados. Sin embargo, estas hipótesis aún están en estudio^{11,12}.

La hipertonicidad en la musculatura paravertebral es posiblemente una vía inexplorada en la EspAx como un proceso etiopatogénico de la enfermedad.

Algunos autores indican cambios patológicos en los músculos paravertebrales en la EspAx y es importante tener en cuenta que, además de la atrofia de la fibra muscular, en algunos estudios se describen anomalías citoarquitectónicas en las fibras musculares^{5,181}. Estos hallazgos apoyarían la pregunta de si la hipertonicidad en la EspAx impone un exceso de estas fuerzas conjuntas causando lesiones en la entesis y éstas, a su vez, los síntomas clásicos del EspAx provocando alteraciones en la estructura muscular.

Como ya se mencionó, la EspAx produce una disminución en la movilidad lumbar que puede ser una consecuencia de la inflamación y el daño estructural. La información cinemática producida por la captura de movimiento se ha utilizado para cuantificar, analizar y mejorar los patrones de movimiento en una amplia variedad de aplicaciones^{4,201}. Por otro lado, se ha sugerido que la electromiografía de superficie (sEMG) es una herramienta útil en la evaluación de la disfunción musculoesquelética asociada al DLM. En la actualidad, los investigadores y los clínicos utilizan una variedad de métodos para comprender e interpretar los resultados de la sEMG cuyas medidas varían de medidas estáticas (incluyendo sentado y de pie) a dinámicas (incluyendo la flexión del tronco y la reexpresión) y pueden analizarse individualmente o como medidas compuestas^{182,183}.

En los últimos años la medición dinámica de la actividad de la sEMG de los músculos paraespinales ha sido utilizada para la diferenciación entre pacientes con DLM y sujetos asintomáticos¹⁸⁴ demostrándose, además, que las lecturas

anormales de sEMG en personas con DLM están asociadas con patología de la columna vertebral, disfunciones musculoesqueléticas y aspectos psicosociales del dolor, y por lo tanto pueden ser sensibles a la amplia variedad de factores que se cree contribuyen a la experiencia del DLM²⁰². Entre las personas sanas, la actividad de la sEMG durante la flexión en los músculos paraespinales lumbares aumenta inicialmente y luego disminuye a medida que los ligamentos comienzan a soportar el tronco y que aumenta el ángulo de flexión, de tal modo que en la flexión máxima voluntaria (MVF, por sus siglas en inglés) la actividad de sEMG a menudo se encuentra por debajo del nivel de actividad de sEMG durante la bipedestación, a este fenómeno se le conoce como *Fenómeno de Flexión/Relajación* (F/R) y es importante para permitir que se produzca la expresión completa de la flexión lumbar comprobándose que es fiable en sujetos normales²⁰³, sin embargo, en personas con DLM, este fenómeno tiende a estar ausente o disminuido^{204,205}. Por lo tanto, la sEMG permite un acceso directo e inmediato al funcionamiento muscular que no es posible con la palpación manual o la observación en la práctica clínica²⁰⁶. Un factor común utilizado para evaluar el fenómeno F/R es la relación F/R (FRR), así como la FRR inversa ($1/\text{FRR}$)²⁰⁷. Este último es esencialmente el porcentaje en el que los músculos lumbares se vuelven eléctricamente silenciosos durante la flexión completa en comparación con la mayor actividad observada durante la flexión hacia adelante²⁰⁷. Neblett y colaboradores informaron que la FRR de los sujetos con DLM mejoró a lo largo del tratamiento y que estas mejoras se asociaron con aumentos en el rango de movimiento y la función²⁰³. Estos estudios apoyan el uso de la FRR como un marcador objetivo de cambio en el estado clínico. En una

revisión meta-analítica de 42 estudios que examinaron las diferencias significativas en la sEMG entre personas con DLM y controles sanos se encontró que el tamaño del efecto para las medidas de flexión/relajación es muy alto ($d = -1.71$). La sensibilidad y la especificidad para las medidas de sEMG dinámicas promediaron 88.8% y 81.3%²⁰². Sin embargo, por lo que sabemos, el FRR no se ha explorado en pacientes con EspAx.

Sobre la base de lo anterior, es evidente que el estudio de la musculatura podría ser interesante, debido a su posible asociación con el estrés biomecánico y el control motor en pacientes con EspAx. Por lo tanto, con este estudio, pretendemos realizar un primer enfoque clinimétrico de la actividad de la sEMG en estos pacientes, enfocando la relación de la Flexión/Relajación en pacientes con EspAx y las propiedades clínicas según las directrices COSMIN²⁰⁸ (COnsensus-based Standards for the selection of health status Measurement Instruments o estándares basados en el censo para la selección del estado de salud) a través de tres objetivos:

- a) Describir la actividad y la variabilidad de sEMG en pacientes con EspAx.
- b) Demostrar la fiabilidad de sEMG en pacientes con EspAx y sujetos sanos.
- c) Evaluar la validez de sEMG entre pacientes con actividad y no actividad de la enfermedad.

4.2 Pacientes y Métodos

Para nuestro estudio, se reclutaron 39 pacientes diagnosticados de EspAx, de acuerdo con los criterios de ASAS, en la consulta de Espondilitis del Hospital Universitario de Reina Sofía y 35 controles sanos. Este estudio y todos los procedimientos y formularios de consentimiento fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Reina Sofía.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes de ≥ 18 años con diagnóstico clínico de EspAx de inicio en adultos de ≥ 3 meses de duración.
- Los pacientes tenían que cumplir los criterios de clasificación ASAS.

En los criterios de exclusión, todos aquellos pacientes que padecían una enfermedad de disco o que habían sido sometidos a cirugía previa fueron excluidos.

Se recopilaron datos sociodemográficos (edad, sexo) y antropométricos (peso, talla e índice de masa corporal, IMC) en ambos grupos (pacientes con EspAx y controles). Los pacientes participantes completaron cuatro cuestionarios que sirvieron como criterio de validez: un índice de funcionalidad (BASFI)⁸⁹, un cuestionario de actividad de la enfermedad (BASDAI)⁸⁰, una escala analógica visual (EVA) en relación con el nivel de dolor y la evaluación general de la enfermedad (BAS-G)⁹³. Las mediciones para la metrología convencional también se obtuvieron

de acuerdo con la revisión de J. Sieper⁶⁴: la rotación cervical, la distancia de trago-
pared, la flexión de la columna lateral, la prueba de Schöber modificada, la
distancia intermaleolar y el índice BASMI¹⁵⁵. Así mismo se midió el índice
UCOASMI, un índice de metrología que utiliza un sistema de captura de
movimiento óptico (25,26). La puntuación BASDAI también se usó para clasificar a
los pacientes EspAx como activos (BASDAI ≥ 4) y no activos (BASDAI <4).

4.2.1 Registro electromiográfico

Se utilizó un sistema de electromiograma de superficie (TELEMYO
2400T®; Noraxon USA Inc. • 13430 N. Scottsdale Rd., Suite 104 • Scottsdale, AZ
85254). Cada par de electrodos se conectó a un cable que incluye un
preamplificador (500 x ganancia) y un filtro de paso alto de hardware a 10 Hz y un
paso bajo de Butterford / Bessels a 500 Hz. Se realizó una grabación de video
sincronizada (25 Hz) usando una cámara de video (SONY handycam DCR-HC23).

La metodología para la medición del fenómeno F/R se basó en el trabajo
de Watson²⁰⁹. Para la medición electromiográfica, se colocaron los electrodos de
sEMG sobre la musculatura paraespinal (erectores lumbares derecho e izquierdo)
en el nivel L4-L5 y se separaron a 2,5 cm del proceso espinoso y el electrodo de
referencia se colocó en el proceso espinoso a nivel L3, todos ellos se orientaron de
modo que fueran paralelos a las fibras musculares (Figura 4.2.1). Con el fin de
localizar las espinas L4 a L5 se identificaron las espinas ilíacas posteriores

superiores y, por palpación, los procesos espinosos, una vez localizados los niveles se limpió con un algodón empapado en alcohol la piel que se encuentra debajo del electrodo para proporcionar una mejor conductividad.

Tanto a los pacientes como a los controles se les indicó que se movieran de una postura vertical a una flexión frontal completa de manera suave durante 10 segundos. La flexión completa se mantuvo durante 5 segundos, seguida de un retorno a la posición vertical durante otros 10 segundos. Después de un descanso de 5 segundos, se repitió el movimiento completo. Se registraron un total de dos ciclos de sEMG y posición para calcular la variabilidad entre las medidas según el análisis del coeficiente de correlación intraclase.



4.2.2 Reducción *Figura 4.2.1: Electrodo colocado sobre los procesos espinosos y orientados paralelamente a las fibras musculares.*

Antes del estudio e interpretación, las señales electromiográficas se procesaron con un software específico (Noraxon Myoresearch® XP), haciendo primero una rectificación de las mismas, seguido de un suavizado (método de raíces cuadradas mínimas - RMS - ventana de 500 ms) y, finalmente, se pasó un filtrado IIR bajo Butterworth de 10 Hz para producir trazas continuas de actividad izquierda y derecha con respecto al tiempo. La señal sEMG se dividió en fases según los puntos de tiempo identificados en los datos de posición del canal. Las fases fueron identificadas como: parada, flexión, relajación y tiempos de extensión. Los factores electromiográficos se calcularon a partir de señales dentro de esas fases.

Basándonos en los estudios previamente realizados por Watson y colaboradores²⁰⁵, calculamos una relación de Flexión/Relajación (FRR) como la máxima actividad registrada por sEMG durante la flexión hacia adelante dividido por la mínima actividad registrada por sEMG en reposo (totalmente flexionado). El hecho de expresar los registros de sEMG como relaciones tiene la ventaja de proporcionar un factor de sEMG normalizado, lo que hace posible comparar los factores de sEMG a lo largo del tiempo y entre individuos. Aunque la FRR es un factor comúnmente reportado y utilizado en la literatura, también calculamos una FRR inversa ($1/FRR$) como un segundo factor de relación.

4.2.3 Objetivos

La principal medida de resultado del estudio fue la relación de Flexión/Relajación (FRR), éste se calculó utilizando el μV obtenido en cada fase, considerando el valor máximo de sEMG durante la flexión hacia adelante dividido por el mínimo de sEMG en reposo (completamente flexionado). También se calculó el FRR inverso ($1/\text{FRR}$), que tiene la ventaja de proporcionar un factor de sEMG normalizado lo que permite comparar los factores de sEMG a lo largo del tiempo y entre individuos. La FRR inversa es esencialmente el porcentaje de actividad durante la flexión completa en comparación con una mayor actividad en la flexión hacia adelante. Los valores suelen oscilar entre 0 y 1, porque normalmente la actividad sEMG durante la flexión completa es menor que durante el movimiento de flexión, por lo tanto, cuando $1/\text{FRR}$ es 1, la actividad sEMG durante la flexión y la flexión completa (relajación) sería la misma (sin silencio). La Figura 4.2.2 muestra la actividad de la sEMG en cada fase del movimiento para un sujeto sano individual y un paciente.

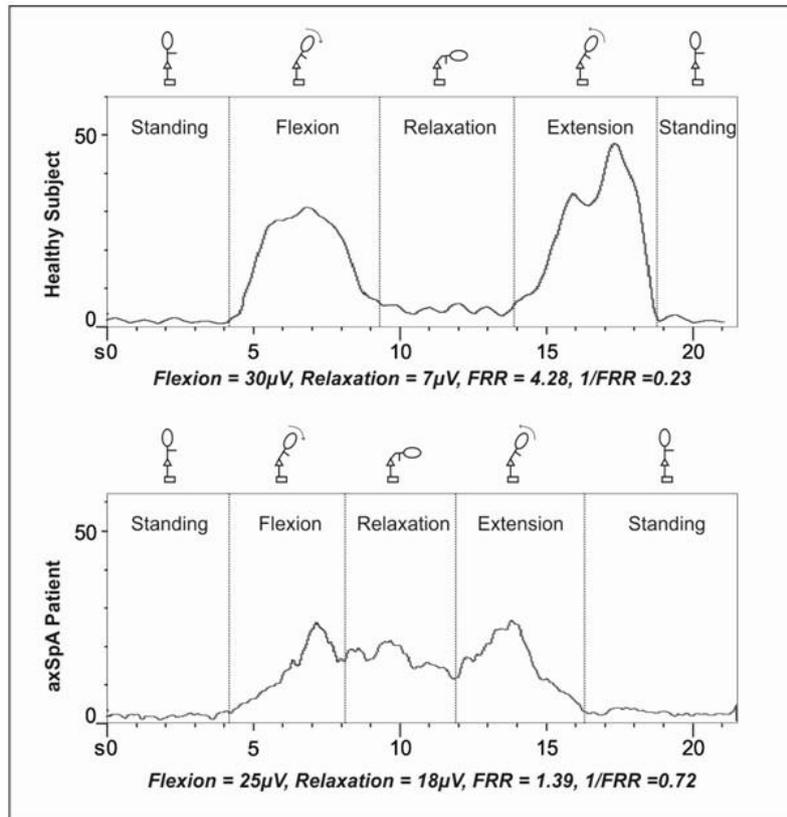


Figura 4.2.2: Actividad de sEMG y resultados obtenidos en un sujeto sano y un EspAx.

4.2.4 Análisis de los datos

Para nuestro estudio estadístico, combinamos las variables de medición, incluidas las variables de movimiento, las variables sEMG izquierda y derecha, las variables demográficas y los resultados del cuestionario del paciente en una única base de datos para el análisis utilizando SPSS. El análisis estadístico se realizó utilizando IBM SPSS Statistics versión 17.0 y el lenguaje estadístico R Studio (versión 1.1.383), calculando las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y la media aritmética y la desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas.

En primer lugar, se compararon los datos demográficos y antropométricos entre los pacientes con EspAx y el grupo sano para verificar que ambos grupos eran similares, utilizando la prueba de Levene para evaluar la homogeneidad de las varianzas, y la prueba T-Student para la comparación de medias entre las variables cualitativas para datos independientes y pareados. En segundo lugar, el promedio y los valores de variabilidad de las mediciones de sEMG se compararon entre los pacientes EspAx y el grupo control, así como entre los pacientes con enfermedad activa y no activa mediante el uso de una prueba T de Student para muestras independientes.

La reproducibilidad interna de las mediciones se evaluó en todos los pacientes mediante el uso de un coeficiente de correlación intraclase (ICC). Las mediciones de error fueron informadas mediante desviación estándar. Posteriormente, para determinar los factores asociados a sEMG en pacientes con EspAx, se realizó la correlación lineal de Pearson entre los datos de sEMG y los puntajes convencionales, los índices BASDAI, BASFI, BASMI y UCOASMI. Así mismo, se realizaron cuatro análisis de curvas ROC (Curvas de Característica de funcionamiento del receptor) entre: *a) EspAx vs. Controles*, *b) EspAx activo vs. EspAx no activo*, *c) EspAx activo vs. Controles* y *d) EspAx no activo vs. Controles*; para evaluar la validez de 1/FRR con el fin de distinguir no solo entre pacientes EspAx y sujetos sanos, sino también entre pacientes con enfermedad activa frente a

inactividad de la enfermedad. Todos los contrastes fueron bilaterales y $p < 0.05$ fue considerado significativo.

4.3 Resultados

Entre los 74 sujetos (39 EspAx y 35 controles) incluidos en el estudio, 56 (75,7%) eran hombres y 18 (24,3%) mujeres con una edad promedio de 44 ± 10.17 , no existiendo diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a edad, sexo, peso, talla e índice de masa corporal (Tabla 4.3.1).

Datos demográficos	Todos los sujetos N=74	Pacientes N=39	Controles N=35	Valor de <i>p</i>
Edad (\pm DE) años	44 (10,17)	46 (8,06)	42 (11,89)	0,115
Sexo (%)				
Hombres	56 (75,7%)	29 (74,4%)	27 (77,1%)	0,780
Mujeres	18 (24,3%)	10 (25,6%)	8 (22,9%)	
Peso (\pm DE) kg	79,67 (16,62)	80,37 (17,23)	78,88 (16,12)	0,702
Altura (\pm DE) m	1,71 (0,70)	1,70 (0,60)	1,72 (0,80)	0,197
IMC (\pm DE)	26,90 (4,99)	27,57 (5,81)	26,14 (3,83)	0,211
HLA-B27 + (%)		33 (84,6%)		
Tiempo de evolución de la enfermedad (\pm DE)		13.77 (2,20)		
BASDAI		3,58 (0,57)		
ASDAS		2,34 (0,56)		
BASFI		3,58 (0,57)		
BASMI		3,13 (0,50)		
UCOASMI		4,51 (0,48)		

Tabla 4.3.1: Datos demográficos de ambos grupos. N: tamaño muestral; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

No se observaron diferencias significativas entre los lados derecho e izquierdo de las mediciones de sEMG, por lo que se consideraron los valores medios para el análisis. De acuerdo con BASDAI, los pacientes se clasificaron como

EspAx activo (BASDAI ≥ 4) y EspAx no activo (BASDAI <4). La Tabla 4.3.2 muestra los valores promedio en μV de cada medida de sEMG. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con EspAx frente al grupo control con respecto a la flexión (20.38 ± 11.62 vs. 36.50 ± 20.09), relajación (13.08 ± 11.69 vs. 6.87 ± 4.02), extensión (39.07 ± 23.45 vs. 66.09 ± 15.53), FRR (2.40 ± 1.89 vs. 7.13 ± 6.64) y $1/\text{FRR}$ (0.66 ± 0.39 vs. 0.25 ± 0.19).

Cuando agrupamos a los pacientes en EspAx activo (BASDAI ≥ 4) y EspAx no activo (BASDAI <4), encontramos que los pacientes activos mostraron valores más bajos de señales de sEMG en reposo (6.59 ± 2.18 vs. 10.47 ± 5.19), extensión (23.38 ± 12.40 vs. 46.49 ± 23.28), FRR (1.51 ± 1.05 vs. 3.11 ± 2.11), y mayor puntaje en $1/\text{FRR}$ (0.82 ± 0.31 vs. 0.57 ± 0.42) con respecto al grupo de pacientes no activos con EspAx. También comparamos los pacientes no activos con EspAx frente al grupo control, y se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la flexión, extensión, FRR y $1/\text{FRR}$.

La reproducibilidad de estas mediciones se evaluó en todos los pacientes con ICC (Tabla 4.3.2). Las medidas en reposo, flexión, extensión y $1/\text{FRR}$ mostraron un excelente acuerdo entre evaluadores, mientras que la relajación y FRR mostraron un buen acuerdo.

	Pacientes	Controles	p(1)	EspAx activa	EspAx no activa	p(2)	p(3)	ICC
Reposo	9.35 (4.92)	9.57 (4.20)	N.S.	6.59 (2.18)	10.47 (5.19)	**	N.S.	0.840
Flexión	20.38 (11.62)	36.50 (20.09)	***	16.96 (10.86)	21.20 (11.37)	N.S.	***	0.817
Relajación	13.08 (11.69)	6.87 (4.02)	**	14.60 (11.59)	10.54 (10.94)	N.S.	N.S.	0.631
Extensión	39.07 (23.45)	66.09 (25.53)	***	23.48 (12.40)	46.49 (23.28)	***	**	0.927
FRR	2.40 (1.89)	7.13 (6.64)	***	1.51 (1.05)	3.11 (2.11)	**	**	0.682
1/FRR	0.66 (0.39)	0.25 (0.19)	***	0.82 (0.31)	0.57 (0.42)	**	**	0.938
Flx/Ext	0.60 (0.32)	0.59 (0.39)	N.S.	0.67 (0.30)	0.57 (0.34)	N.S.	N.S.	0.560

Tabla 4.3.2: Valores promedio en cada fase por grupo, diferencias significativas y resultados de fiabilidad.

Valores medios (\pm DE) de las señales de EMG en μ V. FRR: relación de flexión-relajación; 1 / FRR: relación inversa de flexión-relajación; Flx/Ext: relación flexión-relajación. EspAx activo: BASDAI \geq 4. EspAx no activo: BASDAI < 4.

Diferencias en la prueba T de Student: (1) EspAx/Control; (2) EspAx activo/EspAx no activo; (3) EspAx no activo/Control.

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001, N.S.: No significativo.

	Edad	Sexo	Flex Lat	Schober	Rot Cerv	BASDAI	BASFI	BASMI
Reposo	0.02	-0.17	0.16	-0.10	0.17	-0.35*	-0.23	0.15
Flexión	-0.01	-0.17	0.24	-0.08	0.18	-0.26	-0.28	-0.18
Relajación	0.18	0.06	-0.24	-0.40*	-0.10	0.14	0.15	0.29
Extensión	-0.10	-0.13	0.60***	0.31	0.43**	-0.50**	-0.47**	-0.60***
FRR	-0.19	-0.32*	0.60***	0.53***	0.26	-0.39*	-0.44**	-0.59***
1/FRR	0.27	0.34*	-0.71***	-0.55**	-0.27	0.38*	0.52***	0.65***
Flx/Ext	0.05	0.09	-0.40*	-0.45**	0	0.19	0.12	0.39*

Tabla 4.3.3: Correlaciones entre medidas de sEMG y otras variables para el grupo de pacientes.

Flex Lat: flexión lateral; Rot Cerv: rotación cervical

FRR: relación de flexión-relajación; 1 / FRR: relación inversa de flexión-relajación; Flx / Ext: relación flexión-relajación. * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001

Las correlaciones de Pearson entre los datos demográficos, los cuestionarios y las medidas de metrología en el grupo EspAx se muestran en la Tabla 4.3.3. El índice 1/FRR mostró una fuerte relación lineal negativa con la flexión lateral ($r = -0.71$), una correlación negativa moderada con la medida de Schöber ($r = -0.55$), y una correlación lineal positiva moderada con BASFI ($r = 0.52$), UCOASMI ($r = 0.53$) y BASMI ($r = 0.65$).

La Figura 4.3.1 muestra los resultados del análisis de cuatro curvas ROC (EspAx vs. controles, EspAx activa vs. EspAx no activa, EspAx vs. controles no activa y EspAx vs. controles activos) con respecto a 1 / FRR. Un valor de corte de 0.3 en 1 / medida de FRR, mostró un área bajo la curva (AUC) de 0.835 al comparar pacientes con EspAx versus grupo control, con una sensibilidad del 77.1% y una especificidad del 74.4% (Figura A). Este índice también mostró buenos resultados para distinguir entre EspAx activo y no activo (AUC = 0.708), EspAx no activo y controles (AUC = 0.764), y especialmente entre EspAx activo y controles (AUC = 0.931) (Figura B, C y D).

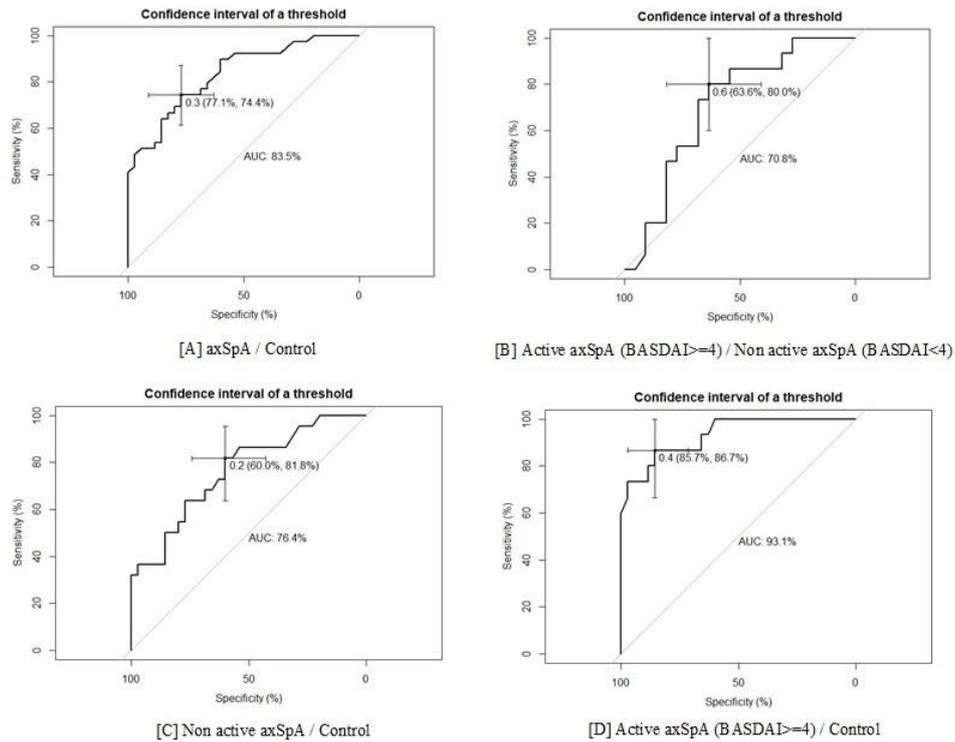


Figura 4.3.1: Análisis de ROC utilizando 1/FRR para distinguir pacientes con EspAx y controles sanos.
axSpA: EspAx

4.4 Discusión.

De acuerdo con nuestro análisis y según nuestro conocimiento, este es uno de los primeros estudios realizados con el objetivo de evaluar el fenómeno de flexión/relajación (F/R) en pacientes con EspAx. Nuestros resultados resaltan que existe un registro electromiográfico anormal de dicho fenómeno medido tanto por FRR como por 1/FRR en pacientes con EspAx en comparación con los sujetos control. En nuestro estudio, la FRR en pacientes con EspAx es similar a la

encontrada por Watson²⁰⁹ en una muestra de pacientes con dolor lumbar mecánico (DLM) crónico. Este fenómeno de F/R, y su consiguiente reducción de FRR, en pacientes con DLM ya se ha descrito en la literatura. Geisser y colaboradores²¹⁰ mostraron una relación entre el miedo al movimiento en el contexto del dolor y la pérdida de la relajación por flexión en pacientes con DLM.

La pérdida del fenómeno de F/R también podría contribuir a la conversión del dolor de espalda de agudo a crónico debido a que en ausencia de relajación muscular normal, los músculos se fatigan más rápidamente, lo que provocará la contracción de otros músculos del tronco para ayudar a mantener la estabilidad de la columna²¹¹. En este sentido, según los estudios de varios autores sobre las biopsias musculares en pacientes con EspAx^{5,212}, la fibrosis progresiva junto con la atrofia de las fibras musculares podría favorecer una contractura muscular sostenida o la hipertonía localizada que determinaría un "acortamiento" del músculo, que también explicaría la presencia de fibras musculares con cambios citoarquitectónicos (núcleo, núcleo múltiple, núcleo-targetoide y apolillado) como un mecanismo de adaptación a su acortamiento^{213,214}.

En este análisis, también confirmamos la buena fiabilidad y concordancia de las medidas de sEMG (especialmente con el índice 1/FRR), no solo en pacientes con EspAx sino también en sujetos sanos. También demostramos que la variabilidad de FRR y 1/FRR en pacientes con EspAx está directamente asociada con la actividad de la enfermedad, la funcionalidad y la movilidad, medida por

BASDAI, BASFI, BASMI y UCOASMI, respectivamente. Esto nos lleva a pensar que el estado de la enfermedad y la condición física del paciente podrían actuar como causa o consecuencia de la pérdida del fenómeno F/R, lo que podría demostrarse con un análisis longitudinal adicional. De hecho, esta alteración en el fenómeno F/R también se ha demostrado que está asociada con las puntuaciones de discapacidad en el DLM en estudios previos^{209,214,215}.

Con respecto a la validez de la sEMG, nuestro estudio muestra que un valor de 0.3 en 1/FRR tiene capacidad predictiva para discriminar a los pacientes con EspAx de los sujetos normales, lo que indica que existe una alteración importante en la actividad electromiográfica en estos pacientes. Curiosamente, también se encontró un buen AUC (área bajo la curva) cuando se compararon pacientes con EspAx activos y no activos, lo que significa que esta podría ser una herramienta adicional para evaluar a los pacientes con actividad de la enfermedad. Finalmente, como era de esperar, el mayor AUC se observó entre los pacientes con EspAx activos frente al grupo de control; es decir, entre pacientes con alto nivel de inflamación y dolor y sujetos sanos.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, pero también varias fortalezas. Una limitación es que no incluimos pacientes con DLM, para compararlos con pacientes con EspAx. Sin embargo, este no era el objetivo de nuestro estudio, ya que pretendíamos realizar un primer abordaje en pacientes con EspAx, y no en todo el grupo de enfermedades de la columna vertebral. La

sensibilidad y la especificidad de la sEMG podrían aumentarse utilizando múltiples medidas. Se necesita más investigación para determinar la combinación de medidas que son rentables y validan prospectivamente un esquema de clasificación, así mismo nuestro grupo de investigación se encuentra realizando estudios adicionales que comparan la sEMG en pacientes con DLI y DLM. Otra limitación es el pequeño tamaño de la muestra incluida en el estudio; sin embargo, esto se calculó durante el diseño del proyecto con un poder suficiente para detectar diferencias entre grupos. La principal fortaleza de este estudio es que es el primero en evaluar la actividad de la sEMG en pacientes con EspAx y, por lo tanto, este podría ser el primer paso en la evaluación de la sEMG y la hipertonicidad en esta patología.

En conclusión, este estudio demuestra que existe un fenómeno anormal de flexión/relajación en pacientes con EspAx y que sEMG podría ser una herramienta objetiva adicional en la evaluación de la funcionalidad del paciente y el estado de actividad de la enfermedad.

Capítulo V: Evaluación de la movilidad de la columna lumbar mediante sensores inerciales de movimiento

5.1 Antecedentes

La presentación clínica más característica de la Espondiloartritis axial (EspAx) es el dolor lumbar inflamatorio (DLI), la rigidez matutina y la fatiga, que conducen a la pérdida de la movilidad espinal y al deterioro de la función física^{200,216,217}. El deterioro de la movilidad espinal se ha descrito como uno de los resultados más importantes en EspAx, motivo por el cual el grupo ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society) lo incluyó dentro del conjunto básico de dominios que recomienda para la evaluación clínica, la respuesta a medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), el control de terapia física y el mantenimiento de los registros clínicos²¹⁸. Por otro lado, la asociación entre el deterioro de la movilidad espinal y los cambios radiográficos en la columna vertebral se ha demostrado ampliamente a nivel grupal, mientras que esta asociación no es tan evidente a nivel individual^{173,219,220}

La mayoría de las medidas de movilidad aceptadas y validadas en la EspAx se basan en resultados objetivos centrados en la columna lumbar y cervical⁶⁴. La metrología convencional es la más utilizada a nivel internacional y se basa en medidas indirectas para evaluar la movilidad de la columna lumbar y cervical a través de la rotación cervical, la distancia entre dedo-suelo, la prueba de Schöber, la flexión lateral, etc. Se ha descrito cómo los rangos de movimiento de estas variables se reducen a medida que aumenta el tiempo de evolución de la enfermedad e incluso los valores normativos de estas medidas se han tomado para individuos sanos²²¹. Además de estas mediciones individuales, se han definido

algunos índices metroológicos compuestos como el Índice de Metrología de Espondilitis Anquilosante de Bath (BASMI)¹⁵⁷ y el Índice de Metrología de Espondilitis Anquilosante de Edmonton (EDASMI)¹⁵⁹. Sin embargo, en esta metrología convencional, se han detectado algunos problemas de variabilidad intra e interobservador y baja sensibilidad al cambio de estas medidas¹⁷⁷, lo que ha llevado al hecho de que en estudios recientes estas medidas de movilidad se usen cada vez menos como parámetro de evaluación de la efectividad de los tratamientos.

Para intentar mejorar la fiabilidad, la precisión y la sensibilidad de los instrumentos utilizados para evaluar la movilidad del paciente con EspAx, se han validado nuevas herramientas tecnológicas, como el uso de la captura de movimiento. El sistema UCOTrack⁴ fue descrito y validado para ser utilizado en estos pacientes, lo que permitió la definición de un nuevo índice metroológico: el Índice de Metrología de la Espondilitis Anquilosante de la Universidad de Córdoba (UCOASMI)¹⁷¹. Este índice es similar al índice BASMI, pero con mejores resultados de precisión, fiabilidad y capacidad de respuesta. Recientemente, este índice se validó en un estudio multicéntrico que obtuvo mejores valores de confiabilidad inter-observador. Aunque los resultados obtenidos por este sistema son bastante buenos presentan un problema de viabilidad de acuerdo con las reglas definidas por el grupo OMERACT²²² (Outcome Measures in Rheumatology), debido a que el sistema UCOTrack necesita un laboratorio especializado y un tiempo considerable

para el procesamiento de datos y de elaboración de informe, lo que dificulta su uso en la práctica clínica diaria.

En los últimos años, con el desarrollo de la tecnología, han aparecido nuevas herramientas para medir el movimiento, como sensores inerciales portátiles IMU (Unidad de Medición Inercial), basados en una integración de acelerómetros, giroscopios y magnetómetros que producen la orientación 3D de la posición anatómica en la que colocamos el sensor. Esta tecnología está comenzando a aplicarse en mediciones clásicas de captura de movimiento, como el análisis del paso²²³ y la evaluación de la movilidad del tronco²²⁴ entre otras, siendo su versatilidad y bajo costo lo que está haciendo que cada vez sea más utilizada. También permite su uso ambulatorio para que incluso el paciente pueda autoevaluarse su movilidad en el hogar o en el trabajo y enviar esta información al reumatólogo. Algunos sensores de este tipo se han aplicado a EspAx para analizar el nivel de actividad física del paciente²²⁵.

Entre los diversos sistemas de análisis de movimiento basados en sensores inerciales, el sistema ViMove (Dorsavi.com, Melbourne, Australia) ha sido utilizado por varios autores validando el uso de este tipo de sensores para medir la movilidad espinal comparándolo con el sistema óptico de captura de movimiento^{226,227}.

Siguiendo las recomendaciones del grupo OMERACT y los estándares basados en COSMIN²⁰⁸ (COnsensus-based Standards for the selection of health status Measurement Instruments o estándares basados en el censo para la selección del estado de salud) que recomiendan que los instrumentos de medición deben demostrar ser veraces (válidos), discriminativos y factibles realizamos este estudio con el objetivo de:

- a) Analizar la validez de criterio en pacientes con EspAx comparando los resultados de movilidad espinal proporcionados por el sistema ViMove frente al método UCOTrack y la metrología convencional como estándares de referencia.
- b) Analizar la validez y la viabilidad del constructo comparando los resultados de ViMove con las medidas de resultado relevantes en pacientes con EspAx.
- c) Analizar la validez discriminante mediante pruebas de hipótesis en voluntarios sanos.

5.2 Pacientes y Métodos

5.2.1 Población de estudio

Este es un estudio transversal donde se incluyeron un total de 90 participantes (70 pacientes con EspAx según los criterios de clasificación ASAS¹⁴ y 20 controles sanos).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes mayores de 18 años.

- Diagnóstico establecido de EspAx según los criterios de clasificación ASAS.
- Situación clínica estable, según la opinión del reumatólogo responsable, y sin modificaciones de tratamiento en los 3 meses anteriores.

Los sujetos que presentaban enfermedad discal, antecedentes de cirugía dorso-lumbar previa o estaban embarazadas fueron excluidos de los dos grupos.

Los pacientes fueron seleccionados consecutivamente del servicio ambulatorio de Reumatología y todos ellos firmaron un formulario de consentimiento y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (España). (Ref. 0887-N-17).

5.2.2 Recopilación y evaluación de datos

En una visita programada, un único observador recogió los datos socio-demográficos (edad, sexo) y antropométricos (peso, talla e índice de masa corporal -IMC-) para ambos grupos. Las mediciones para la metrología convencional se obtuvieron de acuerdo con el manual ASAS⁶⁴: la rotación cervical, la distancia de trago-pared, la flexión de la columna lateral, la prueba de Schober modificada, la distancia intermaleolar y el índice BASMI¹⁵⁵. Por su parte, los sujetos del grupo de con EspAx completaron cuestionarios de funcionalidad (BASFI)⁸⁹, de actividad de la enfermedad (BASDAI)⁸⁰ y la evaluación global con respecto al estado de la enfermedad (BAS-G)¹⁵⁶ cuestionarios. Para la valoración del daño estructural se realizaron radiografías laterales de las columnas cervical y lumbar que fueron

evaluadas por un reumatólogo capacitado y puntuadas de acuerdo con el índice mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score)¹⁰⁴.

Las medidas antropométricas y de movilidad se realizaron a la misma hora del día y por el mismo médico para todos los participantes para evitar variabilidad en las mediciones, especialmente los relacionados con la rigidez matutina. La movilidad también se evaluó con en ambos grupos mediante dos sistemas automatizados:

- El sistema UCOTrack: consiste en un sistema de captura de movimiento óptico validado para la EspAx y que, a través de la colocación de unos marcadores en determinados puntos del paciente, permite la grabación de medidas cinemáticas de los mismos. Este sistema ha sido descrito en detalle con anterioridad en el apartado de *Movilidad en la Espondiloartritis axial*. Este método proporciona un índice de movilidad (usando medidas cervicales y lumbares), validado en pacientes con EspAx, denominado UCOASMI¹⁷¹. El índice compuesto UCOASMI se obtiene utilizando 15 marcadores que registran cinco parámetros: la flexión cervical anterior, la rotación cervical, la flexión lumbar, la flexión lateral de hombro y cadera y la rotación lumbar. Esta puntuación varía de 0 a 10 (de mejor a peor movilidad) y resulta de una selección de mediciones individuales basadas en sus propiedades métricas, calculándose como un promedio ponderado. Este método fue tomado como referencia para determinar la validez de ViMove.

- El sistema ViMove (Dorsavi[®]): es un sistema que utiliza sensores de inercia portátiles basados en IMU, permitiendo la medición de la movilidad cervical y lumbar (flexión/extensión, flexión lateral y rotación). El movimiento cervical es evaluado con dos sensores: uno colocado a nivel occipital usando una banda para la cabeza y el segundo a nivel torácico, en la vértebra T3. Para la evaluación de la movilidad lumbar, se coloca un sensor a nivel lumbar, aproximadamente en el nivel vertebral L1, y el segundo sobre el sacro (Figura 5.2.1). Para localizar la posición del sacro, se palpan los hoyuelos de Venus o las crestas ilíacas superiores anteriores, mientras que L1 se localiza utilizando una plantilla especial de acuerdo con la altura del individuo (hay 4 plantillas diferentes disponibles). Los sensores ViMove proporcionan una estimación de orientación absoluta (balanceo, cabeceo, guiñada) en tiempo real y calcula la orientación relativa entre los tres planos anteriormente comentados (flexión frontal, flexión lateral y rotación) combinando las medidas de ambos sensores. Tras realizar esta medición, y después de colocar el sensor a nivel cervical, se le pide al paciente que realice tres movimientos cervicales: flexión/extensión, flexión rotación lateral hacia derecha e izquierda. Todos los participantes comienzan en posición de pie, con la misma secuencia de movimientos tras una sesión de familiarización. Una vez que el movimiento son registrados, los sensores se colocan en el área lumbar, y los movimientos son se repite tres veces a nivel lumbar. Posteriormente, Se genera un informe con los valores ROM de cada segmento espinal (valores medios de los tres picos

máximo / mínimo). Esta técnica también ofrece la posibilidad de exportar los datos brutos obtenidos por los sensores a formatos CSV o XLS (datos en bruto).

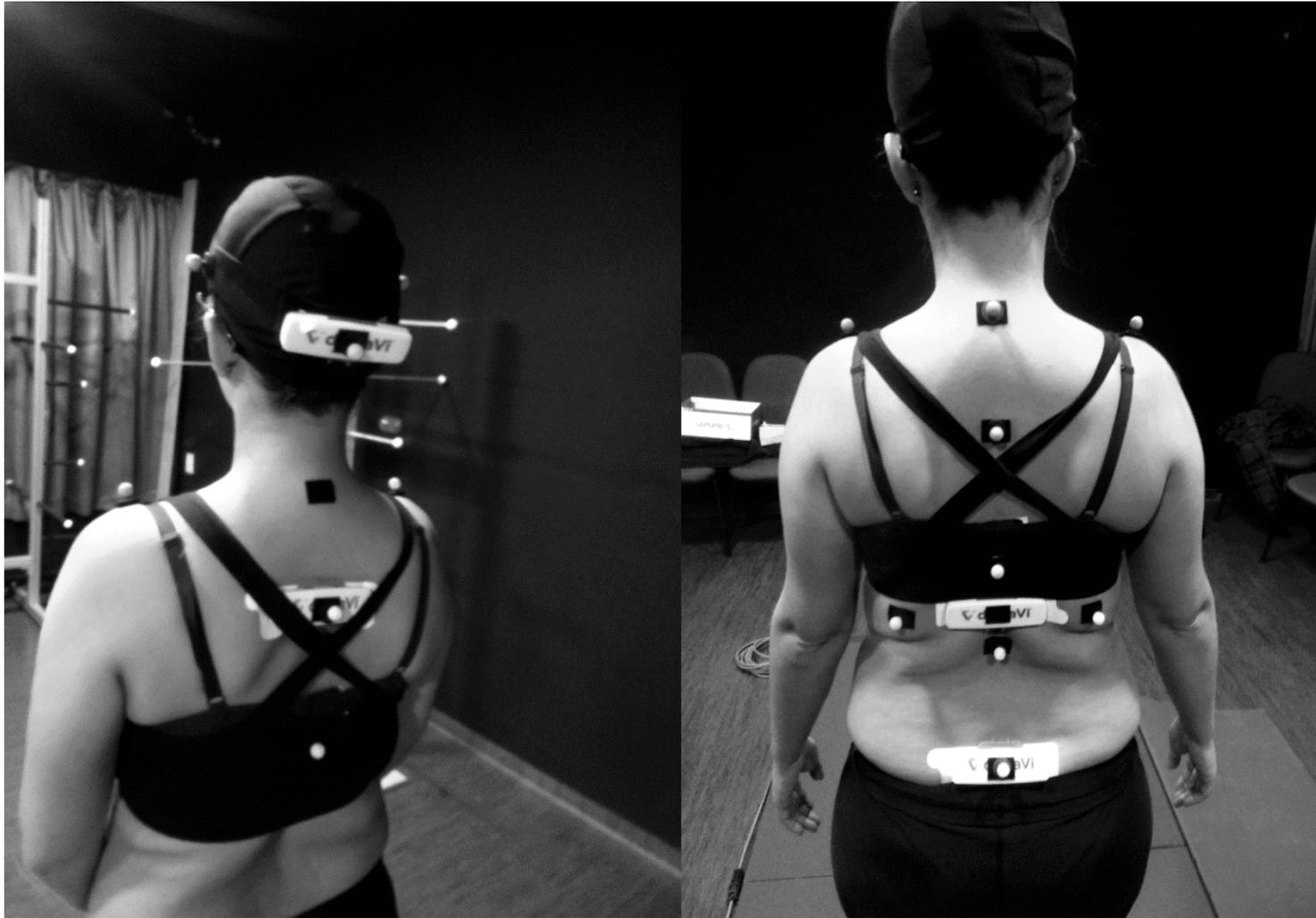


Figura 5.2.1: Puntos de marcación de sistema UCOTrack (esféricas) y sensores ViMove(rectangulares).En la imagen de la izquierda los sensores están colocados a nivel cervical sobre la región occipital usando una banda para la cabeza y sobre la región vertebral T3 y en la imagen de la derecha a nivel lumbar sobre región vertebral L1 y el sacro

5.2.3 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, se utilizó el programa IBM SPSS Statistics versión 17.0 y el lenguaje estadístico R Studio (versión 1.1.383), calculando las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y la media aritmética y la desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas. Todos los contrastes fueron bilaterales y $p < 0.05$ fue considerado significativo.

Validez del criterio

Se compararon los resultados de movilidad obtenidos tanto con el sistema ViMove como con el sistema UCOTrack y la metrología convencional (BASMI y sus componentes) utilizando la correlación de Pearson y el coeficiente de correlación intraclase (ICC). La figura 5.2.1 muestra la ubicación de los marcadores correspondientes al sistema UCOTrack (esférica) y los sensores que conforman el sistema ViMove (rectangulares). También se calculó el índice UCOASMI en base a las mediciones obtenidas por el sistema de sensores IMU (IMU-UCOASMI) con el fin de analizar si, utilizando una tecnología diferente, los resultados eran similares al índice compuesto original, UCOASMI. Sin embargo, como se puede apreciar en las imágenes anteriores no todos los marcadores están ubicados en los sensores, como se ha hecho en estudios previos²²⁷. Los marcadores están en ciertos lugares anatómicos, algunos de ellos en el mismo lugar que el descrito para los cálculos de UCOASMI, y otros en lugares adicionales, por ejemplo, cerca del sensor superior de

la parte lumbar, a 10 cm en cada lado de la posición del sensor horizontalmente. Esto se debe a que nuestro objetivo no era analizar la precisión del sensor en sí, sino analizar las diferencias entre los sistemas.

Con el objetivo de obtener el índice UCOASMI por sensores inerciales, los 20 pacientes que se sometieron a la medición sincronizada de ambos sistemas, ViMove y UCOTrack, se midieron dos veces: una vez con la ubicación estándar de los sensores (L1 y pelvis) y una vez con la columna torácica (T3 y pelvis) incluido. Llegados a este punto, hay que resaltar que un factor a tener en cuenta, y que motiva el cambio de posicionamiento de los sensores, es que la movilidad toraco-lumbar es diferente de la movilidad lumbar valorada de forma aislada. Por ejemplo, la rotación de la columna vertebral es mayor si se cambia el sensor superior de L1 a T3 a medida que se involucran más articulaciones. Lo mismo se aplica a la flexión lateral. Los resultados dados en el estudio se refieren a la posición original de los sensores. Sin embargo, los resultados obtenidos con la modificación indicada se utilizaron para establecer una posible relación entre las mediciones lumbares y toraco-lumbares.

Aunque ambos sistemas evalúan el mismo concepto (movilidad espinal), los resultados pueden variar debido a las diferencias en la ubicación de los sensores y los marcadores. Sin embargo, se esperaba una correlación muy buena ($r > 0.8$) o excelente ($r > 0.9$) entre mediciones similares. Para comparar las curvas de movimiento obtenidas con los sistemas ViMove y UCOTrack, los datos RAW se

exportaron desde ambos. La frecuencia de adquisición de datos de los sistemas fue diferente (ViMove 12Hz vs. UCOTrack 50Hz), por lo que se realizó un proceso de interpolación a 100Hz en ambas señales para ajustar los datos sin procesar a la misma frecuencia de tiempo. A partir de estas curvas, se obtuvieron valores máximos y mínimos para comparar la ROM en cada parte y en cada plano (en el plano sagital la flexión/extensión, f en el plano frontal la flexión lateral y en el plano trasversal la rotación). Para mostrar las relaciones entre las medidas de resultado, posteriormente, se desarrollaron un análisis inferencial con correlación bivariada y un análisis de regresión lineal.

Validez de constructo

Los resultados obtenidos con el sistema ViMove (evaluado en 70 pacientes con EspAx) se correlacionaron con otras medidas relevantes, como la actividad de la enfermedad (BASDAI), la funcionalidad (BASFI), la evaluación global (BAS-G) y el daño estructural (mSASSS). Se esperaban buenos resultados de correlación ($r > 0,6$) (validez convergente). La viabilidad se probó con el tiempo de finalización de la prueba completa.

Validez discriminante

La comparación entre las mediciones de ViMove y UCOTrack de ambos grupos (pacientes con EspAx y sujetos sanos) se realizó mediante una prueba T de Student para detectar diferencias significativas.

5.3 Resultados

No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto al sexo, la edad, la altura, el peso o el IMC (Tabla 5.3.1). Los pacientes con EspAx mostraron un amplio rango de actividad de la enfermedad (BASDAI 3.5 [rango: 0.0-9.4]), de limitación en la movilidad (BASMI 2.9 [rango: 0.8-8.2]), de daño estructural (mSASSS 10.9 [rango: 0-61]) y de pérdida de función (BASFI 2.6 [rango: 0.0-9.4]). Como se esperaba, se observaron diferencias significativas ($p < 0,001$) entre EspAx y controles sanos en términos de flexión lateral, distancia intermaleolar, rotación cervical y BASMI utilizando metrología convencional.

Medición	Grupo de EspAx (N=70) Media (±DE)	Grupo control (N=20) Media (±DE)	Valor de p
Edad	43.91 (12.04) [25.00-69.00]	44.00 (8.53) [29.00-61.00]	N.S
Sexo, mujeres (%)	24 (34)	6 (30)	N.S
Duración de la enfermedad (años)	19.42 (13.82) [1.00-50.00]		
Talla (m)	1.67 (0.10) [1.46-1.82]	1.73 (0.13) [1.53-1.99]	N.S
Peso (kg)	72.69 (14.81) [48.00-125.50]	75.66 (19.77) [45.30-103.60]	N.S
	25.90 (3.95) [18.91-42.42]	24.86 (4.33) [17.73-32.21]	N.S
Medidas convencionales y evaluación con metrología convencional			
Flexión lateral (cm)	13.34 (7.29) [2.50-52.50]	21.61 (16.72) [7.25-91.00]	p<0.05
Distancia trago-pared (cm)	12.02 (4.06) [1.25-28.00]	11.12 (1.24) [9.25-14.00]	N.S
Schober (cm)	5.16 (1.80) [0.50-10.25]	5.33 (1.04) [3.50-7.00]	N.S
Distancia intermaleolar (cm)	98.89 (18.04) [50.50-138.00]	117.00 (15.37) [86.00-148.00]	p<0.001
Rotación cervical(°)	63.78 (17.81) [2.00-91.50]	75.01 (7.20) [63.00-91.00]	p<0.001
BASMI	2.89 (1.70) [0.80-8.20]	1.72 (0.50) [0.90-2.60]	p<0.001
BASDAI	3.48 (2.32) [0.00-9.40]		
BASFI	2.62 (2.48) [0.00-9.50]		
mSASSS	10.91 (12.99) [0.00-61.00]		
mSASSS lumbar	6.09 (7.56) [0.00-36.00]		
mSASSS cervical	4.81 (6.43) [0.00-32.00]		
Resultados de movilidad por sensores IMU			
Flexión lumbar anterior(°)	60.03 (23.02) [6.00-108.00]	61.40 (12.52) [35.00-79.00]	N.S
Flexión lumbar lateral(°)	44.78 (15.61) [1.00-68.00]	53.60 (11.58) [33.00-74.00]	p<0.01
Rotación lumbar(°)	24.62 (9.00) [6.00-45.00]	26.55 (7.08) [14.00-39.00]	N.S
Flexión cervical anterior(°)	91.19 (23.17) [4.00-155.00]	99.30 (15.64) [72.00-132.00]	p<0.05
Flexión cervical lateral(°)	63.10 (23.58) [0.00-111.00]	67.70 (12.67) [45.00-97.00]	N.S
Rotación cervical(°)	125.49 (32.25) [7.00-180.00]	138.60 (17.21) [107.00-163.00]	p<0.01
IMU-UCOASMI	4.06 (1.71) [0.80-9.09]	3.07 (1.00) [1.23-5.24]	p<0.001

Tabla 5.3.1: Se presentan la media, la desviación estándar (DE) y el rango [min-max]; p: diferencias significativas entre los grupos en las pruebas t de Student o chi-cuadrado. N: tamaño muestral NS: no significativo

Validez de criterio

La correlación entre el sistema ViMove y la metrología convencional se muestra en la Tabla 5.3.2. Observamos niveles significativos de correlación entre los dos métodos en ciertos movimientos: una buena correlación entre la flexión lumbar IMU y Schober ($r = 0.68$, $p < 0.001$), una correlación moderada entre IMU flexión lateral lumbar ($r = 0.42$, $p < 0.001$) y una muy buena correlación en la rotación cervical ($r = 0.88$, $p < 0.001$). Hubo una fuerte correlación entre el IMU-UCOASMI y el índice compuesto BASMI convencional ($r = 0,87$, $p < 0,001$).

En la Tabla 5.3.3 se muestran los resultados obtenidos por el sistema IMU y el sistema de captura de movimiento UCOTrack (referencia estándar). Estos resultados reflejan los valores obtenidos por los sensores IMU y su equivalente en el sistema de captura de movimiento pudiéndose observar que hubo un nivel de asociación muy alto (coeficientes r de 0.90 a 0.99) y buena correlación (ICC de 0.91 a 0.99) entre los sistemas IMU y UCOTrack en todas las mediciones. El resultado de UCOASMI calculado con el sistema UCOTrack y con el sistema IMU con los ajustes anteriores se muestra en la última fila de la Tabla 4.3.3. El RMSE fue inferior a 0.6 unidades con un alto nivel de asociación ($r = 0.96$) y correlación (ICC = 0.95). Se obtuvo un coeficiente de determinación ajustado $R^2 = 0,91$ en una regresión lineal entre los dos índices (Figura 5.3.1).

Los resultados obtenidos de la movilidad original (lumbar) y modificada (toraco-lumbar) se realizó un análisis de regresión lineal (datos no mostrados). Los coeficientes de determinación entre la flexión anterior toracolumbar y lumbar, la flexión lateral y la rotación fueron 0.710, 0.672 y 0.241, respectivamente. Así, en nuestra muestra, la movilidad lumbar explicaría el 71% de la variabilidad de la flexión anterior toraco-lumbar, el 67.2% de la flexión lateral toraco-lumbar y solo el 24.1% de la variabilidad de la rotación toraco-lumbar. Para calcular el UCOASMI (con las mismas fórmulas) utilizando solo los resultados obtenidos del segmento lumbar, sería necesario multiplicar estos resultados por 1.41, 1.49 y 4.15 de los valores de ROM, respectivamente. Los coeficientes de Pearson entre las mediciones utilizadas para calcular el índice UCOASMI utilizando UCOTrack o IMU fueron significativos en todos los casos ($p < 0.01$). Los resultados para una sola persona con EspAx se muestran en la figura 4.3.2 y los datos complementarios. La figura 4.3.3 muestra un análisis de regresión lineal entre la medición de la rotación cervical obtenida con un goniómetro y con *a) UCOTrack*, *b) IMU* y *c) RawIMU*. La diferencia entre los dos últimos es que el primero se calcula a partir del software ViMove, analiza tres picos de movilidad y calcula el valor promedio, y el segundo se obtiene al calcular el valor máximo de los datos sin procesar (RAW) exportados desde el sistema. Los valores de R² fueron altos para todas las líneas de regresión (0,85, 0,80 y 0,75 para UCOTrack, RawIMU e IMU, respectivamente), lo que refleja que los cambios en la medición con el goniómetro explicaron una gran proporción de las mediciones con el UCOTrack o las IMU.

	Flexión lumbar anterior IMU	Flexión lumbar lateral IMU	Rotación lumbar IMU	Flexión cervical anterior IMU	Flexión cervical lateral IMU	Rotación cervical IMU	IMU-UCOASMI
Flexión lateral	0.36***	0.42***	0.32**	0.34**	0.35**	0.38***	-0.42***
Distancia trago-pared	-0.64***	-0.74***	-0.45***	-0.73***	-0.68***	-0.73***	0.76***
Schober	0.68***	0.62***	0.46***	0.52***	0.59***	0.53***	-0.63***
Distancia intermaleolar	0.49***	0.45***	0.29**	0.50***	0.59***	0.52***	-0.58***
Rotación cervical	0.52***	0.65***	0.45***	0.78***	0.73***	0.88***	-0.82***

Tabla 5.3.2: Correlación entre las medidas obtenidas por IMU y metrología convencional.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Los coeficientes de correlación entre las medidas que están directamente relacionados se resaltan en negrita.

Medición	IMU Media (\pm DE)	CapMo Media (\pm DE)	RMSE	Cor	ICC
Flexión lumbar anterior	119.82 (23.84)	127.04 (24.34)	5.59	0.96	0.92
Flexión lumbar lateral	51.91 (20.94)	53.78 (20.54)	3.74	0.99	0.968
Rotación lumbar	138.54 (32.16)	138.95 (28.89)	9.62	0.92	0.92
Flexión cervical anterior	91.64 (25.91)	93.86 (26.97)	7.35	0.99	0.99
Flexión cervical lateral	66.89 (30.83)	69.00 (31.11)	6.66	0.90	0.91
Rotación cervical	128.34 (40.43)	128.16 (38.06)	9.69	0.91	0.91
UCOASMI	4.81 (1.97)	4.91 (1.84)	0.58	0.96	0.95

Tabla 5.3.3: Correlación entre las medidas obtenidas por IMU y captura de movimiento (UCOTrack)

CapMo: captura de movimiento; Cor: coeficiente de correlación de Pearson; ICC: coeficiente de correlación intraclase; RMSE: Error cuadrático medio;

Medición	Flexión lumbar anterior IMU	Flexión lumbar lateral IMU	Rotación lumbar IMU	Flexión cervical anterior IMU	Flexión cervical lateral IMU	Rotación cervical IMU	IMU-UCOASMI
Edad	-0.53***	-0.35***	-0.12	-0.57***	-0.63***	-0.50***	0.45
Duración de la enfermedad	-0.47***	-0.38**	-0.15	-0.60***	-0.56***	-0.54***	0.48***
BASMI	-0.73***	-0.79***	-0.51***	-0.75***	-0.77***	-0.80***	0.87***
BASDAI	-0.38**	-0.30*	-0.40***	-0.42***	-0.33**	-0.36**	0.47***
BASFI	-0.51***	-0.50***	-0.46***	-0.66***	-0.54***	-0.63***	0.69***
mSASSS	-0.70***	-0.70***	-0.47**	-0.67***	-0.65***	-0.71***	0.76***
mSASSS lumbar	-0.65***	-0.70***	-0.48**	-0.59***	-0.55***	-0.59***	0.72***
mSASSS cervical	-0.65***	-0.60***	-0.39**	-0.66***	-0.68***	-0.73***	0.70***

Tabla 5.3.4: Correlación éntrelas medidas obtenidas por IMU y otros resultados importantes.

*p <0.05; **p <0,01; ***p <0,001. Los coeficientes de correlación entre las medidas que están directamente relacionados se resaltan en negrita.

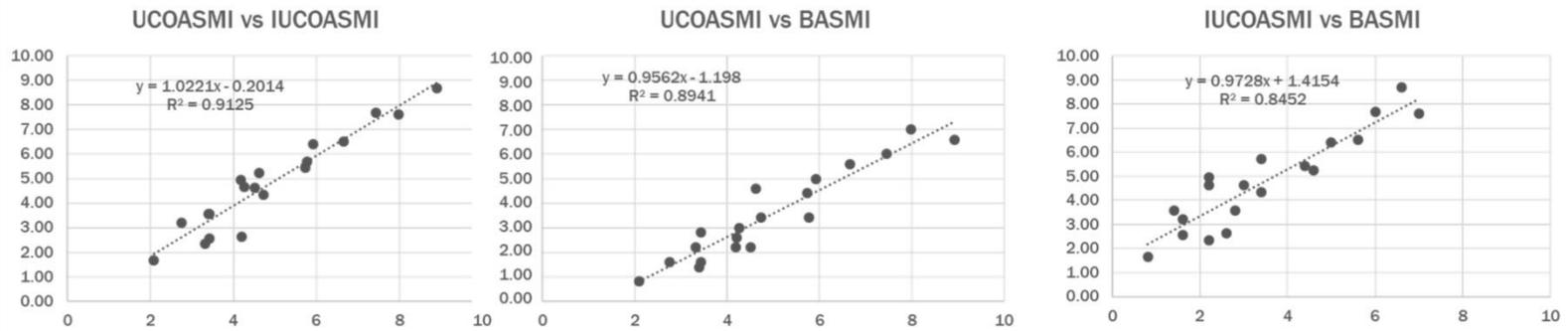


Figura 5.3.1: Regresión lineal entre UCOASMI calculada utilizando el sistema de captura de movimiento y el sistema basado en IMU.

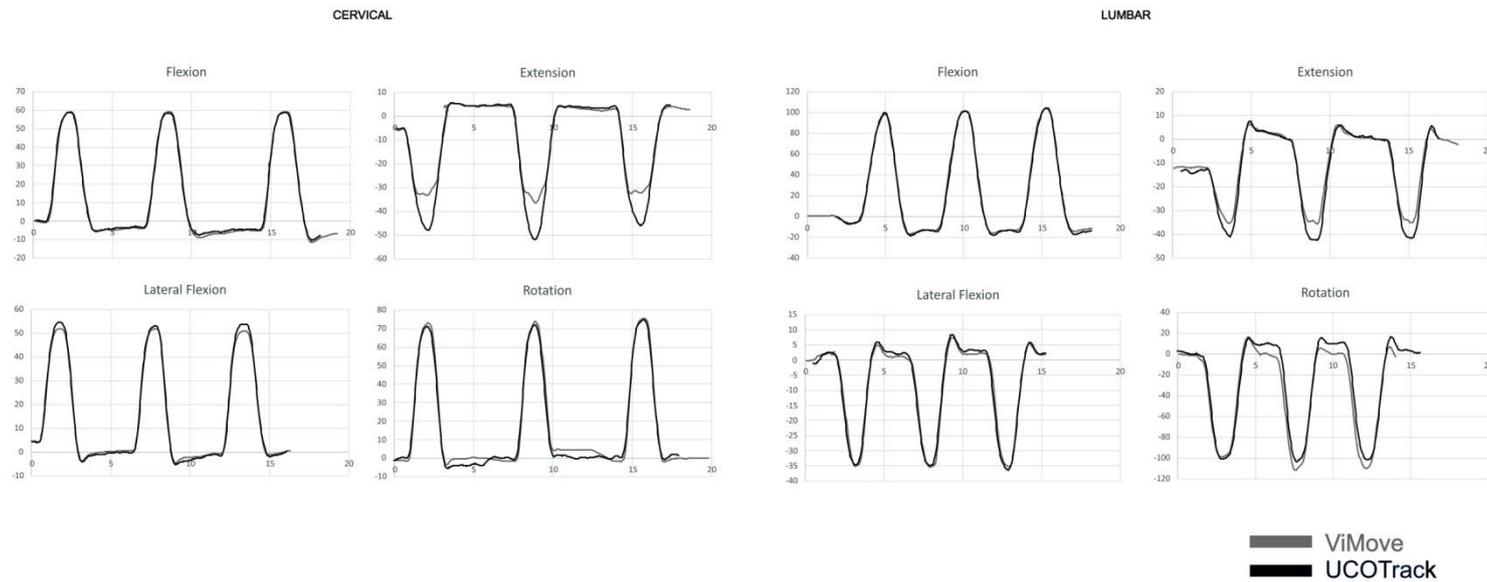


Figura 5.3.2: Diferencias en los ángulos medidos usando ambos sistemas para un paciente individual

Goniometer vs Automated Systems

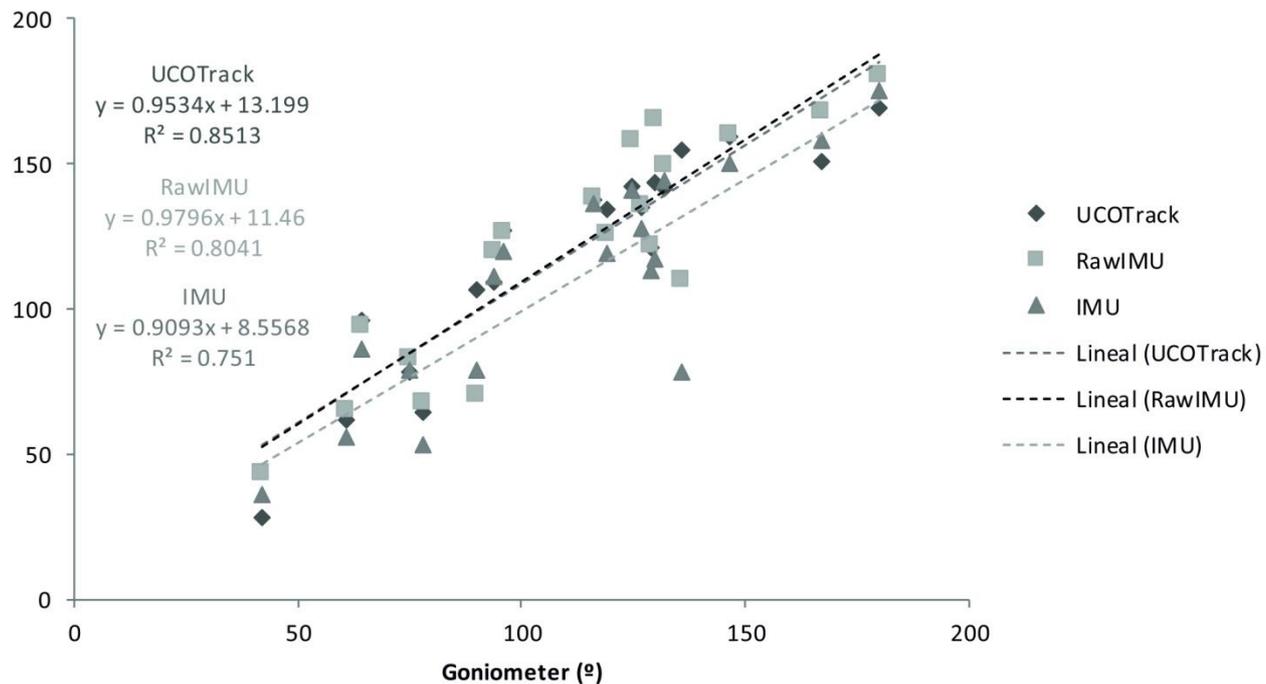


Figura 5.3.3: Regresión lineal que comparan la rotación cervical medida por un goniómetro y los otros sistemas automatizados. UCOTrack: resultados obtenidos por captura de movimiento (rotación máxima de tres movimientos de rotación). IMU: resultados obtenidos por el sistema ViMove (valor medio de tres movimientos de rotación). RawIMU: resultados obtenidos por el sistema ViMove (rotación máxima según los resultados en bruto de tres movimientos de rotación).

Validez de constructo

Los resultados de validez del constructo se muestran en la Tabla 5.3.4. El IMU-UCOASMI se correlacionó moderadamente bien con BASDAI ($r = 0,47$, $p < 0,001$) y fuertemente con BASFI ($r = 0,69$, $p < 0,001$) y mSASSS ($r = 0,76$, $p < 0,001$).

Factibilidad

El tiempo de ejecución de la prueba completa (ubicación de los sensores, realización de movimientos y generación de resultados) fue de aproximadamente 25 minutos. En contraste, para el análisis de la movilidad con UCOTrack, esta vez aumentó a 45 minutos para la medición, más una hora para analizar los datos.

Validez discriminante

La validez discriminante se realizó comparando las mediciones de ViMove (Tabla 1) y UCOTrack (datos no mostrados) entre EspAx y participantes sanos. También se observaron diferencias significativas con el sistema ViMove, a saber, para la flexión lateral lumbar, la flexión anterior cervical y la rotación cervical ($p < 0,05$). El IMU-UCOASMI también mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0,001$), con un mayor nivel de significación que las medidas individuales.

5.4 Discusión.

Debido a que se ha demostrado que la metrología convencional en la EspAx presenta una alta variabilidad intra e inter-observador y una baja capacidad de respuesta, se necesitan nuevas herramientas basadas en sistemas tecnológicos. En este estudio, probamos un nuevo sistema (ViMove) basado en IMU, con una validez de criterio, constructo y validez discriminante satisfactoria. Además, el índice UCOASMI calculado utilizando el sistema IMU (IMU-UCOASMI) tiene una muy buena correlación tanto con BASMI como con el índice UCOASMI original, lo que significa que ambos sistemas tecnológicos son intercambiables en términos de precisión. Sin embargo, IMU-UCOASMI tuvo una mejor correlación con el resto de las variables analizadas que con las medidas de movilidad individual.

Nuestros resultados están en línea con los de estudios anteriores, en los que ambos tipos de sistemas (IMU y sistema de captura de movimiento) se compararon con los procedimientos clásicos de análisis de movimiento, como el análisis de la marcha y las pruebas funcionales (por ejemplo, sit-stand)²²⁸, obteniendo buenos coeficientes de correlación (0.85 a 0.94) con pequeñas diferencias RMSE (2.7-8.9°) y valores ICC altos (ICC > 0.96). En un estudio de comparación que incluyó solo los planos sagital y coronal de la columna lumbar, los resultados fueron muy similares a los de un sistema de captura de movimiento (RMSE 0.71-1.82°). Sin embargo, se debe tener en cuenta que solo se midieron individuos sanos y que los marcadores de captura de movimiento se colocaron en la parte superior de los sensores y no en la piel del participante²²⁹.

A pesar de que ambos sistemas (ViMove y UCOTrack) tienen el potencial de ser intercambiables, el primero ha demostrado una alta viabilidad y un mayor potencial para ser utilizado en la práctica clínica diaria y la investigación clínica. La primera razón de esta ventaja se debe a que para la aplicación del sistema Vimove no se necesitan instalaciones o laboratorios de movimiento especializados, lo que permite el uso del sistema en la consulta médica. La segunda razón es que los resultados se pueden obtener en tiempo real, por lo que los médicos y los pacientes podrían tener los resultados en la misma visita médica. La última razón es la duración más corta del procedimiento, en parte porque no es necesario desvestir completamente al paciente, sino solo para descubrir la parte superior del cuerpo.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones y varias fortalezas. Una limitación es el pequeño número de sujetos incluidos en el estudio, especialmente en la evaluación de las correlaciones entre IMU y UCOTrack, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela. Además, los sensores ViMove y UCOTrack no se colocaron en las mismas áreas, especialmente en la parte inferior de la espalda. Si se hubiera hecho esto, la precisión del sistema se habría calculado mejor, pero el propósito del estudio era analizar si los sistemas son válidos y utilizables para evaluar individuos desde un punto de vista metrológico. Aun así, existe poca variabilidad en el sistema inercial y los resultados se correlacionan muy bien con los obtenidos con el sistema UCOTrack y con la metrología

convencional. Además, la correlación de IMU-UCOASMI con el clásico UCOASMI y con BASMI fue excelente.

En un futuro próximo, el sistema ViMove podría utilizarse en la práctica diaria y en la investigación clínica como herramienta objetiva para medir la movilidad en estos pacientes. Además, los propios pacientes podrían utilizar este sistema para evaluar su movilidad cuando lo consideraran necesario y para motivarlos a participar en su tratamiento y su seguimiento. Otra ventaja de este sistema es que la información puede llegar al reumatólogo a través de un control remoto (bluetooth), lo que hace posible monitorizar a distancia al paciente en relación con el tratamiento farmacológico y no farmacológico.

En resumen, en este estudio, demostramos la validez del sistema ViMove para evaluar la movilidad de la columna cervical y lumbar en pacientes con EspAx. Este tipo de tecnología representa un avance en la evaluación de pacientes con EspAx y se puede utilizar en futuros estudios, tanto en la práctica clínica como en la investigación. Sin embargo, los estudios futuros deben abordar la confiabilidad y la capacidad de respuesta de este sistema basado en IMU.

Capítulo VI: Evaluación de la musculatura paravertebral mediante miotonometría

6.1 Antecedentes

Históricamente la distribución del daño en la Espondiloartritis (EspA) ha sido difícil de explicar en términos de un autoantígeno o autoanticuerpo específico que pudiera explicar los diversos patrones de compromiso de los distintos órganos²³⁰. En la década de 1990, los estudios de resonancia magnética (RMN) demostraron que la entésitis, no reconocida clínicamente, no era infrecuente en las articulaciones sinovíticas y que la entesitis estaba asociada con osteitis adyacente^{46,231}. Esto llevó a la conclusión de que otras estructuras articulares como las fibrocartilagosas, las articulaciones sacroilíacas (SI) y las regiones en las que los tendones cambian de dirección o envuelven al hueso, denominadas "entesis funcionales", comparten patrones histológicos idénticos y patrones similares de estrés mecánico dando lugar a la propuesta de un modelo biomecánico basado en entésis para todas las características de EspA²³².

La idea de que el estrés mecánico y el microdaño podrían ser impulsores de la entesitis inflamatoria de la EspA se relacionó con las ideas de la década de 1950, donde La Cava señaló que la entesopatía relacionada con las lesiones deportivas podría estar relacionada con una reacción inflamatoria caracterizada por la fibrosis y la calcificación en la entésis en respuesta a un microtrauma continuo recurrente. No obstante, no está claro si cada articulación afectada de artritis en EspA se caracteriza por la coexistencia de entesitis y sinovitis²³³.

El concepto de complejo “sinovio-entésico” ilustra la integración compleja entre la entesis y el sinovio de la articulación^{43,234}. La estrecha relación anatómica entre la entesis, propensa al estrés mecánico, y el sinovio vascularizado en contacto con una diversidad de mediadores inmunes, podría proporcionar la base patógena para la inflamación articular en EspA²³⁵.

Por su parte, la espondiloartritis axial (EspAx) es una enfermedad reumática crónica, inflamatoria y degenerativa con una alta heterogeneidad fenotípica, caracterizada por la presencia de una lumbalgia inflamatoria debido a la espondiloartritis, la sacroileítis y la formación de sindesmofitos que conducen a la anquilosis axial^{7,236}, con la consiguiente reducción de la movilidad espinal como expresión clínica de la enfermedad. Las etapas tardías de EspAx de más de 10 años o más de enfermedad pueden mostrar manifestaciones claras de daño espinal y pérdida de función, en contraste con los primeros signos de EspAx que pueden ser solo sintomáticos, demorando el diagnóstico definitivo²³⁷. Las complicaciones osteoligamentarias son comunes en la EspAx, pero se ha realizado poca investigación para determinar si el tono miofascial axial pasivo o la rigidez juegan un papel en el desarrollo de tales trastornos²³⁷. Un estudio clínico reciente en pacientes con EspAx demostró la presencia de un aumento de la rigidez muscular en las regiones lumbares L3-L4 medidos por MyotonPro®¹⁸⁵. El músculo, como otros tejidos blandos, se comporta como un material elástico lineal y viscoelástico, dependiendo del rango de deformación²³⁸⁻²⁴⁰, cuya característica principal es la

capacidad de volver a su forma inicial tras un período de tiempo posterior a la liberación de la tensión aplicada. Esto se debe a las propiedades propias de estos materiales como son:

- a) La *fluencia*: propiedad material por la que se produce una deformación progresiva con el tiempo mientras se aplica una tensión constante^{241,242}.
- b) La *relajación del estrés*: fenómeno de disminuir el estrés con el tiempo, mientras que la tensión aplicada es constante.
- c) El *tiempo de relajación de la tensión*: tiempo de recuperación para que el material vuelva a su estado normal después de la deformación²⁴¹.

Para profundizar en el estudio del dolor lumbar, es importante conocer las características biomecánicas de la EspAx ya que podría ser un factor muy importante que contribuye al dolor, la rigidez y la pérdida de funcionalidad. MyotonPro® se ha utilizado en algunos estudios para medir el tono, la rigidez dinámica, el decremento, la fluencia y el tiempo de relajación del estrés²⁴³⁻²⁵². En un estudio clínico reciente en pacientes con EspAx, White y colaboradores²⁵³ demuestran la presencia de un aumento de rigidez muscular en las regiones lumbares L3-L4 medidos por MyotonPro®. Sin embargo, no existen datos que correlacionen las mediciones sobre rigidez muscular con las medidas de metrología convencional empleadas en la evaluación clínica de estos pacientes.

El propósito de nuestro estudio fue analizar la rigidez muscular en las regiones lumbares L3-L4 medida por MyotonPro® en pacientes con EspAx, comparándola con sujetos sanos para ver si hay diferencias significativas entre ambos grupos y relacionar los resultados con cuestionarios y medidas comúnmente utilizadas en la evaluación de pacientes con EspAx así como con análisis de la movilidad.

6.2 Pacientes y Métodos

6.2.1 Pacientes

Para nuestro estudio, se reclutaron 60 pacientes con EspAx diagnosticados de acuerdo con los criterios ASAS en la consulta de Espondilitis del Hospital Universitario de Reina Sofía y 20 controles sanos emparejados en edad, IMC y sexo con pacientes. Este estudio, y todos los procedimientos y formularios de consentimiento, fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital Universitario. Fueron excluidos los sujetos de control que presentaban dolor o rigidez en el momento de la entrevista así como a todos los sujetos que tenían antecedentes de afecciones neurológicas o musculoesqueléticas crónicas o que con antecedentes de una cirugía espinal.

Los participantes reclutados fueron programados para una visita para revisar y firmar formularios de consentimiento, completar los cuestionarios y ser examinados por los médicos del estudio. Un reumatólogo con experiencia en metrología convencional y en el uso del dispositivo MyotonPro® realizó todo el proceso de medición del paciente.

6.2.2 Metrología convencional

En el grupo de pacientes con EspAx, las mediciones para la metrología convencional se obtuvieron de acuerdo con la revisión de Sieper⁶⁴: la rotación cervical, la distancia trago-pared, la flexión espinal lateral, la prueba de Schober modificada, la distancia intermaleolar y el índice BASMI; así mismo, completaron cuestionarios de función (BASFI), actividad (BASDAI), dolor (EVA) y la evaluación general del paciente (BASG). Estas medidas de movilidad de la columna lumbar se midieron utilizando un sistema basado en un sensor de movimiento inercial (ViMove®). También se midió el daño estructural radiográfico con el índice mSASSS.

6.2.3 Exploración con MyotonPro®

La exploración de la rigidez muscular se realizó a través de mediciones miotonométricas utilizando MyotonPro® (Myoton AS. Tallin. Estonia),

obteniéndose los parámetros de *tono* o *frecuencia (Hz)*, *rigidez dinámica (N/m)*, *el decremento*, *la fluencia* y *el tiempo de relajación del estrés (SRT)*.

En nuestro estudio se registraron estos parámetros para los músculos erectores espinales (ES) de la columna a nivel de L3-L4 (Figura 6.2.1). Para ello se indicó a los pacientes que adoptaran una postura en decúbito prono favoreciendo así un mayor estado de relajación en estos grupos musculares. Las mediciones realizadas fueron individuales en tiempo, para cuantificar las variables estudiadas en un punto inicial en el tiempo y después de 5 minutos de descanso^{243,245}, y a ambos lados de la columna, izquierdo y derecho.



Figura 6.2.1: Medición del tono muscular de los erectores espinales a nivel L3-L4.

6.2.4 Análisis de datos

Para nuestro estudio estadístico, combinamos las variables de medida, incluyendo variables de movimiento, variables de MyotonPro® a la izquierda y derecha, variables demográficas y resultados del cuestionario del paciente en una sola base de datos. El análisis estadístico se realizó utilizando IBM SPSS Statistics versión 17.0, calculando las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y la media aritmética y la desviación atípica para las variables cuantitativas.

La reproducibilidad de las mediciones se evaluó utilizando el coeficiente de correlación intraclass (ICC). Para evaluar la homogeneidad de las varianzas, se utilizó la prueba de Levene y la comparación de medias entre las variables cualitativas se realizó mediante la prueba T-Student para datos independientes y pareados. También se calculó la correlación lineal de Pearson. Todos los contrastes fueron bilaterales y $p < 0.05$ fue considerado significativo.

6.3 Resultados

En la tabla 6.3.1 se incluyen los datos demográficos de los pacientes seleccionados. No aparecieron diferencias significativas en edad, sexo, peso, altura ni IMC entre ambos grupos.

No hubo diferencias significativas entre el instante inicial y tras 5 minutos de reposo, ni entre lados izquierdo y derecho, para el grupo completo, ni entre pacientes y sanos, por lo que se utilizaron valores medios de las dos iteraciones y medio de los dos lados.

	Grupo de pacientes con EspAx (N=60) Media (±DE)	Grupo control (N=20) Media (±DE)
Edad (años)	44.28 (12.20)	44.00 (8.53)
Sexo, mujeres (%)	18 (30%)	6 (30%)
Peso (kg)	71.45 (16.56)	75.66 (19.77)
Altura (cm)	168.05 (9.42)	173.09 (12.91)
IMC	25.30 (5.13)	24.86 (4.33)
T.Evol (años)	16.70 (14.19)	
BASMI	3.02 (1.75)	
BASDAI	3.88 (2.36)	
BASFI	2.92 (2.57)	
ASAS-HI	5.48 (6.04)	

Tabla 6.3.1: Características demográficas de la muestra. N: tamaño muestral; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; T. Evol: tiempo de evolución de la enfermedad.

Se realizó un test T Student que mostró diferencias significativas en prácticamente todos los parámetros excepto en decremento en la zona lumbar. Los resultados obtenidos aparecen en la tabla 6.3.2.

Columna lumbar			
	Grupo EspAx (N=70) Media (±DE)	Grupo control (N=20) Media (±DE)	Valor de p
Frecuencia (Hz)	17.69 (2.16)	16.01 (1.64)	**
Rigidez (N/m)	377.99 (71.86)	325.44 (57.62)	**
Decremento	1.50 (0.31)	1.45 (0.33)	N.S
SRT	14.49 (2.65)	16.84 (2.75)	*
Creep	0.91 (0.14)	1.04 (0.14)	**

Tabla 6.3.2: Mediciones por miotonometría en ambos grupos. N: tamaño muestral; DE: desviación estándar; SRT: relajación del estrés. N.S: no significación estadística.
* p<0.05; ** p<0.01, *** p<0.001

La figura 6.3.1 muestra los resultados obtenidos por ambos grupos para los diferentes parámetros. En ella se aprecia bien las diferencias entre ambos grupos.

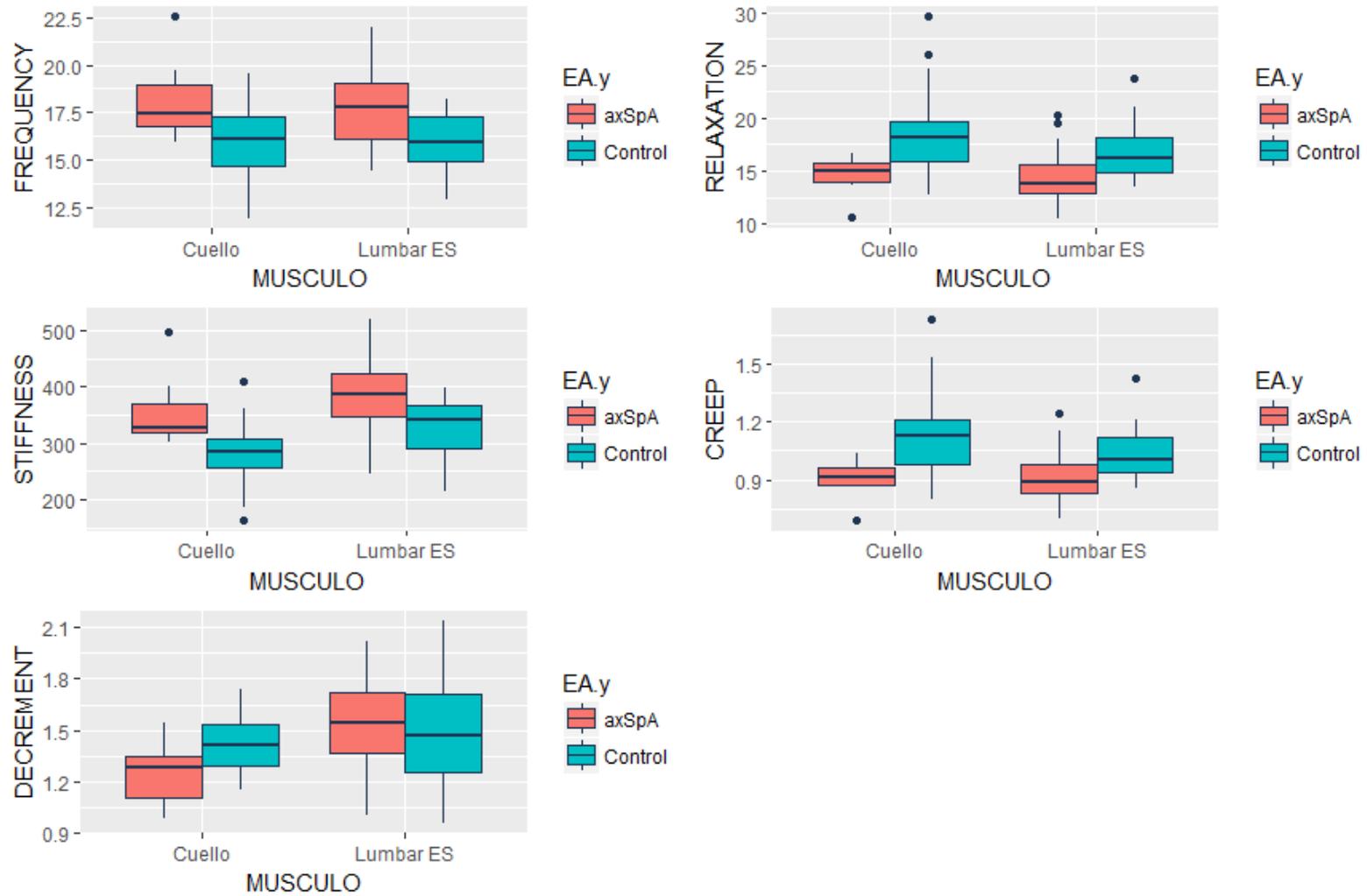


Figura 6.3.1: Parámetros obtenidos por ambos grupos.

Se obtuvieron las correlaciones bivariadas, mediante coeficiente de Pearson, entre las variables obtenidas por el MyotonPro® y otras variables analizadas en los pacientes con EspAx (Tabla 6.3.3). Así mismo, para analizar la rigidez de la zona cervical y lumbar se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, en el que se incluyeron respectivamente los parámetros de tiempo de evolución y la rotación cervical, y en menor medida el mSASSS (R2 ajustado de 0.87), y el sexo y el mSASSS y en menor medida la edad, el tiempo de evolución y el BASDAI (R2 ajustado de 0.79). Siguiendo el mismo proceso para la variable decremento se obtuvo un modelo lineal para la zona cervical en el que se incluyeron el sexo, la edad, los índices BASMI, BASDAI y mSASSS y en menor medida la rotación cervical y el BMI (R2 ajustado de 0.99). Para el decremento de la zona lumbar se incluyeron la edad y el mSASSS y en menor medida el índice BASDAI y el Schober (R2 ajustado de 0.8).

Columna Lumbar				
	Frecuencia	Rigidez	Decremento	Relajación
Edad	0.50***	0.41**	-0.04	-0.54***
Altura	0.12	0.09	0.07	-0.09
Peso	-0.13	-0.12	0.11	0.18
IMC	0.35*	0.39**	0.70***	-0.18
T. Evol	-0.19	-0.25	-0.26	0.04
Flex.Lat	-0.37**	-0.41**	-0.18	0.29*
Schober	0.41**	0.43**	0.37**	-0.28*
Trago-Pared	-0.2	-0.31*	-0.34*	0.15
D.intermaleolar	-0.24	-0.25	-0.35*	0.12
Rot.Cerv	0.02	-0.06	-0.22	-0.09
Exp.Torácica	0.32*	0.38**	0.32*	-0.19
BASMI	0.08	0.12	0.34*	0.04
BASDAI	0.16	0.19	0.2	-0.02
BASFI	0.30*	0.29*	0.15	-0.2
ASAS-HI	-0.06	0.01	0.54**	0.08
mSASSS	0.12	0.21	0.64***	0.03

Tabla 6.3.3: Correlaciones para la Columna Lumbar. IMC: índice de masa corporal; T. Evolución: tiempo de evolución de la enfermedad; Flex. Lateral; D. intermaleolar: distancia intermaleolar; Rot. Cerv: rotación cervical; Exp. Torácica: expansión torácica; ASAS-HI: ASAS Health Index.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

6.4 Discusión.

Los resultados obtenidos en el análisis miotonométrico ponen de manifiesto la existencia de diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros analizados (a excepción de la disminución de la elasticidad) entre los grupos EspAx y control y a su vez se correlacionaron con una pérdida de funcionalidad en base a la metrología convencional y el análisis de movilidad. Esto podría ser explicado en base al hecho de que la disfunción muscular en el rendimiento muscular, debido al dolor lumbar, sea consecuencia de cambios en la histología de la musculatura paravertebral.

Para profundizar el estudio del dolor lumbar, varios grupos de investigación se han centrado en determinar las características específicas de la musculatura a ese nivel y las posibles variaciones que pueden estar asociadas con un paciente con dolor lumbar. El enfoque de esta pregunta se está realizando a través de diferentes técnicas de imagen en las que se destaca la RMN, que se centra en tres hallazgos: el área transversal muscular, la infiltración grasa y la asimetría^{254,255}. De hecho, hay un interés importante en el papel de la infiltración grasa en la musculatura paravertebral y la patogénesis del dolor lumbar. Sin embargo, solo estudios ocasionales que se refieren a estudios histológicos han demostrado concordancia entre la grasa muscular detectada por la RMN y las biopsias intra-operatorias de estos. Conocer el patrón histoquímico de estos músculos y comprender los cambios que pueden ocurrir en el fenotipo de las fibras musculares es relevante en el contexto de los trastornos musculares porque proporciona información sobre el perfil metabólico y la capacidad funcional "anormal" o adaptación a la patología²⁵⁶.

La musculatura de la región dorsolumbar del tronco se distribuye en grupos superficiales, intermedios y profundos. Los músculos de los grupos superficiales e intermedios son músculos extrínsecos porque se originan embriológicamente en diferentes ubicaciones de la región dorsal del tronco y están inervados por las ramas anteriores de los nervios espinales. Los músculos del grupo profundo son músculos intrínsecos porque se desarrollan en la región dorsal del tronco y su inervación se lleva a cabo por las ramas posteriores de los nervios espinales. Por

otro lado, el ES es el grupo más grande de músculos intrínsecos de la región dorsal del tronco conformado por músculos iliocostales, longísimos y espinosos, estos son los extensores primarios de la columna vertebral, la cabeza y también protegen y estabilizan las estructuras espinales osteoligamentarias adyacentes¹⁸¹. Al igual que el resto de los músculos esqueléticos de nuestro organismo, los músculos paravertebrales están constituidos por tres tipos de fibras musculares²⁵⁷. Aunque histológicamente el músculo esquelético parece uniforme, en realidad está constituido por una población heterogénea de fibras musculares que difieren en sus características estructurales, propiedades ultraestructurales, moleculares, metabólicas y contráctiles. Básicamente, se distinguen tres tipos de fibras musculares: Tipo I, IIA y IIB.

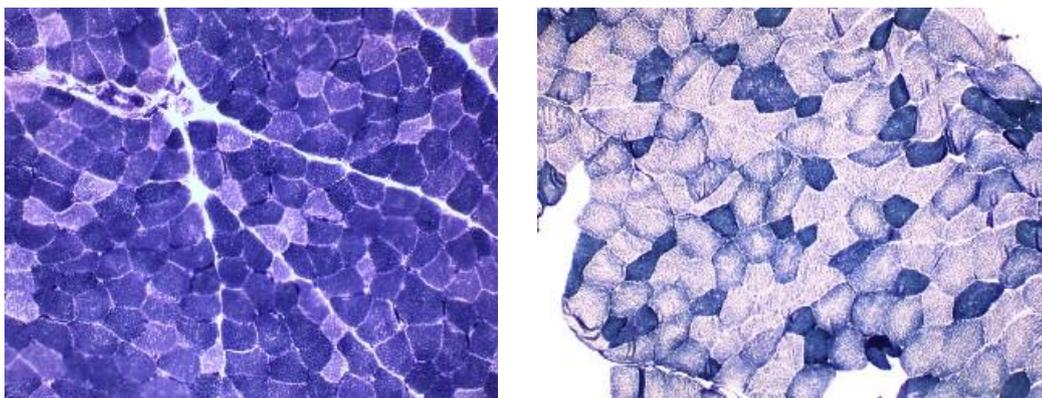


Figura 6.4.1: Cortes transversales del músculo esquelético En la imagen de la izquierda se observa un predominio de las fibras de tipo I. En la imagen de la derecha se observa un predominio de las fibras de tipo II. NADH-tr, 20x. Por cortesía del Prof. José Peña Amaro (Departamento de Ciencias Morfológicas. Área de Histología. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba).

La hipertonicidad en la musculatura paravertebral es posiblemente una vía no explorada en EspAx como un proceso etiopatogénico de la enfermedad^{5,6}.

Algunos autores indican cambios patológicos en los músculos paravertebrales en EspAx que incluyen, además de atrofia, anomalías citoarquitectónicas en las fibras musculares^{5,181}. Mientras que en sujetos sanos los músculos ES tienen un predominio de fibras tipo I (contracción lenta y resistentes a la fatiga), los pacientes con dolor lumbar tienen una proporción significativamente alta de fibras IIX o fibras IIB (contracción rápida y altamente susceptibles a la fatiga)¹⁸¹ (Figura 6.4.1), lo que sugiere un cambio en el fenotipo compatible con una disminución crónica en la función muscular que, a su vez, podría ser uno de los factores patógeno implicados en el dolor lumbar²⁵⁸.

Esta disminución funcional podría, a la larga, conducir a la atrofia muscular y fibrosis, lo que favorece la hipertonicidad muscular. Esto, junto a la descripción que hay recogida en la literatura de cambios patológicos de tipo citoarquitectural (tipo core, multicore, core-targetoide y moth-eaten) en las fibras musculares de los músculos paravertebrales de pacientes con EspAx⁵ orientan a que podría ser muy interesante a la hora de plantear una nueva posible teoría acerca de la fisiopatología de esta enfermedad.

Por otro lado, en nuestro estudio se demuestra que los parámetros recogidos por MyotonPro[®] presentan buena correlación con la metrología convencional. Teniendo en cuenta que en esta metrología convencional, se han detectado algunos problemas de variabilidad intra e inter-observador y baja

sensibilidad al cambio de estas medidas^{151,176,177} y que hay otros estudios donde las medidas repetidas de MyotonPro® de la rigidez dinámica (ICC = 0.73) y la frecuencia (ICC = 0.74) fueron fiables¹⁸⁷, sería interesante valorar la utilidad en la práctica clínica que se podría dar a esta herramienta.

Como limitación, debemos señalar que el grado de anomalía en la hipertonicidad muscular probablemente depende, entre otras cosas, de la edad de los pacientes investigados, la duración de sus síntomas, sus hábitos de ejercicio antes del inicio del dolor lumbar y el grado de dolor que la subsiguiente inactividad.

Estos hallazgos respaldarían la teoría acerca de si la hipertonicidad muscular paravertebral en la EspAx impone un exceso de estas fuerzas conjuntas que causan lesiones en la entesis que induzcan a la aparición de los síntomas clásicos del EspAx y que, a su vez, provoquen alteraciones en la estructura muscular. Así mismo, plantean la utilidad de MyotonPro® en la práctica clínica habitual del reumatólogo.

Capítulo VII: Conclusiones

Conclusions

1. The values of disease activity by the BASDAS formula show very similar results to those of the original ASDAS formula, allowing us to reuse our old data and providing a simple method to evaluate the disease activity. However, the original ASDAS formula should be applied whenever possible due to its established use and validity, in contrast to the BASDAS formula. In this sense, more validation studies should be carried out.
2. The study carried out with Surface Electromyography shows that patients with axial spondyloarthritis have an abnormal phenomenon of flexion / relaxation, which could be an additional objective tool in the evaluation of the functionality of these patients and the disease activity status.
3. The study conducted with the ViMove® system demonstrates the validity of these inertial sensors to assess the mobility of the cervical and lumbar spine in patients with axial spondyloarthritis. This type of technology represents an advance in the evaluation of these patients and could be used both in clinical practice and in research; however, future studies are needed that address the reliability and responsiveness to treatment of this new system.
4. The study conducted by myotometry shows the existence of statistically significant differences in the parameters analyzed between patients suffering from axial spondyloarthritis and the general population and in

turn was correlated with a loss of functionality based on conventional metrology and analysis of mobility. These findings would support the usefulness of MyotonPro® in the usual clinical practice of the rheumatologist.

5. Our study on various biomechanical assessment tools of the musculature of patients with EspAx has allowed us to validate the use of them for a more complete functional evaluation and to better understand how this disease affects patients who suffer from it.

Resumen

Summary

En la EspAx, la presencia de dolor lumbar inflamatorio es un síntoma clave para su diagnóstico. Sin embargo, la aplicación de criterios clínicos que pueden no estar bien definidos en las primeras etapas puede dificultar la identificación de este tipo de dolor. Estudios recientes nos dicen que en la evolución de esta patología, además de un componente inflamatorio, también hay indicios de actividad muscular patológica (estrés biomecánico) que podrían ser la causa / efecto de la inflamación y el daño estructural.

La hipótesis principal de la tesis fue: "El uso del análisis biomecánico aplicado a la región lumbar, basado en varias tecnologías (análisis cinemático, electromiografía y miotonometría) nos permitirá descubrir características del dolor lumbar inflamatorio, sirviendo para mejorar la evaluación funcional y una ayuda para el diagnóstico precoz de patologías reumáticas como la espondiloartritis". La investigación se ha centrado en varias áreas grandes relacionadas con el análisis biomecánico en el área lumbar / cervical en pacientes con dolor lumbar inflamatorio, que permiten caracterizar las propiedades biomecánicas, conocer mejor las patologías, qué efecto producen en el paciente y cómo diagnosticar, clasificar y evaluar al paciente.

1. FORMULA BASDAS

Hemos definido una nueva fórmula para calcular el ASDAS ingresando solo el BASDAI y el CRP. Los valores de actividad de la enfermedad obtenidos por

esta nueva fórmula arrojan resultados muy similares a los de la fórmula ASDAS original (ligeramente diferente del índice original). Llamamos a esta fórmula BASDAS. Esta fórmula nos permite reutilizar nuestros datos antiguos y proporciona un método simple para evaluar la actividad de la enfermedad.

2. ELECTROMIOGRAFIA

La actividad muscular del área lumbar y cervical se ve afectada en presencia de dolor. El efecto de la no relajación de la musculatura en la flexión completa (ausencia del fenómeno de flexión por relajación -FFR), se ha demostrado en numerosos estudios en dolor inespecífico, no en EspAx. Hemos desarrollado un protocolo de evaluación del FFR que se ha aplicado a pacientes y sujetos sanos encontrando que, en el caso de la EspAx, este tono también se altera (no hay relajación).

3. EVALUACIÓN DE LA MOVILIDAD

El dolor reduce la movilidad de la columna vertebral del paciente. En el caso del dolor lumbar inflamatorio, esta reducción se debe a la inflamación y al daño estructural que aparece a nivel radiográfico. Para la evaluación de la movilidad axial es importante contar con herramientas fiables y precisas, en este sentido hemos llevado a cabo investigaciones sobre: la utilidad de los sensores inerciales para la metrología de pacientes con EspAx, la relación entre la movilidad lumbar y toraco-lumbar evaluada con sensores inerciales. Además de lo anterior,

también analizamos el ritmo lumbo-pélvico en pacientes con dolor lumbar inflamatorio, mecánico y en sujetos sanos. En el caso del dolor lumbar inflamatorio, también es importante conocer la influencia del daño estructural y la inflamación en la movilidad. En todos nuestros estudios se destaca que la postura y la movilidad en pacientes con EspAx se alteran con respecto a pacientes con dolor lumbar y sujetos sanos. Durante estos 3 años, las experiencias mencionadas anteriormente nos han permitido evaluar nuestro propio sistema de sensores inerciales, llamado iUCOTrack.

4. MIOTONOMETRÍA

Otra área de investigación es la evaluación del tono muscular en reposo en el área lumbar y cervical. Varios estudios muestran que ciertas patologías alteran el tono muscular (aumento de la rigidez). En nuestro caso, a través del dispositivo MyotonPro[®], hemos descubierto que en el caso de EspAx este efecto también ocurre.

In axial spondyloarthritis (AxSpA), the presence of inflammatory low back pain is a key symptom for its diagnosis. Identifying a pain as inflammatory, however, is not easy, which is hindered by the application of clinical criteria that may not be well defined in the early stages. Recent studies tell us that in the evolution of these pathologies, in addition to an inflammatory component, there are also indications of pathological muscular activity (biomechanical stress) that could be the cause / effect of inflammation and structural damage.

The main hypothesis of the thesis was: “The use of biomechanical analysis applied to the lumbar region, based on several technologies (kinematic analysis, electromyography and myotonometry) will allow us to discover features of inflammatory back pain, serving as for improving functional assessment being and an aid for the early diagnosis of rheumatic pathologies such as spondyloarthritis”. The research has focused on several large areas related to biomechanical analysis in the lumbar / cervical area in patients with inflammatory low back pain, which allow characterizing the biomechanical properties, to know better the pathologies, what effect they produce in the patient and how to diagnose, classify and evaluate the patient.

BASDAS FORMULA

We have defined a new formula to calculate the ASDAS by inputting only the BASDAI and CRP. The disease activity value obtained by this new formula yield results very similar to those of the original ASDAS formula being slightly different from the original index. We call this formula the BASDAS. This formula allows us to reuse our old data and provides a simple method of assessing disease activity.

ELECTROMIOGRAPHY

The muscular activity of the lumbar and cervical area is affected in the presence of pain. The effect of a non-relaxation of the musculature in complete flexion (absence of relaxation flexion phenomenon -FFR), has been shown in numerous studies in nonspecific pain, not in AxSpA. We have developed an FFR evaluation protocol that has been applied to patients and healthy subjects. We have found that, in the case of AxSpA, this tone is also altered (there is no relaxation).

MOBILITY ASSESMENT

The pain reduces the mobility of the patient's spine. In the case of inflammatory low back pain, this reduction is due to inflammation and structural damage that appears at the radiographic level. For its evaluation it is important to have reliable and precise tools for measuring the mobility of the column. In this sense we have carried out research on: usefulness of inertial sensors for the metrology of patients with AxSpA, relationship between lumbar and

thoracolumbar mobility evaluated with inertial sensors. In addition to the above, we also analyzed the lumbo-pelvic rhythm in patients with inflammatory, mechanical low back pain and in healthy subjects. In the case of inflammatory low back pain, it is also important to know the influence of structural damage and inflammation in mobility. In all our studies it is highlighted that posture and mobility in patients with AxSpA is altered with respect to patients with low back pain and healthy subjects. During these 3 years, the experiences mentioned above have allowed us to evaluate our own inertial sensor system, called iUCOTrack.

MYOTONOMETRY

Another area of research is the evaluation of resting muscle tone in the lumbar and cervical area. Various studies show that certain pathologies alter muscle tone (increased stiffness). In our case, through the MyotonPro device, we have discovered that in the case of AxSpA this effect also occurs.

Referencias bibliográficas

1. Collantes-Estevez, E., Espinoza, L. R. & Espinosa, L. R. Nonradiographic axial spondyloarthritis. What brings the new concept? *Clin. Rheumatol.* **34**, 195–7 (2015).
2. Rudwaleit, M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* **22**, 375–80 (2010).
3. Rudwaleit, M., Khan, M. A. & Sieper, J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* **52**, 1000–8 (2005).
4. Garrido-Castro, J. L. *et al.* Assessment of spinal mobility in ankylosing spondylitis using a video-based motion capture system. *Man. Ther.* **17**, 422–26 (2012).
5. Masi, A. T., Sierakowski, S. & Kim, J. M. Jacques Forestier's vanished bowstring sign in ankylosing spondylitis: a call to test its validity and possible relation to spinal myofascial hypertonicity. *Clin. Exp. Rheumatol.* **23**, 760–6 (2005).
6. Masi, A. T. An added perspective on the 2009 SPARTAN and IGAS report: an innate axial myofascial hypertonicity. *J. Rheumatol.* **38**, 2092–4 (2011).
7. Dougados, M. & Baeten, D. Spondyloarthritis. *Lancet (London, England)* **377**, 2127–37 (2011).
8. Marzo-Ortega, H., Emery, P. & McGonagle, D. The concept of disease modification in spondyloarthropathy. *J. Rheumatol.* **29**, 1583–5 (2002).
9. Diarra, D. *et al.* Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat. Med.* **13**, 156–63 (2007).
10. McGonagle, D., Thomas, R. C. & Schett, G. Spondyloarthritis: may the force be with you? *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 321–3 (2014).
11. Lories, R. J. U., Derese, I. & Luyten, F. P. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J. Clin. Invest.* **115**, 1571–9 (2005).
12. Jacques, P. *et al.* Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 437–45 (2014).
13. 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. *Arthritis Rheum.* **27**, 361–8 (1984).
14. Rudwaleit, 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.* **68**, 777–83 (2009).

15. Rudwaleit, M. *et al.* The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 25–31 (2011).
16. Taylor, W. *et al.* Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* **54**, 2665–73 (2006).
17. Smith, J. A., Märker-Hermann, E. & Colbert, R. A. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **20**, 571–91 (2006).
18. Petty, R. E. *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* **31**, 390–2 (2004).
19. Dean, L. E. *et al.* Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* **53**, 650–57 (2014).
20. Khan, M. A. & van der Linden, S. M. Ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **16**, 551–79 (1990).
21. Gran, J. T. & Husby, G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin. Arthritis Rheum.* **22**, 319–34 (1993).
22. Collantes Estévez, E. C. A. M. Validación de criterios diagnósticos y de clasificación de las espondiloartritis: estudio multicéntrico en España. *Rev Esp Reum* **21**, 426–9 (1994).
23. Braun, J. *et al.* Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* **41**, 58–67 (1998).
24. Rojas-Vargas, M. *et al.* First signs and symptoms of spondyloarthritis--data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology (Oxford)*. **48**, 404–9 (2009).
25. Söderlin, M. K., Börjesson, O., Kautiainen, H., Skogh, T. & Leirisalo-Repo, M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann. Rheum. Dis.* **61**, 911–5 (2002).
26. Muñoz-Fernández, S. *et al.* Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. *Clin. Exp. Rheumatol.* **28**, 498–503 (2010).
27. López de Castro, J. A. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Immunol. Lett.* **108**, 27–33 (2007).
28. Reveille, J. D. *et al.* Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat. Genet.* **42**, 123–27 (2010).
29. Reeves, E., Elliott, T., James, E. & Edwards, C. J. ERAP1 in the pathogenesis of

- ankylosing spondylitis. *Immunol. Res.* **60**, 257–69 (2014).
30. Tsui, F. W. L. *et al.* Association of an ERAP1 ERAP2 haplotype with familial ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 733–6 (2010).
 31. O’Rielly, D. D., Uddin, M. & Rahman, P. Ankylosing spondylitis: beyond genome-wide association studies. *Curr. Opin. Rheumatol.* **28**, 337–45 (2016).
 32. Chen, C., Zhang, X. & Wang, Y. ANTXR2 and IL-1R2 polymorphisms are not associated with ankylosing spondylitis in Chinese Han population. *Rheumatol. Int.* **32**, 15–9 (2012).
 33. Gill, T., Asquith, M., Rosenbaum, J. T. & Colbert, R. A. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* **27**, 319–25 (2015).
 34. Ciccía, F., Rizzo, A. & Triolo, G. Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* **28**, 89–96 (2016).
 35. Costello, M.-E., Elewaut, D., Kenna, T. J. & Brown, M. A. Microbes, the gut and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res. Ther.* **15**, 214 (2013).
 36. Hammer, R. E., Maika, S. D., Richardson, J. A., Tang, J. P. & Taurog, J. D. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell* **63**, 1099–112 (1990).
 37. Ciccía, F., Ferrante, A. & Triolo, G. Intestinal dysbiosis and innate immune responses in axial spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* **28**, 352–8 (2016).
 38. Armaka, M. *et al.* Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. *J. Exp. Med.* **205**, 331–7 (2008).
 39. Calin, A., Porta, J., Fries, J. F. & Schurman, D. J. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* **237**, 2613–4 (1977).
 40. 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.* **54**, 569–78 (2006).
 41. Sieper, J. *et al.* 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.* **68**, 784–8 (2009).
 42. Benjamin, M. & McGonagle, D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J. Anat.* **199**, 503–26 (2001).

43. Benjamin, M. *et al.* The 'enthesis organ' concept: Why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum.* **50**, 3306–13 (2004).
44. McGonagle, D. *et al.* Distinct topography of erosion and new bone formation in achilles tendon enthesitis: Implications for understanding the link between inflammation and bone formation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* **58**, 2694–99 (2008).
45. Benjamin, M. *et al.* Where tendons and ligaments meet bone: attachment sites ('entheses') in relation to exercise and/or mechanical load. *J. Anat.* **208**, 471–90 (2006).
46. McGonagle, D., Gibbon, W. & Emery, P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet (London, England)* **352**, 1137–40 (1998).
47. Mander, M. *et al.* Studies with an enthesitis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* **46**, 197–202 (1987).
48. Khan, M. A., Haroon, M. & Rosenbaum, J. T. Acute Anterior Uveitis and Spondyloarthritis: More Than Meets the Eye. *Curr. Rheumatol. Rep.* **17**, 59 (2015).
49. Haroon, M., O'Rourke, M., Ramasamy, P., Murphy, C. C. & FitzGerald, O. A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool). *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 1990–5 (2015).
50. Hung, Y.-M., Chang, W.-P., Wei, J. C.-C., Chou, P. & Wang, P. Y.-P. Midlife Ankylosing Spondylitis Increases the Risk of Cardiovascular Diseases in Males 5 Years Later: A National Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. **95**, e3596 (2016).
51. Gratacós, J. Manifestaciones extraarticulares y complicaciones de la espondiloartritis anquilosante. *Reumatol. Clínica* **1**, 25–31 (2005).
52. Gómez Reino, J. *et al.* Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on Risk Management of Biologic Therapy in Rheumatic Patients. *Reumatol. Clínica (English Ed.)* **7**, 284–98 (2011).
53. Stolwijk, C., van Tubergen, A., Castillo-Ortiz, J. D. & Boonen, A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 65–73 (2015).
54. Mielants, H. *et al.* The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J. Rheumatol.* **22**, 2273–8 (1995).
55. Islam, M. N. *et al.* The colon in patients with ankylosing spondylitis and in normal controls in Bangladesh: a macroscopic and microscopic study. *Clin.*

- Rheumatol.* **29**, 13–8 (2010).
56. Bannwarth, B. & Zerbib, F. Peptic ulcer disease in a patient with ankylosing spondylitis receiving a conventional nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* **2**, 107–11 (2006).
57. ELLIS, H. CHRONIC DUODENAL ULCER WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS. *Proc. R. Soc. Med.* **57**, 674–5 (1964).
58. McCormack, P. L. Celecoxib: a review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Drugs* **71**, 2457–89 (2011).
59. Poddubnyy, D. A., Song, I.-H. & Sieper, J. The safety of celecoxib in ankylosing spondylitis treatment. *Expert Opin. Drug Saf.* **7**, 401–9 (2008).
60. Ryu, H. H. *et al.* Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients treated with anti-TNF α agents: a retrospective analysis of 49 cases. *Clin. Rheumatol.* **31**, 931–6 (2012).
61. Wendling, D., Di Martino, V., Prati, C., Toussirot, E. & Herbein, G. Spondyloarthropathy and chronic B hepatitis. Effect of anti-TNF therapy. *Joint. Bone. Spine* **76**, 308–11 (2009).
62. Amor, B., Dougados, M. & Mijiyawa, M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* **57**, 85–9 (1990).
63. Dougados, M. *et al.* The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* **34**, 1218–27 (1991).
64. Sieper, J. *et al.* The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **68** **Suppl 2**, ii1-44 (2009).
65. Feldtkeller, E., Khan, M. A., van der Heijde, D., van der Linden, S. & Braun, J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Int.* **23**, 61–6 (2003).
66. Collantes-Estevez, E., Ciscal del Mazo, A. & Muñoz-Gomariz, E. Assessment of 2 systems of spondyloarthropathy diagnostic and classification criteria (Amor and ESSG) by a Spanish multicenter study. European Spondyloarthropathy Study Group. *J. Rheumatol.* **22**, 246–51 (1995).
67. Rudwaleit, M. *et al.* The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 770–6 (2009).
68. Sepriano, A. *et al.* Predictive validity of the ASAS classification criteria for

- axial and peripheral spondyloarthritis after follow-up in the ASAS cohort: a final analysis. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 1034–42 (2016).
69. Collantes, E. *et al.* Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)*. **46**, 1309–15 (2007).
 70. Braun, A. *et al.* Optimizing the identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care--the case for a two-step strategy combining the most relevant clinical items with HLA B27. *Rheumatology (Oxford)*. **52**, 1418–24 (2013).
 71. Poddubnyy, D. *et al.* Development of an ASAS-endorsed recommendation for the early referral of patients with a suspicion of axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 1483–7 (2015).
 72. van der Heijde, D. *et al.* 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 978–91 (2017).
 73. Weber, U. & Maksymowych, W. P. Sensitivity and specificity of magnetic resonance imaging for axial spondyloarthritis. *Am. J. Med. Sci.* **341**, 272–7 (2011).
 74. Zochling, J., Baraliakos, X., Hermann, K.-G. & Braun, J. Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* **19**, 346–52 (2007).
 75. Marzo-Ortega, H., McGonagle, D. & Bennett, A. N. Magnetic resonance imaging in spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* **22**, 381–7 (2010).
 76. Maksymowych, W. P. Imaging in Axial Spondyloarthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **42**, 645–62 (2016).
 77. Rudwaleit, M. *et al.* Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 1520–7 (2009).
 78. Hermann, K.-G. A. *et al.* Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1278–88 (2012).
 79. van der Heijde, D. *et al.* Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J. Rheumatol.* **26**, 951–4 (1999).
 80. Garrett, S. *et al.* A new approach to defining disease status in ankylosing

- spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J. Rheumatol.* **21**, 2286–91 (1994).
81. Lukas, C. *et al.* Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 18–24 (2009).
 82. van der Heijde, D. *et al.* ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 1811–8 (2009).
 83. Ramiro, S. *et al.* Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 1455–61 (2014).
 84. Machado, P. *et al.* Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 47–53 (2011).
 85. Navarro-Compán, V. *et al.* Disease activity is longitudinally related to sacroiliac inflammation on MRI in male patients with axial spondyloarthritis: 2-years of the DESIR cohort. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 874–78 (2016).
 86. van der Heijde, D. *et al.* Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol. (Hoboken, N.J.)* **66**, 667–73 (2014).
 87. Machado, P. *et al.* MRI inflammation and its relation with measures of clinical disease activity and different treatment responses in patients with ankylosing spondylitis treated with a tumour necrosis factor inhibitor. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 2002–5 (2012).
 88. Kiltz, U. *et al.* The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondyloarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1207–11 (2012).
 89. Calin, A. *et al.* A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J. Rheumatol.* **21**, 2281–5 (1994).
 90. Ariza-Ariza, R., Hernández-Cruz, B. & Navarro-Sarabia, F. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* **49**, 483–7 (2003).
 91. Zochling, J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing

- Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. **63 Suppl 11**, S47-58 (2011).
92. Zhao, L. K. *et al.* Evaluation of quality of life using ASQoL questionnaire in patients with ankylosing spondylitis in a Chinese population. *Rheumatol. Int.* **27**, 605–11 (2007).
 93. Jones, S. D., Steiner, A., Garrett, S. L. & Calin, A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br. J. Rheumatol.* **35**, 66–71 (1996).
 94. Kiltz, U., van der Heijde, D., Boonen, A. & Braun, J. The ASAS Health Index (ASAS HI) - a new tool to assess the health status of patients with spondyloarthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **32**, S-105-8
 95. Machado, P. *et al.* Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 1465–70 (2010).
 96. Brophy, S., Mackay, K., Al-Saidi, A., Taylor, G. & Calin, A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J. Rheumatol.* **29**, 1236–43 (2002).
 97. BARALIAKOS, X., LISTING, J., von der RECKE, A. & BRAUN, J. The Natural Course of Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis — Evidence for Major Individual Variations in a Large Proportion of Patients. *J. Rheumatol.* **36**, 997–1002 (2009).
 98. Zochling, J., van der Heijde, D., Dougados, M. & Braun, J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* **65**, 423–32 (2006).
 99. Taylor, H. G., Wardle, T., Beswick, E. J. & Dawes, P. T. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br. J. Rheumatol.* **30**, 330–5 (1991).
 100. Aaverns, H. L. *et al.* Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). *Br. J. Rheumatol.* **35**, 373–6 (1996).
 101. MacKay, K., Mack, C., Brophy, S. & Calin, A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum.* **41**, 2263–70 (1998).
 102. MacKay, K., Brophy, S., Mack, C., Doran, M. & Calin, A. 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**, 2866–72 (2000).
103. Moll, J. M. & Wright, V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Ann. Rheum. Dis.* **32**, 354–63 (1973).
104. Creemers, M. C. W. *et al.* Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann. Rheum. Dis.* **64**, 127–29 (2005).
105. Wanders, A. J. B. *et al.* What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum.* **50**, 2622–32 (2004).
106. Gratacós, J. [Extra-articular manifestations and complications of ankylosing spondylitis]. *Reumatol. Clin.* **1**, 25–31 (2005).
107. Moltó, 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.* **75**, 1016–23 (2016).
108. Leone, A. *et al.* Spinal fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Int.* **36**, 1335–46 (2016).
109. Feldtkeller, E., Vosse, D., Geusens, P. & van der Linden, S. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Int.* **26**, 234–9 (2006).
110. Jun, J.-B. *et al.* Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J. Rheumatol.* **33**, 1637–41 (2006).
111. Klingberg, E. *et al.* Osteoporosis in ankylosing spondylitis - prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res. Ther.* **14**, R108 (2012).
112. Ulu, M. A., Çevik, R. & Dilek, B. Comparison of PA spine, lateral spine, and femoral BMD measurements to determine bone loss in ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Int.* **33**, 1705–11 (2013).
113. van der Weijden, M. A. C. *et al.* High frequency of vertebral fractures in early spondylarthropathies. *Osteoporos. Int.* **23**, 1683–90 (2012).
114. Mitra, D., Elvins, D. M., Speden, D. J. & Collins, A. J. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)*. **39**, 85–9 (2000).
115. MONTALA, N. *et al.* Prevalence of Vertebral Fractures by Semiautomated Morphometry in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J. Rheumatol.* **38**,

- 893–97 (2011).
116. Castañeda, S. *et al.* Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project. *Semin. Arthritis Rheum.* **44**, 618–26 (2015).
 117. Essers, I. *et al.* Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 203–9 (2016).
 118. Casals-Sánchez, J. L. *et al.* Characteristics of patients with spondyloarthritis followed in rheumatology units in Spain. emAR II study. *Reumatol. Clin.* **8**, 107–13 (2012).
 119. Brophy, S. *et al.* No increased rate of acute myocardial infarction or stroke among patients with ankylosing spondylitis—a retrospective cohort study using routine data. *Semin. Arthritis Rheum.* **42**, 140–5 (2012).
 120. Chou, C.-H. *et al.* A nationwide population-based retrospective cohort study: increased risk of acute coronary syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Scand. J. Rheumatol.* **43**, 132–6 (2014).
 121. Lin, C.-W., Huang, Y.-P., Chiu, Y.-H., Ho, Y.-T. & Pan, S.-L. Increased risk of ischemic stroke in young patients with ankylosing spondylitis: a population-based longitudinal follow-up study. *PLoS One.* **9**, e94027 (2014).
 122. Piepoli, M. F. *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* **37**, 2315–81 (2016).
 123. Agca, R. *et al.* EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 17–28 (2017).
 124. El Maghraoui, A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur. J. Intern. Med.* **22**, 554–60 (2011).
 125. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Centro de Publicaciones (2015).
 126. Lanas, A., Boers, M. & Nuevo, J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 675–81 (2015).
 127. Anelli, M. G., Scioscia, C., Grattagliano, I. & Lapadula, G. Old and new

- antirheumatic drugs and the risk of hepatotoxicity. *Ther. Drug Monit.* **34**, 622–8 (2012).
128. Teare, J. P. *et al.* Comparison of serum procollagen III peptide concentrations and PGA index for assessment of hepatic fibrosis. *Lancet (London, England)* **342**, 895–8 (1993).
129. Shea, B. *et al.* Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **41**, 1049–60 (2014).
130. Maas, F. *et al.* Obesity Is Common in Axial Spondyloarthritis and Is Associated with Poor Clinical Outcome. *J. Rheumatol.* **43**, 383–7 (2016).
131. Fabre, S. *et al.* Physical activity in patients with axial spondyloarthritis: a cross-sectional study of 203 patients. *Rheumatol. Int.* **36**, 1711–18 (2016).
132. Borekci, S. *et al.* Factors Affecting the Tuberculosis Risk in Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor- α Treatment. *Respiration* **90**, 191–8 (2015).
133. Martindale, J. *et al.* Disease and psychological status in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. **45**, 1288–93 (2006).
134. Li, Y., Zhang, S., Zhu, J., Du, X. & Huang, F. Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study. *Arthritis Res. Ther.* **14**, R215 (2012).
135. Fan, D. *et al.* Male sexual dysfunction and ankylosing spondylitis: a systematic review and metaanalysis. *J. Rheumatol.* **42**, 252–7 (2015).
136. van der Heijde, D. *et al.* 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 905–8 (2011).
137. van der Heijde, D. *et al.* Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res. Ther.* **11**, R127 (2009).
138. Davis, J. C. *et al.* Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann. Rheum. Dis.* **64**, 1557–62 (2005).
139. Braun, J. *et al.* Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Rheum.* **59**, 1270–8 (2008).
140. van der Heijde, D. *et al.* Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 922–9 (2009).
141. Braun, J. *et al.* Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III

- MEASURE 1 study. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 1070–77 (2017).
142. Haibel, H., Rudwaleit, M., Braun, J. & Sieper, J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* **64**, 124–6 (2005).
 143. Haibel, H. *et al.* No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 419–21 (2007).
 144. Braun, J. *et al.* Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* **65**, 1147–53 (2006).
 145. Song, I.-H. *et al.* Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 590–6 (2011).
 146. Lu, M.-C. *et al.* Incident osteoarthritis and osteoarthritis-related joint replacement surgery in patients with ankylosing spondylitis: A secondary cohort analysis of a nationwide, population-based health claims database. *PLoS One.* **12**, e0187594 (2017).
 147. Lazennec, J.-Y., d’Astorg, H. & Rousseau, M.-A. Cervical spine surgery in ankylosing spondylitis: Review and current concept. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* **101**, 507–13 (2015).
 148. Collantes-Estevez E. *et al.* Documento de consenso: Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF α en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. *Reumatología Clínica* **3**, 60-70 (2005).
 149. Haywood, K. L., Garratt, A. M., Jordan, K., Dziedzic, K. & Dawes, P. T. Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology (Oxford)*. **43**, 750–7 (2004).
 150. Castro, M. P., Stebbings, S. M., Milosavljevic, S. & Bussey, M. D. Criterion-concurrent validity of spinal mobility tests in ankylosing spondylitis: a systematic review of the literature. *J. Rheumatol.* **42**, 243–51 (2015).
 151. Martindale, J. H., Sutton, C. J. & Goodacre, L. An exploration of the inter- and intra-rater reliability of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. *Clin. Rheumatol.* **31**, 1627–31 (2012).
 152. Ramiro, S. *et al.* Hierarchy of Impairment of Spinal Mobility Measures in Ankylosing Spondylitis: Twelve-Year Data. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. **67**, 1571–7 (2015).

153. Schöber, P. The lumbar vertebral column and backache. *Munch Med Wschr* **84**, 336 (1937).
154. Macrae, I. F. & Wright, V. *MEASUREMENT OF BACK MOVEMENT*. **28**, 584 (1969).
155. Jenkinson, T. R. *et al.* Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J. Rheumatol.* **21**, 1694–8 (1994).
156. Jones, S. D. *et al.* A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J. Rheumatol.* **22**, 1609 (1995).
157. van der Heijde, D., Landewé, R. & Feldtkeller, E. Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 489–93 (2008).
158. Castro, M. P., Stebbings, S. M., Milosavljevic, S. & Bussey, M. D. Construct validity of clinical spinal mobility tests in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* **35**, 1777–87 (2016).
159. Maksymowych, W. P. *et al.* Development and validation of the Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index. *Arthritis Rheum.* **55**, 575–82 (2006).
160. Chilton-Mitchell, L., Martindale, J., Hart, A. & Goodacre, L. Normative values for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index in a UK population. *Rheumatology (Oxford)*. **52**, 2086–90 (2013).
161. Davis, J. C. & Gladman, D. D. Spinal mobility measures in spondyloarthritis: application of the OMERACT filter. *J. Rheumatol.* **34**, 666–70 (2007).
162. Martindale, J. H., Sutton, C. J. & Goodacre, L. An exploration of the inter- and intra-rater reliability of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. *Clin. Rheumatol.* **31**, 1627–31 (2012).
163. Madsen, O. R., Hansen, L. B., Rytter, A., Suetta, C. & Egsmose, C. The Bath metrology index as assessed by a trained and an untrained rater in patients with spondylarthropathy: a study of intra- and inter-rater agreements. *Clin. Rheumatol.* **28**, 35–40 (2009).
164. van der Heijde, D. *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* **54**, 2136–46 (2006).
165. Brandt, J. *et al.* Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* **63**, 1438–44 (2004).
166. Churchill, A. J. G., Halligan, P. W. & Wade, D. T. RIVCAM: a simple video-based

- kinematic analysis for clinical disorders of gait. *Comput. Methods Programs Biomed.* **69**, 197–209 (2002).
167. Robinson, M. E., O'Connor, P. D., Shirley, F. R. & Mac Millan, M. Intrasubject reliability of spinal range of motion and velocity determined by video motion analysis. *Phys. Ther.* **73**, 626–31 (1993).
 168. Jordan, K. *et al.* Assessment of the 3-dimensional Fastrak measurement system in measuring range of motion in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* **31**, 2207–15 (2004).
 169. Troke, M., Moore, A. P., Maillardet, F. J. & Cheek, E. A normative database of lumbar spine ranges of motion. *Man. Ther.* **10**, 198–206 (2005).
 170. Mannion, A. F., Klein, G. N., Dvorak, J. & Lanz, C. Range of global motion of the cervical spine: intraindividual reliability and the influence of measurement device. *Eur. Spine J.* **9**, 379–85 (2000).
 171. Garrido-Castro, J. L. *et al.* Validation of a new objective index to measure spinal mobility: the University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index (UCOASMI). *Rheumatol. Int.* **34**, 401–6 (2014).
 172. Taurog, J. D., Chhabra, A. & Colbert, R. A. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N. Engl. J. Med.* **374**, 2563–74 (2016).
 173. Wanders, A. *et al.* Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? *Ann. Rheum. Dis.* **64**, 988–94 (2005).
 174. Viitanen, J. V., Heikkilä, S., Kokko, M. L. & Kautiainen, H. Clinical assessment of spinal mobility measurements in ankylosing spondylitis: a compact set for follow-up and trials? *Clin. Rheumatol.* **19**, 131–7 (2000).
 175. Landewé, R. & van Tubergen, A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* **17**, 47 (2015).
 176. Auleley, G.-R. *et al.* Evaluation of the smallest detectable difference in outcome or process variables in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* **47**, 582–7 (2002).
 177. Calvo-Gutiérrez, J. *et al.* Inter-rater reliability of clinical mobility measures in ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet. Disord.* **17**, 382 (2016).
 178. Li, X., González Navas, C. & Garrido-Castro, J. L. Fiabilidad y validez de la medida de la movilidad cervical en pacientes con espondiloartritis axial utilizando un sensor inercial. *Rehabilitación* **51**, 17–21 (2017).
 179. Alqhtani, R. S., Jones, M. D., Theobald, P. S. & Williams, J. M. Correlation of lumbar-hip kinematics between trunk flexion and other functional tasks. *J.*

- Manipulative Physiol. Ther.* **38**, 442–7 (2015).
180. Ronchi, A. J., Lech, M., Taylor, N. F. & Cosic, I. A reliability study of the new Back Strain Monitor based on clinical trials. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* **2008**, 693–6 (2008).
 181. Mannion, A. F. Fibre type characteristics and function of the human paraspinal muscles: normal values and changes in association with low back pain. *J. Electromyogr. Kinesiol.* **9**, 363–77 (1999).
 182. Donaldson, S., Donaldson, M. & Snelling, L. SEMG evaluations: an overview. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* **28**, 121–7 (2003).
 183. Heinonen, P., Kautiainen, H. & Mikkelsen, M. Erector spinae SEMG activity during forward flexion and re-extension in ankylosing spondylitis patients. *Pathophysiology* **12**, 289–293 (2005).
 184. Dankaerts, W. *et al.* Discriminating Healthy Controls and Two Clinical Subgroups of Nonspecific Chronic Low Back Pain Patients Using Trunk Muscle Activation and Lumbosacral Kinematics of Postures and Movements. *Spine.* **34**, 1610–18 (2009).
 185. Andonian, B. J. *et al.* Greater Resting Lumbar Extensor Myofascial Stiffness in Younger Ankylosing Spondylitis Patients Than Age-Comparable Healthy Volunteers Quantified by Myotonometry. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **96**, 2041–7 (2015).
 186. Alev, K. *et al.* Glucocorticoid-Induced Changes in Rat Skeletal Muscle Biomechanical and Viscoelastic Properties: Aspects of Aging. *J. Manipulative Physiol. Ther.* **41**, 19–24 (2018).
 187. Rapson, R., Jonathan Marsden Torbay, P. & Devon Healthcare NHS Trust, S. Intra-rater reliability of clinical measures of leg function, in typically developing children aged 1-4 years. *APCP Journal.* **7**, 1-12 (2017).
 188. Schneider, S., Peipsi, A., Stokes, M., Knicker, A. & Abeln, V. Feasibility of monitoring muscle health in microgravity environments using Myoton technology. *Med. Biol. Eng. Comput.* **53**, 57–66 (2015).
 189. MacHado, P. & Landewé, R. Spondyloarthritis: Is it time to replace BASDAI with ASDAS? *Nat. Rev. Rheumatol.* **9**, 388–90 (2013).
 190. MacHado, P. & Van Der Heijde, D. How to measure disease activity in axial spondyloarthritis? *Curr. Opin. Rheumatol.* **23**, 339–45 (2011).
 191. Molto, A. *et al.* An assessment in spondyloarthritis international society (ASAS)-endorsed definition of clinically important worsening in axial spondyloarthritis based on ASDAS. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 124–7 (2018).
 192. Arends, S. *et al.* Baseline predictors of response and discontinuation of

- tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: A prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res. Ther.* **13**, R94 (2011).
193. Xu, M. *et al.* The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is a highly discriminatory measure of disease activity and efficacy following tumour necrosis factor- α inhibitor therapies in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathies in China. *Rheumatology.* **50**, 1466–72 (2011).
 194. Fernández-Espartero, C. *et al.* Validity of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in patients with early spondyloarthritis from the Esperanza programme. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 1350–5 (2014).
 195. Schiotis, R. *et al.* Usefulness of a centralized system of data collection for the development of an international multicentre registry of spondyloarthritis. *Rheumatology.* **50**, 132–6 (2011).
 196. Machado, P. *et al.* Brief report: Calculating the ankylosing spondylitis disease activity score if the conventional C-reactive protein level is below the limit of detection or if high-sensitivity C-reactive protein is used: An analysis in the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 408–13 (2015).
 197. Salaffi, F. *et al.* Construct validity and responsiveness of the simplified version of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (SASDAS) for the evaluation of disease activity in axial spondyloarthritis. *Health Qual. Life Outcomes.* **12**, 129 (2014).
 198. Solmaz, D., Yildirim, T., Avci, O., Tomas, N. & Akar, S. Performance characteristics of the simplified version of ankylosing spondylitis disease activity score (SASDAS). *Clin. Rheumatol.* **35**, 1753–8 (2016).
 199. Carpenter, L. *et al.* Validation of methods for converting the original Disease Activity Score (DAS) to the DAS28. *Rheumatol. Int.* **38**, 2297–305 (2018).
 200. Calvo-Gutierrez, J. *et al.* Is spinal mobility in patients with spondylitis determined by age, structural damage, and inflammation? *Arthritis Care Res.* **67**, 74–9 (2015).
 201. Castro, J. L. G., Medina-Carnicer, R. & Galisteo, A. M. Design and evaluation of a new three-dimensional motion capture system based on video. *Gait Posture.* **24**, 126–9 (2006).
 202. Geisser, M. E. *et al.* A meta-analytic review of surface electromyography among persons with low back pain and normal, healthy controls. *J. Pain.* **6**, 711–26 (2005).
 203. Neblett, R., Mayer, T. G., Brede, E. & Gatchel, R. J. The effect of prior lumbar surgeries on the flexion relaxation phenomenon and its responsiveness to

- rehabilitative treatment. *Spine J.* **14**, 892–902 (2014).
204. Ambroz, C., Scott, A., Ambroz, A. & Talbott, E. O. Chronic low back pain assessment using surface electromyography. *J. Occup. Environ. Med.* **42**, 660–9 (2000).
205. Watson, P. J., Booker, C. K., Main, C. J. & Chen, A. C. N. Surface electromyography in the identification of chronic low back pain patients: the development of the flexion relaxation ratio. *Clin. Biomech.* **12**, 165–71 (1997).
206. Neblett, R. Surface Electromyographic (SEMG) Biofeedback for Chronic Low Back Pain. *Healthc.* **4**, 27 (2016).
207. Neblett, R. *et al.* Quantifying the Lumbar Flexion–Relaxation Phenomenon. *Spine.* **28**, 1435–46 (2003).
208. Mokkink, L. B. *et al.* The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* **63**, 737–45 (2010).
209. Watson, P. J., Booker, C. K., Main, C. J. & Chen, A. C. N. Surface electromyography in the identification of chronic low back pain patients: The development of the flexion relaxation ratio. *Clin. Biomech.* **12**, 165–171 (1997).
210. Geisser, M. E., Haig, A. J., Wallbom, A. S. & Wiggert, E. A. Pain-Related Fear, Lumbar Flexion, and Dynamic EMG Among Persons With Chronic Musculoskeletal Low Back Pain. *Clin J Pain.* **20**, 61–9 (2004).
211. Granata, K. P. & Marras, W. S. Cost-benefit of muscle cocontraction in protecting against spinal instability. *Spine.* **25**, 1398–404 (2000).
212. Zhang, Y. *et al.* Histopathological changes in supraspinous ligaments, ligamentum flava and paraspinal muscle tissues of patients with ankylosing spondylitis. *Int. J. Rheum. Dis.* **19**, 420–9 (2016).
213. Peña-Amaro, J. *et al.* Abnormalities in tenectomized muscle fiber repair. *Eur J Anat.* **11**, 37–45 (2007).
214. Jamali, A. A., Afshar, P., Abrams, R. A. & Lieber, R. L. Skeletal muscle response to tenotomy. *Muscle Nerve* **23**, 851–62 (2000).
215. Neblett, R. *et al.* Quantifying the lumbar flexion-relaxation phenomenon: theory, normative data, and clinical applications. *Spine (Phila. Pa. 1976).* **28**, 1435–46 (2003).
216. López-Medina, C. *et al.* Assessment of Fatigue in Spondyloarthritis and Its Association with Disease Activity. *J. Rheumatol.* **43**, 751–7 (2016).

217. Machado, P. *et al.* Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 1465-70 (2010).
218. Van Der Heijde, D. *et al.* Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. *J. Rheumatol.* **26**, 951-4 (1999).
219. Kennedy, L. G. *et al.* Ankylosing spondylitis: the correlation between a new metrology score and radiology. *Br. J. Rheumatol.* **34**, 767-70 (1995).
220. Ramiro, S. *et al.* Reference intervals of spinal mobility measures in normal individuals: the MOBILITY study. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 1218-24 (2015).
221. Ramiro, S. *et al.* Reference intervals of spinal mobility measures in normal individuals: The mobility study. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 1218-24 (2015).
222. Boers, M. *et al.* Developing Core Outcome Measurement Sets for Clinical Trials: OMERACT Filter 2.0. *J. Clin. Epidemiol.* **67**, 745-53 (2014).
223. Tunca, C. *et al.* Inertial sensor-based robust gait analysis in non-hospital settings for neurological disorders. *Sensors.* **17**, 1-29 (2017).
224. Wong, W. Y. & Wong, M. S. Trunk posture monitoring with inertial sensors. *Eur. Spine J.* **17**, 743-53 (2008).
225. Swinnen, T. W. *et al.* Physical activity assessment in patients with axial spondyloarthritis compared to healthy controls: A technology-based approach. *PLoS One.* **9**, e85309 (2014).
226. Charry, E., Umer, M. & Taylor, S. Design and validation of an ambulatory inertial system for 3-D measurements of low back movements. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform.* **13**, 549-56 (2011).
227. Mjøsund, H. L. *et al.* Clinically acceptable agreement between the ViMove wireless motion sensor system and the Vicon motion capture system when measuring lumbar region inclination motion in the sagittal and coronal planes. *BMC Musculoskelet. Disord.* **18**, 1-9 (2017).
228. Bolink, S. A. A. N. *et al.* Validity of an inertial measurement unit to assess pelvic orientation angles during gait, sit-stand transfers and step-up transfers: Comparison with an optoelectronic motion capture system. *Med. Eng. Phys.* **38**, 225-31 (2016).
229. Mjøsund, H. L. *et al.* Clinically acceptable agreement between the ViMove wireless motion sensor system and the Vicon motion capture system when measuring lumbar region inclination motion in the sagittal and coronal planes. *BMC Musculoskelet. Disord.* **18**, 124 (2017).

230. McGonagle, D., Ash, Z., Dickie, L., McDermott, M. & Aydin, S. Z. The early phase of psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 71–6 (2011).
231. McGonagle, D. *et al.* Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* **41**, 694–700 (1998).
232. McGonagle, D., Stockwin, L., Isaacs, J. & Emery, P. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy. additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J. Rheumatol.* **28**, 2155–9 (2001).
233. Savnik, A. *et al.* Magnetic resonance imaging of the wrist and finger joints in patients with inflammatory joint diseases. *J. Rheumatol.* **28**, 2193–200 (2001).
234. McGonagle, D., Lories, R. J. U., Tan, A. L. & Benjamin, M. The concept of a "synovio-enthesal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum.* **56**, 2482–91 (2007).
235. Benjamin, M. & McGonagle, D. Histopathologic changes at "synovio-enthesal complexes" suggesting a novel mechanism for synovitis in osteoarthritis and spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* **56**, 3601–9 (2007).
236. Baeten, D., Breban, M., Lories, R., Schett, G. & Sieper, J. Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? *Arthritis Rheum.* **65**, 12–20 (2013).
237. Nair, K. *et al.* Stiffness of resting lumbar myofascia in healthy young subjects quantified using a handheld myotonometer and concurrently with surface electromyography monitoring. *J. Bodyw. Mov. Ther.* **20**, 388–96 (2016).
238. Ateş, F. *et al.* Muscle shear elastic modulus is linearly related to muscle torque over the entire range of isometric contraction intensity. *J. Electromyogr. Kinesiol.* **25**, 703-8 (2015).
239. Delaine-Smith, R. M., Burney, S., Balkwill, F. R. & Knight, M. M. Experimental validation of a flat punch indentation methodology calibrated against unconfined compression tests for determination of soft tissue biomechanics. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **60**, 401-15 (2016).
240. Panda, S. K. & Buist, M. L. A finite nonlinear hyper-viscoelastic model for soft biological tissues. *J. Biomech.* **69**, 121-8 (2018).
241. Alev, K. *et al.* Glucocorticoid-Induced Changes in Rat Skeletal Muscle Biomechanical and Viscoelastic Properties: Aspects of Aging. *J. Manipulative Physiol. Ther.* **41**, 19-24 (2018).

242. Sánchez-Zuriaga, D., Adams, M. A. & Dolan, P. Is activation of the back muscles impaired by creep or muscle fatigue? *Spine*. **35**, 517-25 (2010).
243. Nair, K. *et al.* Stiffness of resting lumbar myofascia in healthy young subjects quantified using a handheld myotonometer and concurrently with surface electromyography monitoring. *J Bodyw Mov Ther* **20**, 388–96 (2016).
244. Aird, L., Samuel, D. & Stokes, M. Quadriceps muscle tone, elasticity and stiffness in older males: Reliability and symmetry using the MyotonPRO. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **55**, 31-9 (2012).
245. Andonian, B. J. *et al.* Greater Resting Lumbar Extensor Myofascial Stiffness in Younger Ankylosing Spondylitis Patients Than Age-Comparable Healthy Volunteers Quantified by Myotonometry. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **96**, 2041–7 (2015).
246. Bizzini, M. & Mannion, A. F. Reliability of a new, hand-held device for assessing skeletal muscle stiffness. *Clin. Biomech.* **18**, 459–61 (2003).
247. Chuang, L., Wu, C., Lin, K. & Lur, S. Quantitative Mechanical Properties of the Relaxed Biceps and Triceps Brachii Muscles in Patients with Subacute Stroke: A Reliability Study of the Myoton-3 Myometer. *Stroke Res. Treat.* **2012**, 1–7 (2012).
248. Ditroilo, M., Hunter, A. M., Haslam, S. & De Vito, G. The effectiveness of two novel techniques in establishing the mechanical and contractile responses of biceps femoris. *Physiol. Meas.* **32**, 1315–26 (2011).
249. Liu, C. L. *et al.* Assessing the viscoelastic properties of upper trapezius muscle: Intra- and inter-tester reliability and the effect of shoulder elevation. *J. Electromyogr. Kinesiol.* **43**, 226-9 (2017).
250. Lo, W. L. A. *et al.* Between-days intra-rater reliability with a hand held myotonometer to quantify muscle tone in the acute stroke population. *Sci. Rep.* **7**, 14173 (2017).
251. Marusiak, J., Jaskólska, A., Koszewicz, M., Budrewicz, S. & Jaskólski, A. Myometry revealed medication-induced decrease in resting skeletal muscle stiffness in Parkinson's disease patients. *Clin. Biomech.* **27**, 632–5 (2012).
252. Mullix, J., Warner, M. & Stokes, M. Testing muscle tone and mechanical properties of rectus femoris and biceps femoris using a novel hand held MyotonPRO device: relative ratios and reliability. 1–8 (2012).
253. White, A., Abbott, H., Masi, A. T., Henderson, J. & Nair, K. Biomechanical properties of low back myofascial tissue in younger adult ankylosing spondylitis patients and matched healthy control subjects. *Clin Biomech.* **57**, (2018).

254. Suri, P., Fry, A. L. & Gellhorn, A. C. Do Muscle Characteristics on Lumbar Spine Magnetic Resonance Imaging or Computed Tomography Predict Future Low Back Pain, Physical Function, or Performance? A Systematic Review. *PM and R*. **7**, 1269-81 (2015).
255. Ranger, T. A. *et al.* Are the size and composition of the paraspinal muscles associated with low back pain? A systematic review. *Spine Journal*. **17**, 1729-48 (2017).
256. Cagnie, B. *et al.* Fiber Typing of the Erector Spinae and Multifidus Muscles in Healthy Controls and Back Pain Patients: A Systematic Literature Review. *J. Manipulative Physiol. Ther.* **38**, 653-63 (2015).
257. Joseph K-F, Richardson, K. Relationship between muscle fiber composition and functional capacity of back muscles in healthy subjects and patients with back pain. *J Orthop Sports Phys Ther.* **27**, 389-402. (1998).
258. Lieber, R. L., Steinman, S., Barash, I. A. & Chambers, H. Structural and functional changes in spastic skeletal muscle. *Muscle and Nerve*. **29**, 615-27. (2004).

Listado de abreviaturas

ACV: Accidente cerebro vascular.

AIJ: Artritis idopática juvenil.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

APs: Artritis psoriásica.

Anti-IL: Bloqueadores de las interleucinas.

Anti-TNF: Bloqueadores del factor de necrosis tumoral.

ANTXR2: Molécula de adhesión celular 2.

AR: Artritis reumatoide.

Are: Artritis reactiva.

ARNm: ARN-mensajero.

ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society.

ASAS HI: ASAS Health Index.

ASDAS: ASAS-endorsed disease activity score.

ASQoL: Cuestionario de calidad de vida de la espondilitis anquilosante.

AUC: Área bajo la curva.

AxSpA: Axial SpA.

BASDAI: Bath Ankylosing Disease Activity Index.

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index.

BAS-G: Bath Ankylosing Spondylitis patients Global Score.

BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index.

BP: Back pain.

CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad.

COSMIN: Consensus-based Standards for the selection of health status Measurement Instruments.

CASTRO: Cordoba Axial Spondyloarthritis Task force, Registry and Outcomes.

COXIB: Inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2.

CRP: C-reactive protein.

CV: Cardiovascular.

DE: Desviación estándar.

DLI: Dolor lumbar inflamatorio.

DLM: Dolor lumbar mecánico.

DUET: Dublin Uveitis Evaluation Tool.

EA: Espondilitis anquilosante.

EDASMI: Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

EMO: Edema medular óseo.

ERAP1: Aminopeptidasa 1 del retículo endoplasmático.

EsAPs: Espondiloartritis psoriásica.

EspA: Espondiloartritis.

EspAEII: Artritis enteropática.

EspAInd: Espondiloartritis indiferenciada.

EspAJ: Espondiloartritis juvenil.

EspAx: Espondiloartritis axial.

ERC: Enfermedad renal crónica.

ES: Músculos erectores espinales.

ESR: Erythrocyte sedimentation rate.

ESSG: Grupo Europeo para el Estudio de las Espondilartropatías.

EULAR: The European League Against Rheumatism.

EuroQol: European Quality of Life.

EVA: Escala analógica visual.

FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

FG: Filtrado glomerular.

FRR: Relación fenómeno Flexión/Relajación.

F/R: Fenómeno de Flexión/Relajación.

GI: Gastrointestinal.

GWAS: Estudio de asociación completa del genoma completo.

HAQ-AS: Health Assessment Questionnaire Ankylosing Spondylitis.

HAQEA: HAQ en Espondilitis Anquilosante en pacientes.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

HTA: Hipertensión arterial.

Hz: Frecuencia (medida en hercios).

IBPs: Inhibidores de la bomba de protones.

IL-12: Interleucina 12.

IL-17: Interleucina 17.

IL-22: Interleucina 22.

IL-23: Interleucina 23.

IL-23R: Receptor de interleucina 23.

ICC: Coeficiente de correlación intraclase.

ILAR: Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología

ILC3: Células linfoides innatas tipo 3.

IMC: Índice de masa corporal.

IMU: Inertial Measurement Unit.

LDL: Lipoproteínas de baja densidad.

MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index.

MD: Minimum detectable change.

MEI: Mander Enthesis Index.

MS: Morning stiffness.

MTX: Metotrexato.

MVF: Flexión máxima voluntaria.

m-SASSS: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score.

N: Tamaño muestral.

NrAxSpA: Non-radiographic axial spondyloarthritis.

N/m: Rigidez dinámica (medida en fuerza/deformación).

OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology.

PCR: Proteína C reactiva.

PG: Global patient health.

PP: Peripheral pain/swelling.

PsA: Psoriatic arthritis.

ReA: Reactive arthritis.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

RMS: Raíces cuadradas mínimas.

RMSE: Root mean square error.

ROC: Curvas de Característica de funcionamiento del receptor.

ROM: Rango de movimiento.

SASSS: Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score.

SEM: Standard error of the mean.

sEMG: Electromiografía de superficie.

SD: Standard deviation.

SF-12: Short Form-12 index.

SF-36: Short Form-36 index.

SI: Articulaciones sacroilíacas.

SRT: Tiempo de relajación del estrés.

STIR: Short Tau Inversion Recovery sequence.

T1-Gd-SG: Exploración T1 ponderadas con saturación grasa y contraste con gadolinio.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TBC: Tuberculosis.

TNF α : Factor de necrosis tumoral.

TNFR1: Receptor del factor de necrosis tumoral 1.

TNFSF15: Superfamilia del factor de necrosis tumoral 15.

TRADD: Tumor Necrosis Factor Receptor Type 1 Associated Death Domain Protein.

UAA: Uveítis anterior aguda.

UCOASMI: University of Cordoba Ankilosing Spondylitis Metrology Index.

VAS: Global visual analogue scale.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

VPP: Valor predictivo positivo.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

1/FRR: Inversa de la relación del fenómeno Flexión/Relajación.

Anexos

ANEXO 1: Cuestionario BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease 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

ANEXO 2: Cuestionario BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index)

Versión Española del BASFI ¹

A continuación se le indican una serie de actividades. Por favor, marque el número que mejor describa su situación **EN LA ÚLTIMA SEMANA**.

- 1) Ponerse los calcetines o medias sin la ayuda.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

- 2) Recoger un bolígrafo del suelo sin ayuda, inclinándose hacia adelante (doblando la cintura).

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

- 3) Coger de una estantería un objeto situado por encima de su cabeza, sin ayuda.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

- 4) Levantarse de una silla sin apoyar las manos ni utilizar ninguna otra ayuda.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

- 5) Estar acostado sobre la espalda y levantarse del suelo sin ayuda.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

- 6) Estar a pie firme sin apoyarse en nada durante 10 minutos y no tener molestias.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

- 7) Subir 12 ó 15 escalones sin agarrarse al pasamanos ni usar bastón o muletas (poniendo un pie en cada escalón).

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

- 8) Mirarse un hombro girando sólo el cuello (sin girar el cuerpo).

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

- 9) Realizar actividades que supongan un esfuerzo físico como ejercicios de rehabilitación, trabajos de jardinería o deportes.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

- 10) Realizar actividades que requieran dedicación plena durante todo el día (en casa o en el trabajo).

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

¹ R. Ariza-Ariza, B. Hernández-Cruz y F. Navarro-Sarabia. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2003;49:483-7

*Diseño: E. Battle – HGU-Alicante

ANEXO 3: Cuestionario AsQoL

ASQoL, cuestionario específico de calidad de vida en espondilitis anquilosante

Las siguientes frases han sido pronunciadas por pacientes con espondilitis anquilosante. Por favor, léalas detenidamente y responda sí o no, según la frase se corresponda o no a su situación EN ESTE MOMENTO.

- | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| 1. Mi estado de salud me impide ir a algunos sitios | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 2. A veces tengo ganas de llorar | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 3. Tengo dificultad para vestirme | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 4. Tengo que hacer un esfuerzo para realizar tareas en casa | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 5. Me es imposible dormir | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 6. No puedo realizar actividades con la familia o amigos | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 7. Siempre me siento cansado/a | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 8. Tengo que dejar lo que estoy haciendo para descansar | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 9. Tengo dolor insoportable | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 10. Me lleva mucho tiempo arrancar por la mañana | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 11. Soy incapaz de realizar tareas en casa | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 12. Me canso fácilmente | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 13. Con frecuencia me siento frustrado/a | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 14. El dolor siempre está ahí | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 15. Me siento un/a perdedor/a | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 16. Me cuesta trabajo lavarme el pelo | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 17. Mi enfermedad me baja la moral | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 18. Me preocupa desmoralizar a la gente de mi alrededor | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |

ANEXO 4: Índice HI (Healthy Index) del grupo ASAS



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

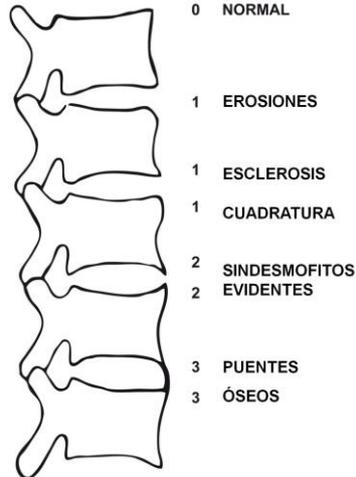
9. Me resulta difícil establecer comunicación con la gente.
- Estoy de acuerdo
- No estoy de acuerdo
10. Soy incapaz de caminar fuera de casa por un terreno llano. □
- Estoy de acuerdo
- No estoy de acuerdo
11. Me resulta difícil concentrarme.
- Estoy de acuerdo
- No estoy de acuerdo
12. Estoy limitado 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.

ANEXO 5: m-SASSS

Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS)

- Proyección lateral de columna cervical y lumbar
- Puntuación de los bordes anteriores de las vértebras para:
 - Cuadratura
 - Erosiones
 - Esclerosis
 - Sindesmofitos
- Rango de puntuación 0-72

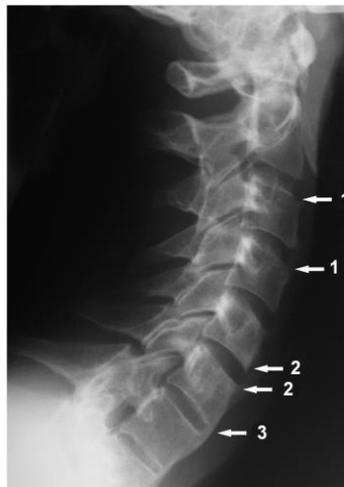


mSASSS recomendado por ASAS

Creemers MCW et al. Ann Rheum Dis 2005;64:127-9 (con autorización)



Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS)



Creemers MCW et al. Ann Rheum Dis 2005;64:127-9 (con autorización)



ANEXO 6: BASMI₁₀

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Flexión lateral	>20	18-20	15.9-17.9	13.8-15.8	11.7-13.7	9.6-11.6	7.5-9.5	5.4-7.4	3.3-5.3	1.2-3.2	<1.2
DTP	<10	10-12.9	13-15.9	16-18.9	19-21.9	22-24.9	25-27.9	28-30.9	31-33.9	34-36.9	≥37
Schober Modific.	>7.0	6.4-7.0	5.7-6.3	5.0-5.6	4.3-4.9	3.6-4.2	2.9-3.5	2.2-2.8	1.5-2.1	0.8-1.4	≤0.7
DIM	≥120	110-119.9	100-109.9	90-99.9	80-89.9	70-79.9	60-69.9	50-59.9	40-49.9	30-39.9	<30
Rotación cervical	>85	76.6-85	68.1-76.5	59.6-68	51.1-59.5	42.6-51	34.1-42.5	25.6-34	17.1-25.5	8.6-17	≤8.5

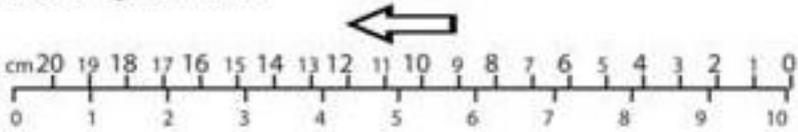
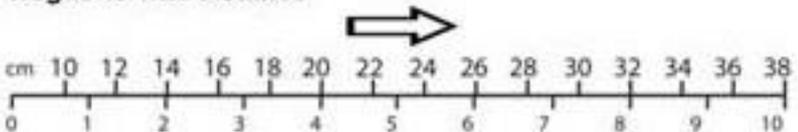
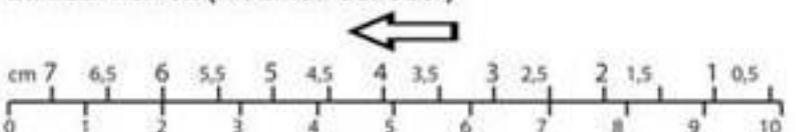
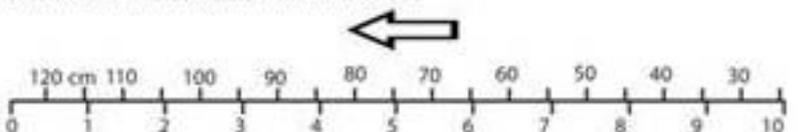
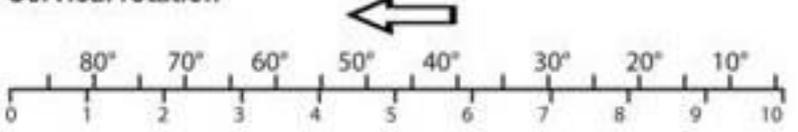
DTP= distancia trago-pared

DIM = distancia intermaleolar máxima

La puntuación del BASMI es la suma de las puntuaciones de los 5 componentes

ASAS recomienda la definición de 10 fases o lineal

ANEXO 7: BASMI lineal

<p>1 Lateral spinal flexion</p>  <p>cm 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>	Mean of right/left <input type="text"/>
<p>2 Tragus-to-wall distance</p>  <p>cm 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>	Mean of right/left <input type="text"/>
<p>3 Lumbar flexion (modified Schober)</p>  <p>cm 7 6,5 6 5,5 5 4,5 4 3,5 3 2,5 2 1,5 1 0,5</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>	<input type="text"/>
<p>4 Maximal intermalleolar distance</p>  <p>120 cm 110 100 90 80 70 60 50 40 30</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>	<input type="text"/>
<p>5 Cervical rotation</p>  <p>80° 70° 60° 50° 40° 30° 20° 10°</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>	Mean of right/left <input type="text"/>
<p>BASMI: (Average of 5 scores)</p> <input type="text"/>	

Publicaciones derivadas del desarrollo de la tesis doctoral

De los trabajos conducentes a esta tesis doctoral se han derivado dos artículos y varias comunicaciones a congresos nacionales e internacionales

A. Revistas Indexadas en el Journal Citation Report

1. Título del artículo: “How to calculate ASDAS-CRP without individual questions of BASDAI: The BASDAI based ASDAS formula”

Autores I. Concepción Aranda-Valera, Juan L. Garrido-Castro, Lourdes Ladehesa, Janitzia Vazquez-Mellado, Pedro Zarco, Xavier Juanola, Cristina Gonzalez-Navas, Pilar Font-Ugalde, M. Carmen Castro-Villegas.

Revista Rheumatology (2019). DOI: 10.1093/rheumatology/kez480. [Epub ahead of print]

Índice de impacto según JCR: 5.149

Lugar que ocupa/Nº de revista del área temática: 4/31 Q1

2. Título del artículo: “Measuring Spinal Mobility Using an Inertial Measurement Unit System: A Validation Study in Axial Spondyloarthritis ”

Autores I. Concepción Aranda-Valera, Antonio Cuesta-Vargas, Juan L. Garrido-Castro, Philip V. Gardiner , Clementina López-Medina, Pedro M. Machado, Joan Condell, James Connolly, Jonathan M. Williams, Karla Muñoz-Esquivel, Tom O’Dwyer, M. Carmen Castro-Villegas, Cristina González-Navas, Eduardo Collantes-Estévez and on behalf of iMaxSpA Study Group.

Revista Diagnostics (2020). DOI: 10.3390/diagnostics10060426 [Epub ahead of print]

Índice de impacto según JCR: 3.110

Lugar que ocupa/Nº de revista del área temática: 39/165 Q1

B. Otras revistas

1.Título del artículo: “Utilización de sensores inerciales para la evaluación de la movilidad espinal en pacientes con espondiloartritis axial”

Autores I.C. Aranda Valera, F.J. Mata Perdigón, I. Martínez Sánchez, C. González Navas, E. Collantes Estévez, J.L. Garrido Castro.

Revista Rehabilitación (2018); 52: 100-106. DOI: 10.1016/j.rh.2018.01.001

C. Comunicaciones en congresos internacionales

1.Título “Lumbopelvic rhythm in patients with axial spondyloarthritis compared with low back pain and healthy subjects”

Autores Juan Luis Garrido Castro; I. Concepción Aranda Valera; Sandra Alcaraz Clariana; Lourdes Garcia Luque; Daiana Rodriguez De Souza; Cristina González Navas; Philip Gardiner; Eduardo Collantes Estévez.

Presentado en el Congreso Internacional en el Annual European Congress of

Rheumatology EULAR 2019 celebrado en Madrid del 12/06/2019 al 22/06/2019

2.Título “Relationship between mobility, structural damage and disease activity in axial spondyloarthritis”

Autores Juan Luis Garrido Castro; I. Concepción Aranda Valera; Cristina González Navas; Pedro Machado; Phillip Gardiner; Joan Condell; Eduardo Collantes Estévez.

Presentado en el Congreso Internacional en el Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2019 celebrado en Madrid del 12/06/2019 al 22/06/2019

3.Título “Inertial motion sensors using the Vimove© system is a valid method to assess spinal mobility in patients with AxSpA”

Autores I. Concepción Aranda Valera; Juan Luis Garrido Castro; Iago Martínez Sánchez; Cristina González Navas; Philip Gardiner; Pedro. M Machado; Eduardo Collantes Estévez.

Presentado en el Congreso Internacional en el Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018 celebrado en Amsterdam el 15/06/2018

4.Título “Lumbar flexion/relaxation phenomenon in patients with axial spondyloarthritis”

Autores I. Concepción Aranda Valera; Juan Luis Garrido Castro; Alfonso Martínez

Galisteo; Cristina González Navas; Pilar Font Ugalde; Eduardo Collantes Estévez.

Presentado en el Congreso Internacional en el Annual European Congress of Rheumatology celebrado en Madrid del 14/06/2017 al 17/06/2017

D. Comunicaciones en congresos nacionales

1. Título “Relación entre la movilidad espinal, el daño estructural y la actividad de la enfermedad en los pacientes con espondiloartritis axial”

Autores Juan Luis Garrido Castro; I. Concepción Aranda Valera; Cristina González Navas; Pedro Machado; Phillip Gardiner; Joan Condell; Eduardo Collantes Estévez.

Presentado en el Congreso Nacional en el XLV Congreso de la Sociedad Española de Reumatología celebrado en Valencia del 21/05/2019 al 24/05/2019

2. Título “Ritmo lumbopélvico en pacientes con espondiloartritis axial en comparación con dolor lumbar y sujetos sanos”

Autores Juan Luis Garrido Castro; I. Concepción Aranda Valera; Sandra Alcaraz Clariana; Lourdes Garcia Luque; Daiana Rodriguez De Souza; Cristina Gonzalez Navas; Francisco Albuquerque Sendin; Phillip Gardiner; Eduardo Collantes Estévez.

Presentado en el Congreso Nacional en el XLV Congreso de la Sociedad Española de Reumatología celebrado en Valencia del 21/05/2019 al 24/05/2019

3.Título “El tono muscular paravertebral lumbar en pacientes con espondiloartritis axial está alterado en comparación con sujetos sanos”

Autores I. Concepción Aranda Valera; S Alcaraz Clariana; L García Luque; Juan Luis Garrido Castro; Iago Martínez Sánchez; Cristina Gonzalez Navas; Philip Gardiner; Pedro. M Machado; Eduardo Collantes Estévez.

Presentado en el Congreso Nacional en el XLIV Congreso de la Sociedad Española de Reumatología celebrado en La Coruña del 22/05/2018 al 25/05/2018

4.Título “Evaluación de la postura espinal en pacientes con espondiloartritis axial utilizando sensores inerciales”

Autores Juan Luis Garrido Castro; I. Concepción Aranda Valera; S Alcaraz Clariana; L García Luque; Iago Martínez Sánchez; Cristina González Navas; Philip Gardiner; Pedro. M Machado; Eduardo Collantes Estévez.

Presentado en el Congreso Nacional en el XLIV Congreso de la Sociedad Española de Reumatología celebrado en La Coruña del 22/05/2018 al 25/05/2018.

5.Título “Metrología avanzada en pacientes con espondilartrosis axial: ¿mediciones lumbares o lumbar + torácicas para la evaluación de la movilidad espinal?”

Autores I. Concepción Aranda Valera; L García Luque; S Alcaraz Clariana; Juan Luis Garrido Castro; Iago Martínez Sánchez; Cristina González Navas; Philip Gardiner;

Pedro. M Machado; Eduardo Collantes Estévez.

Presentado en el Congreso Nacional en el XLIV Congreso de la Sociedad Española de Reumatología celebrado en La Coruña del 22/05/2018 al 25/05/2018

6.Título “Validez de los sensores inerciales de movilidad utilizando el sistema Vimove© para la evaluación de la movilidad espinal en pacientes con espondiloartritis axial”

Autores I. Concepción Aranda Valera; Juan Luis Garrido Castro; Iago Martínez Sánchez; Cristina González Navas; Philip Gardiner; Pedro. M Machado; Eduardo Collantes Estévez.

Presentado en el Congreso Nacional en el XLIV Congreso de la Sociedad Española de Reumatología celebrado en La Coruña del 22/05/2018 al 25/05/2018

7.Título “Fenomeno de relajación/extensión en pacientes con espondiloartritis”

Autores I. Concepción Aranda Valera; Juan Luis Garrido Castro; Alfonso Martínez Galisteo; Cristina González Navas; Pilar Font Ugalde; Eduardo Collantes Estévez.

Presentado en el Congreso Nacional en el XLIII Congreso de la Sociedad Española de Reumatología celebrado en Bilbao del 23/05/2017 al 26/05/2017

RHEUMATOLOGY

Concise report

doi:10.1093/rheumatology/kez480

How to calculate the ASDAS based on C-reactive protein without individual questions from the BASDAI: the BASDAI- based ASDAS formula

I. Concepcion Aranda-Valera¹, Juan L. Garrido-Castro^{1,2}, Lourdes Ladehesa-Pineda¹, Janitzia Vazquez-Mellado³, Pedro Zarco⁴, Xavier Juanola⁵, Cristina Gonzalez-Navas¹, Pilar Font-Ugalde¹ and M. Carmen Castro-Villegas¹

Abstract

Objectives. To develop a new equation to calculate the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score based on CRP (ASDAS-CRP) using only the BASDAI total score and CRP.

Methods. Axial SpA (axSpA) patients from the Cordoba Spondyloarthritis Registry cohort were recruited as a derivation cohort, while a retrospective sample from the Spanish Rheumatology Society National Registry of Spondyloarthropathies and Ibero American Spondyloarthritis Registry registers was used as a validation cohort. We built a new equation based only on the BASDAI and CRP, defining a new formula: the BASDAI-based ASDAS (BASDAS). Linear regression analysis was used to determine the coefficients of the equation in the derivation cohort and it was subsequently validated in the validation cohort.

Results. A total of 52 axSpA patients in the derivation cohort and 3359 patients in the validation cohort were included. In the derivation cohort, the mean BASDAS [2.24 (s.d. 0.90)] was very similar to the ASDAS-CRP [2.23 (s.d. 0.95)], with a very strong correlation ($r=0.96$, $P<0.001$). In the validation cohort, the mean BASDAS was 3.31 (s.d. 1.37) and the ASDAS-CRP was 3.19 (s.d. 1.27), which also had a very strong correlation ($r=0.95$, $P<0.001$). Intraclass correlation coefficients were excellent in both cohorts (0.963 and 0.947, respectively).

Conclusion. The BASDAS performs similarly to the ASDAS-CRP and can be calculated with only the BASDAI total score and CRP, allowing evaluation of disease activity in retrospective studies where the individual items of the BASDAI are not available.

Key words: spondyloarthritis, disease activity

Rheumatology key messages

- The ASDAS is used to evaluate disease activity in axial spondyloarthritis.
- The BASDAS is similar to the ASDAS-CRP but uses only the BASDAI and CRP.
- The BASDAS can be used in cases of missing individual items from the BASDAI.

Introduction

In 2009, a new disease activity index called the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) was defined for AS by the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) [1]. This index is progressively replacing the BASDAI [2] for the assessment of disease activity in axial SpA (axSpA) patients [3, 4]. Two versions of the ASDAS were defined: the ASDAS-CRP (based on CRP) and the ASDAS-ESR (based on ESR), with the first being the preferred method. This index is commonly used to assess axSpA patients in daily clinical

¹Department of Rheumatology, Reina Sofia University Hospital, Cordoba, Spain, ²Computing and Numerical Analysis Department, University of Cordoba, Cordoba, Spain, ³Rheumatology Department, Hospital General de México, Ciudad de México, México, ⁴Rheumatology Department, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain and ⁵Rheumatology Department, Hospital Universitario de Bellvitge, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain
Submitted 31 March 2019; accepted 29 August 2019

Correspondence to: Juan Luis Garrido-Castro, Computing and Numerical Analysis Department, University Campus, Rabanales, Einstein Building – 3rd floor, 14071 Cordoba, Spain.
E-mail: ccDjua@uco.es

I. Concepcion Aranda-Valera *et al.*

practice and clinical research [5–8] and it allows the classification of axSpA patients according to disease activity level and clinical improvement by the use of certain cut-off values [9].

The ASDAS-CRP is a composite index, calculated by using CRP together with questions 2 [back pain (BP)], 6 [morning stiffness (MS)] and 3 [peripheral pain/swelling (PP)] of the BASDAI and a global visual analogue scale (VAS) according to patient health [patient global (PG)]. Therefore the formula for the ASDAS-CRP is equation 1 in Fig. 1.

However, there are situations where the calculation of the ASDAS is not possible. Examples are projects prior to 2009, where the BASDAI total scores were collected instead of the individual items. For these studies, it would be useful to assess disease activity using a formula that performs similarly to the ASDAS formula.

For the global VAS, another issue arises. In ASDAS calculators, only a question about the global VAS is required, without specifying the interval time. Another way to use a global VAS for health status is to use the BAS-G [10]. The BAS-G is calculated as the mean value of two questions at different times (last week and the last 6 months) and one could consider use of the BAS-G as a patient global score. On the other hand, the patient global score would be highly correlated with the BASDAI, and perhaps some older studies have only the BAS-G. For these reasons, to simplify the final equation, we propose to use only the BASDAI (as the patient's opinion of about disease activity) and CRP (as a quantitative and objective measure of disease activity).

Based on the above, we aimed to develop a new formula to estimate the ASDAS-CRP value by using only the BASDAI total score and CRP, without knowing the responses to the individual questions of the BASDAI or the patient global question.

Methods

Participants

The derivation cohort included patients from the Cordoba Spondyloarthritis Registry (COSPAR) cohort classified as having axSpA according to ASAS criteria [11], who were recruited randomly from January to December 2018. The retrospective sample data included 4239 patients from the Spanish Rheumatology Society National Registry of Spondyloarthropathies (REGISPONSER) and Ibero American Spondyloarthritis Registry (RESPONDIA) registers [12, 13]. Of these, only 3359 patients had complete information to calculate the ASDAS-CRP, and these were used as a validation cohort.

The estimation of the sample size to obtain a correlation >0.6 with $\alpha=5\%$ and a power of 80% in a bilateral contrast between the results obtained using the new formula and the original formula is ~ 25 participants; a smaller number than the one used in our study. The study protocol was reviewed and approved by the institutional review board of the Reina Sofia University Hospital, which waived the requirement for informed consent.

Measurement

The BASDAI (and its questions), a patient global VAS (during the last week) and CRP were collected from the participants. Disease activity was calculated in each patient using the formula for ASDAS-CRP (see equation 1 in Fig. 1).

Construction and validation of the new formula

Starting from the original equation (equation 1), with the aim of using only the BASDAI total score, we changed the value of each of the variables by a constant α_n , multiplied by the value of the BASDAI (equation 2 in Fig. 1). A simple linear regression analysis through the origin (to avoid the independent term), with an acceptable adjusted R^2 value (>0.5), was performed to calculate the value of these constants. Furthermore, by grouping after the value of the BASDAI in the first term of the equation we had a single constant that was multiplied by the value of the BASDAI. Finally, the value of the ASDAS was obtained by summing the terms that included CRP (equation 3 in Fig. 1). It must be taken into account that, according to Machado *et al.* [14], the value of CRP must be >2 mg/l; if not, 2 mg/l will be assumed for the ASDAS.

Furthermore, the scores of the four clinical variables included in the original formula, and the BASDAI, can vary between 0 and 10. In general, we might think that these values are balanced: a patient with a BASDAI of 7 would have similar values for Back Pain (BP), Morning Stiffness (MS), Patient Global (PG) and Peripheral Pain (PP), with values close to 7. If we assume that these values are the same, the value of each α coefficient (which correlates the value of the BASDAI with the questions) would be 1 ($\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha_3 = \alpha_4 = 1$). In this way, the formula for the ASDAS would be as in equation 4 in Fig. 1.

However, the above conditions may not be true and some of the values of these variables may be higher and others lower than the BASDAI. With a suitable sample size, and through linear regression analysis, we estimated the value of k (equation 5 in Fig. 1) in the derivation cohort. A final equation to calculate the BASDAI-based ASDAS (BASDAS) score was obtained. Confirmation of this equation was performed in the validation cohort and performance was reported.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as the mean and s.d. Linear regression analysis was used to evaluate the association and determine coefficients of the new formula. The performance of the new formula was described by the adjusted R^2 value and plotted in scatter and Bland-Altman plots. To assess the relationships between the ASDAS-CRP and the BASDAS, we calculated the intraclass correlation coefficient (ICC). All analyses were conducted in RStudio version 1.1.463 (<http://www.rstudio.com/>).

Results

Participants' characteristics

A total of 52 axSpA patients were recruited in the derivation cohort [age 42.6 years (s.d. 12.0), disease duration

Fig. 1 Equations for the development of the new index

$$\begin{aligned} \text{ASDAS} &= 0.12 \text{BP} + 0.06 \text{MS} + 0.11 \text{PG} + 0.07 \text{PP} + 0.58 \text{Ln}(\text{CRP} + 1) \text{ [Eq1]} \\ \text{ASDAS} &= 0.12 \alpha_1 \text{B} + 0.06 \alpha_2 \text{B} + 0.11 \alpha_3 \text{B} + 0.07 \alpha_4 \text{B} + 0.58 * \text{Ln}(\text{CRP} + 1) \text{ [Eq2]} \\ \text{ASDAS} &= (0.12 \alpha_1 + 0.06 \alpha_2 + 0.11 \alpha_3 + 0.07 \alpha_4) \text{B} + 0.58 * \text{Ln}(\text{CRP} + 1) \text{ [Eq3]} \\ \text{If } \alpha_1 &= \alpha_2 = \alpha_3 = \alpha_4 = 1; \text{ ASDAS} = 0.36 \text{B} + 0.58 * \text{Ln}(\text{CRP} + 1) \text{ [Eq4]} \\ \text{ASDAS} &= k \text{B} + 0.58 * \text{Ln}(\text{CRP} + 1) \text{ [Eq5]} \\ k &= 0.12 * 0.800 + 0.06 * 0.876 + 0.11 * 0.901 + 0.07 * 1.330 = 0.295 \text{ [Eq6]} \\ \text{ASDAS} - 0.58 * \text{Ln}(\text{CRP} + 1) &= k \text{B} \text{ [Eq7]} \\ \text{ASDAS_LOG} &= k \text{B} \text{ [Eq8]} \\ \text{BASDAS} &= 0.393 * \text{BASDAI} + 0.58 * \text{Ln}(\text{CRP} + 1) \text{ [Eq9]} \end{aligned}$$

B = BASDAI
 BP = Back pain → BASDAI question 2
 MS = Morning stiffness → BASDAI question 6
 PG = Patient global → VAS global
 PP = Peripheral pain / swelling → BASDAI question 3
 CRP = C reactive protein (>=2)

16.5 years (s.d. 13.5), 38% women] and 3359 axSpA patients were included as the validation cohort [age 47.04 years (s.d. 14.51), disease duration 16.66 years (s.d. 12.56), 32% women] from the REGISPONER and RESPONDIA registers. The demographic characteristics of these participants are included in the Supplementary Table S1, available at *Rheumatology* online.

In the derivation cohort, the mean values of the individual BASDAI questions, including BP [4.32 (s.d. 2.86)], MS [3.67 (s.d. 2.97)] and PG [3.69 (s.d. 2.65)] were higher than the BASDAI [3.32 (s.d. 2.10)], while PP [2.35 (s.d. 2.56)] was lower; these differences were not significant (Supplementary Fig. S1, available at *Rheumatology* online). There was a high level of correlation between the BASDAI and the values of all these questions ($r > 0.71$, $P < 0.001$). In a univariate linear regression analysis through the origin between the different individual questions and BASDAI, the values of α were 0.800, 0.875, 0.879 and 0.714 for BP, MS, PG and PP, respectively. All of these had acceptable values of R^2 (between 0.72 and 0.93; $P < 0.001$) (Supplementary Table S2, available at *Rheumatology* online).

Construction and validation of the new formula

The value of k , taking into account α coefficients, according to equation 5 was equation 6 (see Fig. 1).

A better model was obtained considering the global coefficient k rather than each individual α . Since the CRP (log transformed) term would remain unchanged, we restructured our equation (equations 7 and 8 in Fig. 1) to prepare it for linear regression analysis.

Using equation 8, we performed a linear regression analysis to obtain ASDAS_LOG (ASDAS minus the term

including CRP of the original equation) using the BASDAI. This analysis provided a value of -0.03 for the intercept and 0.399 for the coefficient k with an adjusted R^2 of 0.91 . The intercept constant of the model was very low, so we repeated the analysis using linear regression through the origin. In this case, the value of the coefficient k was 0.393 , with an adjusted R^2 of 0.97 and a slope near 1 ($\beta = 1.022$). Therefore the final formula, according to the calculated coefficient, was equation 9 (see Fig. 1).

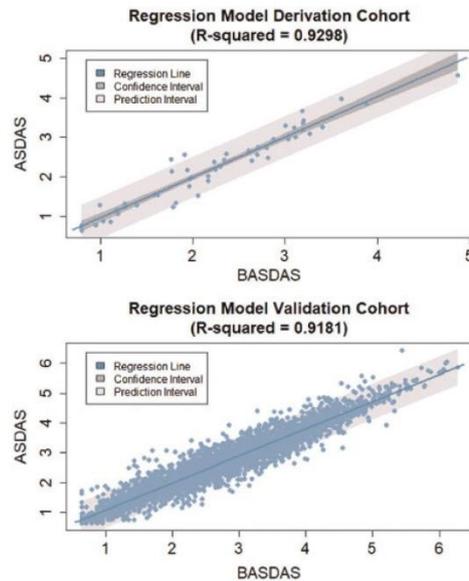
We named the result of this new formula the BASDAS since it is not exactly the same value as the ASDAS.

The mean value of the BASDAS in our derivation cohort [2.24 (s.d. 0.90)] was very similar to the value of the ASDAS-CRP [2.23 (s.d. 0.95)], and their correlation was very strong ($r = 0.96$, $P < 0.001$). In the validation cohort the mean values were BASDAS 2.69 (s.d. 1.13) and ASDAS-CRP 2.62 (s.d. 1.07) with a very strong correlation ($r = 0.96$, $P < 0.001$). The correlation of the BASDAS with the BASDAI total score, as expected, was high in both cohorts ($r = 0.87$, $P < 0.001$ and $r = 0.91$, $P < 0.001$).

We graphically compared the calculated values for the BASDAS with the values of the ASDAS-CRP (Fig. 2, Supplementary Figs. S2 and S3, available at *Rheumatology* online) and measured agreements between both formulas by ICCs, SEM and minimal detectable change. The offset between differences in the values for both formulas was near zero in both cohorts (-0.008 and -0.071) and the Bland-Altman limit of agreement was low (0.4891 to -0.5050 and 0.565 to -0.707). The ICC between both measures was excellent (0.963 and 0.955), while the SEM (0.049 and 0.069) and minimal detectable change (0.13 and 0.19) were low in both cohorts.

I. Concepcion Aranda-Valera *et al.*

FIG. 2 Scatter plots of disease activity measured by ASDAS and BASDAS in derivation and validation cohorts



In addition, the ASDAS is used to evaluate the improvement in disease activity defined by certain cut-off values [9]. Thus the ASDAS ranges are defined for activity states as follows: inactive (<1.3), low activity (1.3–2.1), high activity (2.1–3.5) and very high activity (>3.5). We detected no important differences in classifying these patients using the BASDAS formula instead of the ASDAS-CRP formula (Supplementary Table S3, available at *Rheumatology* online).

In the validation cohort, agreements were good for several scenarios: grouping according to ASDAS disease activity intervals [ICC > 0.80, SEM < 0.14, root mean square error (RMSE) < 0.31]; depending on the s.d. of the patients' answers used in the ASDAS (ICC > 0.92, SEM < 0.12, RMSE < 0.45) and depending on high or low levels of CRP (ICC > 0.96, SEM < 0.07, RMSE < 0.35) (Supplementary Table S4, available at *Rheumatology* online).

Discussion

The ASDAS formula was defined as the best composite index to assess disease activity in patients with axSpA [4]. However, its calculation might not be applicable in certain cases.

Some authors defined the simplified version of the ASDAS (SASDAS) index [15] as an easier way to calculate disease activity; however, the relationship between SASDAS and ASDAS scores was not completely interchangeable ($r=0.805$). Solmaz *et al.* [16] also described

a questionable level of agreement between the ASDAS-CRP and the SASDAS because of a weighted κ of 0.579.

In some research projects, especially in those prior to the definition of the ASDAS in 2009, the BASDAI total score and CRP were collected without taking into account the need to register the values of the individual questions that composed the index. In addition, the BAS-G differed from the patient global VAS used by the ASDAS formula. Currently, when we use old data, it seems impossible to calculate disease activity according to the current standard, the ASDAS formula. Consequently, publishing the results of old research or performing prospective studies without accurately assessing disease activity represents a major inconvenience. Other studies have tried to find a relationship between old and new indexes, e.g. the DAS and 28-item DAS [17].

To solve this problem, we have defined a new formula to calculate the ASDAS by inputting only the BASDAI and CRP. The values of disease activity obtained by this new formula yield very similar results to those of the original ASDAS formula (slightly different from the original index). We call this formula the BASDAS. This formula allows us to reuse our old data and provides a simple method of assessing disease activity. However, the original ASDAS formula must be applied whenever possible due to its established and validated use in clinical practice, in contrast with the BASDAS.

Further validation studies must be performed, for example, to analyse responsiveness in patients treated with biologic medications. Another positive impact of this formula is that it allows older and newer cohorts to be combined and for disease activity to be measured consistently over time.

In conclusion, the new BASDAS formula is similar to the ASDAS and has the same properties as the original index. It can be calculated with only the BASDAI, allowing this formula to be applied in retrospective studies that cannot input the original ASDAS.

Acknowledgements

We would like to thank all patients who participated in the registries used in this study.

Funding: No specific funding was received from any funding bodies in the public, commercial or not-for-profit sectors to carry out the work described in this article.

Disclosure statement: The authors have declared no conflicts of interest.

Supplementary data

Supplementary data are available at *Rheumatology* online.

References

- 1 Lukas C, Landewé R, Sieper J *et al.* Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;68:18–24.

- 2 Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG *et al.* A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
- 3 Machado P, Landewé R. Spondyloarthritis: is it time to replace BASDAI with ASDAS? *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:388-90.
- 4 Machado P, van der Heijde D. How to measure disease activity in axial spondyloarthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:339-45.
- 5 Landewé RBM, Dougados M, Atagunduz P *et al.* An Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS)-endorsed definition of clinically important worsening in axial spondyloarthritis based on ASDAS. *Ann Rheum Dis* 2018;77:124-7.
- 6 Arends S, Brouwer E, van der Veer E *et al.* Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor- α blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R94.
- 7 Xu M, Lin Z, Deng X *et al.* The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is a highly discriminatory measure of disease activity and efficacy following tumour necrosis factor- α inhibitor therapies in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathies in China. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1466-72.
- 8 de Miguel E, Tomero E, Mulero J *et al.* Validity of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in patients with early spondyloarthritis from the Esperanza programme. *Ann Rheum Dis* 2013;73:1350-5.
- 9 Machado P, Landewé R, Lie E *et al.* Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70:47-53.
- 10 Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol* 1996;35:66-71.
- 11 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;68:777-83.
- 12 Collantes E, Zarco P, Muñoz E *et al.* Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) - extended report. *Rheumatology* 2007;46:1309-15.
- 13 Schiotis R, Font P, Escudero A *et al.* Usefulness of a centralized system of data collection for the development of an international multicentre registry of spondyloarthritis. *Rheumatology* 2011;50:132-6.
- 14 Machado P, Navarro-Compán V, Landewé R *et al.* Brief report: calculating the ankylosing spondylitis disease activity score if the conventional C-reactive protein level is below the limit of detection or if high-sensitivity C-reactive protein is used: an analysis in the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:408-13.
- 15 Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M *et al.* Construct validity and responsiveness of the simplified version of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (SASDAS) for the evaluation of disease activity in axial spondyloarthritis. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:1-12.
- 16 Solmaz D, Yildirim T, Avci O, Tomas N, Akar S. Performance characteristics of the simplified version of ankylosing spondylitis disease activity score (SASDAS). *Clin Rheumatol* 2016;35:1753-8.
- 17 Carpenter L, Norton S, Nikiphorou E *et al.* Validation of methods for converting the original Disease Activity Score (DAS) to the DAS28. *Rheumatol Int* 2018;38:2297-305.



Article

Measuring Spinal Mobility Using an Inertial Measurement Unit System: A Validation Study in Axial Spondyloarthritis

I. Concepción Aranda-Valera ^{1,2,3,†}, Antonio Cuesta-Vargas ^{4,†}, Juan L. Garrido-Castro ^{3,5,*}, Philip V. Gardiner ⁶, Clementina López-Medina ^{2,3}, Pedro M. Machado ⁷, Joan Condell ⁸, James Connolly ⁹, Jonathan M. Williams ¹⁰, Karla Muñoz-Esquivel ⁸, Tom O'Dwyer ¹¹, M. Carmen Castro-Villegas ^{1,2,3}, Cristina González-Navas ^{1,2,3}, Eduardo Collantes-Estévez ^{1,2,3} and on behalf of iMaxSpA Study Group [‡]

¹ Faculty of Medicine, University of Córdoba, 14005 Córdoba, Spain; conchita.87.8@gmail.com (I.C.A.-V.); mcasvi@yahoo.es (M.C.C.-V.); crsgonzaleznavas@yahoo.es (C.G.-N.); ecollantes@yahoo.es (E.C.-E.)

² Rheumatology Department, University Hospital Reina Sofía, 14005 Córdoba, Spain; clementinalopezmedina@gmail.com

³ Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba, 14005 Córdoba, Spain

⁴ Physiotherapy Department IBIMA, University of Malaga, 29010 Malaga, Spain; acuesta@uma.es

⁵ Computing and Numerical Analysis Department, University of Cordoba, 14014 Córdoba, Spain

⁶ Western Health and Social Care Trust, Londonderry BT47 6SB, UK; philip.gardiner@westemtrust.hscni.net

⁷ Department of Rheumatology, University College London Hospital NHS Foundation Trust, London NW1 2PG, UK; p.machado@ucl.ac.uk

⁸ Intelligent Systems Research Centre, University of Ulster, Derry BT48 7JL, UK; j.condell@ulster.ac.uk (J.C.); kc.munoz-esquivel@ulster.ac.uk (K.M.-E.)

⁹ Letterkenny Institute of Technology, F92 FC93 Letterkenny, Ireland; james.connolly@lyit.ie

¹⁰ Department of Rehabilitation and Sports Sciences, Faculty of Health and Social Sciences, Bournemouth University, Bournemouth BH12 5BB, UK; jwilliams@bournemouth.ac.uk

¹¹ Independent Researcher, D08 W9RT Dublin, Ireland; odwyertk@tcd.ie

* Correspondence: cc0juanl@uco.es

† These authors contributed equally to this work.

‡ Members are listed at the Acknowledgments.

Received: 22 May 2020; Accepted: 22 June 2020; Published: 24 June 2020



Abstract: Portable inertial measurement units (IMUs) are beginning to be used in human motion analysis. These devices can be useful for the evaluation of spinal mobility in individuals with axial spondyloarthritis (axSpA). The objectives of this study were to assess (a) concurrent criterion validity in individuals with axSpA by comparing spinal mobility measured by an IMU sensor-based system vs. optical motion capture as the reference standard; (b) discriminant validity comparing mobility with healthy volunteers; (c) construct validity by comparing mobility results with relevant outcome measures. A total of 70 participants with axSpA and 20 healthy controls were included. Individuals with axSpA completed function and activity questionnaires, and their mobility was measured using conventional metrology for axSpA, an optical motion capture system, and an IMU sensor-based system. The UCOASMI, a metrology index based on measures obtained by motion capture, and the IUCOASMI, the same index using IMU measures, were also calculated. Descriptive and inferential analyses were conducted to show the relationships between outcome measures. There was excellent agreement ($ICC > 0.90$) between both systems and a significant correlation between the IUCOASMI and conventional metrology ($r = 0.91$), activity ($r = 0.40$), function ($r = 0.62$), quality of life ($r = 0.55$) and structural change ($r = 0.76$). This study demonstrates the validity of an IMU system to evaluate spinal mobility in axSpA. These systems are more feasible than optical motion capture systems, and they could be useful in clinical practice.

Keywords: axial spondyloarthritis; spinal mobility; inertial measurement unit

1. Introduction

Axial spondyloarthritis (axSpA) is a chronic rheumatic disease that is characterized by inflammatory and structural changes in the axial skeleton [1]. The clinical presentation is characterized by inflammatory back pain, morning stiffness, and fatigue, which lead to loss of spinal mobility and physical function impairment [2–4]. Spinal mobility impairment has been described as one of the most important outcomes in axSpA and has been included in the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) core set of domains for symptom-modifying antirheumatic drugs, disease controlling antirheumatic therapy, physical therapy and clinical record keeping [5]. The association between spinal mobility impairment and radiographic changes in the spine has been widely demonstrated at the group level, while this association is not as evident at the individual level [6,7]. Recently, reference intervals of spinal mobility in healthy individuals have been described with the aim of determining unusual or extreme measurements [8].

Most of the accepted and validated mobility measures for axSpA are based on objective outcomes focused on the lumbar and cervical spine [9]. In fact, the most common index used for mobility evaluation is the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), which includes lateral spinal flexion (LSF), the modified Schober's test (mSchober), cervical rotation, the tragus-to-wall distance (TTW) and the intermalleolar distance (IMD) [10]. However, this approach has demonstrated high intra- and inter-observer variability and low responsiveness [11,12].

New technological tools based on the use of motion capture have been developed and validated with the aim of improving the reliability, accuracy, and responsiveness of spinal mobility assessments. One of these new instruments is the UCOTrack [13], an optical motion capture system validated in patients with axSpA. This method uses reflective markers located in certain anatomical locations of the patient, complemented by four infrared cameras. In this way, the system calculates the 3D positions of markers and estimates distances and angles by defining segments between markers. On the basis of this technique, the University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index (UCOASMI) was developed [14], which demonstrated higher levels of accuracy, reliability, and responsiveness than the BASMI in a multi-centre study [15]. However, because the UCOTrack requires a specific environment and time for data processing, feasibility issues make its use difficult in daily clinical practice.

In recent years, new tools able to measure movement have emerged, such as portable inertial measurement units (IMUs). This technology is beginning to be used in classic applications of motion capture, such as in gait analysis [16–18] or in the assessment of trunk [19–22] and cervical mobility [23]. The versatility, low cost, and size mean that assessments can extend beyond the clinic, including self-assessments of mobility, which can be shared remotely with the clinician [24]. Some of these types of sensors have been tested in axSpA to analyze the level of physical activity of individuals [25].

The utility of IMU sensor-based technology for motion capture is progressing rapidly. Some studies compare agreement between motion capture systems, with good results [26–29]. IMU sensor-based systems have also been used not only to obtain kinematic data, but also kinetic estimation of the forces acting across joints and vertebrae [30].

Among several clinically approved motion analysis systems based on inertial sensors, the ViMove system (Dorsavi©, Melbourne, Australia) has been used to test mobility in the lumbar spine region both in normal subjects and in those with chronic back pain [31–33]. We have recently published the results of an initial study testing intra- and inter-observer reliability in 40 axSpA participants using this sensor-based system [34]. In this study, we demonstrated that the IMU sensor-based system was reliable, but more studies are needed to demonstrate its validity.

Following the recommendations of the Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) and Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN)

initiatives [35], which recommend that measuring instruments must prove to be truthful (valid), discriminative, and feasible, we conducted this study aiming to (a) analyze concurrent criterion validity in individuals with axSpA by comparing the spinal mobility results from an IMU sensor-based system vs. motion capture; (b) analyze discriminant validity by hypothesis testing comparing mobility results with healthy volunteers; (c) to analyze construct validity by comparing the IMU sensor-based system results with relevant outcome measures and conventional metrology in individuals with axSpA.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

This is a clinical measurement study with a focus on concurrent, discriminant, and construct validity. We conducted the study with different groups formed by participants with axSpA, according to the ASAS classification criteria [36], and healthy people as a control group. The inclusion criteria were as follows: older than 18 years, diagnosis of axSpA, and clinically stable according to the opinion of a rheumatologist without treatment modifications in the previous three months. People who had disc disease, who had undergone previous surgery, or who were pregnant were excluded from the groups.

Three groups of participants were defined: (a) a first group of individuals with axSpA specially recruited for this study—axSpA-1; (b) a second group of healthy participants, age and sex-matched with the participants of the first group—control; (c) axSpA participants from the CASTRO (Córdoba Axial Spondyloarthritis Task force, Registry, and Outcomes Spondyloarthritis Registry) cohort—axSpA-2 (Figure 1).

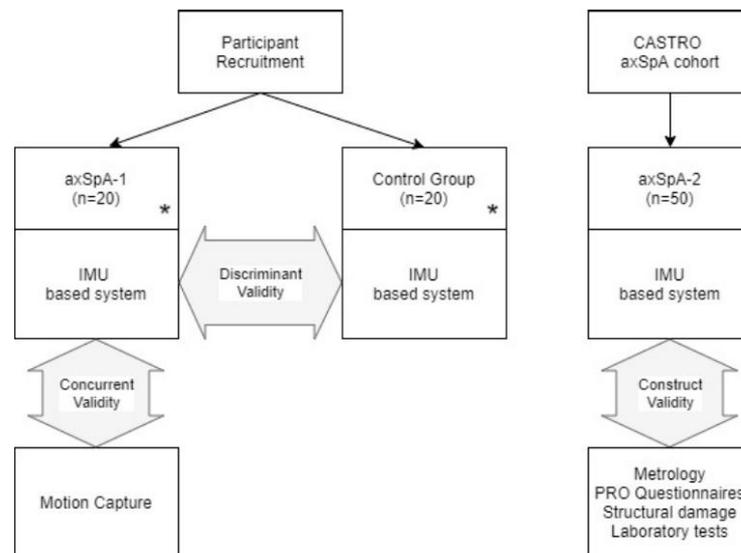


Figure 1. Study flow chart: Participants and measures for each validation. * age- and sex-matched groups.

AxSpA-1 participants were consecutively selected from the outpatient Department of Rheumatology and healthy participants were recruited from the hospital and the university, as well as via the researchers' personal contacts. All of them signed a consent form, and the protocol was approved by the Ethics Committee of the Reina Sofia University Hospital from Cordoba (Spain) (Ref. 0887-N-17).

2.2. Data Collection and Assessment

Sociodemographic (age and sex) and anthropometric (weight, height, and body mass index—BMI) data were collected by the same observer (C.G.-N.) at the study visit. Measurements for conventional metrology were obtained according to the ASAS handbook [9]: LSF, mSchober, cervical rotation, TTW and IMD, as well as the BASMI.

Participants in the axSpA group completed physical function (Bath Ankylosing Spondylitis Function Index—BASFI) [37], disease activity (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index—BASDAI) [12], global assessment (Bath Ankylosis Spondylitis Patient Global score—BASG) [38] and quality of life (Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index—ASAS HI) [39] questionnaires. For the axSpA-2 group, lateral radiographs of the cervical and lumbar spine were evaluated by a trained rheumatologist (I.C.A.-V.) and were scored for structural changes according to the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) [40], and laboratory tests for C-reactive protein to calculate the ASAS Disease Activity Score (ASDAS) [41] were completed. Anthropometric and mobility measures were performed at the same time of day and by the same physician for all participants to avoid variability in the measurements, especially those related to morning stiffness.

2.3. Instrumentation

Spinal mobility was measured with an IMU sensor-based system in all participants. In the axSpA-1 group, spinal mobility was also assessed using a motion capture system for the concurrent validity analysis.

The UCOTrack (iSAB©, Córdoba, Spain), is an optical motion capture system that records kinematic measures using reflective markers placed on the patient in standard anatomical locations. This system has been previously used in axSpA [13] to generate a spinal mobility score (using cervical and lumbar measures), referred to as the University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index (UCOASMI), which has been validated in axSpA patients [14]. The UCOASMI composite score is calculated using 15 markers that record five parameters: Cervical flexion, cervical rotation, lumbar flexion, shoulder and hip lateral flexion, and lumbar rotation. This score varies from 0 to 10 (better to worse mobility), is obtained from a selection of individual measurements based on their metric properties, and is calculated as a weighted average. This method was used as the reference to determine the concurrent validity of the IMU sensor-based system.

The ViMove system (Dorsavi©), which uses portable inertial sensors based on IMUs, allows the measurement of cervical and lumbar mobility (flexion/extension, lateral flexion, and rotation) and was used as an IMU sensor-based system. Cervical movement was evaluated with two sensors: The upper sensor was attached using a head strap, which enabled the positioning of the sensor on the occiput, and the lower sensor was positioned at the T3 level by manual palpation and was attached using an adhesive baseplate. For lumbar mobility, the lower (sacral) sensor was positioned using a line drawn between the posterior superior iliac spines, and the upper lumbar sensor was positioned above this line using height-specific templates to ensure the accurate positioning of the upper sensor over the T12 vertebra. ViMove sensors provided an absolute orientation estimation (roll, pitch, and yaw) in real-time and calculated the relative orientation between them in three planes (frontal flexion, lateral flexion, and rotation) combining the measurements of both sensors. After placing the sensors in the cervical location, the physiotherapist guided the participants through a sequence of spinal movements—Flexion/extension, lateral flexion, and rotation—Using standardized instructions for each. All participants started in a standing position, with the same sequence of movements after a familiarization session. Once the movement was recorded, the sensors were placed in the lumbar area, and the movements were repeated three times at the lumbar level. Figure 2 shows a participant with the UCOTrack markers and the ViMove sensors.



Figure 2. UCOTrack marker set and ViMove sensor location for analyzing cervical and lumbar spinal mobility.

The agreement between mobility results obtained with ViMove vs. UCOTrack was assessed in axSpA-1 participants. Figure 2 shows the location of the UCOTrack (spherical) markers and ViMove (rectangular) sensors. Both systems acquired, at the same time, different ranges of movements as maximum and minimum values in each part and in each plane (sagittal-flexion/extension, frontal-lateral bending, and axial-rotation). The data acquisition frequency of the systems was different (ViMove 12 Hz vs. UCOTrack 50 Hz). For this reason, a linear interpolation process was upsampled to 100 Hz for both signals to adjust the raw data to the same time frequency for comparing mobility curves. Supplementary Figure S1 shows the mobility curves for a participant obtained from both systems.

The UCOASMI score was also calculated using the IMU sensor-based system to analyze whether results similar to the UCOASMI composite score could be obtained using different technology (IUCOASMI). For discriminant and construct validity, only the IMU sensor-based system was applied in healthy participants and in the axSpA-2 group.

For the IMU sensor-based system, the angles of ROM measurement utilize the orientation components in three axes (roll, pitch, and yaw) for three planes of motion: frontal flexion, lateral flexion, and rotation. Initially, with the individual standing still, angles are recorded as zero and each IMU sensor calculates orientation angles with respect to this initial position. For example, for assessing frontal flexion, the pitch angle relative to standing is used.

Angular mobility ranges were derived from subtracting the maximum angular movement from the sensors above and below the respective regions. In this way, the range of movement of the cervical and lumbar regions was calculated. We also analyzed a third measure for the lumbar region, the angle of the L1 upper sensor to the ground (absolute orientation in the sagittal plane), representing contributions for both lumbar and pelvic movements (L1 region).

For the motion capture system, angles in the three axes were obtained by calculating the projected angles of the segment defined by two markers. For example, for cervical frontal flexion, the angle of the segment was defined by forehead and occiput markers, in the sagittal plane with respect to the ground, is measured. This angle should be very similar to the upper IMU sensor for cervical flexion. Other segments and angles are defined in UCOTrack to provide similar measures to those obtained by the IMU-based system.

Information about the setup, measures, and kinematic analysis procedures, are included in the Supplementary Materials (Supplementary Text T-1).

2.4. Sample Size and Statistical Analysis

Descriptive data are presented as the mean \pm standard deviation and range (min–max) for quantitative variables and as frequencies and percentages for qualitative variables. Normal distribution was determined using the Shapiro–Wilk test, histograms, and boxplots.

Pearson’s correlation, intraclass correlation coefficient (ICC_{2,1}—Two-way random effects, absolute agreement, and single rater/measurement) and Bland–Altman analysis, between the results from the IMU sensor-based and motion capture measures, were used for concurrent validity. ICC values between 0.6 and 0.8 represented a good level of agreement, and >0.8 represented excellent agreement [42]. For the Bland–Altman analysis, the mean bias, defined as the average of the differences between both systems, was determined, together with the limits of agreement (LoA), providing an estimate of the interval where 95% of the differences between both methods lie, and is defined as the bias ± 1.96 standard deviations of differences. The absolute reliability was assessed using the standardized error measurement (SEM), calculated as $SEM = s.d._{pooled} \times \sqrt{(1-ICC)}$, and the minimum detectable change (SDC), calculated as $SDC = 1.96 \times SEM \times \sqrt{2}$ [43]. The unpaired Student’s t-test was used for discriminant validity testing between measures of the IMU sensor-based system and conventional metrology in the axSpA-1 and control groups. For construct validity, axSpA outcomes were correlated (Pearson) with the results obtained from the IMU sensor-based system. Values between 0.3 and 0.7 denoted weak to moderate correlation, and values above 0.7 were regarded as good correlation.

The sample size estimation ($\alpha = 5\%$, power = 80%) based on an anticipated ICC_{2,1} of 0.6 for concurrent validation was 18 axSpA-1 participants (ICC.Sample.Size R package), 19 axSpA-2 participants for a Pearson correlation above 0.6 for construct validity (pwr R package), and 17 participants in the axSpA-1 and control groups for significant differences in unpaired t-tests for discriminant validity (pwr R package). A two-tailed *p*-value < 0.05 was considered statistically significant, and the statistical analysis was performed using IBM SPSS software (version 17.0) and R statistical language R Studio (version 1.1.383).

3. Results

3.1. Subjects

The axSpA-1 and healthy groups comprised 20 participants each, and 50 participants from the CASTRO cohort were included in the axSpA-2 group. Table 1 shows the descriptive data of the three groups of participants. There were no significant differences between the axSpA-1 and control groups with regard to sex, age, height, weight, or BMI. Participants with axSpA showed a wide range of disease activity, function, structural change, and quality of life data in both axSpA groups.

Table 1. Demographics and clinical characteristics of the subjects.

	axSpA-1 (n = 20)		Control (n = 20)		<i>p</i> -Value	axSpA-2 (n = 50)	
	Mean (s.d.)	Range	Mean (s.d.)	Range		Mean (s.d.)	Range
Age, years	46 (12.0)	25–69	44 (8.5)	29–61	0.537	43 (12.3)	25–64
Sex (women/men)	5/15		5/15			18/32	
Disease dur., years	24 (13.7)	3–48	-	-	-	17 (13.7)	1–50
Height (m)	1.7 (0.1)	1.6–1.8	1.7 (0.1)	1.5–2.0	0.963	1.7 (0.1)	1.5–1.8
Weight (Kg)	75.1 (11.4)	51.7–100.0	75.7 (19.8)	45.3–103.6	0.915	70.6 (14.6)	48.0–125.5
BMI, kg/m ²	25.1 (3.7)	18.9–33.8	25.0 (4.3)	17.7–32.1	0.847	26.1 (4.0)	20.1–42.4
BAS-G (0–10)	4.0 (2.9)	0.5–10	-	-	-	4.2 (2.6)	0–8
BASDAI (0–10)	3.9 (2.7)	0.4–9.4	-	-	-	3.7 (2.1)	0–8.2
BASFI (0–10)	3.2 (2.7)	0–8.8	-	-	-	2.7 (2.4)	0–9.5
ASDAS						2.4 (0.9)	0.7–4.57
mSASSS						11.8 (13.7)	0–61
ASAS-HI						4.1 (3.7)	0–12

Disease dur.: Disease duration; BAS-G: Bath Ankylosing Spondylitis Global Index; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS: ASAS Disease Activity Index; ASAS-HI: ASAS Health Index; mSASSS: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score. *p*-value: Student t-test; *p*-value of differences between axSpA-1 and control.

3.2. Discriminant Validity

The discriminant validity was assessed by comparing the IMU measurements (Table 2) between axSpA-1 and matched healthy participants. The maximum range of movement was significantly different in the two groups ($p < 0.05$) for cervical flexion and rotation, lumbar flexion, and lumbar lateral flexion. Differences in the lumbar rotation were significant where the lumbar region was considered, but not when the trunk angle (absolute angle L1 sensor) was compared. For conventional metrology, all measures except Schober had significant differences ($p < 0.05$) between the two groups.

Table 2. Range of spinal movements in the study participants.

	axSpA-1 ($n = 20$)		Control ($n = 20$)		p -Value	axSpA-2 ($n = 50$)	
	Mean (s.d.)	Range	Mean (s.d.)	Range		Mean (s.d.)	Range
Cervical region IMU							
Flexion + extension (deg)	82.1 (24.8)	22–116	99.3 (15.6)	72–132	0.013 *	95.3 (23.1)	4–155
Lateral flexion L + R (deg)	56.2 (26.2)	3–104	67.7 (12.7)	45–97	0.088	64.5 (22.7)	0–111
Rotation L + R (deg)	111.9 (39.1)	36–175	138.6 (17.2)	107–163	0.010 *	129.7 (29.3)	7–180
L1 region IMU							
Flexion + extension (deg)	119.5 (23.6)	73–166	139.6 (19.9)	104–175	0.006 *	124.7 (23.7)	71–167
Lateral flexion L + R (deg)	50.5 (20.2)	5–77	69.5 (12.8)	45–99	0.001 *	54.8 (16.4)	10–82
Rotation L + R (deg)	126.3 (29.6)	77–204	128.2 (24.5)	70–191	0.820	138.1 (29.5)	65–185
Lumbar region IMU							
Flexion + extension (deg)	49.7 (21.4)	8–87	61.4 (12.5)	35–79	0.042 *	62.2 (23.4)	6–108
Lateral flexion L + R (deg)	41.8 (17.8)	3–67	53.6 (11.6)	33–74	0.018 *	44.4 (15.1)	1–68
Rotation L + R (deg)	21.2 (8.7)	6–39	26.6 (7.1)	14–39	0.038 *	25.4 (8.7)	11–43
IUCOASMI (0–10)	4.8 (1.9)	1.7–8.7	3.1 (1.0)	1.2–5.2	<0.001 *	3.9 (1.6)	0.8–9.1
Conventional metrology							
Side flexion L + R (cm)	11.7 (5.7)	3–21.75	21.6 (16.7)	7.25–91	0.019 *	13.9 (8.1)	2.5–52.5
Tragus-to-wall distance (cm)	13.5 (4.7)	9.5–27	11.1 (1.2)	9.25–14	0.037 *	11.4 (3.9)	1.25–28
Modified Schober (cm)	4.8 (1.9)	0.8–6.5	5.3 (1.0)	3.5–7	0.291	5.3 (1.8)	0.5–10.25
Intermalleolar distance (cm)	95.5 (16.3)	66–125	117.0 (15.4)	86–148	<0.001 *	100.0 (19.6)	50.5–138
Cervical rotation L + R (deg)	56.1 (18.1)	21–90	75.0 (7.2)	63–91	<0.001 *	65.5 (17.3)	2–91.5
BASMI _{LIN} (0–10)	3.4 (1.9)	0.8–7	1.7 (0.5)	0.9–2.6	<0.001 *	2.8 (1.7)	0.8–8.2

Cervical region: The angle between the occiput and T3 sensors. L1 region: the orientation angle from the upper L1 sensor to the ground. Lumbar region: The angle between the L1 and sacral sensors. L: Left. R: Right. IUCOASMI: Metrology index UCOASMI using measures obtained by IMU sensors. BASMILIN: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (linear). p -value: Student's t -test; p -value of differences between axSpA-1 and control. * indicates $p < 0.05$.

3.3. Concurrent Validity

Table 3 shows agreement results between measures obtained by the IMU sensor-based system and the motion capture system (reference standard). There was a very high level of agreement (ICC from 0.87 to 0.99) between both systems in all the measurements, except for lumbar rotation. The results of the L1 region obtained better agreement between systems (ICC from 0.91 to 0.99) than the results of the lumbar region (ICC from 0.63 to 0.93). The UCOASMI results calculated with the UCOTrack system and with the IMU sensor-based system are shown in the last row of Table 3. The agreement between the scores calculated by both systems was excellent (ICC = 0.95), with a low bias between them (−0.1 units) and low values of SEM (0.4 units) and MDC (1.1 units). These results are also expressed in Bland–Altman plots (Supplementary Figure S2).

An adjusted determination coefficient $R^2 = 0.91$ was obtained in a linear regression analysis between both indices (Supplementary Figure S3), showing good association. In a similar analysis, after comparing these scores with BASMI, adjusted R^2 values of 0.89 and 0.84 were obtained (Supplementary Figure S3). The association between cervical rotation measured by a goniometer and by both automated systems analyzed by regression analysis also produced good results ($R^2 > 0.71$) (Supplementary Figure S4).

Table 3. Agreement between measures obtained by the IMU sensor-based system and motion capture.

	ICC _{2,1} (95% CI)	R	RMSE	Bias	95% LoA		SEM	MDC
					Lower	Upper		
Cervical region								
Flexion + extension(deg)	0.982 (0.954, 0.993)	0.98	8.01	-4.2	-14.2	5.8	3.6	10.0
Lateral flexion L + R(deg)	0.874 (0.704, 0.950)	0.87	8.12	-2.1	-30.5	26.2	10.2	28.4
Rotation L + R(deg)	0.909 (0.779, 0.964)	0.91	9.99	1.2	-31.5	33.8	11.8	32.6
L1 region								
Flexion + extension(deg)	0.959 (0.897, 0.984)	0.96	5.59	-7.2	-20.7	6.3	4.9	13.5
Lateral flexion L + R(deg)	0.988 (0.968, 0.995)	0.99	3.74	-1.9	-8.3	4.5	2.3	6.4
Rotation L + R(deg)	0.913 (0.790, 0.966)	0.92	3.74	-0.4	-25.4	24.5	9.0	24.9
Lumbar region								
Flexion + extension(deg)	0.790 (0.532, 0.913)	0.81	14.11	5.5	-19.7	30.7	9.0	25.0
Lateral flexion L + R(deg)	0.939 (0.849, 0.976)	0.94	3.90	-3.0	-15.6	9.5	4.5	12.5
Rotation L + R(deg)	0.631 (0.261, 0.840)	0.69	10.36	-14.7	-32.9	3.5	6.4	17.8
IUCOASMI (0–10)	0.953 (0.882, 0.982)	0.96	0.58	-0.1	-1.2	1.1	0.4	1.1

ICC_{2,1}: Intraclass correlation coefficient; r: Pearson’s correlation coefficient; RMSE: Root mean square error; 95% LoA: Bland–Altman 95% limits of agreement (deg); SEM: Standard error of the mean (deg); MDC90: Minimum detectable change (deg).

3.4. Construct Validity

The correlation between the IMU sensor-based system and conventional metrology is shown in Table 4. Significant levels of correlation between measures that were conceptually related were observed, for example, lateral flexion measured with a metric tape and lateral flexion according to IMU sensors. There were good correlations between IMU lumbar region flexion and Schober ($r = 0.66, p < 0.001$) and between IMU and tape measure lumbar lateral flexion ($r = 0.52, p < 0.001$). Similar correlation results ($r = 0.59, p < 0.001$ and $r = 0.51, p < 0.001$) were determined for trunk inclination (absolute angle L1 sensor). Very good correlation was obtained for cervical rotation ($r = 0.94, p < 0.001$) measured by a goniometer and IMUs. The tragus-to-wall distance obtained good correlation results with cervical region mobility measures ($r < -0.65, p < 0.001$). There was a very strong correlation between the IUCOASMI and the conventional BASMI composite score ($r = 0.91, p < 0.001$).

Table 4. Correlation between measures obtained by IMUs and conventional metrology.

	Lateral Flexion	TTW	mSchober	IMD	Cervical Rotation	BASMI
Cervical region IMU						
Flexion + extension	0.56 ***	-0.69 ***	0.51 ***	0.70 ***	0.85 ***	-0.82 ***
Lateral flexion L + R	0.44 **	-0.65 ***	0.58 ***	0.78 ***	0.71 ***	-0.77 ***
Rotation L + R	0.41 **	-0.76 ***	0.58 ***	0.64 ***	0.94 ***	-0.85 ***
L1 region IMU						
Flexion + extension	0.45 **	-0.44 **	0.59 ***	0.72 ***	0.58 ***	-0.72 ***
Lateral flexion L + R	0.51 ***	-0.72 ***	0.56 ***	0.64 ***	0.71 ***	-0.81 ***
Rotation L + R	0.38 *	-0.44 **	0.38 *	0.42 **	0.59 ***	-0.54 ***
Lumbar region IMU						
Flexion + extension	0.66 ***	-0.59 ***	0.66 ***	0.59 ***	0.48 **	-0.75 ***
Lateral flexion L + R	0.52 ***	-0.78 ***	0.62 ***	0.58 ***	0.67 ***	-0.81 ***
Rotation L + R	0.54 ***	-0.37 *	0.54 ***	0.43 **	0.40 **	-0.53 ***
IUCOASMI	-0.60 ***	0.71 ***	-0.68 ***	-0.77 ***	-0.83 ***	0.91 ***

Correlation coefficients between measures that are directly related are highlighted. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. TTW: tragus-to-wall distance; mSchober: modified Schober; IMD: intermalleolar distance.

The correlations between IMU mobility measures and other axSpA outcome variables are shown in Table 5. The BASFI had a significant correlation ($p < 0.05$) with all IMU measures (r varies from -0.33 to -0.66). There was a significant correlation between structural change (according to mSASSS) and mobility. The cervical component of the mSASSS had a higher correlation with cervical region measurements and the lumbar component with lumbar region measurements. The IUCOASMI

correlated moderately well with the BASDAI ($r = 0.40$, $p < 0.01$) and strongly with the ASAS-HI ($r = 0.55$, $p < 0.001$), BASFI ($r = 0.62$, $p < 0.001$) and mSASSS ($r = 0.76$, $p < 0.001$).

Table 5. Correlation between measures obtained by IMUs and other important outcomes.

	Age	Dis.Dur.	BASDAI	ASDAS	BASFI	ASAS-HI	Total	mSASSS Lumbar	Cervical
Cervical region IMU									
Flexion + extension	0.33 *	0.29	-0.41 **	-0.31 *	-0.66 ***	-0.58 ***	-0.71 ***	-0.62 ***	-0.70 ***
Lateral flexion L + R	-0.69 ***	-0.63 ***	-0.2	-0.16	-0.43 **	-0.46 **	-0.63 ***	-0.52 ***	-0.66 ***
Rotation L + R	-0.70 ***	-0.62 ***	-0.28	-0.27	-0.60 ***	-0.49 ***	-0.71 ***	-0.60 ***	-0.74 ***
L1 region IMU									
Flexion + extension	-0.61 ***	-0.61 ***	-0.36 *	-0.26	-0.55 ***	-0.52 ***	-0.66 ***	-0.60 ***	-0.62 ***
Lateral flexion L + R	-0.56 ***	-0.47 **	-0.25	-0.3	-0.46 **	-0.43 **	-0.67 ***	-0.66 ***	-0.57 ***
Rotation L + R	-0.45 **	-0.42 **	-0.39 *	-0.37 *	-0.45 **	-0.44 **	-0.47 **	-0.49 **	-0.37 *
LU region IMU									
Flexion+extension	-0.21	-0.15	-0.37 *	-0.43 **	-0.46 **	-0.47 **	-0.70 ***	-0.64 ***	-0.66 ***
Lateral flexion L+R	-0.58 ***	-0.44 **	-0.17	-0.25	-0.39 *	-0.36 *	-0.71 ***	-0.70 ***	-0.61 ***
Rotation L + R	-0.49 ***	-0.44 **	-0.33 *	-0.33 *	-0.33 *	-0.26	-0.45 **	-0.45 **	-0.38 *
IUCOASMI	0.62 ***	0.54 ***	0.40 **	0.36 *	0.62 ***	0.55 ***	0.76 ***	0.71 ***	0.71 ***

Correlation coefficients between measures directly related are highlighted. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. Dis.Dur.: Disease duration; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Index; ASDAS: ASAS Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASAS-HI: ASAS Health Index; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score.

4. Discussion

In the present study, we demonstrated both the accuracy (concurrent criterion validity) and practical usefulness (construct and discriminant validity) of an IMU-based method for testing spinal mobility in axSpA. A previous study using this method showed good intra- and inter-rater reliability (ICC 0.74 to 0.98 for individual spinal mobility tests, 0.96 to 0.99 for the composite scores) and good correlations with the BASMI and BASFI in a group of 40 axSpA patients [34].

Mobility results demonstrated significant differences between axSpA and healthy patients ($p < 0.05$) for almost all IMU measures (discriminant validity). There were significant correlations between IMU mobility measures and conventional metrology, and with axSpA outcome measures, especially with function and radiographic changes (construct validity).

Regarding concurrent criterion validity, results of IMU and motion capture systems show good agreement for cervical measurements (ICC > 0.87, $r > 0.87$, RMSE < 10.0°), excellent for L1 measurements (ICC > 0.91, $r > 0.92$, RMSE < 5.6°) and good agreement for lumbar measurements (ICC > 0.63, $r > 0.69$, RMSE < 14.1°). SEM was lower than 11.8° for all measures and MDC lower than 25°. Lumbar movement, especially rotation, had worse agreement due to sacral sensor rotation according to the IMU sensor (yaw) and motion capture (angle of the segment defined by left and right anterior superior iliac spine). In this case, skin motion artifacts could affect the measurement obtained by both systems. Bias was low (<10°) except for lumbar rotation.

Our results are in line with those from previous studies, in which both systems (IMU and motion capture systems) were compared with classic procedures of motion analysis, such as gait analysis and functional tests (e.g., sit-stand), obtaining good correlation coefficients (0.85 to 0.94) with small RMSE differences (2.7°–8.9°) and high ICC values (ICC > 0.96) [26].

Some studies compare agreement between both systems mounting the sensor in a plate with a cluster of markers (four or five markers) [27–29,32]. In this case, the sensor moves with the marker, so differences measured by RMSE, SEM, and MDC were low. Leirbekk et al., in a comparison study that included only the sagittal and coronal planes of the lumbar spine, using the same IMU sensor-based system (ViMove) in a group of healthy subjects, using a marker cluster on the sensors, obtained results very similar to those of a motion capture system (Vicon) with an RMSE lower than 2° [32].

Besides this, in our case, agreement was analyzed as total peak-to-peak ROM, not for each angular value during the movement, so this could produce higher values in terms of limits of agreements (the greatest differences will appear in these maximum values of ROM).

The UCOASMI calculated using the IMU system (IUCOASMI) had a very good correlation with both the BASMI and the classic UCOASMI, which means that both technological systems (motion capture and IMU sensors) are interchangeable in terms of a high level of agreement. However, the IUCOASMI had an even better correlation with the rest of the variables analyzed than with the individual mobility measures.

Despite the fact that both the UCOASMI and IUCOASMI systems have the potential to be interchangeable, there are several reasons to favor the IMU sensor-based system over the gait lab system for daily clinical practice and clinical research. First, dedicated facilities and expertise in gait analysis are not needed, which allows the system to be used in medical offices. Second, the results can be obtained in real-time, so doctors and patients can discuss the results at the same visit. Finally, the IMU-based procedure is shorter, partly because it is only necessary to uncover the upper part of the body. Other studies have also used IMUs instead of classic motion capture to analyze spinal mobility [28–30,32], however, our study is the first applied to axSpA.

Our study has several limitations and several strengths. For technical reasons related to the UCOASMI protocol, the IMU sensors and UCOTrack markers could not be placed in exactly the same location, especially on the lower back. Other studies have reported a high level of agreement locating the markers on top of the sensor. If this had been done, the accuracy of the IMU system (in terms of degrees) could have been more directly compared, but the purpose of the study was to compare the IMU system against the standard validated optical motion analysis protocol. Even though the sensors were not in precisely identical locations, we found very few differences between the results from the IMU system and those obtained with the UCOTrack system or with conventional metrology. Furthermore, the correlation of the IUCOASMI with both the classic UCOASMI and BASMI was excellent. It should also be noted that the tests were performed with patients in a standing position, while the standard ViMove protocol advises testing to be carried out in a seated position. The standing position is used as a standard for the UCOTrack and most other optical motion capture methods, and from a practical point of view, either protocol can be chosen.

In the near future, an IMU sensor-based system could be used in daily practice and clinical research as an objective tool to measure mobility in axSpA patients. In addition, this system could be used by the patients themselves to evaluate their own mobility and motivate them to engage in their treatment and monitoring. Another advantage of this system is that information can be obtained by rheumatologists through remote sharing, making it possible to remotely monitor patients in relation to pharmacological and non-pharmacological treatment approaches.

5. Conclusions

This study demonstrated the validity of an IMU sensor-based system for evaluating cervical and lumbar spinal mobility in individuals with axSpA. A high level of agreement with motion capture, a good correlation with axSpA outcomes, and significant differences in mobility with healthy participants were found. Future studies should address the responsiveness of this IMU-based system to complete the validation process. This type of technology represents an advance in the evaluation of patients with axSpA and can be used in future studies, both in clinical practice and in research.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2075-4418/10/6/426/s1>. Figure S1: Differences in angles measured using both systems for an individual patient. Figure S2: Bland–Altman plots for cervical, L1, and lumbar region calculated analyzing the differences between IMU-based system and motion capture. Figure S3: Linear regression between the UCOASMI calculated using the motion capture and IMU-based systems. Figure S4: Linear regression results comparing cervical rotation measured by a goniometer and the other automated systems. Text T-1: Testing Protocols.

Author Contributions: Conceptualization, I.C.A.-V., A.C.-V., J.L.G.-C., P.V.G., P.M.M., M.C.C.-V., and E.C.-E.; methodology, I.C.A.-V., A.C.-V., J.L.G.-C., P.V.G., P.M.M., and E.C.-E.; formal analysis, I.C.A.-V., A.C.-V., J.L.G.-C., P.V.G., P.M.M., and E.C.-E.; investigation, J.L.G.-C., C.L.-M., M.C.C.-V. and C.G.-N.; writing—original draft preparation, I.C.A.-V., A.C.-V., P.V.G., P.M.M. and E.C.-E.; writing—review and editing, I.C.A.-V., A.C.-V., J.L.G.-C., P.V.G., C.L.-M., M.C.C.-V., P.M.M., J.C. (Joan Condell), J.C. (James Connolly), J.M.W., K.M.-E., T.O. and E.C.-E.;

project administration and funding acquisition, J.L.G.-C., P.V.G. and E.C.-E. All authors have read and agree to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the Foundation for Research in Rheumatology (FOREUM), Consejería de Salud (Andalusian Government, Spain) grant PIN-0079-2016 and Instituto de Salud Carlos III grant DTS18/00046. The funding sponsors had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of the data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results. Sensors were purchased from DorsaVi ltd. under a research agreement. DorsaVi had no input in the analysis or interpretation of the data. P.M.M. is supported by the National Institute for Health Research (NIHR) University College London Hospitals (UCLH) Biomedical Research Centre (BRC). The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the National Institutes of Health (NIH), (UK) National Health Service (NHS), the NIHR, or the (UK) Department of Health.

Acknowledgments: We dedicate this work to the bright memory of our colleague and friend María del Carmen Castro-Villegas, co-author of this study, who passed away during the preparation of this manuscript; she will be present in her legacy. All authors belong to iMaxSpA Study Group.

Conflicts of Interest: P.V.G. has received honoraria from Celgene and consulting fees from Pfizer and Genomics Medicine. P.M.M. reports honoraria/consulting fees from Abbvie, BMS, Celgene, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche and UCB. The other authors have declared no conflict of interest.

References

1. Dougados, M.; Baeten, D. Spondyloarthritis. *Lancet* **2011**, *377*, 2127–2137. [[CrossRef](#)]
2. López-Medina, C.; Schiotis, R.E.; Font-Ugalde, P.; Castro-Villegas, M.C.; Calvo-Gutiérrez, J.; Ortega-Castro, R.; Jiménez-Gasco, R.; Escudero-Contreras, A.; Collantes-Estévez, E.; REGISPONSER Working Group. Assessment of Fatigue in Spondyloarthritis and Its Association with Disease Activity. *J. Rheumatol.* **2016**, *43*, 751–757.
3. Calvo-Gutiérrez, J.; Garrido-Castro, J.L.; Gil-Cabezas, J.; Gonzalez-Navas, C.; Ugalde, P.F.; Carmona, L.; Collantes-Estévez, E. Is spinal mobility in patients with spondylitis determined by age, structural damage, and inflammation? *Arthritis Care Res.* **2015**, *67*, 74–79. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Machado, P.; Landewé, R.; Braun, J.; Hermann, K.G.A.; Baker, D.; Van Der Heijde, D. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* **2010**, *69*, 1465–1470. [[CrossRef](#)]
5. Van Der Heijde, D.; Calin, A.; Dougados, M.; Khan, M.A.; Van Der Linden, S.; Bellamy, N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. *J. Rheumatol.* **1999**, *26*, 951–954. [[PubMed](#)]
6. Kennedy, L.G.; Jenkinson, T.R.; Mallorie, P.A.; Whitelock, H.C.; Garrett, S.L.; Calin, A. Ankylosing spondylitis: The correlation between a new metrology score and radiology. *Rheumatology* **1995**, *34*, 767–770. [[CrossRef](#)]
7. Wanders, A.; Landewé, R.; Dougados, M.; Mielants, H.; Van Der Linden, S.; Van Der Heijde, D. Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: Can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? *Ann. Rheum. Dis.* **2005**, *64*, 988–994. [[CrossRef](#)]
8. Ramiro, S.; Van Tubergen, A.; Stolwijk, C.; Van Der Heijde, D.; Royston, P.; Landewé, R.; Kvien, T.K. Reference intervals of spinal mobility measures in normal individuals: The mobility study. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *74*, 1218–1224. [[CrossRef](#)]
9. Sieper, J.; Rudwaleit, M.; Baraliakos, X.; Brandt, J.; Braun, J.; Burgos-Vargas, R.; Dougados, M.; Hermann, K.G.; Landewe, R.; Maksymowich, W.; et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2009**, *68* (Suppl. 2), ii1–ii44. [[CrossRef](#)]
10. Jenkinson, T.R.; Mallorie, P.A.; Whitelock, H.C.; Kennedy, L.G.; Garrett, S.L.; Calin, A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS): The Bath AS metrology index. *J. Rheumatol.* **1994**, *21*, 1694–1698.
11. Calvo-Gutiérrez, J.; Garrido-Castro, J.L.; González-Navas, C.; Castro-Villegas, M.C.; Ortega-Castro, R.; López-Medina, C.; Font-Ugalde, P.; Escudero-Contreras, A.; Collantes-Estévez, E. Inter-rater reliability of clinical mobility measures in ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet. Disord.* **2016**, *17*, 382. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. 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. [[PubMed](#)]

13. Garrido-Castro, J.L.; Medina-Carnicer, R.; Schiottis, R.; Galisteo, A.M.; Collantes-Estevez, E.; Gonzalez-Navas, C. Assessment of spinal mobility in ankylosing spondylitis using a video-based motion capture system. *Man. Ther.* **2012**, *17*, 422–426. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. 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](#)]
15. Garrido-Castro, J.L.; Curbelo, R.; Mazzucchelli, R.; Domínguez-González, M.E.; Gonzalez-Navas, C.; Flores Robles, B.J.; Zarco, P.; Mulero, J.; Cea-Calvo, L.; Arteaga, M.J.; et al. High Reproducibility of an Automated Measurement of Mobility for Patients with Axial Spondyloarthritis. *J. Rheumatol.* **2018**, *45*, 1383–1388. [[CrossRef](#)]
16. Tunca, C.; Pehlivan, N.; Ak, N.; Arnrich, B.; Salur, G.; Ersoy, C. Inertial sensor-based robust gait analysis in non-hospital settings for neurological disorders. *Sensors* **2017**, *17*, 825. [[CrossRef](#)]
17. Cardarelli, S.; Verdini, F.; Mengarelli, A.; Strazza, A.; Di Nardo, F.; Burattini, L.; Fioretti, S. Position estimation of an IMU placed on Pelvis through meta-heuristically optimised WFLC. In *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018*; Springer: Singapore, 2019.
18. Odonkor, C.; Kuwabara, A.; Tomkins-Lane, C.; Zhang, W.; Muaremi, A.; Leutheuser, H.; Sun, R.; Smuck, M. Gait features for discriminating between mobility-limiting musculoskeletal disorders: Lumbar spinal stenosis and knee osteoarthritis. *Gait Posture* **2020**, *80*, 96–100. [[CrossRef](#)]
19. Wong, W.Y.; Wong, M.S. Trunk posture monitoring with inertial sensors. *Eur. Spine J.* **2008**, *17*, 743–753. [[CrossRef](#)]
20. Williams, J.M.; Haq, I.; Lee, R.Y. A novel approach to the clinical evaluation of differential kinematics of the lumbar spine. *Man. Ther.* **2013**, *18*, 130–135. [[CrossRef](#)]
21. Williams, J.M.; Haq, I.; Lee, R.Y. An experimental study investigating the effect of pain relief from oral analgesia on lumbar range of motion, velocity, acceleration and movement irregularity. *BMC Musculoskelet. Disord.* **2014**, *15*, 304. [[CrossRef](#)]
22. Schall, M.C.; Fethke, N.B.; Chen, H.; Gerr, F. A comparison of instrumentation methods to estimate thoracolumbar motion in field-based occupational studies. *Appl. Ergon.* **2015**, *48*, 224–231. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Carmona-Pérez, C.; Garrido-Castro, J.L.; Vidal, F.T.; Alcaraz-Clariana, S.; García-Luque, L.; Alburquerque-Sendín, F.; Rodrigues-De-Souza, D.P. Concurrent validity and reliability of an inertial measurement unit for the assessment of craniocervical range of motion in subjects with cerebral palsy. *Diagnostics* **2020**, *10*, 80. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Cuesta-Vargas, A.I.; Galán-Mercant, A.; Williams, J.M. The use of inertial sensors system for human motion analysis. *Phys. Ther. Rev.* **2010**, *15*, 462–473. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Swinnen, T.W.; Scheers, T.; Lefevre, J.; Dankaerts, W.; Westhovens, R.; De Vlam, K. Physical activity assessment in patients with axial spondyloarthritis compared to healthy controls: A technology-based approach. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e85309. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Bolink, S.A.A.N.; Naisas, H.; Senden, R.; Essers, H.; Heyligers, I.C.; Meijer, K.; Grimm, B. Validity of an inertial measurement unit to assess pelvic orientation angles during gait, sit-stand transfers and step-up transfers: Comparison with an optoelectronic motion capture system. *Med. Eng. Phys.* **2016**, *38*, 225–231. [[CrossRef](#)]
27. Cardarelli, S.; Mengarelli, A.; Tigrini, A.; Strazza, A.; Di Nardo, F.; Fioretti, S.; Verdini, F. Single IMU Displacement and Orientation Estimation of Human Center of Mass: A Magnetometer-Free Approach. *IEEE Trans. Instrum. Meas.* **2019**, *99*, 1. [[CrossRef](#)]
28. Goodvin, C.; Park, E.J.; Huang, K.; Sakaki, K. Development of a real-time three-dimensional spinal motion measurement system for clinical practice. *Med. Biol. Eng. Comput.* **2006**, *44*, 1061–1075. [[CrossRef](#)]
29. Samadani, A.; Lee, A.; Kulic, D. A Spinal Motion Measurement Protocol Utilizing Inertial Sensors Without Magnetometers. In Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2018, Honolulu, HI, USA, 17–21 July 2018; Volume 2018, pp. 1–4.
30. Leroy, E. Analysis of the spine through a multibody model and IMU technology. Ph.D. Thesis, Université catholique de Louvain, Ottignies-Louvain-la-Neuve, Belgium, 2019.

31. Charry, E.; Umer, M.; Taylor, S. Design and validation of an ambulatory inertial system for 3-D measurements of low back movements. In Proceedings of the 7th International Conference on Intelligent Sensors, Sensor Networks and Information Processing. (ISSNIP 2011), Adelaide, Australia, 6–9 December 2011; pp. 58–63.
32. Mjøsund, H.L.; Boyle, E.; Kjaer, P.; Mieritz, R.M.; Skallgård, T.; Kent, P. Clinically acceptable agreement between the ViMove wireless motion sensor system and the Vicon motion capture system when measuring lumbar region inclination motion in the sagittal and coronal planes. *BMC Musculoskelet. Disord.* **2017**, *18*, 1–9. [[CrossRef](#)]
33. Laird, R.A.; Kent, P.; Keating, J.L. Modifying patterns of movement in people with low back pain -does it help? A systematic review. *BMC Musculoskelet. Disord.* **2012**, *13*, 169. [[CrossRef](#)]
34. Gardiner, P.V.; Small, D.; Muñoz-Esquivel, K.; Condell, J.; Cuesta-Vargas, A.; Williams, J.; Machado, P.M.; Garrido-Castro, J.L. Validity and reliability of a sensor-based electronic spinal mobility index for axial spondyloarthritis. *Rheumatology* **2020**. [[CrossRef](#)]
35. Boers, M.; Kirwan, J.R.; Wells, G.; Beaton, D.; Gossec, L.; d'Agostino, M.-A.; Conaghan, P.G.; Bingham, C.O.; Brooks, P.; Landewé, R.; et al. Developing Core Outcome Measurement Sets for Clinical Trials: OMERACT Filter 2.0. *J. Clin. Epidemiol.* **2014**, *67*, 745–753. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. 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](#)]
37. Calin, A.; Garrett, S.; Whitelock, H.; 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](#)]
38. Jones, S.D.; Steiner, A.; Garrett, S.L.; Calin, A. The bath ankylosing spondylitis patient global score (BAS-G). *Br. J. Rheumatol.* **1996**, *35*, 66–71. [[CrossRef](#)]
39. Kiltz, U.; Van Der Heijde, D.; Boonen, A.; Cieza, A.; Stucki, G.; Khan, M.A.; Maksymowych, W.P.; Marzo-Ortega, H.; Reveille, J.; Stebbings, S.; et al. Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): Final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *74*, 830–835. [[CrossRef](#)]
40. Creemers, M.C.W.; Franssen, M.J.A.M.; Van't Hof, M.A.; Gribnau, F.W.J.; Van De Putte, L.B.A.; Van Riel, P.L.C.M. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: An extended radiographic scoring system. *Ann. Rheum. Dis.* **2005**, *64*, 127–129. [[CrossRef](#)]
41. Van Der Heijde, D.; Lie, E.; Kvien, T.K.; Sieper, J.; Van Den Bosch, F.; Listing, J.; Braun, J.; Landewe, R. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* **2009**, *68*, 1811–1818. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Koo, T.K.; Li, M.Y. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J. Chiropr. Med.* **2016**, *15*, 155–163. [[CrossRef](#)]
43. Haley, S.M.; Fragala-Pinkham, M.A. Interpreting Change Scores of Tests and Measures Used in Physical Therapy. *Phys. Ther.* **2006**, *86*, 735–743. [[CrossRef](#)]



© 2020 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



REHABILITACIÓN

www.elsevier.es/rh



ORIGINAL

Utilización de sensores inerciales para la evaluación de la movilidad espinal en pacientes con espondiloartritis axial

I.C. Aranda Valera^{a,b}, F.J. Mata Perdigón^a, I. Martínez Sánchez^a, C. González Navas^c, E. Collantes Estévez^{a,c} y J.L. Garrido Castro^{a,c,*}

^a Universidad de Córdoba (UCO), Córdoba, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Reina Sofía de Córdoba, Córdoba, España

^c Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC), Córdoba, España

Recibido el 28 de septiembre de 2017; aceptado el 15 de enero de 2018

PALABRAS CLAVE

Espondiloartritis axial;
Movilidad espinal;
Sensores inerciales;
Rango de movimiento;
University of Córdoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index

Resumen

Introducción: La espondiloartritis axial (EspAx) es una enfermedad reumática que afecta a toda la columna del paciente (lumbar, dorsal y cervical) y produce una reducción de la movilidad a medida que la enfermedad avanza. Diversas herramientas metrológicas se han propuesto para evaluar esta movilidad. El objetivo de nuestro estudio es evaluar el uso de sensores inerciales (*Inertial Measuring Unit*) como herramienta para la medición de la movilidad espinal en pacientes con EspAx.

Material y método: Estudio descriptivo y transversal donde se define la movilidad espinal por el movimiento cervical y dorsolumbar en los planos frontal, lateral y trasversal. Se utilizaron 7 pacientes con EspAx y 7 individuos sanos como grupo control. La movilidad se midió de forma sincronizada con un sistema basado en sensores inerciales y otro sistema de captura de movimiento basado en vídeo (UCOTrack[®]). Además, se obtuvieron medidas de metrología convencional. Finalmente se calcularon índices compuestos basados en estas medidas: BASMI, UCOASMI e iUCOASMI.

Resultados: Tanto las medidas individuales como el índice obtenido a partir de los sensores, iUCOASMI, presentaron buena fiabilidad y concordancia con coeficientes de correlación intraclass superiores a 0,7 ($> 0,95$ en el grupo de pacientes) y excelente correlación ($p < 0,01$) con UCOASMI y BASMI. En un ajuste de correlación lineal de iUCOASMI/UCOASMI se obtuvo una R^2 de 0,97.

Discusión: Los resultados obtenidos indican que los sensores inerciales podrían ser útiles para analizar la movilidad espinal en pacientes con EspAx de forma más precisa y fiable que la metrología convencional, y más flexible y económica que otros sistemas avanzados.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SERMEF. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cc0juanl@uco.es (J.L. Garrido Castro).

<https://doi.org/10.1016/j.rh.2018.01.001>

0048-7120/© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SERMEF. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Aranda Valera IC, et al. Utilización de sensores inerciales para la evaluación de la movilidad espinal en pacientes con espondiloartritis axial. *Rehabilitación (Madr)*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2018.01.001>

KEYWORDS

Axial
spondyloarthritis;
Spinal mobility;
Inertial motion
sensors;
Range of movement;
UCOASMI

Use of inertial sensors for the assessment of spinal mobility in axial spondyloarthritis patients**Abstract**

Introduction: Axial Spondyloarthritis (AxSpa) is a rheumatic disease that affects the entire spine of the patient (lumbar, dorsal and cervical) and produces a reduction of mobility as the disease progresses. Several metrological tools have been proposed to assess this mobility. The objective of our study is to evaluate the use of inertial sensors "Inertial Measuring Unit" (IMU) as a tool for the measurement of spinal mobility in patients with AxSpa.

Material and method: Descriptive and transversal study where spinal mobility is defined by cervical and dorsal-lumbar movement in frontal, lateral and transverse planes; by means of non-probabilistic sampling, 7 patients with AxSpa and 7 healthy subjects were recruited as control group. Mobility was measured synchronously with a system based on inertial motion sensors (IMU) and another video-based motion capture system (UCOTrack[®]). In addition, measurements of conventional metrology. Finally the BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), UCOASMI (University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index) and iUCOASMI index were obtained.

Results: Both the individual measures obtained with the IMU and the composite index obtained from these measures, the iUCOASMI, show good reliability and concordance with intraclass correlation coefficients (ICC) above .7 (ICC > .95 in the patient group), and an excellent correlation ($P < .01$) between iUCOASMI with UCOASMI and BASMI. In an adjustment of linear correlation of iUCOASMI/UCOASMI a R^2 of .97 was obtained.

Discussion: Results obtained shown that inertial sensors could be useful for analyzing spinal mobility in patients with AxSpa in a more accurate and reliable way than conventional metrology, and more flexible and economical than other advanced systems.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SERMEF. All rights reserved.

Introducción

La espondiloartritis axial (EspAx) es una enfermedad reumática crónica y degenerativa, de gran heterogeneidad fenotípica, caracterizada por la presencia de dolor lumbar de ritmo inflamatorio (DLI) debido a la propia espondiloartritis, a la sacroileítis y a la formación de sindesmofitos que conducen a una anquilosis axial¹, con la consiguiente reducción de la movilidad espinal como expresión clínica de la misma, que afecta directamente sobre la calidad de vida de los pacientes y que hace obligatorio el manejo personalizado de los mismos²⁻⁴. El DLI es el síntoma guía más importante de la afección axial en las espondiloartritis y está presente en el 70% de los pacientes con EspAx.

En la literatura se han expuesto varias teorías acerca de las causas subyacentes que se encuentran en relación con esta reducción de la movilidad, siendo la inflamación espinal y el daño estructural los 2 factores más estudiados⁵, así como la edad del paciente y el tiempo de evolución de la enfermedad⁶.

Actualmente hay estudios que demuestran la gran correlación entre la evolución clínica del paciente y la reducción de la movilidad espinal, por tanto, es importante llevar a cabo una valoración de la misma en el seguimiento clínico de los enfermos⁷⁻⁹.

La metrología convencional constituye el conjunto básico de mediciones que se realizan en la práctica clínica habitual para la valoración de la movilidad espinal en pacientes con EspAx. Entre las medidas recomendadas por *The Assessment*

of SpondyloArthritis international Society^{10,11} se encuentran la expansión torácica, el test de Schöber modificado, la distancia occipucio-pared, la flexión lateral espinal y la rotación cervical, así como el índice *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI)¹² y su modificación BASMI-10¹³, que permite obtener una puntuación a partir de 5 mediciones: la rotación cervical, la distancia trago-pared, la flexión lateral espinal, el test de Schöber modificado y la distancia intermaleolar.

Un nuevo índice metroológico, el *University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (UCOASMI)¹⁴, ha sido desarrollado para la evaluación de la movilidad espinal de este tipo de pacientes basándose en el análisis del movimiento tridimensional por captura de movimiento basado en video (UCOTrack[®])¹⁵. Por otro lado, recientemente se han desarrollado los sensores inerciales portables (*Inertial Measurement Unit* [IMU]) basados en un conjunto de sensores: un acelerómetro 3D, un giroscopio 3D y un magnetómetro 3D alojados en un mismo dispositivo pequeño, portable e inalámbrico. En un estudio previo Li et al.¹⁶ ya utilizaron esta tecnología para evaluar la movilidad cervical en este tipo de pacientes.

El diseño de estas tecnologías más sensibles, flexibles y económicas nos permitiría su aplicación en el campo de las EspAx, pero para ello son necesarios estudios de validación como el presentado.

El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar la aplicabilidad de la tecnología IMU comparando sus resultados con un sistema validado y contrastado basado en la captura

Cómo citar este artículo: Aranda Valera IC, et al. Utilización de sensores inerciales para la evaluación de la movilidad espinal en pacientes con espondiloartritis axial. *Rehabilitación (Madr)*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2018.01.001>

de movimiento y con las medidas de metrología convencional y autocuestionarios sobre la evaluación funcional del paciente.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y observacional de mediciones repetidas donde la variable principal, la movilidad espinal, se definió por el movimiento cervical y dorsolumbar en los planos frontal, lateral y trasversal.

Las mediciones de cada uno de los movimientos fueron recogidas de forma sincronizada tanto por el sistema IMU como por el sistema UCOTrack[®]. Se recogieron medidas de metrología convencional, el índice *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index lineal*¹⁶ (BASMI) y UCOASMI, a su vez se calculó un nuevo índice utilizando las mismas medidas que componen UCOASMI pero obtenidas por los sensores IMU: el índice iUCOASMI. También se recogieron cuestionarios de función (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* [BASFI])¹⁷, actividad (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI])¹⁸, dolor (Escala visual analógica [EVA]) y la valoración global del paciente (*Bath Ankylosing Global Scale* [BASG]).

Los índices BASMI, UCOASMI e iUCOASMI valoran la movilidad espinal del paciente en un índice de 0 a 10, donde 0 sería una movilidad normal y 10 una movilidad muy severamente afectada. Los índices BASFI, BASDAI, EVA dolor y BASG están basados en autocuestionarios cumplimentados por el paciente y también se evalúan de 0 a 10 (de 0, el mejor estado, a 10, el peor estado) dentro de los dominios de función, actividad de la enfermedad, dolor producido por la enfermedad y evaluación general de la enfermedad, respectivamente.

El mínimo tamaño de la muestra necesario para obtener un coeficiente de correlación lineal del análisis de 0,9 entre ambos sistemas de movimiento, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral fue de 7 sujetos.

Para la inclusión de los pacientes se realizó un muestreo no probabilístico en el cual los pacientes diagnosticados de EspAx fueron reclutados por parte del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, y los sujetos del grupo control, por parte de la Unidad de Gestión Clínica de Aparato Locomotor del mismo hospital. Todos los participantes fueron informados y dieron su consentimiento para la participación en el estudio, previamente aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario Reina Sofía.

En el estudio se incluyeron un total de 7 pacientes (5 hombres y 2 mujeres) diagnosticados de EspAx según los criterios de Nueva York y que cumplían los siguientes criterios de inclusión: edad mínima de 18 años, diagnóstico de EspAx en cualquier estadio y bajo cualquier tratamiento clínicamente estable según la opinión del reumatólogo, sin modificaciones del tratamiento en los últimos 3 meses y con un índice BASDAI de actividad moderada (< 6). Se incluyó un grupo control con 7 sujetos sanos, que no difería en edad ni en sexo respecto al grupo de pacientes. Los datos demográficos de ambos grupos quedan recogidos en la [tabla 1](#).

Metrología

El sistema UCOTrack[®] se basa en el análisis de la movilidad a partir de 23 marcas colocadas sobre el paciente que definen 31 segmentos anatómicos y que son detectadas por 4 cámaras, permitiendo con cada fotograma determinar el grado de movilidad de cada articulación utilizando técnicas de reconstrucción tridimensional.

Una vez colocadas las marcas, el paciente se coloca centrado entre las 4 cámaras y se le pide que realice los movimientos cervicales de flexión/extensión, seguido de lateralización y finalmente rotación, pasando después a la realización de los mismos a nivel dorso-lumbar. Cada uno de los movimientos se repite 3 veces antes de comenzar el siguiente. Este sistema ha permitido desarrollar un índice de movilidad, UCOASMI, basándose en las mediciones descritas en la introducción. La puntuación oscila entre 0 y 10, de mejor a peor movilidad.

El sistema utilizado para el cálculo de las medidas con los sensores inerciales se ha basado en un software desarrollado por un equipo de ingenieros de la Universidad de Córdoba a partir de una solución comercial de la empresa Shimmer[®]. Estos sensores tienen integrado en cada uno de ellos un acelerómetro, un magnetómetro y un giroscopio que permiten obtener su orientación tridimensional y, gracias a ello y a las diferentes relaciones que se pueden establecer entre ellos, se puede calcular el rango de movimiento expresado en grados para cada una de las medidas registradas.

Se han utilizado 3 sensores IMU, los cuales han sido colocados en los siguientes puntos anatómicos: uno en la parte central de la frente, otro al nivel de la tercera vértebra dorsal (tomando como referencia 10 cm por debajo de la apófisis espinosa de la séptima vértebra cervical y las espaldas de las escápulas) y otro a nivel de la cuarta vértebra lumbar (tomando como referencia las crestas ilíacas). La [figura 1](#) muestra el posicionamiento de las marcas reflectantes (UCOTrack[®]) y de los 3 sensores IMU. Una vez colocados los sensores se le pide al paciente que realice los mismos movimientos que se realizan con el sistema UCOTrack[®]. En la [figura 2](#) se muestra la evolución del movimiento obtenido en un mismo paciente por ambos sistemas.

Con este sistema de sensores IMU se ha desarrollado también un nuevo índice, iUCOASMI, utilizando las mismas medidas que las empleadas en UCOASMI.

En el estudio, las mediciones se realizaron de forma sincronizada con ambos sistemas, repitiendo cada uno de los movimientos 3 veces y realizando una prueba test/retest a los 5 minutos en el mismo día solo con el sistema de sensores y a los 2 días con ambos sistemas. En el grupo control se siguió el mismo modelo, pero utilizando solo los sensores.

Con respecto a la metrología convencional se obtuvieron las medidas de rotación cervical, distancia trago-pared, flexión lateral espinal, test de Schöber modificado y distancia intermaleolar siguiendo las recomendaciones de la revisión de J. Sieper sobre cómo llevar a cabo correctamente las mediciones¹⁹.

Análisis estadístico

La reproducibilidad y concordancia de las mediciones se evaluó mediante el análisis de las mismas tomadas a los

Cómo citar este artículo: Aranda Valera IC, et al. Utilización de sensores inerciales para la evaluación de la movilidad espinal en pacientes con espondiloartritis axial. *Rehabilitación (Madr)*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2018.01.001>

Tabla 1 Características de los sujetos del estudio expresadas como media y desviación estándar (DS)

Sujeto	Edad	Peso	Altura	IMC	HLA-B27	TE
<i>Pacientes</i>						
Hombre	5	51,43 (6,75)	79,04 (19,91)	169,41 (5,74)	27,71 (7,91)	Positivo 6 Negativo 1
Mujer	2					
<i>Controles</i>						
Hombre	5	55,00 (5,35)	72,03 (14,26)	167,14 (11,39)	25,58 (2,79)	
Mujer	2					
<i>Total</i>						
Hombre	10	53,21 (6,14)	75,54 (17,03)	168,28 (8,75)	26,65 (5,80)	
Mujer	4					

La edad se expresa en años, el peso en kg, la altura en cm y el índice de masa corporal (IMC) en kg/m².
TE: tiempo de evolución de la enfermedad en años.

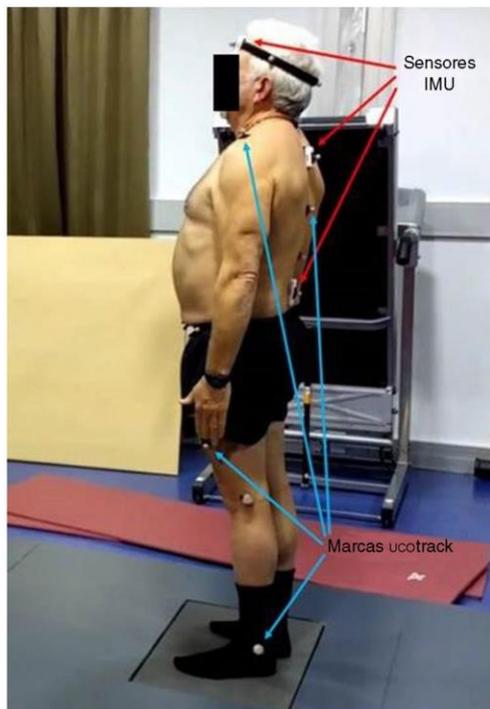


Figura 1 Disposición de marcadores y sensores IMU.

5 minutos y a los 2 días respectivamente utilizando el coeficiente de correlación intraclase (ICC).

Para evaluar la validez del sistema se realizó una comparación directa con el sistema UCOTrack[®], considerado como *gold standard*, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson. Para evaluar la homogeneidad de las varianzas se utilizó el test de Levene, se calculó la prueba «t» de Student para datos independientes y datos apareados. Además, se calculó la diferencia mediante la desviación de la raíz cuadrada media (RMSE) y se realizaron análisis

entre las mediciones tomadas con el sistema de sensores con las medidas de metrología convencional, los índices BASMI, UCOASMI, iUCOASMI y los cuestionarios recogidos. Todos los contrastes fueron bilaterales y se consideraron significativos aquellos en los que $p < 0,05$.

Todos los datos fueron recogidos, procesados y analizados con el programa estadístico SPSS v.17.

Resultados

Cada una de las mediciones del rango de movimiento realizadas mediante el sistema de sensores IMU están cuantificadas en grados, y los resultados obtenidos, expresados en media y desviación estándar, quedan recogidos en la [tabla 1](#), así como la correlación entre las diferentes medidas tomadas con los sensores IMU y el sistema UCOTrack[®] (coeficiente de Pearson). La diferencia medida mediante RMSE fue inferior a 10 grados en todas las medidas.

En la [tabla 2](#) también se indica el coeficiente de correlación intraclase siendo A > 0,98 excelente; B entre 0,95-0,98 muy bueno; C entre 0,7-0,95 bueno y D menor de 0,7 pobre. La [tabla 3](#) muestra las diferentes correlaciones, utilizando el coeficiente de Pearson, entre las medidas obtenidas por el nuevo índice iUCOASMI y los índices UCOASMI y BASMI.

Las diferentes correlaciones, utilizando el coeficiente de Pearson, entre el nuevo índice iUCOASMI y los índices UCOASMI y BASMI, así como los cuestionarios de actividad (BASDAI), función (BASFI), valoración global del paciente (BASG) y dolor (EVA), edad y tiempo de evolución de la enfermedad se muestran en la [tabla 4](#).

Discusión

Dentro de la metrología convencional el índice BASMI constituye la medida validada más utilizada para cuantificar la movilidad de columna vertebral, sin embargo, diversos autores han establecido que este índice presenta un grado variable de subjetividad y es poco sensible al cambio ya que, en su variación, hay que tener en cuenta el error estándar de la medida, el cual podría justificar las pequeñas mejorías del mismo, no pudiendo relacionarlas con la eficacia de los tratamientos²⁰⁻²².

Cómo citar este artículo: Aranda Valera IC, et al. Utilización de sensores inerciales para la evaluación de la movilidad espinal en pacientes con espondiloartritis axial. *Rehabilitación (Madr)*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2018.01.001>

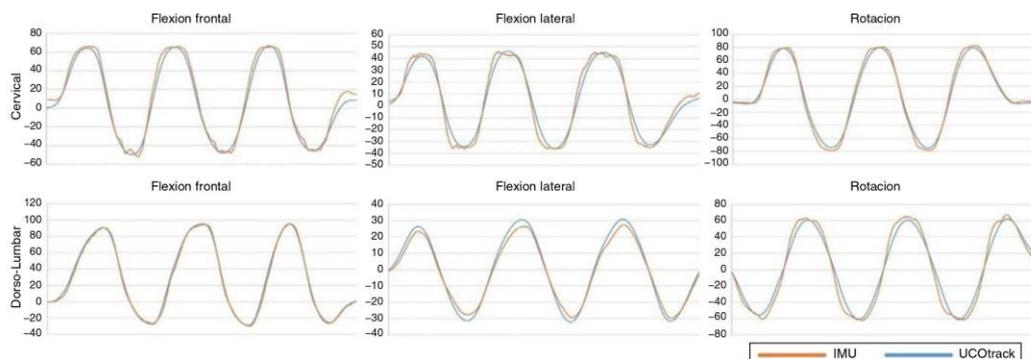


Figura 2 Resultados de movilidad obtenidos por el sistema UCOTrack y por los sensores IMU para un paciente en concreto.

Tabla 2 Medidas de movilidad e índices metrológicos junto a coeficientes de correlación intraclase

Total	Sensores	Cervical			Dorso-lumbar			Índices iUCOASMI
		F. frontal	F. lateral	Rotación	F. frontal	F. lateral	Rotación	
Test		104,7 (19,7)	60,9 (17,0)	111,3 (19,0)	112,5 (25,6)	62,5 (18,3)	89,2 (26,3)	4,9 (1,2)
Retest		108,1 (20,9) [B]	63,5 (18,7) [A]	110,2 (19,0) [B]	113,5 (25,3) [B]	64,3 (18,5) [B]	88,3 (23,0) [B]	5,0 (1,3) [A]
2 días		104,6 (18,9) [C]	62,0 (18,3) [A]	111,9 (16,1) [C]	112,5 (25,6) [B]	61,7 (18,8) [B]	88,9 (23,8) [C]	5,0 (1,2) [B]
Pacientes	Sensores	F. frontal	F. lateral	Rotación	F. frontal	F. lateral	Rotación	iUCOASMI
Test		103,3 (27,4)	61,5 (20,7)	112,3 (19,9)	108,3 (26,1)	53,8 (21,1)	87,0 (28,7)	5,2 (1,6)
2 días		98,0 (21,4) [B]	63,4 (23,4) [A]	106,7 (16,4) [B]	110,1 (27,4) [A]	53,9 (23,0) [B]	90,3 (25,5) [B]	5,3 (1,4) [B]
	UCOTrack	F. frontal	F. lateral	Rotación	F. frontal	F. lateral	Rotación	UCOASMI
Test		98,4 (25,6)	66,8 (22,2)	135,2 (21,1)	116,8 (28,7)	63,3 (20,3)	86,9 (22,7)	4,7 (1,6)
2 días		93,8 (21,3) [C]	65,5 (24,4) [B]	129,4 (17,3) [B]	116,7 (28,9) [A]	64,2 (24,3) [C]	84,9 (18,1) [B]	4,9 (1,5) [A]

Flexión frontal (F. frontal), flexión lateral (F. lateral) y rotación expresadas como rango de movimiento en grados (y desviación típica). ICC: A > 0,98 excelente; B entre 0,98-0,95 muy bueno; C entre 0,95-0,75 bueno y D menor de 0,7 pobre.

Tabla 3 Correlación entre las diferentes medidas

	Sensores inerciales					
	Cervical			Dorso-lumbar		
	F. frontal	F. lateral	Rotación	F. frontal	F. lateral	Rotación
UCOTRACK						
<i>Cervical</i>						
F. frontal	0,987**	0,895**	0,973**	0,624 [†]	0,839**	0,511
F. lateral	0,858**	0,951**	0,863**	0,438	0,690**	0,201
Rotación	0,936**	0,867**	0,986**	0,532	0,847**	0,493
<i>Dorso-lumbar</i>						
F. frontal	0,718**	0,632[†]	0,624[†]	0,971**	0,856**	0,481
F. lateral	0,840**	0,734**	0,749**	0,784**	0,876**	0,549[†]
Rotación	0,880**	0,741**	0,850**	0,654[†]	0,897**	0,663**

F. frontal: flexión frontal; F. lateral: flexión lateral.

Significatividad correlación Pearson:

[†] p < 0,05.

** p < 0,01.

Cómo citar este artículo: Aranda Valera IC, et al. Utilización de sensores inerciales para la evaluación de la movilidad espinal en pacientes con espondiloartritis axial. Rehabilitación (Madr). 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2018.01.001>

Tabla 4 Correlación entre iUCOASMI y diferentes medidas

	UCOASMI	BASMI	BASDAI	BASFI	BASG	EVA	EDAD	TE
iUCOASMI	0,986**	0,937**	-0,34	0,685**	0,770**	-0,202	0,683	0,216

EVA: escala visual analógica sobre estado actual; TE: tiempo de evolución de la enfermedad.

Significatividad correlación Pearson:

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

Para intentar mejorar la metrología convencional se diseñó el índice UCOASMI¹⁴. Este nuevo índice ha demostrado que presenta una repetitividad y sensibilidad de respuesta al cambio superior a BASMI. No obstante, la necesidad de un laboratorio de movimiento específico, de un mayor tiempo para su realización y el coste económico de todo el equipo y el personal necesario limitan la aplicabilidad en la práctica clínica de este nuevo índice.

Los sensores inerciales portables IMU permitirían obtener resultados similares a los obtenidos con el sistema UCOTrack[®] sobre la movilidad espinal y facilitarían su aplicabilidad. En la actualidad ya se ha desarrollado con este tipo de sensores un instrumento de medida de la movilidad lumbar (Dorsavi Vimove[®]) que permiten medir la movilidad de la columna vertebral, a diferentes niveles, y el dolor de espalda en relación con la velocidad angular²³ con buenos valores de fiabilidad inter e intraobservador²⁴.

Los resultados de nuestro estudio demuestran que el sistema de sensores IMU presenta una buena fiabilidad y concordancia entre las distintas medidas e índices al presentar unos ICC superiores a 0,7 para el total de sujetos del estudio. Teniendo en cuenta solo el grupo de pacientes estos resultados son aún mejores, ya que los ICC fueron superiores a 0,95.

Haciendo referencia a la validez del sistema cada una de las medidas tomadas con los sensores IMU mostró una correlación muy buena (ICC > 0,95) respecto a la misma medida tomada con UCOTrack[®], salvo para la flexión lateral dorso-lumbar, que fue algo menor (ICC = 0,876) y la rotación dorso-lumbar que no correlacionó bien (ICC = 0,663).

Llegados a este punto hay que destacar que en el caso de la movilidad cervical la medida registrada por los sensores y el sistema de captura de movimiento es muy similar, ya que en ambos la cabeza actúa como un solo bloque que se mueve sobre el cuello, sin embargo para la medida dorso-lumbar presenta la siguiente salvedad: los sensores, tanto con el sistema IMU como en el sistema UCOTrack[®] se colocan directamente sobre las vértebras, en el primer sistema la medida obtenida es la dada por el sensor mientras que en el segundo sistema en el momento del cálculo de la medida se tiene en cuenta también el movimiento de los hombros. Por tanto, ambos sistemas evalúan el movimiento de la columna, pero no miden exactamente las mismas cosas. No obstante, hay poca variabilidad en el sistema inercial y los resultados correlacionan bien con los obtenidos por el sistema de UCOTrack[®], siendo la correlación del índice iUCOASMI con UCOASMI también excelente, con un valor de ICC de 0,986.

Por tanto, los datos obtenidos indican que el sistema de sensores IMU presenta una baja variabilidad junto con una alta robustez similar al sistema UCOTrack[®] para la valoración de la movilidad espinal. Debido al tiempo necesario

para el análisis con UCOTrack[®], en torno a 45 minutos (5 de preparación del paciente, 10 del registro de las mediciones y 30 de posprocesado y elaboración del informe), al alto coste del sistema, al que se añade el personal necesario y la necesidad de un espacio amplio para el registro, la limitación en la práctica clínica es alta¹⁵. El sistema de sensores IMU presenta un menor coste y una mayor sencillez de registro, permitiendo obtener las mediciones con una precisión y fiabilidad similar y de un modo más flexible y económico.

La correlación del nuevo índice iUCOASMI fue excelente respecto al índice BASMI obtenido con medidas de metrología convencional. El índice iUCOASMI mostró una buena correlación ($p < 0,01$) con BASFI y BASG. Estas correlaciones son de esperar, ya que el índice BASFI incluye en su valoración actividades de movilidad del paciente y, cuanto mayor sea la limitación de la misma se verá influida la valoración global de la enfermedad por parte del paciente.

Como limitaciones al estudio podemos indicar el limitado número de pacientes incluidos en el estudio, por lo que los resultados obtenidos deben interpretarse con prudencia. Las necesidades técnicas de personal y sistema de UCOTrack[®], y temporales para la medición de los pacientes en 2 tiempos un mismo día y en un tercer tiempo a los 2 días siguientes ha supuesto que el número de pacientes no haya sido muy alto, planteando la necesidad de ampliar el número de sujetos en posteriores estudios. Finalmente, sería conveniente llevar a cabo una correlación del nuevo sistema con medidas que midan el daño estructural de los pacientes, así como también sería interesante un estudio a largo plazo para poder observar variaciones de la movilidad con este sistema.

Conclusiones

La metrología convencional realizada en la práctica clínica presenta un grado variable de subjetividad y poca sensibilidad al cambio. Los sistemas basados en sensores inerciales automatizan la medida y disminuyen esta variabilidad, permitiendo obtener información sobre la movilidad espinal de forma más precisa y fiable que la metrología convencional. Además, este tipo de sistemas no tiene tantos requerimientos como los basados en captura de movimiento, pudiendo ser utilizados de forma flexible y portable para la evaluación funcional de estos pacientes en la práctica clínica diaria.

En nuestro estudio el sistema de sensores inerciales ha permitido recoger los rangos de movimiento para cada una de las medidas realizadas mostrando poca variabilidad. El índice iUCOASMI también ha mostrado un coeficiente de correlación excelente respecto al *gold standard*, UCOASMI, y muy bueno respecto al BASMI, por lo tanto se podría plantear que este tipo de sensores inerciales de movimiento IMU

Cómo citar este artículo: Aranda Valera IC, et al. Utilización de sensores inerciales para la evaluación de la movilidad espinal en pacientes con espondiloartritis axial. Rehabilitación (Madr). 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2018.01.001>

podrían ser una herramienta útil para evaluar la movilidad espinal en pacientes con EspAx de un modo más preciso y fiable que la metrología convencional y más flexible y económico respecto al sistema UCOTrack, permitiendo mejorar su aplicabilidad en la práctica clínica.

Financiación

Esta investigación ha sido financiada por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía-Proyectos de Innovación en Salud de la Junta de Andalucía (PIN-0079-2016) y por el XXI Programa Propio de Fomento de la Investigación de la Universidad de Córdoba.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la colaboración de los miembros de la Asociación Cordobesa de Enfermos afectados de Espondilitis (ACEADE).

Bibliografía

- Walker B, Williamson O. Mechanical or inflammatory low back pain. What are the potential signs and symptoms? *Man Ther.* 2009;14:314–20.
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;0:1–14.
- Longo DL, Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med.* 2016;374:2563–74.
- Dougados M, Baeten D. Arthritis 2: Spondyloarthritis. *The Lancet.* 2011;377:2127–37.
- Machado P, Landewé R, Braun J, Hermann KA, Baker D, van der Heijde D. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1465–70.
- Calvo-Gutierrez J, Garrido-Castro JL, Gil-Cabezas J, González-Navas C, Font Ugalde P, Carmona L, et al. Is spinal mobility in patients with spondylitis determined by age, structural damage, and inflammation? *Arthritis Care Res.* 2015;67:74–9.
- Castro MP, Stebbings SM, Milosavljevic S, Bussey MD. Construct validity of clinical spinal mobility tests in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016;35:1777–87.
- Wanders A, Landewé R, Dougados M, Mielants H, Linden van der S, Heijde van der D. Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiologic evaluation? *Ann Rheum Dis.* 2005;64:988–94.
- Viitanen JV, Heikkilä S, Kokko M-, Kautiainen H. Clinical Assessment of Spinal Mobility Measurements in Ankylosing Spondylitis: A Compact Set for Follow-up and Trials? *Clin Rheumatol.* 2000;19:131–7.
- Landewé R, van Tuberhen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17:47.
- Davis JC Jr, Gladman DD. Spinal mobility measures in spondyloarthritis: application of the OMERACT filter. *J Rheumatol.* 2007;34:666–70.
- Jones SD, Porter J, Garrett SL. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol.* 1995;22:1609.
- van der Heijde D, Landewé R, Feldtkeller E. Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:489.
- Garrido-Castro J, Escudero A, Medina-Carnicer R, Galisteo AM, Gonzalez-Navas C, Carmona L, et al. Validation of a new objective index to measure spinal mobility: the University of Córdoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index (UCOASMI). *Rheumatol Int.* 2014;34:401–6.
- 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;17:422–6.
- Li X, González Navas C, Garrido-Castro JL. Fiabilidad y validez de la medida de la movilidad cervical en pacientes con espondiloartritis axial utilizando un sensor inercial. *Rehabilitación.* 2017;51:17–21.
- Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O’Hea J, Mallorie P. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;22:81–5.
- 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;22:86–9.
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;06:68.
- Martindale JH, Sutton CJ, Goodacre L. An exploration of the inter- and intra-rater reliability of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. *Clin Rheumatol.* 2012;31:1627–31.
- Auleley GR, Benbouazza K, Spoorenberg A, Collantes E, Hajjaj-Hassouni N, van der Heijde D, et al. Evaluation of the smallest detectable difference in outcome or process variables in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2002;15:582–7.
- Calvo-Gutierrez J, Garrido-Castro J, Gonzalez-Navas C, Castro-Villegas M, Ortega-Castro R, Lopez-Medina C, et al. Inter-rater reliability of clinical mobility measures in ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2016;17:382.
- Alqtani RS, Jones MD, Theobald PS, Williams JM. Correlation of Lumbar-Hip Kinematics Between Trunk Flexion and Other Functional Tasks. *J Manipulative Physiol Ther.* 2015;38:442–7.
- Mjøsund HL, Boyle E, Kjaer P, Mieritz RM, Skallgård T, Kent P. Clinically acceptable agreement between the ViMove wireless motion sensor system and the Vicon motion capture system when measuring lumbar region inclination motion in the sagittal and coronal planes. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2017;18:124.

Cómo citar este artículo: Aranda Valera IC, et al. Utilización de sensores inerciales para la evaluación de la movilidad espinal en pacientes con espondiloartritis axial. *Rehabilitación (Madr).* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2018.01.001>