

# TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN INTEGRAL DE LOS PACIENTES CON  
ESPONDILOARTRITIS Y SU IMPACTO EN LA CARGA DE LA  
ENFERMEDAD

COMPREHENSIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH  
SPONDYLOARTHRITIS AND ITS IMPACT ON DISEASE  
BURDEN



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Tesis doctoral presentada por **María Ángeles Puche Larrubia**, por la que opta  
al grado de Doctor en Medicina

Directores:

Clementina López Medina

Eduardo Collantes Estévez

Programa doctorado en Biomedicina

Córdoba, 24 de enero de 2022

TITULO: *Evaluación integral de los pacientes con espondiloartritis y su impacto en la carga de la enfermedad*

AUTOR: *María Ángeles Puche Larrubia*

---

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

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

---





**TÍTULO DE LA TESIS:**

**EVALUACIÓN INTEGRAL DE LOS PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS Y SU IMPACTO EN LA CARGA DE LA ENFERMEDAD**

**DOCTORANDO/A: María Ángeles Puche Larrubia**

**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).

Dña. María Ángeles Puche Larrubia presenta un trabajo original en el que se ha analizado y evaluado la prevalencia de comorbilidades en pacientes con Espondiloartritis y sus factores asociados, así como el impacto de éstas sobre la carga de la enfermedad y adherencia al tratamiento farmacológico. Para ello, se han utilizado tres grandes registros de pacientes: el registro internacional ASAS-COMOSPA (Assessment of Spondyloarthritis/Comorbidities in Spondyloarthritis), el registro nacional REGISPONSER (Registro Español de Espondiloartritis) y el registro local CASTRO (Córdoba Spondyloarthritis Task Force and Outcomes), lo que asegura la validez externa de los hallazgos.

Los resultados obtenidos de este trabajo han sido publicados en las revistas científicas *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Diseases* (FI: 5.346 Q1), *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (FI: 5.532; Q1) y *Clinical Experimental Rheumatology* (FI: 4.473; Q2), todas ellas de reconocido prestigio internacional en el campo de la Reumatología.

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

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

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

Córdoba, 30 de Diciembre de 2021

Firma del/de los director/es

LOPEZ MEDINA  
ELOISA  
CLEMENTINA -  
77321091J

Digitally signed by  
LOPEZ MEDINA  
ELOISA CLEMENTINA -  
77321091J  
Date: 2021.12.30  
18:38:14 +01'00'

Fdo.: \_\_\_\_\_

COLLANTES  
ESTEVEZ  
EDUARDO -  
30072153K

Firmado digitalmente  
por COLLANTES ESTEVEZ  
EDUARDO - 30072153K  
Fecha: 2022.02.07  
18:06:12 +01'00'



## **AGRADECIMIENTOS**

Aprovecho esta oportunidad para expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que de un modo u otro me han acompañado durante el desarrollo de esta tesis y que sin ellas este trabajo no hubiera sido posible.

Gracias a la Dra. Clementina López, porque con ella he sentido que tenía la suerte de estar ante la mejor directora que pudiera imaginar; por tus buenas ideas, tu apoyo y confianza depositada en mí. Trabajadora incansable, siempre has estado disponible cualquier día de la semana y a cualquier hora, resolviendo mis dudas, corrigiendo, proponiendo, añadiendo mejoras en tiempo récord y siempre con cariño y delicadeza. No solo eres una científica increíble, sino que también eres una formidable profesora; he aprendido muchísimo junto a ti. Se nota la pasión que tienes hacia tu trabajo y gracias a la labor de investigación que estás realizando en el mundo de las Espondiloartritis muchos pacientes van a mejorar no solo clínicamente sino también en su calidad de vida. Eres un ejemplo para todos y espero seguir al menos un poco tus pasos. Sería para mí un honor poder continuar a tu lado aprendiendo y creciendo. Espero que la suerte me dé la oportunidad.

Al Dr. Eduardo Collantes, granadino del Padre Suárez como yo- quién me lo iba a decir cuando elegí Córdoba para realizar mi residencia-. Mi querido y admirado tutor, gracias por mostrar tu confianza en mí para emprender este bonito trabajo. Te agradezco enormemente todo lo que he aprendido durante la residencia y lo que me has ayudado para conseguir los objetivos que tenía en mente cuando cogí la plaza de Reumatología en Córdoba. He aprendido el valor del trabajo en equipo y lo recompensante que puede ser el trabajo de investigación. Gracias por preocuparte por todos nosotros con tanto cariño. Que este equipo de Córdoba sea tan magnífico tanto a nivel personal, clínico e investigador se debe en gran parte a ti. Muchas gracias por todo lo que me has aportado en estos cuatro años, por hacerme sentir como en casa, por hacerme sentir una privilegiada. Siempre serás mi mentor, mi maestro y mi ejemplo.

También quiero hacer mención especial y agradecer esta tesis a la Dra. María Carmen Castro que iba a ser una de mis directoras y fue la primera persona que me aconsejó y alentó para que me embarcara en este ilusionante trabajo. Agradezco el tiempo, la pequeña parte de vida que pude compartir con ella. Persona valiosísima, excelente médica, un recuerdo indeleble.

Agradezco también a todos mis compañeros/as, médicos especialistas, residentes y personal de enfermería del HURS, el afecto, dedicación y amor que he sentido por parte de todos ellos.

Dr. Alejandro Escudero y Dr. Miguel Ángel Caracuel, gracias a vosotros he aprendido que la humanización en el trabajo, la preocupación y ternura hacia el enfermo aportan sus frutos. Sois grandes médicos y extraordinarias personas. Gracias Alejandro por tu ayuda en estos años difíciles de la residencia, por preocuparte por mi formación y estar ahí para todas mis dudas.

A la Dra. Pilar Font y a Ana Ruiz, gracias por vuestro absoluto apoyo.

Gracias a las Dras Rafaela Ortega, Marta Rojas, Jerusalem Calvo, Asunción Salmoral, Inmaculada Gómez, Concepción Aranda, Lola López Montilla, Montserrat Romero, Verónica Pérez, María Ángeles Aguirre, y Rosa Roldán- cuánto valor reunido en el Servicio de Reuma del HURS- . Ha sido un verdadero honor haber tenido la oportunidad de aprender de personas tan eminentes y comprometidas con su trabajo. Gracias por tratarme con tanta amabilidad y cariño y enseñarme lo apasionante que es la práctica de la Reumatología.

Lourdes, Laura, Nacho, Josemi, Raquel y Santi, mis residentes y amigos (los tres primeros ya adjuntos), sois personas maravillosas; sin vosotros todo hubiera sido mucho más difícil.

Agradezco especialmente al equipo de la unidad GC-05 del IMIBIC, su cercanía y accesibilidad, sus acertadas y enriquecedoras aportaciones y siempre con un alto valor científico y humano.

A mis queridas amigas/os médicas/os CoRs de Córdoba, sobre todo a mis “queens” y “rafa se casa” por constituir en esta ciudad mi segundo hogar . Me llevo de recuerdo nuestras aventuras vividas y espero que podamos disfrutar de muchas más.

A Nico, por ser mi amigo desde que entramos en la carrera de medicina en Granada y acompañarme en Córdoba también durante la residencia. Has sido un apoyo en estos tiempos complicados y espero que sigamos manteniendo nuestra amistad, aunque la vida y el trabajo nos separe físicamente (ojalá esto no sea así).

A Álvaro, gracias por esta última etapa. Has llegado dando luz y color a mi vida. Gracias por los preciosos momentos vividos y los que nos esperan.

Por último, quiero dar las gracias a mis queridos padres por su inconmensurable e infinito amor.



## **ABREVIATURAS**

ACR: American College of Rheumatology.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

Anti-IL: Bloqueadores de las interleucinas

Anti-TNF: Bloqueadores del factor de necrosis tumoral.

ANTXR2: Molécula de adhesión celular 2.

APso: Artritis Psoriásica.

AR: Artritis Reumatoide.

ARe: Artritis Reactiva.

ASAS: Assesment of Spondyloarthritis International Society.

ASAS-COMOSPA: Assessment of Spondyloarthritis- Comorbidities in Spondyloarthritis.

ASAS-HI: ASAS Health Index.

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Diseases Activity Score.

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

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index.

BAV: Bloqueo auriculoventricular.

BMP: proteína morfogénica ósea.

β2m: β2-microglobulina.

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

CCR: Cáncer colorrectal.

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

CSF: Componente sumario físico.

CSM: Componente sumario mental.

CU: Colitis Ulcerosa.

CV: Cardiovascular.

DLI: Dolor Lumbar Inflamatorio.

DMO: Densidad Mineral Ósea.

EA: Espondilitis Anquilosante.

EC: Enfermedad de Crohn.

ECA: Ensayos controlados aleatorios.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

EMO: Edema medular óseo.

ERAP1: Aminopeptidasa 1 del retículo endoplasmático.

EspA: Espondiloartritis.

EspAEII: artropatía asociada a Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

EspAInd: Espondiloartritis indiferenciada.

EspAJ: Espondiloartritis Juvenil.

EspAax: Espondiloartritis axial.

EspAax-rad: Espondiloartritis axial radiográfica.

EspAax-nr: EspA axial no radiográfica.

ESSG: Grupo Europeo para el Estudio de las Espondilartropatías.

EULAR: The European League Against Rheumatism.

EVA: Escala analógica visual.

FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

FiRST: Fibromyalgia Rapid Screening Tool.

FM: Fibromialgia.

FV: Fractura vertebral.

HTA: Hipertensión arterial.

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.

MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis.

MEI: Mander Enthesis Index.

MHC: Molécula del complejo mayor de histocompatibilidad.

m-SASSS: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score.

NK: Natural Killer.

OTP: Osteoporosis.

PCR: Proteína C reactiva.

RE: Retículo endoplásmico.

REGISPONSER: Registro Nacional de pacientes con Espondiloartritis.

RFA: Reactantes de Fase Aguda.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.

SF-12: Short Form-12 index.

TNF $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral.

TNFR1: Tumor necrosis factor receptor 1.

TNFSF15: Tumor necrosis tumoral superfamily 15.

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

UPR: Unfolded Protein Response.

UCOASMI: University of Cordoba Ankilosing Spondylitis Metrology Index.

VAS: Visual analogue scale.

VHB: Virus hepatitis B.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

## RESUMEN

La Espondiloartritis (EspA) engloba a un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas interrelacionadas entre sí que comparten características clínicas, genéticas y fisiopatológicas comunes, como la afectación del esqueleto axial, manifestaciones periféricas, manifestaciones extraarticulares (uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal), y una asociación con el antígeno HLA-B27.

En los pacientes con EspA, además de las características clínicas que están directamente relacionadas con la enfermedad, los pacientes pueden sufrir otros trastornos adicionales fuera del espectro de las EspA, que aparecen como consecuencia de un estado inflamatorio persistente y/o debido al tratamiento. Estas manifestaciones clínicas se denominan clásicamente como “comorbilidades”. Por tanto, una comorbilidad se puede definir como una condición que coexiste con la enfermedad de interés. La prevalencia de las comorbilidades no solo ha demostrado tener un impacto en la calidad de vida de los pacientes, sino también son una de la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes. Es por ello por lo que cada vez cobra más importancia la evaluación del impacto de las comorbilidades sobre la enfermedad y sobre el estado general de estos pacientes.

El **objetivo principal** de esta Tesis doctoral ha sido definir la prevalencia de comorbilidades y sus factores de riesgo en pacientes con Espondiloartritis en nuestro medio, así como su asociación con la actividad de la enfermedad y la salud relacionada con la calidad de vida.

Para ello hemos analizado los resultados de tres grandes registros de pacientes Espondiloartritis: a) ASAS-COMOSPA (*Assessment of Spondyloarthritis- Comorbidities in Spondyloarthritis*) una cohorte internacional en la que están representados 22 países (entre ellos España); b) REGISPONSER (*Registro Nacional de pacientes con Espondiloartritis*), que representa el mayor registro español de pacientes con EspA y c)

CASTRO (*Cordoba Axial Spondyloarthritis Task force, Registry and Outcomes*), una cohorte de pacientes con EspA de la provincia de Córdoba.

En estas tres cohortes hemos desarrollado los estudios auxiliares que se muestran como resultados.

Principales resultados obtenidos:

1. En la cohorte COMOSPA, sobre 3291 pacientes, se observó mediante la realización de comparaciones por pares entre cuatro grupos (fenotipo axial sin psoriasis, periférico sin psoriasis, axial con psoriasis y periférico con psoriasis), que el fenotipo periférico con psoriasis presentó la mayor prevalencia de hipertensión (44,9%), dislipidemia (34%) y diabetes (8,8%), mientras que el fenotipo axial sin psoriasis presentó la menor prevalencia de dislipidemia (14,2%), diabetes (4,1%) y accidente cerebrovascular (0,9%). Mediante regresiones logísticas univariadas y modelos lineales mixtos generalizados se observó que, entre los pacientes con psoriasis, el fenotipo axial mostró una prevalencia significativamente menor de hipertensión (OR 0,51; IC del 95%: 0,35 a 0,75) y una menor prevalencia de puntuación de Framingham  $\geq 15$  (OR 0,57; IC del 95%: 0,38 a 0,85) que los pacientes con afectación periférica, después de ajustar por duración de la enfermedad, el sexo y el país. Entre los pacientes con fenotipo axial, aquellos con psoriasis mostraron una mayor prevalencia de hipertensión (OR 1,76, 1,40-2,20), dislipidemia (OR 1,99, IC 95% 1,56-2,53), diabetes (OR 2,05, IC 95% 1,39-3,02) y puntuación de Framingham  $\geq 15$  (OR 2,00, IC del 95%: 1,57-2,55) que los pacientes no psoriásicos. No se encontraron diferencias entre los grupos con respecto a los trastornos del metabolismo óseo.

En suma, tanto el fenotipo periférico como la psoriasis se asocian de forma independiente con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, aunque estos dos factores no parecen influir sobre los trastornos del metabolismo óseo.

2. En la cohorte REGISPONSER, que incluye un total de 749 pacientes con Espondilitis Anquilosante (EA), evaluamos la asociación entre el número de comorbilidades y las

medidas de resultado en pacientes con EA tras dos años de seguimiento. Observamos que los pacientes con dos o más comorbilidades mostraron puntuaciones más altas al inicio y durante los dos años de seguimiento para el Global VAS (Visual Analogue Scale), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Diseases Activity Score) y BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) y peores puntuaciones para el componente físico del SF12 (Short form-12) con respecto a aquellos pacientes con 0 comorbilidades. A su vez, mediante la aplicación de un test de Log-Rank, se encontró una mayor probabilidad de interrupción del primer anti-TNF en pacientes con dos o más comorbilidades en comparación con los pacientes de los otros grupos (38,2% vs. 26,6% vs. 25,4% para  $\geq 2$  comorbilidades, 0 y 1 comorbilidad, respectivamente), aunque estas diferencias no fueron significativas (prueba de log-rank: valor de  $p = 0,180$ ).

Como conclusión, podemos decir que, en pacientes con EA, la presencia de dos o más comorbilidades se asoció con peores puntuaciones en la prueba de medidas de resultado a los dos años de seguimiento y una mayor tendencia a la suspensión del primer anti-TNF.

3. En la cohorte CASTRO (en la que se incluyeron 126 pacientes), nuestros resultados mostraron que el estado de salud medido por el ASAS-HI (ASAS Health Index) se asoció de forma independiente con la actividad de la enfermedad, la funcionalidad y con la presencia de una posible Fibromialgia (FM) concomitante (evaluada con el cuestionario FiRST -Fibromyalgia Rapid Screening Tool-). La puntuación media de ASAS-HI fue de  $4,6 \pm 3,9$ , mostrando una correlación lineal positiva “fuerte” ( $r > 0,60$ ) con BASDAI y BASFI y una correlación lineal positiva “moderada” ( $r = 0,40$  a  $0,60$ ) con la EVA global y ASDAS. Los pacientes con FM mostraron una puntuación ASAS-HI significativamente más alta que los pacientes sin FM ( $9,5 \pm 3,2$  frente a  $3,7 \pm 3,4$ , respectivamente,  $p < 0,01$ ). La regresión lineal múltiple mostró que el 57,4% de la variabilidad ASAS-HI ( $R^2 = 0,574$ ) se explicaba por la presencia de FM concomitante ( $\beta = 2,23$ , IC del 95% 0,73 a 3,80,  $p = 0,004$ ), puntuaciones más altas en el BASDAI ( $\beta$

= 0,62, IC del 95%: 0,25 a 0,97,  $p = 0,001$ ) y BASFI ( $\beta = 0,57$ , IC del 95%: 0,26 a 0,88,  $p = 0,001$ ).

En conjunto, el deterioro de la salud en pacientes con EspA se asoció principalmente con una alta actividad de la enfermedad, un empeoramiento de la funcionalidad y con la presencia de una posible FM concomitante. Por tanto, en pacientes con puntuaciones ASAS-HI elevadas debemos evaluar la presencia de FM concomitante.

Los resultados globales obtenidos en esta tesis doctoral han permitido definir la prevalencia de las comorbilidades y sus factores de riesgo en pacientes con EspA, así como su asociación con las diferentes medidas resultado. Se ha podido observar que estas comorbilidades influyen en las decisiones de tratamiento, la funcionalidad, calidad de vida y actividad de la enfermedad. Dichos resultados podrían sentar las bases para la realización de estudios futuros, cuyo fin sea la sistematización en la evaluación de los pacientes con EspA en una consulta multidisciplinar que mejore el manejo y la detección de comorbilidades asociadas, lo que supondrá un impacto beneficioso en la actividad de la enfermedad, calidad de vida y resultados relacionados con el trabajo.



# Índice de contenidos

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>21</b>
<b>A. ESPONDILOARTRITIS</b> .....	<b>22</b>
<b>A.1. Concepto y Clasificación</b> .....	<b>22</b>
<b>A.2. Epidemiología</b> .....	<b>23</b>
<b>A.3. Etiopatogenia</b> .....	<b>24</b>
A.3.1. Genética .....	24
A.3.2. Microbioma y la disbiosis intestinal .....	25
A.3.3. Eje inflamatorio IL23/IL17 y la interrelación entre el intestino y las articulaciones .....	27
A.3.4. HLA-B27 .....	28
<b>Hipótesis del péptido artritogénico</b> .....	<b>28</b>
<b>Hipótesis de la cadena libre pesada</b> .....	<b>28</b>
<b>Hipótesis del mal plegamiento proteico</b> .....	<b>29</b>
A.3.5. Estrés biomecánico .....	30
A.3.6. El concepto de IL17 independiente de IL23 .....	31
A.3.7. Osteoproliferación y resorción ósea .....	32
<b>A.4. Manifestaciones clínicas.</b> .....	<b>33</b>
A.4.1. Dolor lumbar inflamatorio .....	33
A.4.2. Anquilosis .....	34
A.4.3. Artritis Periférica .....	35
A.4.4. Dactilitis o “dedo en salchicha” .....	35
A.4.5. Entesitis .....	36
A.5.1. Manifestaciones oculares .....	36
A.5.2. Manifestaciones cutáneas .....	37
A.5.3. Manifestaciones intestinales .....	38
A.5.4. Manifestaciones cardíacas .....	39
A.5.5. Manifestaciones pulmonares .....	40
A.5.6. Manifestaciones renales .....	40
<b>A.6. Clasificación de las espondiloartritis</b> .....	<b>41</b>
A.6.1. Criterios de clasificación de las espondiloartritis .....	41
A.6.2. Fenotipos de las espondiloartritis .....	45
<b>Forma axial</b> .....	<b>45</b>
<b>Forma periférica</b> .....	<b>46</b>
<b>Forma mixta</b> .....	<b>47</b>
<b>A.7. Evaluación y monitorización de la enfermedad</b> .....	<b>47</b>
A.7.1. Actividad de la enfermedad .....	47

<b>Escala visual análoga</b> .....	47
<b>Reactantes de fase aguda</b> .....	47
<b>BASDAI</b> .....	48
<b>ASDAS</b> .....	48
A.7.2. Funcionalidad .....	49
A.7.3. Movilidad .....	50
A.7.4. Daño estructural .....	50
A.7.5. Calidad de vida .....	51
<b>A.8. Tratamiento</b> .....	52
A.8.1 AINES .....	53
A.8.2 Analgésicos y corticoides .....	54
A.8.3. FAME sintético .....	54
A.8.4. FAME biológicos .....	54
<b>Inhibidores del TNF<math>\alpha</math></b> .....	55
<b>Anti Il-17</b> .....	56
A.8.5. Tratamiento quirúrgico .....	56
<b>B. COMORBILIDADES</b> .....	56
<b>B.1. Concepto</b> .....	56
<b>B.2. Osteoporosis</b> .....	57
<b>B.3. Enfermedad cardiovascular en Espondiloartritis</b> .....	58
<b>B.4. Riesgo gastrointestinal</b> .....	59
<b>B.5. Cáncer</b> .....	59
<b>B.6. Infecciones</b> .....	60
<b>B.7. Fibromialgia</b> .....	60
<b>C. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	61
<b>2. HIPÓTESIS</b> .....	<b>74</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>77</b>
<b>4. ARTÍCULO I</b> .....	<b>79</b>
<b>1. ABSTRACT</b> .....	82
<b>2. INTRODUCTION</b> .....	83
<b>3. PATIENTS AND METHODS</b> .....	84
Patients .....	84
Collected variables .....	85
Definition of axial and peripheral phenotypes .....	86
Statistical analysis .....	86
<b>4. RESULTS</b> .....	87
Overall population .....	87
Comorbidities among patients with psoriasis: axial involvement with psoriasis vs. peripheral involvement with psoriasis .....	91

Comorbidities among patients without psoriasis: axial involvement without psoriasis vs. peripheral involvement without psoriasis .....	92
Comorbidities among patients with the axial phenotype: axial involvement with psoriasis vs. axial involvement without psoriasis .....	92
Comorbidities among patients with the peripheral phenotype: peripheral with psoriasis vs. peripheral without psoriasis.....	94
<b>5. DISCUSSION</b> .....	94
<b>6. REFERENCES</b> .....	98
<b>5. ARTÍCULO II</b> .....	<b>102</b>
<b>1. ABSTRACT</b> .....	105
<b>2. INTRODUCTION</b> .....	106
<b>3. PATIENTS AND METHODS</b> .....	107
Patients .....	107
Collected variables.....	108
Statistical analysis .....	109
<b>4. RESULTS</b> .....	110
Impact of the number of comorbidities on PROs after two years of follow-up ...	113
Impact of the number of comorbidities on adherence to the first TNF-alpha blocker.	116
.....	116
<b>5. DISCUSSION</b> .....	117
<b>6. REFERENCES</b> .....	120
<b>6. ARTÍCULO III</b> .....	<b>128</b>
<b>1. ABSTRACT</b> .....	131
<b>2. INTRODUCTION</b> .....	131
<b>3. PATIENTS AND METHODS</b> .....	133
Collected variables.....	133
Statistical analysis .....	134
<b>4. RESULTS</b> .....	135
<b>5. DISCUSSION</b> .....	140
<b>6. REFERENCES</b> .....	143
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	<b>147</b>
<b>8. ANEXO</b> .....	<b>150</b>
Producción científica .....	151



# INTRODUCCIÓN

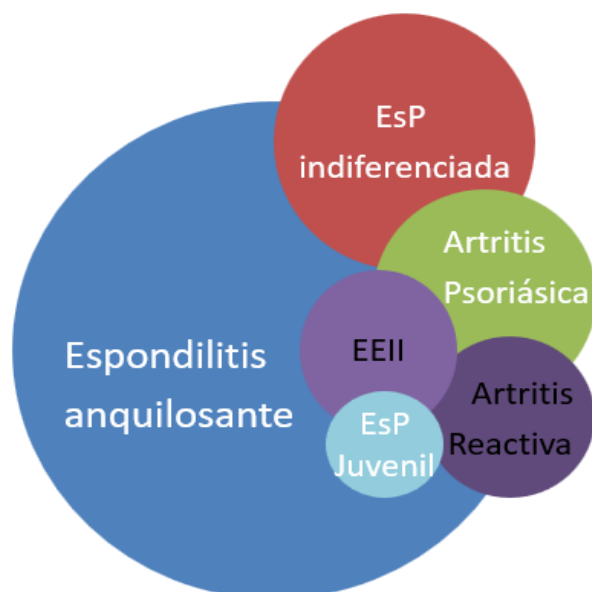
## 1. INTRODUCCIÓN

### A. ESPONDILOARTRITIS

#### A.1. Concepto y Clasificación

Las Espondiloartritis (EspA) son un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias crónicas interrelacionadas entre sí que comparten características clínicas, genéticas y fisiopatológicas comunes como la afectación del esqueleto axial, manifestaciones periféricas (entesitis, artritis), manifestaciones extraarticulares (psoriasis, uveítis, Enfermedad Inflamatoria Intestinal entre otras) y la asociación con el antígeno HLA-B27 [1]. Estas enfermedades (y especialmente las formas axiales) tienen varias características distintivas: a) a nivel de imagen, la presencia de la sacroilitis radiográfica o en resonancia magnética (osteítis o edema óseo); b) a nivel clínico, la presencia de lumbalgia inflamatoria; y c) a nivel histopatológico, la presencia de entesitis.

Moll y Wright en la década de 1970 clasificaron las EspA en distintas entidades nosológicas entre las que se encuentran la Espondilitis Anquilosante (EA), la artritis reactiva (ARe), la artritis psoriásica (APso), la artropatía asociada a Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EspAEII), la Espondiloartritis Juvenil (EspAJ) y la EspA indiferenciada (EspAInd) [2].



**Figura 1. Clasificación de la Espondiloartritis en diferentes entidades nosológicas.** Tomada de: Collantes-Estevez E. 2015, pers. comm.

Recientemente, el grupo ASAS (Assesment of Spondyloarthritis International Society) ha propuesto una nueva clasificación que diferencia dos grupos según si la afectación es predominante axial o periférica [3]. Las EspA predominantemente axiales, que incluyen la EspA axial radiográfica (EspAax-rad) si existe sacroilitis en la radiografía simple de pelvis (prototipo clásico de la EspA, también llamada EA) y aquellas formas que aún no han provocado lesiones visibles en la radiografía, denominadas EspA axial no radiográfica (EspAax-nr). Las EspA predominantemente periféricas incluyen la ARe, la APso, la EspAEII y la EspAInd. El término EspAInd engloba a aquellas formas que presentan características clínicas, radiológicas y genéticas sugestivas de EspA, pero que no cumplen los criterios para el diagnóstico de estas enfermedades.

## **A.2. Epidemiología**

Debido a la ausencia de criterios diagnósticos la prevalencia de EspA no se encontraba bien establecida. Existía una infraestimación de dicha prevalencia debido sobre todo por la baja sensibilidad de los criterios de clasificación especialmente en formas incipientes de la enfermedad.

Se estima que la prevalencia de EspA oscila entre un 0.1% y el 1.4% a nivel mundial, variando su prevalencia en función de la etnia y localización geográfica, que pueden explicarse principalmente por la prevalencia del antígeno HLA-B27 (fuertemente asociado con el desarrollo de la enfermedad) [4].

La tasa de EspA en la raza caucasiana es tres veces mayor que en la raza negra y muy baja en la población asiática. La EA (68.3%) y la APso (12.7%) son las formas clínicas más prevalentes. El 92% de los pacientes con EA de raza blanca presentan positividad para HLA-B27, mientras que solo el 50% de los pacientes de raza afroamericana es HLA-B27 positivo. En cuanto al resto de las formas clínicas de las EspA, la prevalencia del HLA-B27 es más baja (70% ARe, 70% EspAEII, 60-70% APs axial y 25% en APs periférica) [5,6].

Las EspA no son más frecuentes en hombres que en mujeres, como clásicamente se había descrito; sin embargo, se ha visto que la distribución por sexos parece diferir según la forma clínica con una relación hombre: mujer de 2:1 a 3:1 para las formas anquilosantes o más evolucionadas, pero con una ratio más equilibrada (1:1) en las formas más de inicio (o más leves).

En España, la prevalencia media de EspA es del 13% de los pacientes que acudían a los servicios de Reumatología, según datos del Estudio Nacional de Validación de Espondiloartritis [7]. Esta prevalencia varía entre las diferentes regiones españolas. En cuanto a la incidencia de EspA es escasa la información, se estima desde 0.84 a 77 casos cada 100.000 habitantes/año [8]. Según el estudio ESPIDEP, la incidencia anual estimada en España es por cada 100.000 habitantes de 62.5 casos [9].

### **A.3. Etiopatogenia**

#### A.3.1. Genética

La etiología de la EspA es en parte desconocida. Aparece en pacientes que tienen una base genética predispuesta a desarrollarla y a su vez deben intervenir factores ambientales.

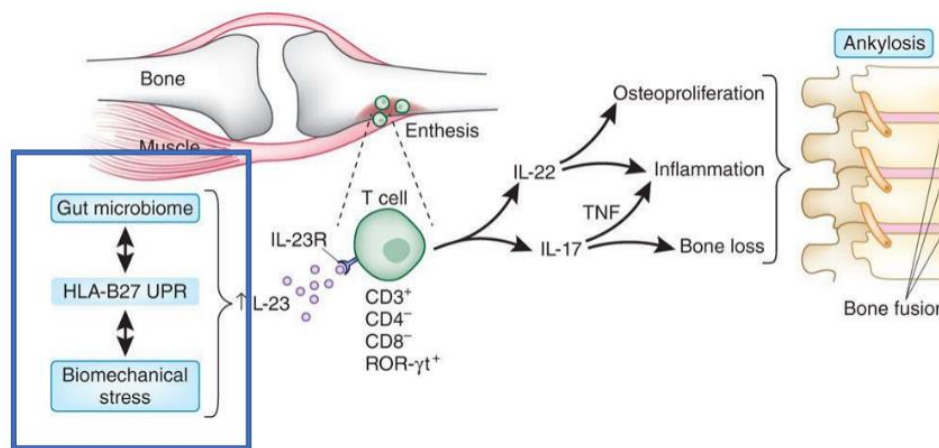
El factor genético más importante es el HLA-B27 [10], una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipo I, presente en el 80-90% de los pacientes con EA frente al 7% de la población general. La alta asociación de la EA y el gen HLA-B27 se conoce desde el año 1973 [11].

Recientes estudios han permitido identificar varios de estos genes adicionales, tanto del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) como genes no CMH, que pueden ser importantes en la patogenia de estas enfermedades. El receptor de IL-23R, que participa en la vía Th-17 y se encuentra asociado a EA, APs, psoriasis y enfermedad intestinal inflamatoria (EII). El ERAP1 [12] es una aminopeptidasa, enzima clave en el procesamiento de los péptidos en el citoplasma y su relación con la presentación de estos por el HLA-B27, IL-1R2 (receptor de la interleucina 1, tipo 2) y ANTXR2 (anthrax toxin



receptor, también llamado CMG2) [13]. También se ha demostrado evidencia que apoya 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).

En la EspA debe haber al menos un desencadenante que en este caso puede ser una alteración del microbioma, un mal plegamiento del HLAB27 o un estrés biomecánico. Pueden darse los tres desencadenantes de modo concomitante o uno solo. Todo ello produce un aumento de IL23 que va a actuar sobre las células de la entesis activándolas y dará lugar a la producción de interleucinas que producirán daño óseo y osteoproliferación [14].

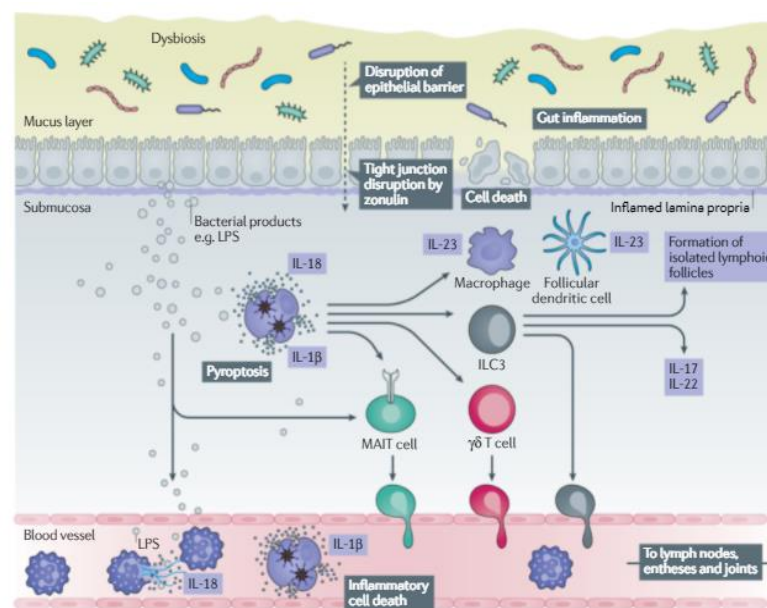


**Figura 2. IL-23 y células T entesíticas en la patogénesis de la Espondiloartritis.** Tomada de: Lories RJ and McInnes IB. Nat Med. 2012;18(7):1018-9.

### A.3.2. Microbioma y la disbiosis intestinal

Existe una gran asociación entre las alteraciones intestinales y la EspA. El 5-10% de los pacientes con EA desarrollan EII y hasta el 70% presenta inflamación intestinal subclínica [15]. Varios agentes patógenos gastrointestinales o genitourinarios incluyendo Salmonella, Campylobacter, Yersinia, Sighella y Clamydia están implicados en la patogenia de la ARE asociada a la presencia de HLA-B27 [16]. Se encontró ADN y

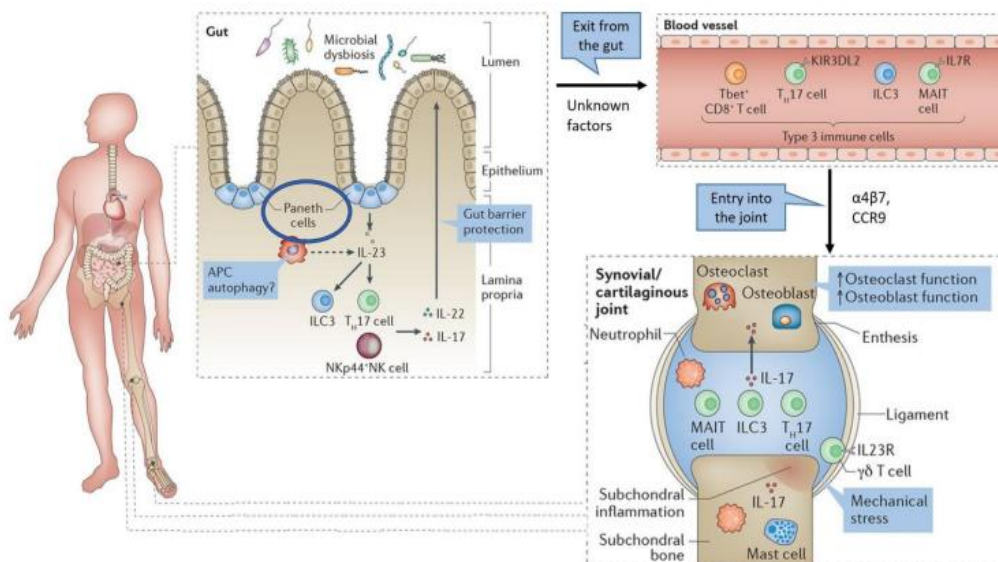
lipopolisacáridos de estos organismos en células y líquido sinovial de los pacientes con ARE. Sin embargo, no hay evidencia clara que un agente infeccioso sea la causa de EA. Los pacientes con EspA presentan con frecuencia disbiosis intestinal y en éstos las células del sistema inmune innato, que son las encargadas de controlar la homeostasis intestinal, tienen una activación diferente [17-18]. Una posible causa de la relación existente entre el desequilibrio de la flora intestinal y la desregulación inmune podría encontrarse en las células inmunitarias cuya función es inducir la apoptosis y la detección de células T específicas contra bacterias comensales. Existen variaciones pequeñas en la diversidad microbiana intestinal como el aumento de 5 familias bacterianas Bacteroidacea, Lachnospiraceae, Porphyromonadaceae, Prevotellaceae, Veillonellaceae, y que podrían tener un papel clave en la patogenia de la EA.



**Figura 3. Mecanismos inmunitarios que relacionan la disbiosis intestinal con la enfermedad en la espondilitis anquilosante.** Tomado de Mauro D, Thomas R, Guggino G, Lories R, Brown MA, Ciccia F. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(7):387-404.

### A.3.3. Eje inflamatorio IL23/IL17 y la interrelación entre el intestino y las articulaciones

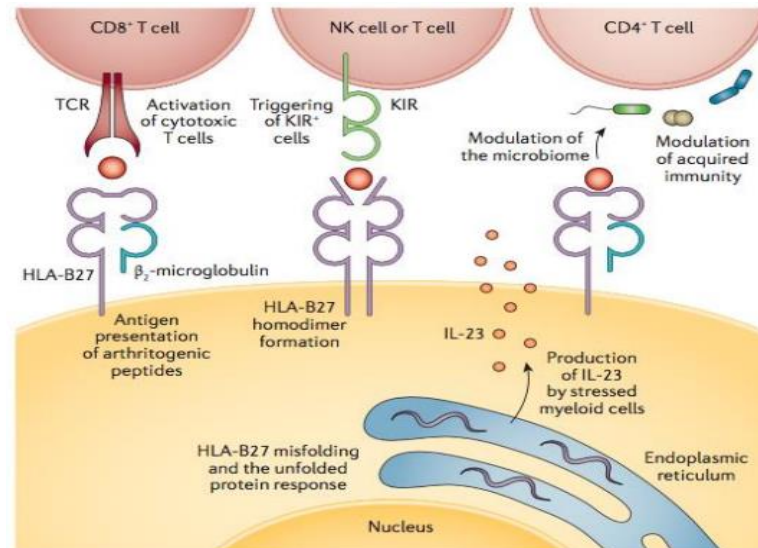
No se sabe por qué esta disbiosis inicia la EspA, pero parece que el aumento de IL23 a nivel intestinal es gran causante de ello. A nivel intestinal tenemos un proceso de inmunidad tipo 3. En condiciones fisiológicas, las células de Paneth producen cierta cantidad de IL23 que ayuda a diferenciar los linfocitos TH17 y producir cantidades fisiológicas de IL22 e IL17 que son las encargadas de mantener la integridad del epitelio. Si existe una disbiosis o una alteración de la permeabilidad del epitelio intestinal, las células de Paneth van a producir cantidades anormales de IL23 activando los linfocitos TH17 y, como consecuencia, producir gran número de IL22 y IL17. Esta IL23 y linfocitos activados pasan al torrente sanguíneo y llegan a las entesis axiales y periféricas. Allí la IL23 va a activar los linfocitos que tengan receptores para la IL23R, que provocarán inflamación local y remodelado óseo mediante la producción de IL22 y IL17 [19,20].



**Figura 4. Inmunidad tipo 3 y EA.** Tomada de: Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis – recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(6):359-367.

### A.3.4. HLA-B27

Se han planteado tres hipótesis que explicarían cómo el gen HLA-B27 desencadena la enfermedad:



**Figura 5. Mecanismos patogénicos del HLA-B27.** Tomado de Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial Spondyloarthritis. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15013.

#### ***Hipótesis del péptido artritogénico***

Se trata de un mecanismo dependiente de la presentación de antígenos. Esta hipótesis defiende que existe un péptido autólogo que el sistema inmune reconoce como extraño y el HLA-B27 presenta este péptido artritogénico a las células T CD8, con la consecuente producción de IL-23 [21-22]. Sin embargo, esta hipótesis se consideró que no era válida debido a que ratones transgénicos que no tenían linfocitos T CD8 también desarrollaban la enfermedad [23], por lo que se concluyó que los linfocitos T CD8 no estaban implicados en la fisiopatología de la enfermedad.

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

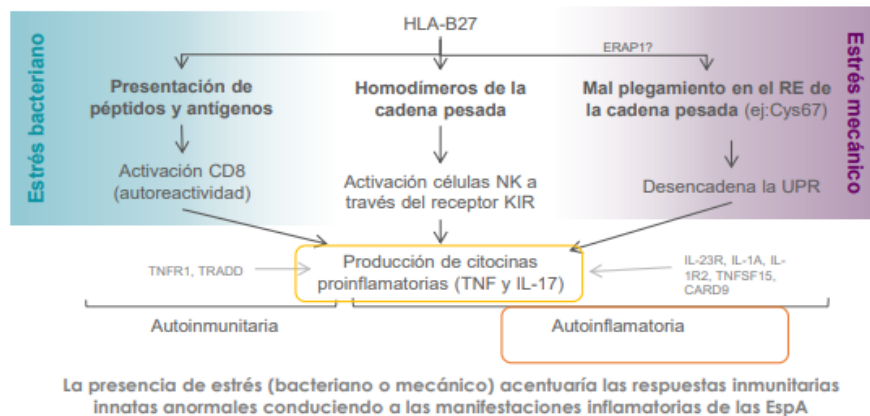
El antígeno HLA-B27 se compone de una cadena libre pesada que, dentro de la célula presentadora de antígeno, se pliega y se asocia con una cadena  $\beta$ 2-microglobulina ( $\beta$ 2m) y con el péptido antigénico en condiciones normales. Esta hipótesis de la cadena

libre pesada postula que, en pacientes con EA, el HLA-B27 puede expresarse en la superficie celular como homodímeros de cadenas libres pesadas sin la presencia de cadena  $\beta$ 2m [24]. Como resultado, el péptido autólogo no se presentará a los linfocitos T CD8 sino las células Natural Killer (NK) a través de sus receptores KIR3DL2 y los linfocitos T CD4, lo que produciría la activación de la cascada inflamatoria.

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

Es la hipótesis con mayor aceptación por parte de la comunidad científica. El HLA-B27 se encuentra en el retículo endoplásmico (RE). Esta proteína HLA-B27 se sintetiza en un primer momento en forma “desplegada” y posteriormente adquiere secuencialmente una serie de conformaciones terciarias y cuaternarias mediante la intervención de las chaperonas del RE, después de lo cual será transportada a la superficie celular. Debido a que dentro del RE el B27 presenta un periodo de síntesis más prolongado que otros HLA, la probabilidad de alteraciones en el plegamiento de la proteína es mayor. Estos HLA-B27 desplegados y “mal plegados” permanecen dentro del RE e inducen la llamada “unfolded protein response” (UPR) [25], estimulando la producción por parte de las células mieloides de cantidades anormales de IL-23 que pasarán al torrente sanguíneo y activarán las células linfoides residentes a nivel entésico [26]. De este modo el HLA-B27 contribuye a la inflamación crónica de manera independiente al mecanismo de presentación de antígeno a los linfocitos T citotóxicos. Por este motivo, se considera esta enfermedad como de tipo autoinflamatorio.

Estas tres teorías tienen un final común que sería la producción de citocinas proinflamatorias TNF-alfa e IL17.

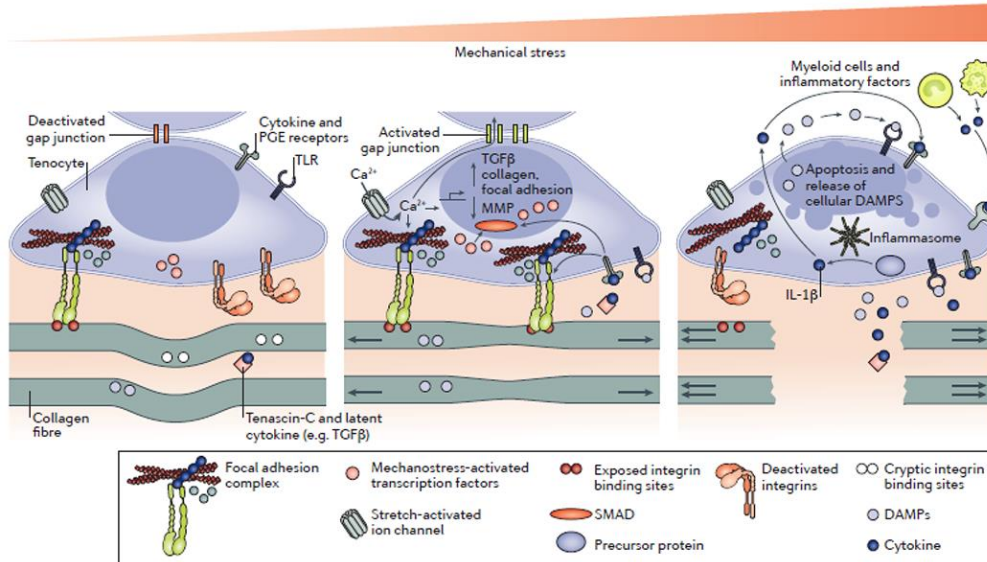


**Figura 6. Posibles funciones del HLA-B27 en el desencadenamiento de la patogénesis de la espondiloartritis.** Tomada de: Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. Lancet. 2011;377(9783):2127-2137.

#### A.3.5. Estrés biomecánico

En esta revisión del 2020 realizada por Gracey E, et al, [27] se explica el mecanismo por el que el estrés biomecánico produce inflamación de la entesis. La carga mecánica de las fibras de colágeno en los tendones y ligamentos es detectada por los tenocitos, que generan una respuesta biológica para alterar la composición de la matriz extracelular del tejido circundante. En el estado relajación, las fibras de colágeno se pliegan y los tenocitos reciben señales mínimas de tensión mecánica interna y externa. Las integrinas inactivas no forman complejos de adhesión focal y las integrinas activas no inician la mecanotransducción. Como resultado, los factores de transcripción relacionados con el estrés mecánico se destruyen, o no logran entrar en el núcleo. El resultado es un programa catabólico para reducir la fuerza de los tenocitos y tendones en un esfuerzo por mantener la tensión homeostática. A niveles fisiológicos de estrés mecánico, se involucran mecanismos internos y externos de mecanotransducción, resultando en una mayor formación y activación de adherencias focales y la amortiguación de la tensión mecánica interna. La tensión mecánica excesiva da como resultado un daño en la matriz extracelular y una rápida pérdida de la mecanotransducción en el tenocito. El resultado es la muerte celular y la liberación de

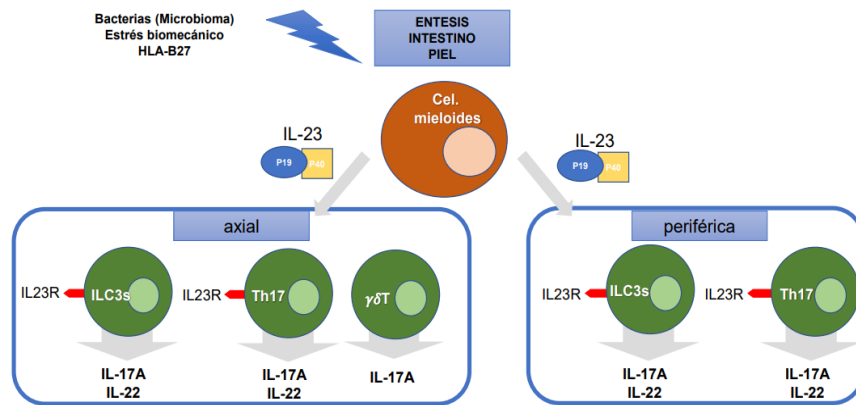
patrones moleculares asociados al peligro y citocinas activadas por inflammasomas. Estas moléculas pueden propagar la muerte celular en tenocitos adyacentes y pueden promover el reclutamiento de células proinflamatorias, que perpetúan el ciclo inflamatorio liberando moléculas proinflamatorias.



**Figura 7. Mecanismos propuestos de respuesta de los tenocitos al estrés mecánico.** Foto tomada de: Gracey E, Burssens A, Cambré I, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(4):193-207.

### A.3.6. El concepto de IL17 independiente de IL23

Las células mieloides ya sea de la entesis, el intestino o la piel, necesitan de un desencadenante (bacterias-microbioma-, estrés biomecánico o HLA-B27) para producir IL23. Si este existiera se pondría en marcha la producción de IL23 que, a través del torrente sanguíneo, llegan a las entesis axiales y periféricas uniéndose a las células que posean el receptor de IL23R, como son las células linfoides innatas tipo 3 o las células TH17. Como consecuencia se produce IL17A y IL22. Sin embargo, nivel de la entesis axial existe un linfocito  $\gamma\delta T$  que no tiene receptor de IL23R, pero produce IL17A sin necesidad de esta señal [28], de ahí el concepto de producción de IL17 independiente de IL23.

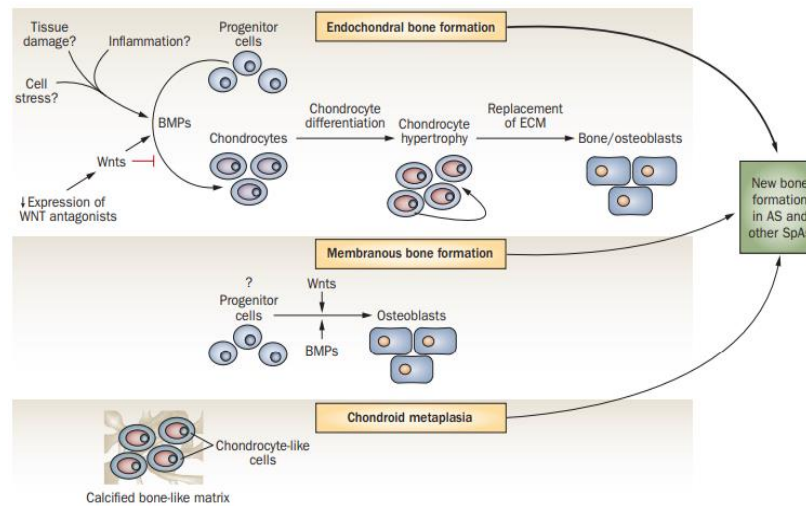


**Figura 8. Producción de IL-17 independiente de IL-23.** Figura tomada de: López Medina C, Etiopatogenia: HLA, Microbiota, Entesitis, Estrés, Moléculas implicadas. Curso AulaEspA21.

### A.3.7. Osteoproliferación y resorción ósea

Varios mecanismos de formación de hueso nuevo están involucrados en la progresión de anquilosis en EA: formación de hueso endocondral en la que el cartílago hialino es reemplazada por hueso; hueso membranoso con contribución directa de los osteoblastos; y metaplasia del cartílago, en la que los condrocitos quedan atrapados en una matriz calcificada similar a un hueso. La formación de hueso endocondral ocurre en la entesis y es impulsada por BMP (proteína morfogénica ósea). Diferentes Wnts podría tener efectos moduladores, ya sea estimulando o inhibiendo los condrocitos. Los desencadenantes iniciales no están claros, pero el estrés celular, el daño tisular y la inflamación podrían tener un papel. En la formación de hueso membranoso, están involucradas tanto las BMP como las Wnt. Se desconocen los mecanismos y desencadenantes de la metaplasia del cartílago [29].





**Figura 9. Formación de nuevo hueso en EA. Tomada de:** Lories R. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(12):700-707.

#### **A.4. Manifestaciones clínicas.**

##### A.4.1. Dolor lumbar inflamatorio

La lumbalgia crónica es el síntoma predominante en las Espondiloartritis axiales cuyas características son diferentes al dolor producido por alteraciones mecánicas de la columna. El dolor lumbar inflamatorio (DLI) [30] va a estar presente en el 70-80% de los pacientes con EspA. Comienza en la zona dorsolumbar o lumbosacra, de carácter insidioso, que puede llegar a persistir al cabo de los meses. Es característico de este dolor mejore con la actividad y empeore con el reposo, y suele ir acompañado de una rigidez matutina prolongada (>30 min) que aumenta tras periodos de inactividad. A su vez el dolor puede despertar al paciente por la noche. Por último, el cansancio puede aparecer en más del 60% de los pacientes.

La sacroilitis suele aparecer en fases iniciales de la enfermedad. Produce un dolor localizado en una o ambas nalgas que a veces irradia por la parte posterior del muslo de forma alternante, que característicamente mejora con la toma de AINEs.

Existen diferentes criterios para definir el DLI con sensibilidad y especificidad variables. Los primeros criterios utilizados para reconocer el DLI fueron los publicados

por Calin et al. [31]. Posteriormente surgieron los criterios de Berlin [30], con una menor sensibilidad y especificidad. Los más aceptados y utilizados se publicaron en 2009 que son los criterios ASAS para el Dolor Lumbar Inflamatorio [32].

	Calin	Rudwaleit	ASAS
Edad inicio < 40 años	+	Edad < 50 años (criterio de entrada)	+
Duración > 3 meses	+	Requerido como criterio de entrada	Requerido como criterio de entrada
Comienzo insidioso	+	-	+
Mejoría con el ejercicio	+	+ (mejoría con el ejercicio y no con el reposo)	+
No mejoría con el reposo	-	+	+
Rigidez matutina	+	+ (> 30 minutos)	-
Dolor alternante nalgas	-	+	-
Dolor nocturno	-	+ (despertarse en 2ª mitad de la noche por dolor)	+
DLI según nº de criterios	4 / 5	2 / 4	4 / 5
Sensib. / Especific. (%)	89,9 / 52,2	70,0 / 81,4	79,5 / 72,4

**Tabla 1. Criterios ASAS para Dolor Lumbar Inflamatorio.** Tomado de: Calin A, et al. JAMA. 1977;237(24):2613-4. Rudwaleit M, et al. Arthritis Rheum. 2006;54(2):569-78. Sieper J, et al. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):784-8

#### A.4.2. Anquilosis

La afectación vertebral se produce por entesitis axial, que causa dolor y con el tiempo puede producir pérdida de movilidad. La anquilosis resulta de la osificación de los ligamentos y de las articulaciones costovertebrales y esternocostales. La lesión del segmento dorsolumbar es la más frecuente y la más precoz mientras que la afectación cervical es tardía. Se pueden producir complicaciones en las fases avanzadas como pérdida de la lordosis lumbar fisiológica e hipercifosis (morfotipo típico del paciente con EA), limitación de la expansión torácica, afectación cervical quedando el cuello inclinado hacia delante sin posibilidad de realizar los movimientos de rotación y flexo-extensión, fracturas vertebrales...etc. En el caso de la anquilosis a nivel cervical tiene importantes consecuencias físicas como afectar la conducción y predisponer tener más accidentes de tráfico [33].



**Figura 10. Evolución hacia al diagnóstico de EspAax.** Tomado de: Little, H, et al. Upward subluxation of the axis in ankylosing spondylitis. A clinical pathologic report. Am J Med. 1976;60:279-285.

#### A.4.3. Artritis Periférica

Aparecen en un 20-50% de los pacientes con EspA. Suele manifestarse como una oligoartritis asimétrica (menos de 5 articulaciones) de predominio de miembros inferiores. Si el inicio es precoz se recomienda realizar el diagnóstico diferencial con la Apso y las artritis microcristalinas. Las artritis pueden presentar localizaciones predominantes según el tipo de EspA. En la EA suele aparecer en hombros (artritis y entesitis del manguito) y caderas (también en formas juveniles, con peor pronóstico), en la APso predomina la afectación de rodillas y manos (interfalángicas distales), en la EspA asociada a EII se manifiesta como artritis migratorias y en formas infantiles predomina la tarsitis [34].

#### A.4.4. Dactilitis o “dedo en salchicha”

Es una manifestación frecuente en las EspA (11%) y en especial en la APso (33%). Se caracteriza por una tenosinovitis de los flexores, de los dedos de manos o de los pies que en ocasiones se asocia a sinovitis y con edema de partes peritendinoso, produciendo la tumefacción difusa típica [35,36]. Puede ser un síntoma inicial en el 10.2% de los pacientes con APso y es un signo típico de esta enfermedad. Se localizan más frecuentemente en los pies y con distribución asimétrica.

#### A.4.5. Entesitis

Forma parte del espectro clínico de todos los subtipos de las EspA. Se denomina entesitis a la unión del tendón, cápsula articular, ligamento o fascia en el hueso, y comprende la estructura insertada y el hueso donde se inserta. La localización más frecuente suele ser a nivel de la zona posterior o inferior del talón relacionado con la inflamación del tendón de Aquiles. Puede cronificar a fibrosis, osificación y entesofito.

Existen varios índices clínicos validados para la evaluación de la presencia de entesitis en EspA, entre ellos el Mander Enthesis Index (MEI), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis (MASES), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) y Major [37]. Debido a que tienen poca fiabilidad interobservador, en la clínica se suele utilizar como valoración la ecografía articular y la RMN (Resonancia magnética nuclear).

### **A.5. Manifestaciones extraarticulares**

Las manifestaciones extraarticulares son aquellos signos y síntomas que se originan fuera del aparato locomotor y se relacionan etiopatogénicamente con las EspA [38].

#### A.5.1. Manifestaciones oculares

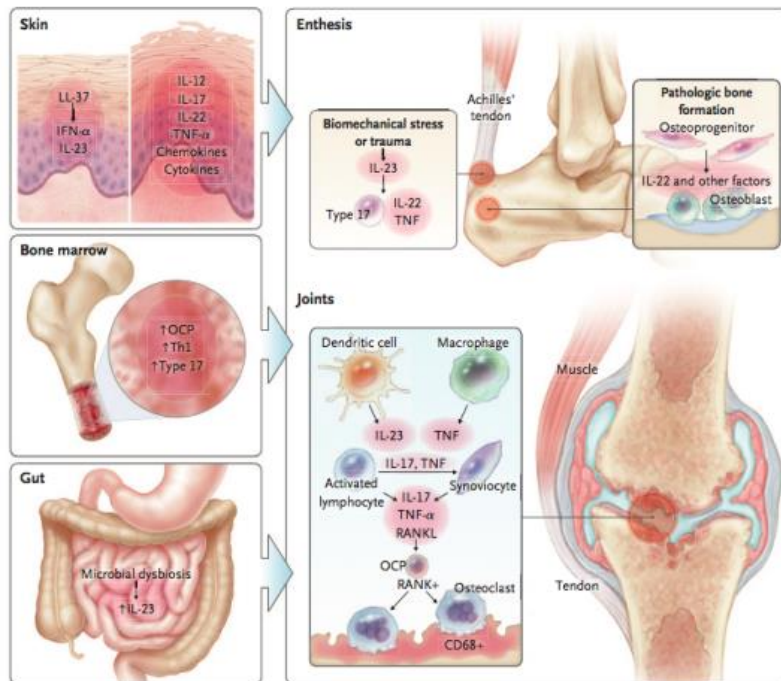
La uveítis es la manifestación extraarticular más frecuente estando presente en el 25-40% de la EspA. Las uveítis pueden ser anteriores si la inflamación se localiza en la cámara anterior (60%), posteriores si afectan a la coroides (15%) y panuveítis cuando todas las áreas de la úvea están afectadas (20%). Aproximadamente el 95% de las EspA con uveítis son B27+ (50% de uveítis anterior aguda aislada es B27+), por lo que se ha visto una gran asociación entre el gen HLA-B27 y la uveítis [39]. Según el curso clínico de la uveítis, se pueden clasificar en agudas, crónicas o recurrentes [40]. En el caso de las uveítis anteriores agudas recurrentes hasta el 50% van a desarrollar EspA. Clínicamente aparece en forma de uveítis anterior aguda, no granulomatosa, unilateral y recurrente, aunque suelen afectarse ambos ojos en el curso de la enfermedad. El síntoma más

común es la visión borrosa, así como enrojecimiento de la esclera y dolor [41]. Supone una urgencia médica y puede conllevar una pérdida visual progresiva que, llegado un punto, puede ser irreversible por lo que es importante detectarla de forma precoz. La mayoría de las veces el tratamiento de la uveítis es tópico excepto en casos multirrecidivantes (más de tres episodios en un año).

#### A.5.2. Manifestaciones cutáneas

La manifestación cutánea más frecuente en la EspA es la psoriasis. La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica común asociada con manifestaciones multisistémicas. Afecta entre el 1 al 2% de la población [42]. Los mecanismos patológicos subyacentes de la APso implican una interacción compleja entre el sistema inmunológico innato y adaptativo. Las células T interactúan con células dendríticas, macrófagos y queratinocitos, que pueden estar mediados por sus citocinas secretadas [43]. A su vez, el 30% de los pacientes con psoriasis van a desarrollar artritis en algún momento de su vida [44]. La manifestación de la psoriasis precede a la de artritis por 10 años en promedio, aunque en el 15% de los casos, artritis y psoriasis ocurren simultáneamente o la artritis psoriásica precede a la enfermedad de la piel. Resulta difícil con los criterios actuales diferenciar clínicamente entre APso y Espondiloartritis asociada a psoriasis, debido a que comparten manifestaciones clínicas como la afectación axial, artritis periférica y entesitis. La interacción entre factores genéticos y ambientales desencadena una respuesta inflamatoria en múltiples sitios. La activación de las células dendríticas dérmicas provoca que migren a los ganglios linfáticos de drenaje y desencadenen la diferenciación de los linfocitos Th1 y Th17. Las células Th1 y Th17 se ubican en la dermis, donde liberan interleucina-12, 17 y 22 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), junto con una variedad de quimiocinas y otras citocinas. La liberación de citocinas en la dermis promueve la proliferación de queratinocitos; estos queratinocitos a su vez liberan citocinas que actúan sobre las células de la dermis. A partir de este momento las vías inflamatorias en ambas enfermedades son similares. Por un lado, la IL-17 induce la expresión del receptor activador del RANK (NF-KB) por los sinoviocitos y de su ligando (RANKL) en los LTh, que conduce a la diferenciación de los

osteocitos en osteoclastos, provocando sinovitis y resorción ósea y por otro, como respuesta a la IL-22, las células mesenquimales se diferencian en osteoblastos en las entesis de las vértebras, dando lugar a sindesmofitos [45]. Los procesos inflamatorios crónicos inmunomediados que subyacen a la psoriasis pueden contribuir o incluso amplificar las comorbilidades cardiovasculares (CV) [46]. Por ejemplo, se ha demostrado que las comorbilidades CV son más graves en individuos con afectación cutánea exuberante que en aquellos con APs [47]. Por tanto, aquellos pacientes con APso o con EspA asociada a psoriasis deben tener un control más estrecho de riesgo cardiovascular.



**Figura 11. Vías inflamatorias en la patogénesis de la Artritis Psoriásica.** Tomado de Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017 May 25;376(21):2095–96

### A.5.3. Manifestaciones intestinales

La manifestación extraintestinal más frecuente de los pacientes con EII es la EspA, presentándose en un 3-10% de estos. A su vez, en un 10% de los pacientes con EspA presentan EII. Se han realizado estudios donde se objetiva a través de la biopsia de mucosa colonoscópica que más del 60% de los pacientes con EspA presenta signos

microscópicos de EII subclínica [48]. La EII engloba dos entidades: la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU). Estas enfermedades se caracterizan por ser enfermedades del intestino, inflamatorias, inmunomediadas y crónicas, que evolucionan en brotes (fases activas) y periodos de remisión (fases inactivas). Algunos síntomas comunes son la diarrea, cansancio, dolor abdominal, sangre en heces, pérdida de apetito, pérdida de peso y fiebre [49]. La causa de la EII se desconoce, aunque se cree que puede deberse a la interacción de factores genéticos, ambientales y a cambios en la microbiota intestinal. La artritis o los síntomas axiales pueden preceder a los síntomas gastrointestinales durante largos períodos de tiempo. 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. En cambio, sí existe relación entre la artritis periférica y la EII [50]. Las personas con EspAax también presentan un mayor riesgo de padecer otros efectos gastrointestinales secundarios a sus tratamientos. En estos pacientes es frecuente la enfermedad péptica por el uso de antiinflamatorios (AINES) [51]. Con el uso 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.

#### A.5.4. Manifestaciones cardíacas

Las manifestaciones cardíacas son frecuentes en pacientes con EspA de larga evolución y con la presencia del antígeno HLAB27+ [52]. Aparecen entre el 2-10% de los pacientes con EspA. Entre las lesiones cardíacas relacionadas con el antígeno HLAB27+ se encuentran la enfermedad de la raíz aórtica y alteraciones en el sistema de conducción [53]. Lo más frecuente son los trastornos de conducción que son transitorios por vasculitis reversible (5-10% de los pacientes con EA), siendo el bloqueo auriculo-ventricular (BAV) de primer grado el más prevalente. Se produce por afectación del sistema de conducción mediante un proceso inflamatorio, dando lugar a un daño del septum interventricular y a una disfunción del nodo auriculo-ventricular [54]. Otros trastornos de la conducción que se pueden producir son las arritmias como la

bradicardia, conducción sinusal irregular y la fibrilación auricular. Una lesión característica que se produce en los pacientes con EA es la insuficiencia aórtica. Se produce por un proceso celular inflamatorio que da lugar al desarrollo de una endarteritis alrededor de la raíz aórtica y la válvula, que se perpetúa gracias a la agregación plaquetaria, conduciendo así al engrosamiento de los tejidos. Esta inflamación de la íntima estimula la hiperactividad de los fibroblastos dando lugar a la insuficiencia valvular aórtica [55]. También se produce disfunción del ventrículo izquierdo dando lugar a trastornos de contractilidad ventricular. Otras lesiones son aneurisma de la aorta, amiloidosis, pericarditis y derrame pericárdico.

#### A.5.5. Manifestaciones pulmonares

La afectación pulmonar se produce en EA evolucionadas y en ocasiones son asintomáticas. La fibrosis pulmonar apical bilateral se da en menos de 1% de los pacientes con EA y es la manifestación pulmonar más frecuente. Se puede colonizar por aspergillus produciéndose sobreinfección y bronquiectasias. Clínicamente, producen tos seca o irritativa con disnea y en algunos casos pueden producir hemoptisis. Se diagnostica radiográficamente con un patrón “restrictivo” en fases avanzadas. Otras afectaciones pulmonares que se pueden producir en el paciente con EA son el neumotórax espontáneo, neumopatía intersticial, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, bronquiectasias y enfisema [56].

#### A.5.6. Manifestaciones renales

Se producen entre un 30-35% de los pacientes con EA siendo la nefropatía por amiloide la manifestación renal más frecuente que se da en la enfermedad evolucionada. Un 30% de los enfermos va a presentar nefropatía IgA que es una glomerulopatía caracterizada por la presencia de depósitos mesangiales de IgA de forma aislada o predominante sobre otras inmunoglobulinas. Va a dar lugar a proteinuria y hematuria con o sin deterioro de la función renal [57]. Por último, los pacientes con EA



pueden desarrollar nefropatía por abuso de analgésicos y AINE (nefropatía tubulointerstitial crónica).

## A.6. Clasificación de las espondiloartritis

### A.6.1. Criterios de clasificación de las espondiloartritis

En 1961 en Roma fueron establecidos los primeros criterios de clasificación para las EspA [58]. En ellos se especificaba que, para el diagnóstico de EA, se precisaba la presencia de una sacroilitis bilateral radiográfica más uno de cinco criterios clínicos o bien, si cuatro de estos cinco criterios estaban presentes. Esta clasificación solo tenía en cuenta la EA. En 1966 surgieron unos nuevos criterios denominados criterios de Nueva York, que según el grado de afectación radiológica de las articulaciones sacroilíacas o la clínica, diferencian entre EA definida y la EA probable. En 1984 se publicaron los criterios de Nueva York modificados [59], según los cuales la presencia de sacroilitis bilateral grado II o unilateral grado III-IV es fundamental para establecer el diagnóstico de EA. Estos criterios tienen una elevada sensibilidad (83%) y también una alta especificidad (98%).

Tabla 11-1. Criterios diagnósticos modificados de Nueva York de la espondilitis anquilosante

#### Criterios clínicos

- 1) dolor lumbosacro, con duración de  $\geq 3$  meses, que mejora tras el ejercicio y no desaparece en reposo
- 2) limitación de la movilidad de la columna lumbar, tanto en el plano sagital, como en el frontal
- 3) limitación de la movilidad del tórax en relación con la edad y el sexo del paciente

#### Criterios radiológicos

Artritis de articulaciones sacroilíacas bilateral de grado 2-4 o unilateral de grado 3-4

**Diagnóstico cierto:** criterio radiológico y  $\geq 1$  de criterio clínico

**Diagnóstico probable:** presencia de los 3 criterios clínicos o solo un criterio radiológico

Basado en *Arthritis Rheum.*, 1984, 27: 361.

**Tabla 2. Criterios de Nueva York modificados.** Tomado de van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8.

En el año 1990 se establecieron unos nuevos criterios para el diagnóstico de las EspA que fueron los criterios de Amor [60]. Con ellos se pretendían incluir todas las características clínicas de la enfermedad puesto que las anteriores clasificaciones solo contemplaban las características axiales. Esto permite establecer el diagnóstico de EspAax sin la necesidad de presentar daño radiológico establecido. Estos criterios han resultado ser útiles en fases iniciales de la enfermedad o en formas indiferenciadas conocidas como EspAInd. Un año después se realizó un nuevo consenso donde se establecen los criterios europeos de la EspA surgiendo así el Grupo Europeo para el Estudio de las Espondilartropatías (ESSG) [61].

### 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) o dolor alternante en nalgas	1
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>B. Signos radiológicos</b>	
10. Sacroilitis (grado 2 bilateral o grado 3 unilateral)	3
<b>C. Terreno genético</b>	
11. HLA-B27 positivo o antecedentes familiares de EA, ARe, uveítis, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal	2
<b>D. Buena respuesta a los AINEs</b>	
12. Mejoría del dolor en 48 horas con AINEs o empeoramiento del dolor en 48 horas tras suspenderlos	2

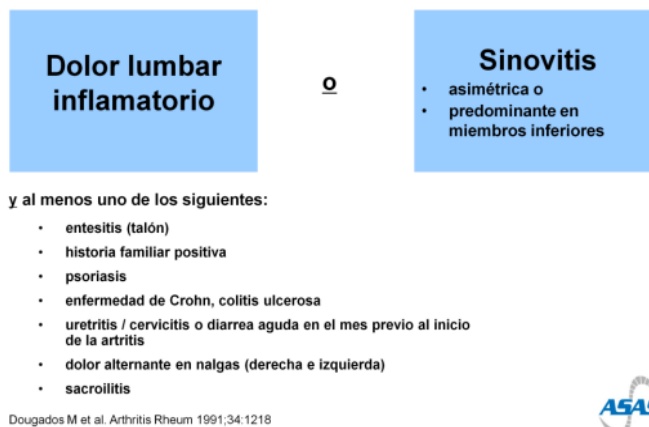
Son necesarios al menos 6 puntos



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

**Figura 12. Criterios de Amor para la clasificación de las EspA.** Tomada de ASAS Slide Library.

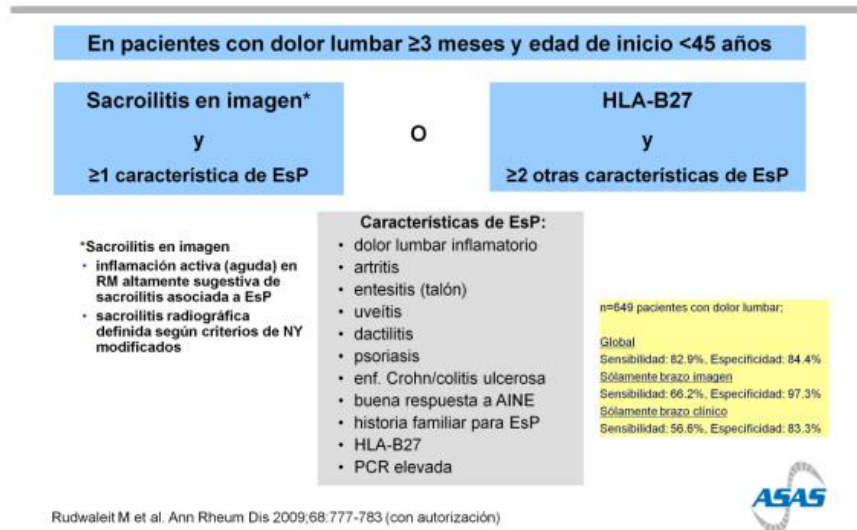
**Criterios de Clasificación-ESSG**  
(Grupo Europeo para el Estudio de las Espondilartropatías)



**Figura 13. Criterios de clasificación del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondilartropatías (ESSG).** Tomada de ASAS Slide Library.

El grupo ASAS desarrolló y validó en 2009 unos nuevos criterios de acuerdo con su expresión clínica predominantemente axial o periférica [62]. Como novedad se introdujo la inclusión de la actividad inflamatoria detectada por RMN. Los criterios ASAS para el grupo de pacientes con EspAax tienen que cumplir la presencia de dolor lumbar de más de 3 meses de evolución con inicio antes de los 45 años. Si esta condición se cumple, es obligatorio que el paciente presente: a) el antígeno HLA-B27 positivo más dos o más de las 11 características de las EspA; b) o sacroilitis objetivada en prueba de imagen (mediante radiografía simple o resonancia magnética) más una, como mínimo, de las características de las EspA. Estos criterios presentan una sensibilidad del 82.9% y una especificidad del 84.4%.

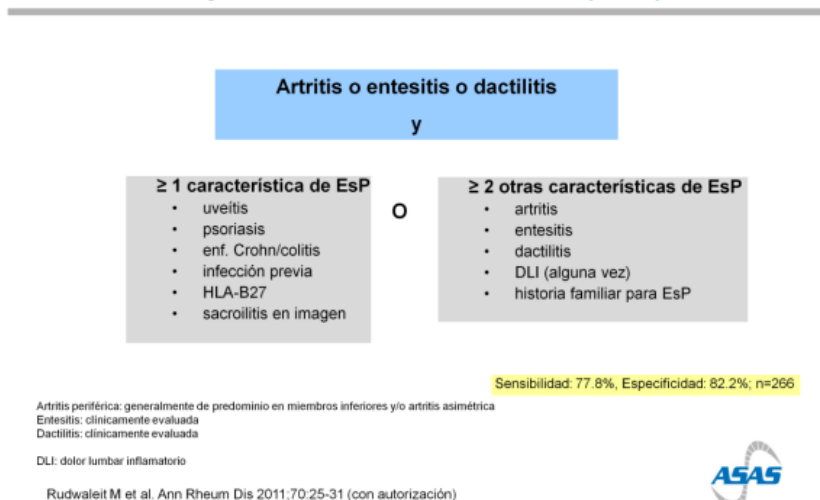
## Criterios ASAS de Clasificación para la Espondiloartritis Axial (EsP)



**Figura 14. Criterios de clasificación ASAS (the Assessment of SpondyloArthritis international Society) para la Espondiloartritis Axial (EsP).** Tomada de ASAS Slide Library.

Dos años más tarde el grupo de criterios propuestos por ASAS se enfocaron para pacientes sin síntomas axiales, pero con afectación periférica [63]. Para que un paciente sea clasificado de Espondiloartritis periférica, tiene que presentar como criterio de entrada, artritis o dactilitis o entesitis, más una o dos características de las EspA. La sensibilidad y la especificidad de estos criterios es del 78.0% y 82.2%, respectivamente.

## Criterios ASAS de Clasificación para la Espondiloartritis Periférica (EsP)



**Figura 15: criterios de clasificación ASAS (the Assessment of SpondyloArthritis international Society) para EspAax.** Figura obtenida de ASAS Slide Library.

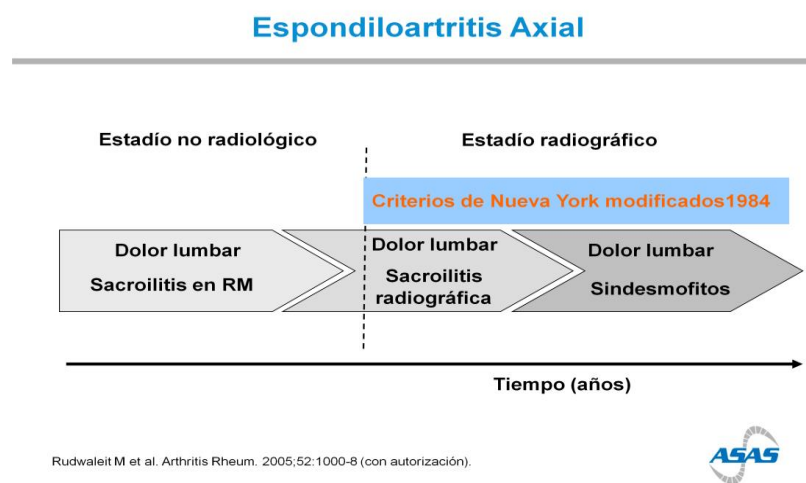
### A.6.2. Fenotipos de las espondiloartritis

Según los criterios de clasificación ASAS, las Espondiloartritis se dividen en dos grandes grupos atendiendo a su manifestación clínica: Espondiloartritis predominantemente axiales y Espondiloartritis predominantemente periféricas.

#### **Forma axial**

El uso generalizado de la RMN en pacientes con dolor axial mostró que se podían observar lesiones inflamatorias en las sacroilíacas en pacientes EspA incluso en ausencia de daño estructural de las mismas. Este hecho llevó en 2009 al desarrollo de los criterios ASAS para permitir la clasificación de los pacientes EspAax sin daño estructural. Los criterios ASAS son capaces de distinguir tanto a los pacientes con daño estructural de las sacroilíacas como también pacientes sin daño estructural. La EspAax no radiográfica se ha considerado clásicamente como una forma temprana de EspAax que podría, pero no necesariamente, progresar a forma radiográfica [64]. Asimismo, uno de los objetivos de los criterios ASAS era permitir la clasificación de los pacientes como 'EspAax',

independientemente de la presencia de sacroilitis radiográfica. Este nuevo concepto de EspA axial no radiográfica permite identificar a los pacientes con una forma temprana de la enfermedad y ello permitiría realizar un tratamiento precoz que puede cambiar el curso de la enfermedad o incluso alcanzar la remisión. Sin embargo, algunos autores sugieren que la forma radiográfica y no radiográfica podrían no ser necesariamente parte de un continuo de la misma enfermedad reflejando diferentes presentaciones fenotípicas [65].



**Figura 16: Espondiloartritis Axial: estadio no radiológico y no radiográfico.** Figura obtenida de ASAS Slide Library.

### **Forma periférica**

El término "espondiloartritis periférica" se aplica a los pacientes que cumplen el diagnóstico de EspA pero con afectación predominante de articulaciones periféricas, entesis y tendones, en lugar de la participación de la columna y el esqueleto axial [1].

Sin embargo, las entidades descritas en la EspA periférica pueden diferir en términos de pronóstico, resultados e incluso respuesta a terapias [66].

### ***Forma mixta***

En la práctica clínica se utiliza en aquellos pacientes que cumplen tanto criterios de clasificación para EspAax como para EspA periférica, aunque no esté reconocido oficialmente por la comunidad científica. Estos pacientes tienen tanto clínica axial como periférica, ya sea artritis, entesitis o dactilitis.

## **A.7. Evaluación y monitorización de la enfermedad**

### **A.7.1. Actividad de la enfermedad**

En la evaluación de las EspA, además de los parámetros clínicos, de laboratorio y radiológicos, existen diferentes instrumentos e índices para la evaluación de la actividad, y criterios para la evaluación de la respuesta al tratamiento en estas patologías. La frecuencia de la monitorización debe individualizarse según los síntomas, la gravedad y el tratamiento.

### ***Escala visual análoga***

La Escala Visual Análoga (EVA) permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproducibilidad entre los observadores. Las más frecuentemente usadas en pacientes con EspA son la EVA para dolor vertebral nocturno, para el dolor vertebral en la última semana y EVA sobre valoración global de la actividad de la enfermedad. Su rango oscila entre 0 y 10, siendo 0 la mínima puntuación y 10 la máxima.

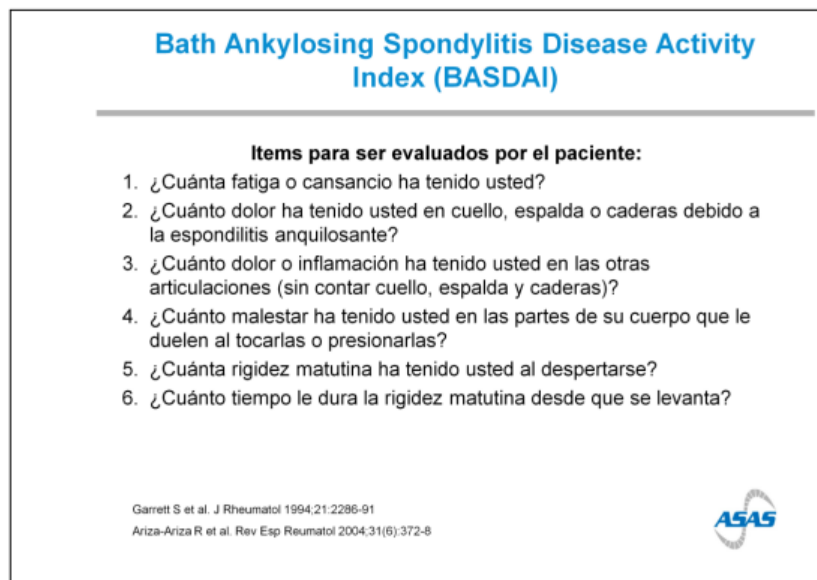
### ***Reactantes de fase aguda***

Los reactantes de fase aguda (RFA) son proteínas cuyas concentraciones sufren alteraciones tras estímulos inflamatorios. Estos marcadores se elevan no solo cuando hay una inflamación si no también cuando se produce una infección, por lo que tienen baja especificidad y sensibilidad en enfermedades reumáticas, aunque se recomienda su uso y están incluidos en los criterios de clasificación. Para la evaluación de las EspA

tienen interés dos RFA: la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG).

### **BASDAI**

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [67] es el instrumento más utilizado para medir la actividad de la enfermedad. Es un cuestionario cumplimentado por el paciente, compuesto por 6 preguntas que valoran la fatiga, el dolor axial, la afectación articular periférica, la entesopatía y la rigidez matutina. La puntuación oscila entre 0 y 10, y se considera que cifras  $\geq 4$  denotan actividad de la enfermedad. El instrumento es sensible y factible de aplicar en la práctica clínica diaria. Este índice fue publicado en 1994 y validado en España en el 2003.



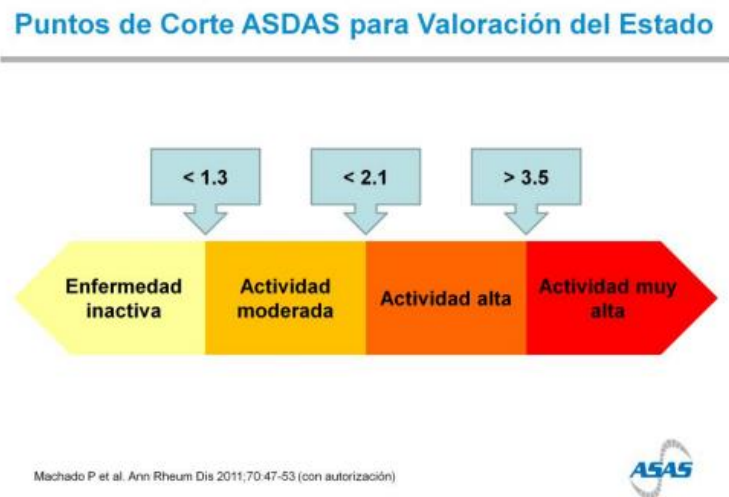
**Figura 17: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). Items para ser evaluados por el paciente.** Figura obtenida de ASAS Slide Library.

### **ASDAS**

El ASDAS (Ankylosing Spondylitis Diseases Activity Score) [68] fue propuesto por el grupo ASAS como un nuevo índice para evaluar la actividad inflamatoria de la enfermedad. Se trata de un índice compuesto que evalúa manifestaciones clínicas y



parámetros de laboratorio. Tiene en cuenta algunas preguntas del BASDAI (dolor lumbar total, dolor periférico y rigidez matutina) que combina con los marcadores biológicos de la inflamación (PCR y VSG). Los puntos de corte entre los estados de actividad de la enfermedad son: enfermedad inactiva  $\leq 1.3$ , moderada 1.3–2.0, alta 2.1–3.5 y muy alta  $\geq 3.5$ . Ha sido ampliamente validado y ha demostrado ser fiable, sensible y discriminatorio.



**Figura 18: Puntos de Corte ASDAS para valoración del Estado.** Figura obtenida de ASAS Slide Library.

#### A.7.2. Funcionalidad

La función física es un área fundamental de la calidad de vida de las personas e incluye aspectos relacionados con la movilidad y capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria. La EspA provoca un deterioro de la función física de los pacientes. Existen varios índices para valorar la capacidad funcional del paciente con EspA. El más empleado es el BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [69]. Consta de 10 preguntas relacionadas con el desarrollo de distintas actividades de la vida diaria. Es un índice reproducible, sensible al cambio y que tiene una versión validada al castellano.

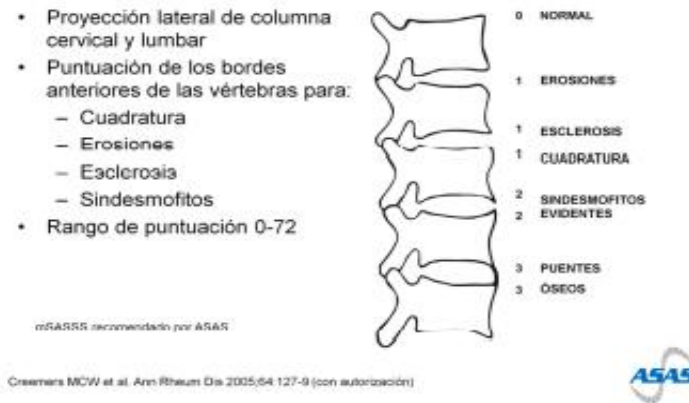
### A.7.3. Movilidad

La EspA, al producir una inflamación de la columna vertebral, esta tiende a evolucionar a anquilosis provocando una limitación de la movilidad. Como resultado final se produce una pérdida de flexibilidad de la columna, quedándose rígida y fusionada. Una de las herramientas clásicas para evaluar la movilidad es el BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [70], un índice combinado que incluye cinco medidas de movilidad espinal en pacientes con EA: flexión lateral, distancia trago-pared, rotación cervical, Schöber (sobre 10cm) y distancia intermaleolar.

Se están desarrollando nuevos sistemas automáticos de medición del movimiento en estos últimos años. Esto es debido a que son más objetivos para la monitorización que estas medidas manuales que pueden estar sujetas a una gran variabilidad intra e interobservador. Uno de ellos es el UCOTrack™, basado en la captura de medidas cinemáticas mediante la colocación de unos sensores en el cuerpo del paciente [71], que aporta un índice de movilidad objetivo llamado UCOASMI (University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

### A.7.4. Daño estructural

A lo largo del tiempo los pacientes con EspA pueden desarrollar erosiones óseas y sindesmofitos en la columna vertebral. Disponemos principalmente de 3 índices basados en la radiografía convencional para evaluar el daño estructural: los criterios de Nueva York que valoran las sacroilíacas; el mSASSS (Modified Stoke Ankylosing Spine Score) [72] que incluye la columna cervical y lumbar y el BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) [73] que incluye sacroilíacas, columna cervical y lumbar y caderas. En 2005 se validó el mSASSS, un método que puntúa según los hallazgos de 0 a 3 cada una de las vértebras comprendidas entre el borde inferior de la duodécima torácica y el borde superior del sacro: 0 = no anormalidad, 1 = erosión, esclerosis o cuadratura, 2 = sindesmofito y 3 = puente óseo completo.



**Figura 19: Escala mSASS.** Figura obtenida de ASAS Slide Library.

Las tres herramientas radiológicas tienen ciertas limitaciones. En general, por su mejor sensibilidad al cambio, el mSASSS es la herramienta más apropiada para ensayos clínicos. Sin embargo, por su fácil entrenamiento y menor tiempo de ejecución, el BASRI es la mejor herramienta para la práctica clínica, pese al inconveniente de suponer una mayor radiación para el paciente.

#### A.7.5. Calidad de vida

Los pacientes con EspA experimentan un conjunto de síntomas como la lumbalgia de tipo inflamatorio, rigidez matutina, fatiga y pérdida de movilidad que conllevan un deterioro tanto de su estado psicológico, productividad ocupacional y su calidad de vida. Además, el diagnóstico de EspA suele realizarse entre la segunda y la tercera década de la vida, impactando así en el momento de mayor desempeño social y laboral. Anteriormente el cuestionario más usado era el ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire) [74], que formula preguntas sobre la percepción subjetiva del estado de salud físico y mental, obteniendo una puntuación de 0 a 18. Sin embargo, estos índices no evalúan adecuadamente la dificultad o limitaciones en las actividades sociales de los pacientes con EspAax. Durante la última década se han validado diferentes herramientas para evaluar el impacto de la enfermedad y el estado general

de los pacientes con EspA. Una de ellas es el índice de salud ASAS-HI (Assessment of Spondyloarthritis International Society Health Index) [75] que se desarrolló bajo los auspicios de ASAS para evaluar el estado de salud en pacientes dentro de todo el espectro de EspA. Este cuestionario mide el funcionamiento y la salud en 17 elementos para evaluar aspectos de la salud y 9 factores ambientales en pacientes con EspA. Los valores más altos reflejan un grado mayor de impedimentos, limitaciones y restricciones relativos a la salud y funcionalidad de los pacientes con EspA. El índice ASAS-HI incluye ítems que abordan categorías de dolor, funciones emocionales, sueño, función sexual, movilidad, autocuidado y vida comunitaria. El cuestionario ASAS-HI ha sido recientemente validado y traducido al español y se han demostrado buenas propiedades clínicas en un escenario clínico real.

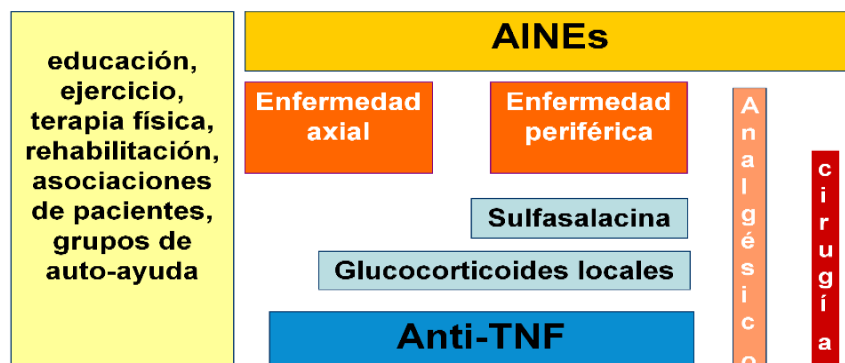
Otro de los cuestionarios validados es el SF-12 [76], que es la versión corta del SF-36, uno de los instrumentos más usados para medir la calidad de vida relacionada con la salud. Se compone de 12 ítems con varias opciones de respuesta de 3 a 5 puntos, y resume 8 dimensiones: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. A partir de estos, se pueden calcular el componente sumario físico (CSF) y mental (CSM).

## **A.8. Tratamiento**

El objetivo del tratamiento en pacientes con EA es mejorar la calidad de vida con control de los síntomas y la inflamación, prevención del daño estructural y preservación de la funcionalidad [77]. Hay que individualizar el tratamiento según los signos y síntomas de la enfermedad, comorbilidades y factores psicosociales. El abordaje del tratamiento del paciente debe ser multidisciplinar y una decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo. Consta de una parte farmacológica y otra no farmacológica. Entre las medidas no farmacológicas se encuentra la fisioterapia y rehabilitación que tiene como objetivo prevenir o retrasar la restricción de la movilidad espinal y mejorar el dolor y la rigidez [78]. El tratamiento farmacológico se basa fundamentalmente en el

uso de AINEs y terapia biológica (dentro de esta los inhibidores de anti-TNF e IL-17), aunque los FAME (fármacos modificadores de la enfermedad), los analgésicos y los corticoides pueden utilizarse en algunos casos concretos. En 2019 se realizó una actualización de las recomendaciones para el tratamiento de la EA y la Espondiloartritis axial no radiográfica por parte de la American College of Rheumatology (ACR) [79].

## Recomendaciones ASAS/EULAR para el Tratamiento de la Espondilitis Anquilosante



Zochling J et al. Ann Rheum Dis 2006; 65:442-52 (con autorización)



**Figura 20. Recomendaciones ASAS/EULAR para el Tratamiento de la Espondilitis Anquilosante.**  
Tomada de ASAS Slide Library.

### A.8.1 AINES

Los antiinflamatorios (AINES) constituyen la primera línea de tratamiento en los pacientes con EspA [80]. Deben utilizarse hasta la dosis máxima, pero considerando los riesgos (gastrointestinales, cardiovasculares, renales) y los beneficios. La reducción del dolor y la rigidez en 48 – 72 horas es uno de los ítems que incluyen los criterios de clasificación ASAS [81]. Hay dos tipos de AINES: los convencionales y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX2). Los AINES se administran de forma continua si persisten signos inflamatorios. La administración de una dosis nocturna es beneficiosa

para el descanso nocturno y la rigidez matutina. En pacientes con buena respuesta que evolucionen hacia una baja actividad puede considerarse la administración a demanda ya que su papel en frenar la progresión del daño estructural es contradictorio y se trata de fármacos gastrolesivos y con efectos negativos a nivel cardiovascular.

#### A.8.2 Analgésicos y corticoides

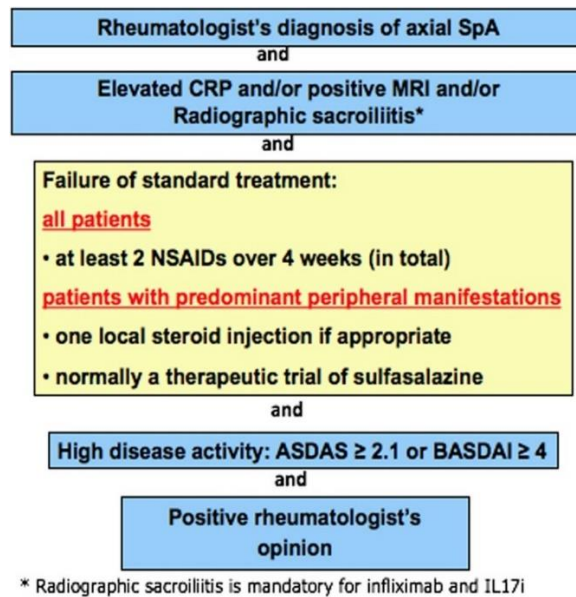
Los analgésicos, como el paracetamol y los fármacos opiáceos, deben considerarse en aquellos pacientes en los que los AINE han fallado, están contraindicados o son mal tolerados. Los glucocorticoides en forma de infiltración pueden ser de gran ayuda en casos de mono-oligoartritis o entesitis localizadas. El tratamiento con glucocorticoides sistémicos a largo plazo no tiene indicación en los pacientes con EspAax.

#### A.8.3. FAME sintético

Los FAME no están recomendados en pacientes con enfermedad puramente axial [82]. Puede considerarse sulfasalazina en pacientes con artritis periférica (2-3 gr /día) o por razones de toxicidad, contraindicación o no disponibilidad de otros tratamientos. Los FAME convencionales como sulfasalazina, metotrexato o leflunomida pueden ser considerados en manifestaciones extraarticulares como la psoriasis, la uveítis y la enfermedad inflamatoria intestinal.

#### A.8.4. FAME biológicos

Están indicados en pacientes con actividad de la enfermedad persistentemente alta a pesar de los tratamientos convencionales. Los más utilizados son el anti-TNF y la anti-IL 17.



**Figura 21: Recomendaciones ASAS-EULAR para el tratamiento de pacientes con axSpA con bDMARD.** Figura obtenida de Van der Heidje, et al. Ann Rheum Dis. 2016;0:1:1-14.

### ***Inhibidores del TNF $\alpha$***

Los agentes anti-TNF $\alpha$  disponibles para el tratamiento de la EspA son el infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab y certolizumab. Son el siguiente escalón terapéutico tras los AINEs, y se suelen utilizar cuando no hay respuesta a éstos o existe alguna contraindicación.

Estos fármacos mejoran los síntomas axiales como el dolor, la movilidad espinal y el EMO y además son eficaces sobre otras manifestaciones tales como artritis, psoriasis, entesitis, uveítis o EII. Los pacientes más candidatos a beneficiarse de la medicación anti-TNF son aquellos con alta actividad, corta duración de la enfermedad, sin lesiones estructurales, HLA-B27 positivo y aumento de la PCR [83-84]. A pesar de su eficacia clínica, no está claro el efecto de los fármacos en la progresión radiográfica [85]. La suspensión del tratamiento con anti-TNF, conduce a la aparición de brote de la enfermedad en pocos meses en la mayoría de los pacientes. Hay que valorar la posibilidad de reducir la dosis del anti-TNF en los pacientes que hayan alcanzado

remisión o baja actividad de forma mantenida. Ante un aumento de la actividad de la enfermedad, habría que considerar volver a la dosis previa o a dosis estándar.

### ***Anti IL-17***

El uso de secukinumab está aprobado para los pacientes que presentan EspAax, tanto radiográfica como no radiográfica. Ha demostrado mejorar los síntomas y signos en pacientes con EspA comparado con placebo, así como en pacientes en los que la terapia anti-TNF $\alpha$  no ha sido eficaz [86-87].

#### **A.8.5. Tratamiento quirúrgico**

La cirugía en pacientes con EspAax puede ofrecerse a aquellos que presenten afectación de la cadera, deformidad espinal grave o fractura vertebral. Lo más frecuente es la realización de una artroplastia de cadera cuando hay afectación de la articulación con discapacidad grave con muy buenos resultados. Otra técnica es la realización de una osteotomía vertebral en casos graves muy seleccionados y en centros con experiencia contrastada [88].

## **B. COMORBILIDADES**

### **B.1. Concepto**

Los pacientes con EspA tienen un riesgo aumentado de padecer comorbilidades comparado con la población general, en parte relacionadas con la carga inflamatoria, la presencia de psoriasis y los tratamientos [89]. Por comorbilidades se entienden aquellas manifestaciones clínicas que aparecen como consecuencia de la actividad inflamatoria persistente y/o del tratamiento utilizado, es decir, no están etiopatogénicamente relacionados con la enfermedad reumática [90]. Las comorbilidades son esenciales para el manejo de pacientes con EspA. Influyen en las decisiones de tratamiento y se asocian con una función física, calidad de vida y resultados relacionados con el trabajo peores [91]. El estudio COMOSPA se trata de un registro multicéntrico en el que participaron 2984 pacientes de 22 países diferentes [92]. Se evaluó la prevalencia de comorbilidades y de factores de riesgo en pacientes con EspA encontrándose una mayor frecuencia de



osteoporosis (OTP) (13%), úlcera gastro-duodenal (11%), eventos cardiovasculares (CV) (4%), 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 y la hipercolesterolemia.

## **B.2. Osteoporosis**

Las enfermedades reumáticas se caracterizan por una inflamación predominante y/o deterioro del tejido musculoesquelético. La osteoporosis (OTP) es un sello distintivo de las enfermedades reumáticas. La inflamación y la inmovilidad se encuentran entre las principales vías que conducen a la pérdida ósea [93]. La osteoporosis es la comorbilidad más frecuente entre pacientes con EspA, 13,4% (IC 95% 12,3% a 14,4%) [92]. Las causas de densidad mineral ósea (DMO) baja parecen ser diferentes a la población general. La inflamación de la columna puede provocar una pérdida ósea local con un mayor riesgo de fractura, especialmente en los sitios afectados por edema de médula ósea (EMO) / osteítis. En EspA, en contraste con enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide (AR), los glucocorticoides se utilizan con menos frecuencia, por lo que estos fármacos no justifican la presencia de una DMO baja en estos pacientes. El fenotipo del paciente afectado por la pérdida ósea parece diferir también con respecto a la población general, ya que en EspA aparece más frecuente en varones jóvenes. En el pasado, la OTP en EspA se ha relacionado con la inmovilización. Sin embargo, esta explicación parece estar incompleta, ya que se observó que la pérdida ósea es un evento temprano en el curso de la enfermedad. Diversos estudios han demostrado el papel de la actividad y el rol de la inflamación en la pérdida de masa ósea [94]. La IL23 derivada del intestino puede actuar sobre una subpoblación de células T residentes en entesis, que, en reacción, producen citocinas como IL22 e IL17, implicados en la osteoproliferación y la pérdida ósea, respectivamente. En la EspA se produce la paradoja de, que a pesar de haber un aumento de osteoproliferación, hay mayor pérdida de hueso trabecular [95]. La prevalencia de fracturas vertebrales (FV) entre los pacientes con EspA es controvertida (6% y el 20% según la cohorte), debido a las grandes

diferencias en los examinados poblaciones y dificultades en su diagnóstico. La prevalencia es menor en las cohortes de EspA reciente (alrededor del 3%). La mayoría de las FV se encuentran a nivel de la columna torácica (ubicación más frecuente de deformidades vertebrales) [100]. Los AINEs son primera línea de tratamiento para el tratamiento de la EspA y se ha demostrado que disminuye el riesgo de cualquier fractura clínica en pacientes tratados con AINE. El tratamiento con anti-TNF se ha asociado con una mejor DMO pero no con una menor incidencia de fracturas [96].

### **B.3. Enfermedad cardiovascular en Espondiloartritis**

Varios estudios han demostrado una mayor mortalidad en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias comparada con la población general, siendo la enfermedad cardiovascular la causa más frecuente de muerte precoz en este grupo [97]. El alto riesgo CV en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) es bien conocido y ha sido bien estudiado [98]. Se han publicado recomendaciones basadas en estas observaciones para el manejo de los factores de riesgo CV en pacientes con AR y otras formas de artritis inflamatorias [99]. Estas recomendaciones enfatizan la importancia de controlar de manera óptima la actividad de la enfermedad para reducir el riesgo de enfermedad CV en estos pacientes, ya que el número y la duración de los brotes a lo largo del tiempo parece contribuir al riesgo de evento CV. En los últimos años también se ha visto que los pacientes con espondiloartritis tienen un mayor riesgo cardiovascular comparado con la población general [100]. El estudio COMOSPA mostró que en un 4% de los pacientes presentaban o habían presentado eventos CV (infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) [92]. Existen varios factores que pueden explicar este mayor riesgo, ya sea relacionado con una inflamación crónica sistémica, la alta frecuencia de los factores de riesgo CV tradicionales y/o el uso de tratamientos como los AINE [101]. El estado inflamatorio crónico puede contribuir al desarrollo de placas de ateroma, desde la formación temprana del ateroma hasta la inestabilidad de la placa y finalmente la formación de trombos, con el posterior evento vascular [102]. Hay otros factores que podrían contribuir a este alto riesgo CV como factores ambientales, sociodemográficos

y ciertos hábitos (por ejemplo, tabaquismo, estrés psíquico, estatus socioeconómico) [103]. Además, nuestro estudio realizado en el registro COMOSPA sugirió que los pacientes con fenotipos periféricos y con psoriasis exhibían una mayor prevalencia de factores de riesgo CV tradicionales que aquellos con un fenotipo predominantemente axial. Estos resultados tienen implicaciones en la práctica clínica diaria ya que revelan la importancia de un seguimiento estrecho de dichas comorbilidades especialmente en pacientes con psoriasis y fenotipos periféricos.

#### **B.4. Riesgo gastrointestinal**

La prevalencia de úlcera gastrointestinal en pacientes con EspA según COMOSPA es de un 11%, siendo la segunda comorbilidad más frecuente [92]. Esta gran prevalencia radica fundamentalmente en el tratamiento crónico con AINE. Es por ello por lo que hay que valorar los posibles factores de riesgo de cada paciente y el uso de protectores gástricos como el omeprazol si el tratamiento con AINE va a ser prolongado.

#### **B.5. Cáncer**

En el estudio COMOSPA, la prevalencia global de cualquier tipo de cáncer fue del 3,0% (IC del 95%: 2,46 a 3,52), siendo el cáncer de cuello uterino el más prevalente que probablemente se debe a la eficacia de los programas de detección precoz [92].

Las enfermedades inflamatorias sistémicas, incluida la AR, se asocian con un mayor riesgo de neoplasias malignas [104]. La inflamación crónica con niveles altos de quimiocinas, citocinas y los factores de crecimiento pueden provocar daños en el ADN, inestabilidad cromosómica y alteraciones epigenéticas que favorecen la transformación maligna en las células afectadas [105-106]. De manera similar, los agentes inmunosupresores utilizados para tratar la inflamación se han visto implicados en el aumento del riesgo de cáncer, aunque el grado de riesgo sigue sin estar claro. En la AR se ha observado un aumento de riesgo de linfomas, pero no parece que los pacientes con EspA tengan mayor riesgo de neoplasia que la población general.

Parece ser que hay una mayor incidencia de cáncer de piel no melanoma en la artritis psoriásica, gammapatía monoclonal de significado desconocido y mieloma múltiple [107]. El mayor riesgo de cáncer de piel se ha informado en aquellos pacientes que utilizan la terapia p-UVA y UVB para la psoriasis [108].

A su vez, los pacientes con enfermedad de Crohn tienen un mayor riesgo de cáncer colorrectal (CCR) en comparación con la población general [109]. También los pacientes con EspA y EII pueden tener un mayor riesgo de cáncer gastrointestinal debido a que la colitis de Crohn y las úlceras ulcerosas se asocian con un alto riesgo de CCR.

Diversos estudios han demostrado que el TNF- $\alpha$  desempeña un papel importante en las defensas del huésped y la patobiología de cáncer como resultado de su acción sobre las células asesinas naturales (NK) y la muerte mediada por linfocitos CD8 de células tumorales, por lo que un aumento en la aparición de neoplasias se ha considerado un posible evento adverso del tratamiento con anti-TNF [110]. Sin embargo, los estudios relacionados con la terapia anti-TNF no han informado de un aumento del riesgo de enfermedades malignas en esta población [111].

## **B.6. Infecciones**

Los datos sobre infecciones por EspA son escasos y provienen principalmente de ensayos controlados aleatorios (ECA). Algunos metaanálisis han evaluado el riesgo de infecciones graves en pacientes con EspA expuestos y no expuestos a tratamiento biológico [112]. La prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es del 3% según estudio de COMOSPA [92].

## **B.7. Fibromialgia**

La fibromialgia (FM) es un cuadro de dolor crónico fundamentalmente localizado en el aparato locomotor, que se acompaña de múltiples manifestaciones clínicas en otros órganos y sistemas [113-114]. Entre las diferentes manifestaciones clínicas se

encuentra el cansancio intenso, alteraciones del sueño, rigidez matutina, alteraciones de la esfera cognitiva, trastornos digestivos, cefaleas, ansiedad o depresión. La prevalencia de la FM en la población española mayor de 18 años es del 2,4% con una relación mujer:varón de 20:1, similar a la de otros países de nuestro entorno. La prevalencia de FM en pacientes con espondiloartritis varía según los criterios de FM oscilando entre el 16,1% y el 37,8% [115]. Los pacientes con EspA y FM suelen informar de una actividad de la enfermedad, funcionalidad, puntuaciones de gravedad global y mala calidad de vida peores significativamente [116-117]. Se ha estudiado que los pacientes con FM tienen más probabilidades de cambiar a otros tratamientos anti-TNF, y la tasa de retención del primer tratamiento anti-TNF es más corta en comparación con los pacientes sin FM [118]. Por tanto, es de interés evaluar la posible existencia de una FM concomitante en pacientes con EspA ya que esta conduce a un impacto en el tratamiento y manejo del paciente.

### **C. BIBLIOGRAFÍA**

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377:2127–37.
2. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, Reiter's Disease, the Intestinal Arthropathies, and Behcet's Syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974;53(5):343–64.
3. Rudwaleit, M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2010; 22, 375–80.
4. López-Medina C, Moltó A. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):241-253.
5. Dean LE, Jones GT, Macdonald AG, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatol*. 2014;53(4):650–7.
6. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;22(5):319–34.

7. Collantes E, Císnal A ME. Validación de criterios diagnósticos y de clasificación de las espondiloartritis: estudio multicéntrico en España. *Rev Esp Reum.* 1994;21:426–9.
8. Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, et al. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(10):911–5
9. Muñoz-Fernández, S. et al. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010;28:498–503.
10. López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. Vol. 108, *Immunology Letters.* 2007;7–33.
11. Thomas GP, Brown MA. Genetics and Genomics of Ankylosing Spondylitis. *Immunol Rev.* 2010;233:162–80.
12. Reeves E, Elliott T, James E, et al. ERAP1 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Immunol Res.* 2014;60:257–69.
13. Chen C, Zhang X, Wang Y. ANTXR2 and IL-1R2 polymorphisms are not associated with ankylosing spondylitis in Chinese Han population. *Rheumatol Int.* 2012;32, 15–9.
14. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: enthesis-resident T cells. *Nat Med.* 2012;18(7):1018-1019.
15. Mielants H, De Vos M, Goemaere S, et al. Intestinal Mucosal Permeability in Inflammatory Rheumatic Diseases. II. Role of Disease. *J Rheumatol* 1991;18(3):394–400.
16. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin. *J Rheumatol.* 2000;27:2185.
17. Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(4):319–25. 35.
18. Ciccia F, Rizzo A, Triolo G. Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(1):89–96.

19. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SB, Chao CC, et al. IL-23 Induces Spondyloarthritis by Acting on ROR- $\gamma$ t<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> Enteseal Resident T Cells. *Nat Med*. 2012;18(7):1069–76.
20. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(6):359-367.
21. Young AC, Zhang W, Sacchettini JC, Nathenson SG. MHC Class I-Peptide Interactions and TCR Recognition. *Cancer Surv* 1995;22: 17–36.
22. Atagunduz P, Appel H, Kuon W, Wu P, et al. HLA-B27-Restricted CD8<sup>+</sup> T Cell Response to Cartilage-Derived Self Peptides in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):892–901.
23. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, et al. Spondylarthritis in HLA-B27/Human beta2-Microglobulin-Transgenic Rats Is Not Prevented by Lack of CD8. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1977–84.
24. Kollnberger S, Bird L, Sun MY, Retiere C, et al. Cell-Surface Expression and Immune Receptor Recognition of HLA-B27 Homodimers. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2972–82.
25. Austin RC. The Unfolded Protein Response in Health and Disease. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(9):2279–87.
26. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, et al. HLA-B27 Misfolding and the Unfolded Protein Response Augment IL-23 Production and Are Associated with Th17 Activation in Transgenic Rats. *Arthritis Rheum*. 2009;60(9):2633–43.
27. Gracey E, Burssens A, Cambré I, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):193-207.
28. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1167-1178.
29. Lories R. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(12):700-707.

30. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569-78.
31. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;237:2613-4.
32. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt 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*. 2009;68(6): 784–88.
33. Siebert S, Fragoulis G, McInnes I. Spondyloarthritis: Pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. Eular on-line course of Rheumatic Diseases. Module 6. 2007-2017 EULAR.
34. Molto A, Sieper J. Peripheral spondyloarthritis: Concept, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(3):357-368.
35. Torre Alonso JC. De la clínica al tratamiento: Dactilitis: evaluación, implicaciones pronósticas y abordaje terapéutico. *Reumatol Clin* 2007;3:7-9.
36. Oliveri I, Salvarani C, Cantani F, Scarano E, et al. Fast spin echo-T2- weighted sequences with fat saturation in dactylitis of spondyloarthritis. No evidence of enthesal involvement of the flexor digitorum tendons. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2964-7.
37. Mander, M. et al. Studies with an entheses index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis*. 1987;46:197–202.
38. Gratacós J. Manifestaciones extraarticulares y complicaciones de la Espondilitis Anquilosante. *Reumatol Clin*. 2005;1(1):25-31.
39. Smith JR. HLA-B27 associated uveitis. *Ophthalmol Clin North AM*. 2002;15:297-307.



40. Bacchiega AB, Balbi GG, Ochtrop ML, de Andrade FA, et al. Ocular Involvement in Patients with Spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017.
41. Agrawal RV, Murthy S, Sangwan V, Biswas J. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2010;58(1):11-9.
42. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1537-41.
43. Puig-Sanz L. La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica? *Actas Dermosifilogr*. 2007;98:396- 402.
44. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnetche T, et al. Prevalence of Undiagnosed Psoriatic Arthritis among Psoriasis Patients: Systematic Review and MetaAnalysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):242–48.
45. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;25;376(21):2095–96.
46. Oliveira M de F, Rocha B de O Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):9–20.
47. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in Patients with Psoriasis. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(12):1150-1150.
48. 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*. 2010;29, 13–8.
49. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1051-1062.
50. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, et al. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol*. 2019;25(18):2162-2176.

51. Bannwarth, B. & Zerbib, F. Peptic ulcer disease in a patient with ankylosing spondylitis receiving a conventional nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2006;2:107–11.
52. Bergfeldt L. HLA-B27-Associated Cardiac Disease. *Ann Intern Med.* 1997;15;127:621– 29.
53. Ozkan Y. Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. *J Clin Med Res.* 2016 Jun;8(6):427–30. doi:10.14740/jocmr2488w
54. Dik VK, Peters MJ, Dijkmans PA, Van der Weijden MA, et al. The Relationship between Disease-Related Characteristics and Conduction Disturbances in Ankylosing Spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(1):38–41.
55. Moyssakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, Boki K, Votteas V, Sfrikakis PP, et al. Myocardial Performance and Aortic Elasticity Are Impaired in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(3):216–21.
56. Kanathur N, Lee-Chiong T. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):547-554.
57. Champtiaux N, Lioté F, El Karoui K, et al. Spondyloarthritis-Associated IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):813-820.
58. Kellgren JH. Diagnostic criteria for population studies. *Bull Rheum Dis.* 1962;13:291-2.
59. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8.
60. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoart.* 1990;57:85-89. 71.

61. Dougados M, van der Linden A, Juhlin R, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218-27.
62. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing L, Akkoc N, Brandt J, et al. The Development of Assessment of SpondyloArthritis International Society Classification 148 Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777–83.
63. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society Classification Criteria for Peripheral Spondyloarthritis and for Spondyloarthritis in General. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25–31.
64. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum.* 2013;65:543–51.
65. López-Medina C ,Ramiro S, van der Heijde D, et al. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2019;5:e001108.
66. Molto A, Sieper J. Peripheral spondyloarthritis: Concept, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(3):357-368.
67. 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(12):2286-91.
68. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Diseases.* 2009;68(1):18–24.

69. Calin A, Garret S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2281-5.
70. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994;21(9):1694-8.
71. Garrido-Castro JL, Medina-Carnicer R, Schiottis R, et al. Assessment of Spinal Mobility in Ankylosing Spondylitis Using a Video-Based Motion Capture System. *Man Ther*. 2012;17(5):422–26.
72. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(1):127-9.
73. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum*. 1998;41(12):2263-70.
74. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(1):20-6.
75. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al. Measurement properties of the ASAS Health Index: results of a global study in patients with axial and peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77:1311-1317.
76. Schmidt S, Vilagut G, Garin O, et al. Normas de referencia para el Cuestionario de Salud SF-12 versión 2 basadas en población general de Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(14):613-625.
77. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):1-44.

78. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6):16–22.
79. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1599-1613.
80. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane database Syst Rev*. 2015;7:CD010952.
81. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1756-65.
82. Van der Horst-Bruinsma IE, Clegg DO, Dijkmans BA. Treatment of ankylosing spondylitis with disease modifying antirheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:67-570.
83. 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*. 2011;70:905–8.
84. Van der Heijde, D. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2017;76:978–91.
85. 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*. 2009;11:127.
86. Baeten D, Sieper D, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2534–48.

87. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab Efficacy in Anti-TNF-Naive and Anti-TNF-Experienced Subjects with Active Ankylosing Spondylitis: Results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):571-592.
88. Lazennec, J.-Y., d'Astorg, H. & Rousseau, M.-A. Cervical spine surgery in ankylosing spondylitis: Review and current concept. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2015;101:507–13.
89. Exarchou S, Lie E, Lindström U, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1466-72.
90. López Medina C, Molto A. Comorbidity management in spondyloarthritis. *RMD Open* 2020;6:e001135.
91. Zhao SS, Robertson S, Reich T, et al. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:47-iv57.
92. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1016-23.
93. Adami G, Fassio A, Rossini M, et al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):5867.
94. Briot K, Roux C. Inflammation, bone loss and fracture risk in spondyloarthritis. *RMD Open* 2015;1:e000052.
95. Fitzgerald GE, O'Shea FD. The Fascinating Paradox of Osteoporosis in Axial Spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 2017;44(12):1767-1776.
96. Rotta D, Fassio A, Rossini M, et al. Osteoporosis in Inflammatory Arthritides: New Perspective on Pathogenesis and Treatment. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:613720.
97. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:693–704.

98. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*. 2018;361:k1036.
99. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, 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*. 2017;76:17–28.
100. Peters MJL, van Eijk IC, Smulders YM, et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010;37:161-6.
101. Mathieu S, Motreff P, Soubrier M. Spondyloarthropathies: an independent cardiovascular risk factor? *Joint Bone Spine*. 2010;77(6):542-545.
102. González-Juanetey C, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda-Fillooy JA, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:358–65.
103. Anthony D, George P, Eaton CB. Cardiac risk factors: environmental, sociodemographic, and behavioral cardiovascular risk factors. *FP Essent*. 2014;421:16-20.
104. Mercer LK, Davies R, Galloway JB, et al. Risk of cancer in patients receiving nonbiologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(1):91–8.
105. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001; 357(9255):539–45.
106. Chai EZP, Siveen KS, Shanmugam MK, et al. Analysis of the intricate relationship between chronic inflammation and cancer. *Biochem J*. 2015;468(1):1–15.
107. Karmacharya P, Shahukhal R, Ogdie A. Risk of Malignancy in Spondyloarthritis: A Systematic Review. *Rheum Dis Clin North Am*. 2020;46(3):463-511.

108. Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:22–31.
109. Feltelius N, Ekblom A, Blomqvist P. Cancer incidence among patients with ankylosing spondylitis in Sweden 1965–95: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1185–8.
110. Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:105–11.
111. Hou LQ, Jiang GX, Chen YF, et al. The comparative safety of TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: a meta-analysis update of 14 randomized controlled trials. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:234–43.
112. Wang S, He Q, Shuai Z. Risk of serious infections in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):439-450.
113. Costa, I. S., Gamundí, A., Miranda, J. G. V., et al. Altered functional performance in patients with fibromyalgia. *Front. Hum. Neurosci*. 2015; 11:14.
114. Atzeni F, Talotta R, et al. One year in review 2019: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;116(1):3-10.
115. Zhao SS, Duffield SJ, Goodson NJ, et al., The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2019;33(3):101423.
116. Bello N, Etcheto A, Béal C, et al. Evaluation of the impact of fibromyalgia in disease activity and treatment effect in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:42.
117. Macfarlane GJ, MacDonald RIR, Pathan E, et al. Influence of co-morbid fibromyalgia on disease activity measures and response to tumour necrosis factor



inhibitors in axial spondyloarthritis: results from a UK national register. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57:1982–1990.

118. Molto, A., Etcheto, A., Gossec, et al. Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: Results of a prospective, multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77, 533– 540.

# HIPÓTESIS

## 2. HIPÓTESIS

Existen evidencias de que los pacientes con EspA muestran una mayor prevalencia de **comorbilidades** con respecto a la población general, siendo la principal causa de morbimortalidad de estos pacientes. Entre las causas del aumento de comorbilidades en pacientes con EspA se encuentran los tratamientos utilizados, la inflamación sistémica propia de la enfermedad y la psoriasis. Se ha sugerido que los pacientes con fenotipos periféricos exhibían una mayor prevalencia de factores de riesgo CV tradicionales y una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica que aquellos con un fenotipo predominantemente axial. Sin embargo, estos resultados se centraron solo en una población concreta de pacientes, y el papel de la psoriasis en tales diferencias entre fenotipos con respecto a la prevalencia de comorbilidades no se investigó a fondo.

Las comorbilidades son esenciales para el manejo de pacientes con EspAax. Influyen en las decisiones de tratamiento y se asocian con una peor función física, calidad de vida y resultados relacionados con el trabajo. Se conoce el impacto de las comorbilidades en las diferentes medidas de resultado, pero no se ha investigado el impacto de dichas comorbilidades a lo largo del tiempo. Además, muchos de estos pacientes interrumpen el tratamiento anti-TNF debido a la falta de eficacia, mientras que la remisión rara vez es el motivo de la retirada. Varios estudios han investigado predictores de respuesta y adherencia a anti-TNF en pacientes con EspAax. Sin embargo, muy pocos de ellos han evaluado el efecto de las comorbilidades sobre la retención a fármacos anti-TNF.

La EspAax se caracteriza por la inflamación y formación de nuevo hueso, que son en gran parte responsables de la disminución función física y la restricción de la movilidad que experimentan estos pacientes. Por lo tanto, el dolor, la rigidez, la fatiga y las limitaciones en la movilidad de la columna dan como resultado una variedad de limitaciones para las actividades diarias que tienen un impacto en la **calidad de vida** de los pacientes con EspA. El cuestionario ASAS-HI ha sido recientemente validado y

traducido al español y se han demostrado buenas propiedades clinimétricas en un escenario clínico real. Sin embargo, aún existen muy pocos estudios que evalúen la utilidad de este cuestionario en la práctica clínica diaria.

En conjunto, existen pocos estudios que evalúen los factores asociados a las comorbilidades y su impacto en los pacientes con EspA. Creemos que un mejor conocimiento de estos aspectos permitiría desarrollar programas estandarizados para el cribado y manejo de dichas comorbilidades en estos pacientes.

Es por ello por lo que proponemos este estudio con el que pretendemos dilucidar el fenotipo clínico más fuertemente asociado a la presencia comorbilidades, así como demostrar que la presencia de dichas comorbilidades puede influir sobre la actividad de la enfermedad, adherencia al tratamiento y sobre la calidad de vida relacionada con la salud.

# OBJETIVOS

### **3. OBJETIVOS**

El **objetivo principal** de esta Tesis doctoral ha sido definir la prevalencia de comorbilidades y sus factores asociados en pacientes con Espondiloartritis en nuestro medio, así como su asociación con la actividad de la enfermedad, adherencia al tratamiento y la calidad de vida relacionada con la salud.

#### **Objetivos específicos:**

1. Determinar si la prevalencia de comorbilidades cardiovasculares (ECV y factores de riesgo CV) y osteoporosis son diferentes entre pacientes con fenotipos predominantemente axiales y predominantemente periféricos, así como evaluar si la presencia de psoriasis influye en la prevalencia de comorbilidades entre los diferentes fenotipos clínicos de EspA.

Artículo: *“Distribution of comorbidities in spondyloarthritis with regard to the phenotype and psoriasis: data from the ASAS-COMOSPA study”*. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Diseases (2021).

2. Evaluar el impacto del número de comorbilidades en las medidas de resultado tras dos años de seguimiento, así como evaluar si el número de comorbilidades influye en la adherencia a la primera terapia anti-TNF en pacientes con EA.

Artículo: *“Impact of the number of comorbidities on the outcome measures and on the retention rate of the first anti-TNF in patients with Ankylosing Spondylitis. Two-year follow-up in REGISPONSER-AS”*. Seminars in Arthritis and Rheumatism (2021).

3. Evaluar la asociación del índice ASAS-HI con la actividad de la enfermedad, la carga de la enfermedad (funcionalidad y movilidad), el daño estructural y la presencia de fibromialgia en pacientes con EspA.

Artículo: *“ASAS Health Index in patients with spondyloarthritis and its association with disease activity and disease burden including fibromyalgia”*. Clinical Experimental Rheumatology (2020).

# ARTÍCULO I

#### 4. ARTÍCULO I



[Ther Adv Musculoskelet Dis](#). 2021; 13: 1759720X211045263.

PMCID: PMC8458671

Published online 2021 Sep 20. doi: [10.1177/1759720X211045263](https://doi.org/10.1177/1759720X211045263)

PMID: [34567275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34567275/)

### Distribution of comorbidities in spondyloarthritis with regard to the phenotype and psoriasis: data from the ASAS-COMOSPA study

[M. Ángeles Puche-Larrubia](#), [Lourdes Ladehesa-Pineda](#), [Pilar Font-Ugalde](#), [Alejandro Escudero-Contreras](#), [Anna Moltó](#), [Clementina López-Medina](#),\* and [Eduardo Collantes-Estévez](#)\*

#### THERAPEUTIC ADVANCES IN MUSCULOSKELETAL DISEASE

##### Impact Factor

<b>5.346</b>	<b>5.763</b>
2020	5 años

Categoría de JCR®	Clasificación en la categoría	Cuartil en la categoría
RHEUMATOLOGY	<b>8 de 34</b>	<b>Q1</b>

*Datos de la edición 2020 de [Journal Citation Reports](#)*

**Editorial** SAGE PUBLICATIONS LTD, 1 OLIVERS YARD, 55 CITY ROAD, LONDON EC1Y 1SP, ENGLAND

**ISSN:** 1759-720X

**eISSN:** 1759-7218

**Dominio de investigación** Rheumatology



**Distribution of comorbidities in spondyloarthritis with regard to the phenotype and psoriasis: data from the ASAS-COMOSPA study.**

JOURNAL: Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease

Authors: M. Ángeles Puche-Larrubia<sup>1</sup>, Lourdes Ladehesa-Pineda<sup>1</sup>, Pilar Font-Ugalde<sup>2</sup>, Alejandro Escudero-Contreras<sup>1,2</sup>, Anna Moltó<sup>3</sup>, Clementina López-Medina<sup>1,2,3#</sup>, Eduardo Collantes-Estévez<sup>1,2#</sup>

1. Department of Rheumatology Reina Sofia University Hospital/ Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC)
2. University of Cordoba, Cordoba, Spain
3. Rheumatology Department, Cochin Hospital, Paris (France) / INSERM U 1153, Clinical Epidemiology and Biostatistics, Paris, France

#Equal contribution

Corresponding author\*:

Clementina López-Medina, MD, PhD

Email address: clementinalopezmedina@gmail.com

Reina Sofía University Hospital

Avda. Menendez Pidal, s/n

14004, Córdoba, Spain

Received: 31 May 2021; revised manuscript accepted: 23 August 2021.

Ther Adv Musculoskel Dis 2021, Vol. 13: 1–12

## **1. ABSTRACT**

**Objective:** To compare the prevalence of comorbidities between patients with axial and peripheral phenotypes and to evaluate the role of psoriasis in such comorbidities.

**Methods:** Patients from the cross-sectional ASAS-COMOSPA study were classified as having either the axial (presence of sacroiliitis on X-ray or MRI) or peripheral phenotype (absence of sacroiliitis AND presence of peripheral involvement). Patients with each phenotype were divided into two groups depending on the presence or history of psoriasis. Pair-wise comparisons among the four groups (axial/peripheral phenotype with/without psoriasis) were conducted through univariate logistic regressions and generalized linear mixed models using disease duration and sex as fixed effects and country as random effect.

**Results:** A total of 3291 patients were included in this analysis. The peripheral involvement with psoriasis phenotype showed the highest prevalence of hypertension (44.9%), dyslipidaemia (34%) and diabetes (8.8%), while the axial involvement without psoriasis phenotype exhibited the lowest prevalence of dyslipidaemia (14.2%), diabetes (4.1%) and stroke (0.9%). Among patients with psoriasis, the axial phenotype showed a significantly lower prevalence of hypertension (OR 0.51, 95%CI 0.35-0.75) and lower prevalence of Framingham score  $\geq 15$  (OR 0.57, 95%CI 0.38-0.85) than patients with peripheral involvement after adjusting for disease duration, sex and country. Among patients with the axial phenotype, patients with psoriasis showed a higher prevalence of hypertension (OR 1.76, 1.40-2.20), dyslipidaemia (OR 1.99, 95%CI 1.56-2.53), diabetes (OR 2.05, 95%CI 1.39-3.02) and Framingham score  $\geq 15$  (OR 2.00, 95%CI 1.57-2.55) than non-psoriatic patients. No differences were found across groups concerning bone metabolism disorders.

**Conclusion:** Both the peripheral phenotype and psoriasis are independently associated with an increased prevalence of cardiovascular risk factors. No differences were found for bone metabolism disorders.

**Keywords:** comorbidities, psoriasis, phenotype, spondyloarthritis.

## **2. INTRODUCTION**

Spondyloarthritis (SpA), including psoriatic arthritis (PsA), is a group of interrelated chronic inflammatory diseases that share common clinical, genetic, and pathophysiological features, such as involvement of the axial skeleton and peripheral and extra-articular manifestations (uveitis, psoriasis and inflammatory bowel disease) [1].

Patients with SpA may suffer from other coexisting disorders, i.e., comorbidities [2]. The most frequent comorbidities observed in SpA patients are osteoporosis, cardiovascular disease (CVD), cancer and infections [3]. The risk of suffering from these disorders has been described to be higher in SpA patients than in the general population, partly because of the treatments used in these patients, systemic inflammation and the presence of psoriasis [4]. Indeed, the immune-mediated chronic inflammatory processes underlying psoriasis may contribute to or even amplify CV comorbidities [5,6]. For example, it has been demonstrated that CV comorbidities are more severe in individuals with exuberant cutaneous involvement than in those with PsA [5].

Osteoporosis and low bone mineral density (BMD) were shown to coexist and to represent the most prevalent comorbidity in patients with SpA [7]. This high frequency may be explained by inflammation at the spine, which leads to local bone loss, increasing the risk of fracture (especially at the sites affected by bone marrow oedema) [8-9], but it has also been related to ankylosis and immobilization [10]. Interestingly, the frequency of osteoporosis (OP) between psoriatic patients and the general population has been described as similar, and differences were only found when PsA and the general population were compared [11].

All these comorbidities are of particular interest due to their role and their possible involvement in the treatment and prognosis of SpA. An increased risk of mortality has been described in SpA patients in comparison with the general population, partly explained by the increased risk of CVD in these patients [12]. There are several factors that may explain this greater prevalence of CVD, such as the high frequency of

traditional CV risk factors, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the presence of a chronic proinflammatory status [3]. In addition, a recent study conducted by our group in the COMOSPA registry [13] suggested that patients with peripheral phenotypes exhibited a higher prevalence of traditional CV risk factors and a higher prevalence of ischaemic heart disease than those with a predominantly axial phenotype. However, these results were focused only on a subgroup of patients, and the role of psoriasis in such differences in comorbidities between phenotypes was not thoroughly investigated.

Many studies have evaluated comorbidities (especially CVD) in PsA and axSpA separately. However, to our knowledge, no studies have evaluated the role of psoriasis (a frequent extra-musculoskeletal manifestation) on comorbidities in the whole spectrum of SpA (including PsA), which could explain the differences in comorbidities between phenotypes. Based on this, we decided to conduct this study in the ASAS-COMOSPA registry, with the aim of determining whether the prevalence of cardiovascular comorbidities (CVD and CV risk factors) and osteoporosis are different between patients with predominantly axial and predominantly peripheral phenotypes and to evaluate whether the presence of psoriasis influences the prevalence of comorbidities among the different clinical phenotypes of SpA.

### ***3. PATIENTS AND METHODS***

#### **Patients**

This is an ancillary analysis of the cross-sectional, multicentric and international ASAS-COMOSPA study with 22 participating countries from four continents (Africa, America, Asia, and Europe). A total of 3984 patients with a diagnosis of SpA were included. The inclusion criteria were adult patients ( $\geq 18$  years old) fulfilling the ASAS criteria (either axial or peripheral) and who were able to understand and complete questionnaires [3].

The study was conducted according to guidelines for good clinical practice at the local level, and each of the participants signed an informed consent form to be part of the study. All the participating centres were expert in SpA and all local ethics committees

(North East-Newcastle/North Tyneside 2 Research Ethics committee 12/Ne/0417, the 14th/12/2012) approved the ASAS-COMOSPA study protocol.

### **Collected variables**

A case report form was used to collect the following data:

- A. Sociodemographic data: sex, age, country, smoking (ever), alcohol intake (ever), university education and current marital status.
- B. Clinical characteristics and SpA features: disease duration (years), diagnosis delay (years), inflammatory back pain, sacroiliitis on X-ray (evaluated by the local reader), sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI), peripheral joint disease, enthesitis, dactylitis, uveitis, psoriasis and inflammatory bowel disease (IBD) were collected. The C-reactive protein (CRP, mg/dL) level and HLA-B27 antigen status were also collected.
- C. Patient-reported outcomes (PROs): The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [14], the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS-CRP) [15] and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) [16] were collected.
- D. Past and current medications: The use of NSAIDs, synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and treatment for osteoporosis were collected, and the total intake of corticosteroids was estimated.
- E. Comorbidities: a) CV risk factors: information concerning body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>), waist circumference (cm), family history of myocardial infarction, hypertension (defined as a previous diagnosis of hypertension or antihypertensive therapy), dyslipidaemia (defined as a previous diagnosis of dyslipidaemia or anti-cholesterol therapy), diabetes (defined as a previous diagnosis of diabetes), renal deficiency (defined as a previous diagnosis of renal deficiency) and a FRAMINGHAM score  $\geq 15$  (representing a high risk of development of CV event) [17] were obtained; b) CV disease: ischaemic heart disease (IHD) and stroke; c) bone metabolism: history of secondary

osteoporosis, spinal (vertebral or transdiscal) fracture and peripheral nontraumatic fracture were collected. Osteoporosis was defined as a bone mass density (BMD) T-score  $< -2.5$  standard deviations (SDs) in the total hip, lumbar spine or femoral neck. Finally, a composite index was calculated using T-score  $< -2.5$  SDs at any location or osteoporotic fracture or previous treatment for osteoporosis.

All the clinical manifestations and comorbidities were collected during a face-to-face consultation and confirmed in the clinical records.

### **Definition of axial and peripheral phenotypes**

First, patients were classified as having either an axial phenotype (defined as the presence of radiographic sacroiliitis OR sacroiliitis on MRI) or a peripheral phenotype (defined as the absence of radiographic sacroiliitis AND absence of sacroiliitis on MRI AND the presence of peripheral involvement ever (either arthritis, enthesitis or dactylitis)). Since the psoriasis may be related with both the phenotype and the comorbidities, we decided to stratify the phenotypes depending on the presence of this cutaneous involvement. Thus, each phenotype was split into two groups depending on the presence or history of psoriasis (defined as current psoriasis on physical examination or current psoriatic nail dystrophy or personal history of psoriasis diagnosed by a physician). Using this stratification, we obtained four groups of patients depending on phenotype and the presence of psoriasis: axial involvement with psoriasis, axial involvement without psoriasis, peripheral involvement with psoriasis and peripheral involvement without psoriasis.

Patients who could not be classified in any of these groups because of missing data were excluded from the analysis.

### **Statistical analysis**

First, the prevalence of sociodemographic and clinical characteristics and comorbidities was described and compared across the four groups (axial involvement with psoriasis, axial involvement without psoriasis, peripheral involvement with psoriasis and

peripheral involvement without psoriasis) using one-way ANOVA and chi-square tests for qualitative and quantitative variables, respectively.

Comorbidities were compared between axial involvement with psoriasis vs. peripheral involvement with psoriasis and between axial involvement without psoriasis vs. peripheral involvement without psoriasis groups to evaluate whether phenotype is associated with the prevalence of comorbidities. First, a simple logistic regression was conducted to estimate the odds ratio (95% CI) for each comorbidity. Then, generalized linear mixed models adjusted by disease duration and sex and using country as a random effect were conducted, with the aim being of taking into account disease duration and sex (which may be associated with the development of comorbidities) and country (which could also be associated with the development of comorbidities due to the different country-level socioeconomic factors).

The same analysis was conducted to compare comorbidities between axial involvement with psoriasis vs. axial involvement without psoriasis and between peripheral involvement with psoriasis vs. peripheral involvement without psoriasis to evaluate whether psoriasis is associated with the prevalence of comorbidities.

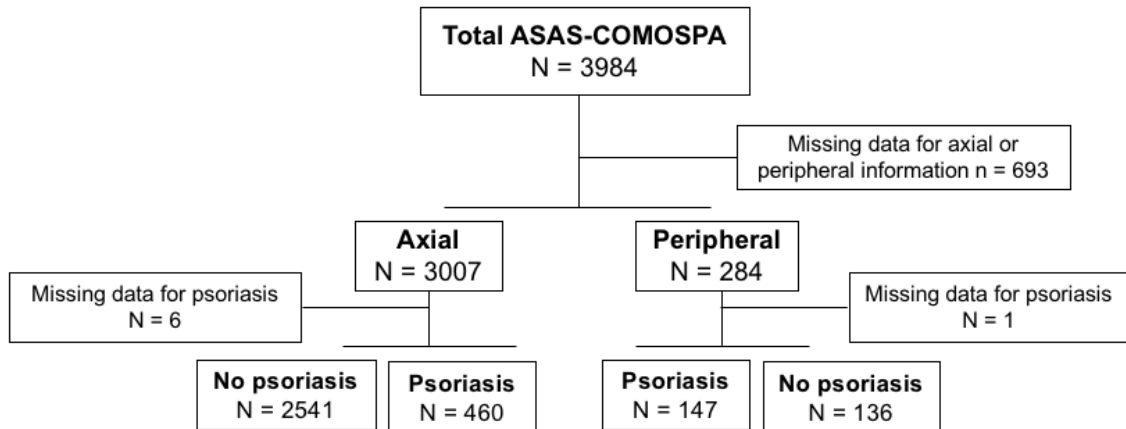
All contrasts were bilateral and considered significant when the p-value <0.05. Data were processed and analysed using SPSS software version 25.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) and R-Studio version 1.3.1073 (Boston), and the reporting of this study conforms to the STROBE statement [18].

#### **4. RESULTS**

##### **Overall population**

A total of 3984 patients were included in the COMOSPA study. In this ancillary analysis, 693 patients were excluded because of missing data for axial or peripheral information, and 7 patients were excluded because of missing information about psoriasis (Figure 1). Thus, a total of 3291 patients were selected for this analysis (2541 axial involvement without psoriasis, 460 axial involvement with psoriasis, 147 peripheral involvement with psoriasis and 136 peripheral involvement without psoriasis).

**Figure 1. Flowchart of the patients included in the analysis.**



The descriptions of clinical characteristics and disease activity across the four groups are presented in Table 1. Overall, the axial involvement without psoriasis phenotype showed the highest prevalence of males (68.9%) and was the youngest group (mean age of 41 years), while the oldest group was that of peripheral involvement with psoriasis patients (mean age of 52.4 years). The distribution of smoking was similar across phenotypes, ranging between 43.4% and 49.8%, without significant differences between groups. Patients from the peripheral involvement without psoriasis group showed a shorter disease duration (mean of 6 years) and the lowest use of TNF blockers (36.8%), while the largest disease duration (mean of 10.2 years) and the greater use of TNF blockers (57.6%) were found in the axial involvement with psoriasis group.



**Table 1. Description of clinical characteristics and disease activity across the four groups: psoriatic axial, non-psoriatic axial, psoriatic peripheral and non-psoriatic peripheral.**

	Axial involvement with psoriasis N = 460 n (%)	Axial involvement without psoriasis N = 2541 n (%)	Peripheral involvement with psoriasis N = 147 n (%)	Peripheral involvement without psoriasis N = 136 n (%)	p value*
Age, mean (SD)	48.3 [13.1]	41.0 [13.3]	52.4 [13.3]	42.5 [12.1]	<0.001
Sex (male)	60.9	68.9	52.4	52.2	<0.001
Smoking (ever)	228/458 [49.8]	1159/2538 [45.7]	49.7	43.4	0.287
Alcohol (ever)	247/456 [54.2]	1230/2535 [48.5]	57.1	54.4	<b>0.024</b>
University studies	169/459 [36.8]	1121/2536 [44.2]	30.6	47.1	<0.001
Married	69.3	1636/2539 [64.4]	70.1	66.9	0.124
Europe	53.0	38.1	32.7	31.6	<0.001
South America	9.8	7.5	22.4	28.7	<0.001
Disease duration, mean (SD)	10.2 [10.2]	8.1 [9.4]	7.6 [8.4]	6 [7.2]	<0.001
Diagnosis delay, mean (SD)	11.0 [10.9]	5.9 [7.5]	10.8 [12.1]	5.5 [7.4]	<0.001
Family history of SpA	222/443 [50.1]	880/2489 [35.4]	67/145 [46.2]	52/133 [39.1]	<0.001
HLA-B27	181/327 [55.4]	1697/2167 [78.3]	25/101 [24.8]	91/122 [74.6]	<0.001
Inflammatory back pain	90.2	2422/2539 [95.4]	56 [30.1]	98 [72.1]	<0.001
Radiographic sacroiliitis	383/452 [87.7]	2150/2501 [86.0]	0	0	<0.001
Sacroiliitis on MRI	187/250 [74.8]	1138/1424 [79.9]	0	0	<0.001
Peripheral joint disease	73.7	1231/2539 [48.5]	97.3	92.6	<0.001
Enthesitis	217/459 [47.3]	846/2539 [33.3]	52.4	70.6	<0.001
Dactylitis	27.0	188/2539 [7.4]	36.7	30.9	<0.001
Uveitis	98/456 [21.5]	588/2532 [23.2]	8.8	33/135 [24.4]	<b>0.001</b>
IBD	9.6	5.5	4.8	12.5	<0.001
DMARDs (csDMARDs or bDMARDs)	61.7	71.1	89.1	87.5	<0.001
TNF blockers (ever)	57.6	41.6	44.2	36.8	<0.001
NSAID intake ever	402/458 [87.8]	2295/2537 [90.5]	83.7	88.2	<b>0.023</b>
Estimated total intake of corticosteroids, mean (SD)	2936.7 [8405.5]	1485.4 [6662.1]	2510.5 [9470.4]	1838.5 [8061.6]	<b>0.001</b>
CRP, mg/dl, mean (SD)	0.5 [0.9]	0.5 [1.1]	0.4 [0.7]	0.5 [1]	0.393
ASDAS-CRP, mean (SD)	2.1 [1]	2 [1]	1.8 [1]	1.9 [1.1]	<b>0.008</b>
BASDAI, mean (SD)	4 [2.4]	3.7 [2.3]	3.4 [2.4]	3.6 [2.5]	<b>0.010</b>
BASFI, mean (SD)	36.1 [27.6]	30.2 [26.5]	26 [25.5]	26.7 [27.2]	<0.001

ASDAS-CRP, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; CRP, C-reactive protein; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; IBD, inflammatory bowel disease; MRI, magnetic resonance imaging; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; SD, standard deviation; SpA, spondyloarthritis; TNF blockers, tumour necrosis factor blockers.  
\*Analysis of variance or Chi-square test for continuous and qualitative variables, respectively.  
Bold values are statistically significant.

The descriptions of comorbidities across the four groups are presented in Table 2. The peripheral involvement with psoriasis showed the highest prevalence of hypertension (44.9%), dyslipidaemia (34%) and diabetes (8.8%) as well as the highest prevalence of a

Framingham score  $\geq 15$  (35.4%) in comparison with the other groups. On the other hand, the axial involvement without psoriasis phenotype exhibited the lowest mean BMI (25.5 kg/m<sup>2</sup>) and the lowest prevalence of dyslipidaemia (14.2%), diabetes (4.1%) and stroke (0.9%) compared with the other three groups.

**Table 2. Description of comorbidities across the four groups: psoriatic axial, non-psoriatic axial, psoriatic peripheral and non-psoriatic peripheral.**

	Axial involvement with psoriasis N = 460 n (%)	Axial involvement without psoriasis N = 2541 n (%)	Peripheral involvement with psoriasis N = 147 n (%)	Peripheral involvement without psoriasis N = 136 n (%)	p value*
<b>CV risk and CV risk factors</b>					
BMI, mean (SD)	27.4 (5.5)	25.5 (5.5)	27.3 (5.7)	26.6 (5.3)	<0.001
Anti-hypertensive therapy or hypertension	135/458 (29.5)	487/2533 (19.2)	66 (44.9)	25 (18.4)	<0.001
Anti-cholesterol therapy or dyslipidaemia	113/456 (24.8)	359/2526 (14.2)	50 (34)	23/135 (17)	<0.001
Diabetes	37/459 (8.1)	104/2535 (4.1)	13 (8.8)	7/134 (5.2)	<0.001
Renal deficiency	14/459 (3.1)	49/2535 (1.9)	2 (1.3)	3/135 (2.2)	0.426
Ischaemic heart disease	16/459 (3.5)	51/2534 (2)	5/145 (3.4)	2 (1.5)	0.162
Stroke	11/458 (2.4)	22/2532 (0.9)	3 (2)	2 (1.5)	0.028
Family history of myocardial infarction	79/441 (17.9)	346/2477 (14)	20/144 (13.9)	22/134 (16.4)	0.166
Waist circumference, mean (SD)	95.2 (15.5)	88.3 (15.1)	92.6 (13.6)	90.1 (16.2)	<0.001
Framingham score $\geq 15$	109 (23.7)	341 (13.4)	52 (35.4)	11 (8.1)	<0.001
<b>Bone metabolism disorders</b>					
Spinal fracture (vertebral or transdiscal)	16/459 (3.5)	62/2527 (2.5)	5/146 (3.4)	0/135 (0)	0.126
Peripheral non-traumatic fracture	17/459 (3.7)	66/2531 (2.6)	4 (2.7)	5 (3.7)	0.552
Secondary osteoporosis	10/459 (2.2)	36/2519 (1.4)	2/146 (1.4)	4/134 (3)	0.372
OP total hip	5/104 (4.8)	36/666 (5.4)	2/34 (5.9)	1/24 (4.2)	0.985
OP neck hip	6/107 (5.6)	41/665 (6.2)	3/35 (8.6)	4/24 (16.7)	0.204
OP lumbar	14/107 (13.1)	82/677 (12.1)	4/37 (10.8)	1/26 (3.8)	0.611
T-score $< -2.5$ or osteoporotic fracture or previous treatment for OP	70/459 (15.3)	341/2537 (13.4)	23 (15.6)	17 (12.5)	0.637
BMI, body mass index; CV, cardiovascular; OP, osteoporosis; SD, standard deviation. *Analysis of variance or Chi-square test for continuous and qualitative variables, respectively.					

No differences were found across groups concerning bone metabolism variables.

## Comorbidities among patients with psoriasis: axial involvement with psoriasis vs. peripheral involvement with psoriasis

The comparison of comorbidities between axial involvement with psoriasis and peripheral involvement with psoriasis groups to evaluate the role of phenotype is represented in Tables 2 and 3.

**Table 3. Role of phenotype: comparison of comorbidities between axial and peripheral phenotypes in psoriatic and non-psoriatic patients.**

	Patients with psoriasis			Patients without psoriasis		
	Axial involvement with psoriasis (reference) versus peripheral involvement with psoriasis			Axial involvement without psoriasis (reference) versus peripheral involvement without psoriasis		
	OR [95% CI] crude model	p value crude model <sup>a</sup>	p value disease duration, sex and country adjusted model <sup>b</sup>	OR [95% CI] crude model	p value crude model <sup>a</sup>	p value disease duration, sex and country adjusted model <sup>b</sup>
<b>CV risk factors and CV disease</b>						
BMI, mean (SD)	1.00 [0.97–1.04]	0.939	0.774	<b>0.97 [0.94–0.99]</b>	<b>0.025</b>	0.343
Anti-hypertensive therapy or hypertension	<b>0.51 [0.35–0.75]</b>	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.95 [0.61–1.48]	0.808	0.813
Anti-cholesterol therapy or dyslipidaemia	<b>0.64 [0.43–0.96]</b>	<b>0.029</b>	0.076	0.81 [0.51–1.28]	0.363	0.544
Diabetes	0.90 [0.47–1.75]	0.764	0.351	0.78 [0.35–1.70]	0.527	0.458
Renal deficiency	2.28 [0.51–10.16]	0.279	0.220	0.87 [0.27–2.82]	0.813	0.750
Ischaemic heart disease	1.01 [0.36–2.81]	0.983	0.469	1.38 [0.33–5.71]	0.660	0.902
Stroke	1.18 [0.32–4.29]	0.800	0.621	0.59 [0.14–2.52]	0.474	0.313
Family history of myocardial infarction	1.35 [0.80–2.30]	0.265	0.515	0.83 [0.52–1.32]	0.428	0.579
Waist circumference	1.01 [0.99–1.03]	0.141	0.756	0.99 [0.98–1.01]	0.230	0.432
Framingham score $\geq 15$	<b>0.57 [0.38–0.85]</b>	<b>0.006</b>	<b>0.003</b>	1.76 [0.98–3.49]	0.077	0.315
<b>Bone metabolism disorders</b>						
Spinal fracture (vertebral or transdiscal)	1.02 [0.37–2.83]	0.972	0.853	–	–	–
Peripheral non-traumatic fracture	1.38 [0.46–4.15]	0.572	0.663	0.70 [0.28–1.77]	0.453	0.181
Secondary osteoporosis	1.60 [0.35–7.40]	0.545	0.225	0.47 [0.17–1.34]	0.159	0.488
OP total hip	0.81 [0.15–4.37]	0.805	0.434	1.31 [0.17–10.01]	0.792	0.766
OP neck hip	0.63 [0.15–2.68]	0.535	0.385	0.33 [0.11–1.01]	0.051	<b>0.040</b>
OP lumbar	1.24 [0.38–4.04]	0.719	0.907	3.45 [0.46–25.77]	0.228	0.907
T-score $< -2.5$ or osteoporotic fracture or previous treatment for OP	0.97 [0.58–1.62]	0.908	0.854	1.09 [0.65–1.83]	0.754	0.625
BMI, body mass index; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; OP, osteoporosis; OR, odds ratio; SD, standard deviation. <sup>a</sup> Simple logistic regression. <sup>b</sup> Generalized linear mixed models disease duration, sex and country adjusted.						

Axial involvement with psoriasis patients exhibited a lower prevalence of hypertension (29.5% vs. 44.9%) [OR: 0.51, (95% CI: 0.35 - 0.75)], a lower prevalence of dyslipidaemia (24.8% vs. 34%) [OR: 0.64, (95% CI: 0.43 - 0.96)] and a lower prevalence of Framingham score  $\geq 15$  (23.7% vs. 35.4%) [OR: 0.57, (95% CI: 0.38 - 0.85)] than peripheral involvement with psoriasis. Differences in dyslipidaemia disappeared after adjusting for disease duration, sex and country, but hypertension and Framingham score remained significant. No differences were found between these two groups in CVD (i.e., IHD and stroke) or bone metabolism disorders.

**Comorbidities among patients without psoriasis: axial involvement without psoriasis vs. peripheral involvement without psoriasis**

Among patients without psoriasis (Tables 2 and 3), the axial group showed a lower BMI than the peripheral group (25.5 vs. 26.6) [OR: 0.97, (95% CI: 0.94 - 0.99)], although these differences disappeared after adjusting for disease duration, sex and country. No differences were found between the two groups in either CV risk factors or CVD.

No differences concerning bone metabolism variables were found between these two groups.

**Comorbidities among patients with the axial phenotype: axial involvement with psoriasis vs. axial involvement without psoriasis**

Among patients with the axial phenotype, we compared comorbidities between patients with and without psoriasis to evaluate the role of psoriasis (Tables 2 and 4).

**Table 4. Role of psoriasis: comparison of comorbidities between psoriatic and non-psoriatic patients in peripheral and axial phenotypes.**

	Patients with axial involvement			Patients with peripheral involvement		
	Axial involvement with psoriasis (reference) versus axial involvement without psoriasis			Peripheral involvement with psoriasis (reference) versus peripheral involvement without psoriasis		
	OR (95% CI) crude model	p value crude model <sup>a</sup>	p value disease duration, sex and country adjusted model <sup>b</sup>	OR (95% CI) crude model	p value crude model <sup>a</sup>	p value disease duration, sex and country adjusted model <sup>b</sup>
<b>CV risk factors and CV disease</b>						
BMI, mean (SD)	<b>1.05 (1.04–1.07)</b>	<0.001	<0.001	1.02 (0.98–1.07)	0.299	0.203
Anti-hypertensive therapy or hypertension	<b>1.76 (1.40–2.20)</b>	<0.001	0.001	<b>3.62 (2.10–6.22)</b>	<0.001	<0.001
Anti-cholesterol therapy or dyslipidaemia	<b>1.99 (1.56–2.53)</b>	<0.001	<0.001	<b>2.51 (1.43–4.41)</b>	0.001	0.003
Diabetes	<b>2.05 (1.39–3.02)</b>	0.001	0.005	1.76 (0.68–4.55)	0.244	0.102
Renal deficiency	1.60 (0.87–2.92)	0.128	0.344	0.61 (0.10–3.69)	0.588	0.724
Ischaemic heart disease	1.76 (0.99–3.11)	0.053	0.381	2.39 (0.46–12.54)	0.302	0.606
Stroke	<b>2.81 (1.35–5.83)</b>	0.006	0.073	1.40 (0.23–8.48)	0.717	0.987
Family history of myocardial infarction	<b>1.34 (1.03–1.76)</b>	0.031	0.709	0.82 (0.43–1.58)	0.557	0.543
Waist circumference	<b>1.03 (1.02–1.04)</b>	<0.001	<0.001	1.01 (0.99–1.03)	0.221	0.146
Framingham score ≥15	<b>2.00 (1.57–2.55)</b>	<0.001	<0.001	<b>6.22 (3.19–13.16)</b>	<0.001	<0.001
<b>Bone metabolism disorders</b>						
Spinal fracture (vertebral or transdiscal)	1.44 (0.82–2.51)	0.204	0.718	–	–	–
Peripheral non-traumatic fracture	1.44 (0.84–2.47)	0.191	0.267	0.73 (0.19–2.79)	0.648	0.399
Secondary osteoporosis	1.54 (0.76–3.12)	0.235	0.884	0.45 (0.08–2.51)	0.363	0.336
OP total hip	0.88 (0.34–2.31)	0.801	0.895	1.44 (0.12–16.82)	0.772	0.673
OP neck hip	0.90 (0.37–2.18)	0.823	0.901	0.47 (0.09–2.32)	0.353	0.416
OP lumbar	1.09 (0.60–2.01)	0.776	0.860	3.03 (0.32–28.81)	0.335	0.359
T-score <–2.5 or osteoporotic fracture or previous treatment for OP	1.16 (0.88–1.53)	0.300	0.478	1.30 (0.66–2.55)	0.449	0.892
BMI, body mass index; CI, confidence interval; OP, osteoporosis; OR, odds ratio; SD, standard deviation. <sup>a</sup> Simple logistic regression.						

A higher prevalence of hypertension (29.5% vs 19.2%) [OR: 1.76, (95%: CI 1.40 -2.20)], dyslipidaemia (24.8% vs 14.2%) [OR: 1.99, (95%: CI 1.56 - 2.53)], diabetes (8.1% vs 4.1%) [OR: 2.05, (95%: CI 1.39 - 3.02)], family history of myocardial infarction (17.9% vs 13.9%) [OR: 1.34, (95% CI: 1.03 - 1.76)] and Framingham score ≥15 (23.7% vs 13.4%) [OR: 2.00 (95% CI 1.57 – 2.55)] were observed in the axial involvement with psoriasis than in the axial involvement without psoriasis. Moreover, these patients exhibited a higher BMI (27.4 vs 25.5) [OR: 1.05, (95% CI: 1.04 - 1.07)] and waist circumference (95.2 vs. 88.3)

[OR: 1.03, (95% CI: 1.02 - 1.04)] than axial involvement without psoriasis. The prevalence of stroke was also higher in the group with psoriasis than in axial involvement without psoriasis group (2.4% vs 0.9%) [OR: 2.81, (95% CI: 1.35 - 5.83)]. After adjusting for disease duration, sex and country, BMI, hypertension, dyslipidaemia, diabetes, waist circumference and Framingham score remained significantly different, while stroke and family history of myocardial infarction did not.

Variables concerning bone metabolism did not show significant differences between axial involvement with or without psoriasis patients.

#### **Comorbidities among patients with the peripheral phenotype: peripheral with psoriasis vs. peripheral without psoriasis**

Finally, when we compared peripheral involvement with psoriasis vs. peripheral involvement without psoriasis (Tables 2 and 4), we found that a higher prevalence of hypertension (44.9% vs 18.4%) [OR: 3.62, (95% CI: 2.10 - 6.22)], dyslipidaemia (34% vs 17%) [OR 2.51, (95% CI: 1.43 - 4.41)] and a higher prevalence of Framingham score  $\geq 15$  (35.4% vs 8.1%) [OR 6.22, (95% CI: 3.19 - 13.16)] were noted in the peripheral involvement with psoriasis group than in the peripheral involvement without psoriasis group. In addition, differences in these three variables remained significant after adjusting for disease duration, sex and country.

Patients with peripheral involvement with psoriasis and peripheral involvement without psoriasis did not show significant differences concerning bone metabolism disorders.

#### **5. DISCUSSION**

In this study, we evaluated whether phenotype and the presence of psoriasis are associated with the prevalence of comorbidities in the whole spectrum of SpA (including PsA). Several studies have evaluated comorbidities (especially CVD) in PsA and axSpA separately, but to our knowledge, this is one of the first studies to evaluate the effect of psoriasis on comorbidities among the different clinical phenotypes of SpA. These results suggest that two factors associated with a higher prevalence of CV risk are the presence of psoriasis and the peripheral phenotype.

We found that the highest prevalence of hypertension, dyslipidaemia, diabetes and a Framingham score  $\geq 15$  were found among patients with peripheral involvement with psoriasis, while the lowest prevalence of such manifestations was found among patients with axial involvement without psoriasis. Many studies conducted in various countries have demonstrated that psoriasis is associated with an increased prevalence of CV risk factors, including hypertension, diabetes mellitus, dyslipidaemia, obesity and metabolic syndrome [19,20]. Our results showed a strong association between CV risk factors and psoriasis irrespective of phenotype, since patients with this cutaneous involvement showed a greater prevalence of hypertension and dyslipidaemia and a higher Framingham score than patients without psoriasis in both the axial and peripheral groups, confirming the role of psoriasis in the development of CV risk factors. The increased risk of metabolic syndrome among patients with psoriasis is well known, which is explained by the pro-inflammatory status. High serum levels of pro-inflammatory cytokines such as interferon-alpha and TNF initiate and accelerate the progression of atherosclerosis, promoting vasoconstriction and endothelial dysfunction [21]. This higher risk of metabolic syndrome and CV events has been described as even more important among PsA than among patients with psoriasis alone [22].

The peripheral involvement with psoriasis group showed, in comparison with the peripheral involvement without psoriasis group, a greater prevalence of hypertension and dyslipidaemia and a higher Framingham score, confirming the association between psoriasis and increased cardiovascular risk. In addition, this peripheral involvement with psoriasis group showed, in comparison with the axial involvement with psoriasis, a greater prevalence of these three cardiovascular risk factors, confirming that phenotype may also influence the development of certain CV risk factors. These results are in line with a previous study conducted by our group describing a greater prevalence of traditional CV risk factors among peripheral phenotypes; however, we did not deeply investigate the role of psoriasis in such an association [13]. With these results, we can state that CV risk is associated not only with the presence of psoriasis but also with the phenotype of the patient.

Interestingly, we found that axial involvement without psoriasis patients seem to be the “milder” group in terms of CV risk factors, although this was the group with the greatest use of NSAIDs, whose effects on hypertension and renal deficiency are well known. The reduced prevalence of CV risk factors in this group could be explained by differences in disease activity across groups, leading to a reduced pro-inflammatory status, as well as by tobacco. Nevertheless, our results did not show significant differences in inflammatory markers such as CRP or smoking status. It should also be noted that the estimated total intake of corticosteroids was lower among patients with axial involvement without psoriasis than among patients in the other three groups, which may also influence the lower prevalence of CV risk factors in these patients.

Classically, osteoporosis has been described to be more frequent in patients with SpA than in the general population. Systemic inflammation evaluated by an MRI and by CRP levels or the erythrocyte sedimentation rate are factors associated with a decrease in bone mineral density (BMD) in these patients. Previous studies also showed a possible association between psoriatic disease and a reduction in BMD due to an increase in tumor necrosis factor and interleukin 6 concentrations [23]. In addition, patients with a peripheral phenotype may have a higher risk of osteoporosis due to the higher consumption of corticosteroids. However, in our study we did not find differences either between phenotypes or with regard to the presence of psoriasis.

This study has some limitations in addition to its strengths. A limitation was the cross-sectional nature of the study, which hampers us from determining whether the presence of psoriasis is the major cause of these comorbidities. However, a strong association between psoriasis and different comorbidities can be established. Another limitation is that we did not take into account the use of TNF inhibitors during the analysis, since we were not able to determine whether the patients developed comorbidities before, during or after the use of these drugs. Finally, the recruitment strategy for the participating centres could have influenced the higher prevalence of axial phenotypes in comparison with the peripheral phenotypes, since the participating investigators were ASAS members, who are specially interested in axSpA. The main strengths of our study



are the large sample of SpA patients covering the whole spectrum of SpA (including PsA), which allows us to split the sample into four groups to evaluate not only the association of comorbidities with psoriasis but also with the axial or peripheral phenotype. In addition, we did not classify patients according to the presence of ASAS criteria or CASPAR criteria [24,25] to avoid an artificial classification of patients who may have fulfilled both sets of criteria, which would have occurred in many cases (as was demonstrated in some previous studies) [26]. For this reason, we decided to not consider these classification criteria and to group patients as having the axial or peripheral phenotype using their clinical findings, which allows for a better evaluation of how psoriasis and phenotype are associated with comorbidities in the full spectrum of SpA. Another strength is that all the analyses were adjusted for disease duration, sex and country. We consider that disease duration in these patients may be one of the most important factors associated with the development of comorbidities, since the maintained inflammatory status may play a key role in such events. For this reason, we decided to adjust by disease duration and to use the country as a random effect to control the potential variability in socioeconomic and environmental factors that could have an influence on the development of these comorbidities.

In summary, this study suggests that across the whole group of SpA, both the peripheral phenotype and the presence of psoriasis are independently associated with a higher prevalence of CV risk factors. These results have implications in daily clinical practice, since they reveal the importance of closely monitoring such comorbidities specially in patients with psoriasis and peripheral phenotypes. Finally, evidence for an association between bone metabolism disorders and phenotype or the presence of cutaneous involvement was not found. Further prospective studies are needed to better elucidate the role of psoriasis and phenotype in comorbidities.

**Acknowledgements:** This study was conducted under the umbrella of the International Society for Spondyloarthritis Assessment (ASAS).

**Funding:** This study was conducted with the financial support of Abbvie, Pfizer and UCB, who provided an unrestricted grant. The funders did not have any role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis and interpretation of the data; preparation, review or approval of the manuscript and decision to submit the manuscript for publication.

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

**Data sharing statement:** Researchers willing to use data collected during the study should contact the first author of the main ASAS-COMOSPA manuscript, who will send a study proposal template to be completed by the applicant. Thereafter, the steering committee of the ASAS-COMOSPA study will approve (or not) the proposal and proceed to the data sharing.

## **6. REFERENCES**

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377:2127–37.
2. López Medina C, Molto A. Comorbidity management in spondyloarthritis. *RMD Open* 2020;6:e001135.
3. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1016-23.
4. Exarchou S, Lie E, Lindström U, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1466-72
5. Oliveira M de F, Rocha B de O Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):9–20.

6. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in Patients with Psoriasis. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(12):1150-1150.
7. Adami G, Fassio A, Rossini M, et al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20 (23): 5867.
8. Maas F, Spoorenberg A, van der Slik BPG, et al. Clinical Risk Factors for the Presence and Development of Vertebral Fractures in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res*. 2017;69:694–702.
9. Briot K, Durnez A, Paternotte S, et al. Bone Oedema on MRI is Highly Associated with Low Bone Mineral Density in Patients with Early Inflammatory Back Pain: Results from the DESIR Cohort. *Ann. Rheum. Dis*. 2013;72:1914–1919.
10. Ghozlani I, Ghazi M, Nouijai A et al. Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis and Vertebral Fractures in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Bone*. 2009;44:772–776.
11. Millard TP, Antoniadou L, Evans AV, et al. Bone mineral density of patients with chronic plaque of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:446-8.
12. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, et al. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res*. 2011;63:550-6.
13. López-Medina C, Jiménez-Gómez Y, Moltó A, et al. Cardiovascular risk factors in patients with spondyloarthritis from Northern European and Mediterranean countries: an ancillary study of the ASASCOMOSPA project. *Joint Bone Spine*. 2018;85:447-53.
14. 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; 21:2286–2291.
15. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:18–24.

16. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the bath ankylosing spondylitis functional index. *J Rheumatol*. 1994; 21:2281–2285.
17. Berry JD, Lloyd-Jones DM, Garside DB, et al. Framingham risk score and prediction of coronary heart disease death in young men. *Am Heart J*. 2007; 154:80–6.
18. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370(9596):1453-7
19. Hu SC, Lan CE. Psoriasis and cardiovascular comorbidities: focusing on severe vascular events, cardiovascular risk factors and implications for treatment. *Int J Mol Sci*. 2017; 18:E2211.
20. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology*. 2016;232:633-639.
21. Perez-Chada LM, J.F. Merola. Comorbidities associated with psoriatic arthritis: Review and update. *Clin Immunol*. 2020; 214:108397.
22. Lin YC, Dalal D, Churton S, et al. Relationship between metabolic syndrome and carotid intima media thickness: cross-sectional comparison between psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res*. 2014; 66(1):97-103.
23. Kastelan D, Kastelan M, Massari LP, et al. Possible association of psoriasis and reduced bone mineral density due to increased TNF-alpha and IL-6 concentrations. *Med Hypotheses*. 2006;67(6):1403-1405.
24. Taylor W. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-73.
25. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development and assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:677-83.

26. López-Medina C, Moltó A, Dougados M. Peripheral manifestations in spondyloarthritis and their effect: an ancillary analysis of the ASAS-COMOSPA study. *J Rheumatol* 2020;47:211-217.

# ARTÍCULO II

## 5. ARTÍCULO II

Seminars in Arthritis and Rheumatism 000 (2021) 151938



Contents lists available at ScienceDirect

### Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/semarthrit](http://www.elsevier.com/locate/semarthrit)



#### Impact of the number of comorbidities on the outcome measures and on the retention rate of the first anti-TNF in patients with Ankylosing Spondylitis. Two-year follow-up in REGISPONSER-AS

M. Ángeles Puche-Larrubia<sup>a,b</sup>, Lourdes Ladehesa-Pineda<sup>a,b</sup>, Ignacio Gómez-García<sup>a,b</sup>, Pilar Font-Ugalde<sup>b</sup>, Alejandro Escudero-Contreras<sup>a,b</sup>, Eduardo Collantes-Estévez<sup>a,b,1</sup>, Clementina López-Medina<sup>a,b,c,\*,1</sup>, on behalf of REGISPONSER study group

<sup>a</sup> Department of Rheumatology, Reina Sofía University Hospital/Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC), Avda. Menéndez Pidal, s/n, Córdoba 14004, Spain

<sup>b</sup> University of Cordoba, Cordoba, Spain

<sup>c</sup> Rheumatology Department, Cochin Hospital, Paris, France

## SEMINARS IN ARTHRITIS AND RHEUMATISM

### Impact Factor

<b>5.532</b>	<b>6.359</b>
2020	5 años

Categoría de JCR <sup>®</sup>	Clasificación en la categoría	Cuartil en la categoría
RHEUMATOLOGY	<b>7 de 34</b>	<b>Q1</b>

Datos de la edición 2020 de *Journal Citation Reports*

**Editorial** W B SAUNDERS CO-ELSEVIER INC, 1600 JOHN F KENNEDY BOULEVARD, STE 1800, PHILADELPHIA, PA 19103-2899 USA

**ISSN:** 0049-0172

**eISSN:** 1532-866X

**Dominio de investigación** Rheumatology

**Impact of the number of comorbidities on the outcome measures and on the retention rate of the first anti-TNF in patients with Ankylosing Spondylitis. Two-year follow-up in REGISPONSER-AS**

JOURNAL: Seminars in Arthritis and Rheumatism.

M. Ángeles Puche-Larrubia<sup>1</sup>, Lourdes Ladehesa-Pineda<sup>1</sup>, Ignacio Gómez-García<sup>1</sup>, Pilar Font-Ugalde<sup>2</sup>, Alejandro Escudero-Contreras<sup>1,2</sup>, Eduardo Collantes-Estévez<sup>1,2\*</sup>, Clementina López-Medina<sup>1,2,3\*</sup>, on behalf of REGISPONSER study group

1. Department of Rheumatology, Reina Sofia University Hospital/ Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC), Cordoba, Spain
2. University of Cordoba, Cordoba, Spain
3. Rheumatology Department, Cochin Hospital, Paris, France

\*These authors contributed equally

**Corresponding author:**

Clementina López-Medina (MD, PhD)

clementinalopezmedina@gmail.com

Rheumatology Department, Reina Sofia University Hospital

Avda. Menendez Pidal, s/n. 14004, Cordoba, Spain



## **1. ABSTRACT**

**Objectives:** To evaluate the impact of the number of comorbidities on the outcome measures after two years of follow-up in patients with ankylosing spondylitis (AS) and to determine whether the number of comorbidities influences the retention rate of the first anti-TNF.

**Methods:** This was an observational and prospective study conducted during 2 years of follow-up in the REGISPONSER-AS registry. The patients were divided into three groups according to the number of comorbidities at baseline (0, 1 or  $\geq 2$ ). Linear regression models adjusted for disease duration, age, sex and smoking were constructed to evaluate the association between the number of comorbidities and the Patient Reported Outcomes (PRO) scores. The impact of the number of comorbidities on PROs over two years of follow-up was evaluated using mixed models for repeated measures adjusted for disease duration, age, sex and smoking. Finally, the retention rate of the first anti-TNF antibody across the three groups was evaluated using a log-rank test.

**Results:** Patients with two or more comorbidities showed higher scores at baseline and during the two years of follow-up for the Global VAS, BASDAI, ASDAS, and BASFI and worse scores for the physical component of the SF12. A higher probability of discontinuation of the first anti-TNF was found in patients with 2 or more comorbidities compared with the patients in the other groups (38.2% vs. 26.6% vs. 25.4% for  $\geq 2$  comorbidities, 0 and 1 comorbidity, respectively), although these differences were not significant (log-rank test: p-value = 0.180).

**Conclusion:** In patients with AS, the presence of 2 or more comorbidities was associated with worse scores on the outcome measures test after two years of follow-up and a greater tendency of discontinuation for the first anti-TNF.

## **2. INTRODUCTION**

Axial spondyloarthritis (axSpA) is an inflammatory disease that predominantly affects the axial skeleton and sacroiliac joints [1]. Based on the presence of radiographic changes of the sacroiliac joints, it is divided into nonradiographic (nr-axSpA) and radiographic axSpA (r-axSpA, i.e., ankylosing spondylitis (AS)) [2]. axSpA can be associated with several extra-articular manifestations and comorbidities. We define a comorbidity as the presence of a concomitant medical condition, while extra-articular manifestations refer to non-articular features that share the same etiopathogenesis as axSpA (uveitis, psoriasis, and inflammatory bowel disease) [3].

Comorbidities are more frequent in axSpA patients than in the general population, partly due to the sequelae of systemic inflammation or its treatments [4]. The most frequent comorbidities observed in SpA patients are osteoporosis, cardiovascular disease (CVD), cancer and infections [5]. Comorbidities are essential for the management of patients with axSpA. They influence treatment decisions, and they are associated with worse physical function, quality of life and work-related outcomes [6]. An increased risk of mortality has been described in SpA patients in comparison with the general population, partly explained by the increased risk of CVD in these patients [7].

The efficacy of tumour necrosis factor alpha inhibitors (anti-TNF) as a treatment in axSpA has been widely demonstrated in randomized controlled trials [8]. However, many of these patients discontinue the treatment due to a lack of efficacy, while remission is rarely the reason for withdrawal. Several studies have searched for predictors of a response and adherence to anti-TNF in patients with axSpA. However, very few studies have evaluated the effect of comorbidities on anti-TNF drug retention. A recent study showed that a history of CVD, chronic lung disease and several socioeconomic factors were associated with an increased risk of discontinuing anti-TNF therapy [9].

Many studies have evaluated the impact of comorbidities on the different outcome measures but have not investigated the impact of such comorbidities over time. Moreover, few studies have evaluated the influence of the number of comorbidities on

anti-TNF adherence. In this context, we decided to conduct this study, with the aim of evaluating the impact of the number of comorbidities on the outcome measures after two years of follow-up and evaluating how the number of comorbidities influenced adherence to the first anti-TNF therapy in patients with AS.

### **3. PATIENTS AND METHODS**

#### **Patients**

This is an observational, longitudinal and prospective study including a subgroup of 749 patients (REGISPONSER-AS) from the REGISPONSER study (Spondyloarthritis Registry of the Spanish Rheumatology), which was conducted by GRESSER (Spanish Group for the Study of Spondyloarthritis of the Spanish Rheumatology Society). REGISPONSER is a Spanish registry that incorporated SpA patients who fulfilled European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) criteria for spondyloarthritis between March 2004 and March 2007 [10]. This was a multicentre study in which 21 centres participated.

The design, sampling and recruitment of patients in the registry have been previously described [11]. Patients were consecutively included, and each patient was assigned a random code in the database. A randomized sample of patients from the original REGISPONSER registry were included in the REGISPONSER-AS prospective study if they fulfilled the following inclusion criteria: A) confirmed cases of ankylosing spondylitis (AS) as defined by the modified New York criteria [12]; B) blood tests available within 15 days of the visit and a complete radiographic study within the previous year; and C) agreement to complete all self-administered questionnaires. The total follow-up period was 5 years, with one visit per year, although in this study, we only considered the first two years of follow-up. A flow-chart showing the causes of exclusion from the study is displayed in Supplementary Figure 1, and the comparison of baseline clinical characteristics between patients excluded and included in REGISPONSER-AS is shown in Supplementary Table 1.

This study was approved by the Ethics Committee (“Comisión de Ética e Investigación Sanitarias”) of the Reina Sofia University Hospital from Córdoba (Spain) on 21 April 2006, and each of the participants signed an informed consent form to participate in the REGISPONSER registry.

### **Collected variables**

A case report form was used to collect the following data:

- A. Sociodemographic data: sex, age, university education, marital status, exercise, and smoking status.
- B. Clinical characteristics and SpA features: age of onset of SpA, disease duration (years between symptom onset and the study visit), diagnostic delay (years between symptom onset and SpA diagnosis), family history of SpA, HLA-B27 antigen status, C-reactive protein (CRP, mg/dL), erythrocyte sedimentation rate (ESR), synovitis, psoriasis, inflammatory bowel disease (IBD), enthesitis, dactylitis, uveitis, swollen joints, painful entheses according to the Maastricht Ankylosing Spondylitis Score (MASES) [13], hip involvement and hip prosthesis.
- C. Patient-reported outcomes (PROs): the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [14], the patient's global visual analogue scale (global VAS) and the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) [15] were collected for all patients to assess disease activity. The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) is used to evaluate function in these patients [16]. Structural damage was evaluated using the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) [17]. The Mental Health Survey (MSF12) and the Physical Health Survey (FSF12) were filled out by the participants [18].
- D. Past and current treatment: Data on previous or concomitant treatments were collected, such as the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), csDMARDs (sulfasalazine, methotrexate or leflunomide) and bDMARDs (anti-TNF treatment). The dates of bDMARD initiation and withdrawal were collected.

E. Comorbidities: hypertension, type 1 diabetes mellitus (DM), type 2 DM, hypercholesterolemia, gastrointestinal ulcer, myocardial infarction, angina, congestive heart failure, stroke, peripheral venous disease, chronic obstructive pulmonary disease, cancer, metastasis, dementia, moderate liver disease, infection, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), depression, accidents, cytopenia, chronic kidney failure, amyloidosis, atlantoaxial subluxation, demyelinating disease and other comorbidities. All of these comorbidities were confirmed using the patients' medical records.

### **Statistical analysis**

Descriptive data are shown as the mean and standard deviation (SD) for quantitative variables and as absolute and relative frequencies for qualitative variables.

According to the number of comorbidities at baseline, the patients were divided into three groups: 0, 1 or  $\geq 2$  comorbidities. Baseline clinical characteristics, disease activity, PROs and treatments were compared across the three groups using chi-squared tests and ANOVA tests for binary and continuous variables, respectively.

To evaluate whether the number of comorbidities influenced the values of the PROs ( $\beta$  coefficient), linear regression models were conducted using the PROs as the dependent variable and the three groups of patients according to their comorbidities as explanatory variables. Since disease duration, age, sex and smoking may influence both the number of comorbidities and the PROs, additional models adjusted for these variables were explored.

After that, the impact of the number of comorbidities on PROs over two years of follow-up was evaluated using mixed models for repeated measures (MMRM), adjusting for disease duration, age, sex and smoking.

Finally, we compared the retention rate of the first anti-TNF across the three groups of patients (i.e., 0, 1 or  $\geq 2$  comorbidities) using a Kaplan-Meier curve and a log-rank test.

All contrasts were bilateral and considered significant when the p-value <0.05. Data were collected, processed and analysed using IBM SPSS Statistics v.25 (SPSS, Inc., Chicago, IL) and RStudio 1.4.1106.

#### **4. RESULTS**

A total of 749 patients with a diagnosis of AS were included in the analysis. A total of 352 (47.0%) patients had no comorbidities, 183 (24.4%) suffered from one comorbidity, and 214 (28.6%) patients suffered from two or more comorbidities. In the overall population, 75.3% of the patients were men, and their mean age was  $48.37 \pm 12.2$  years. The most prevalent comorbidities were hypertension (23.4%), hypercholesterolemia (20%) and gastrointestinal ulcer (7.2%). The prevalence of the different comorbidities are shown in Supplementary Table 2.

Table 1 presents the population baseline characteristics with regard to the number of comorbidities. At baseline, the disease duration was longer in patients with two or more comorbidities (26.3 years) than in patients with one (21.9 years) and zero (18.1 years) comorbidities.

**Table 1. Baseline characteristics according to the number of comorbidities**

	Number of comorbidities				p-value*
	Total N = 749	0 comorbidities N = 352	1 comorbidity N = 183	≥ 2 comorbidities N = 214	
Sex (male)	564 (75.3%)	250 (71%)	142 (77.6%)	172 (80.4%)	<b>0.031<sup>b</sup></b>
Age, mean (SD)	48.4 (12.2)	43.1 (11.4)	49.2 (10.1)	56.3 (10.6)	<b>0.000<sup>abc</sup></b>
Age of onset, mean (SD)	27 (10.3)	25.1 (8.7)	27.4 (10)	29.9 (12.1)	<b>0.000<sup>ab</sup></b>
Disease duration, mean (SD)	21.4 (12.7)	18.1 (11.7)	21.9 (11.7)	26.3 (13.6)	<b>0.000<sup>abc</sup></b>
Diagnosis delay, mean (SD)	8 (9.5)	7.4 (8.7)	7.67 (9.1)	9.5 (10.8)	<b>0.034<sup>b</sup></b>
University studies	91 (12.1%)	58 (16.5%)	14 (7.7%)	19 (8.9%)	<b>0.003<sup>ab</sup></b>
Single	101 (16.3%)	63 (20.3%)	22 (13.2%)	24 (12.7%)	<b>0.038<sup>b</sup></b>
Exercise	314 (41.9%)	164 (46.6%)	71 (38.8%)	79 (36.9%)	0.059
Smoking (ever)	362 (51.9%)	149 (48.4%)	93 (52%)	120 (57.1%)	0.146
Family history of SpA	420 (59.9%)	195 (60.2%)	105 (60%)	120 (59.4%)	0.984
HLA-B27 positive	586 (81.3%)	283 (83%)	140 (79.5%)	163 (79.9%)	0.533
Synovitis	250 (33.4%)	114 (32.4%)	60 (32.8%)	76 (35.7%)	0.708
Psoriasis	76 (10.2%)	36 (10.3%)	17 (9.3%)	23 (10.8%)	0.882
Inflammatory bowel disease	45 (6%)	25 (7.1%)	12 (6.6%)	8 (3.7%)	0.247
Enthesitis	236 (31.9%)	113 (32.4%)	54 (29.8%)	69 (33%)	0.775
Dactylitis	55 (7.4%)	23 (6.6%)	12 (6.6%)	20 (9.4%)	0.402
Uveitis	154 (20.7%)	77 (21.9%)	33 (18.1%)	44 (20.9%)	0.597
Swollen joints, mean (SD)	0.3 (1.6)	0.3 (1)	0.3 (1.8)	0.3 (2)	0.877
Painful enthesitis, mean (SD)	2.2 (1.9)	2.3 (1.9)	2.1 (1.8)	2.2 (1.9)	0.849
Hip involvement	183 (24.8%)	71 (20.5%)	48 (26.8%)	64 (30.3%)	<b>0.025<sup>b</sup></b>
Hip prosthesis	34 (4.6%)	10 (2.9%)	7 (3.8%)	17 (8%)	<b>0.017<sup>b</sup></b>
NSAIDs	566 (75.9%)	259 (73.8%)	139 (76.4%)	168 (78.9%)	0.386
csDMARDs	155 (20.9%)	72 (20.7%)	43 (23.6%)	40 (18.9%)	0.507
AntiTNF	157 (21%)	70 (19.9%)	45 (24.6%)	42 (19.6%)	0.381
ESR, mean (SD)	18.4 (16)	17.2 (13.7)	18 (16.5)	20.4 (18.7)	0.088
CRP mg/dl, mean (SD)	9.2 (13.2)	8.6 (11.7)	8.5 (11.3)	10.8 (16.4)	0.124
ASDAS-CRP, mean (SD)	3.0 (2.0)	2.8 (1.6)	2.7 (1.5)	3.4 (2.7)	<b>0.000<sup>abc</sup></b>
Global VAS, mean (SD)	4.6 (2.71)	4.4 (2.7)	4.5 (2.5)	5.2 (2.8)	<b>0.001<sup>bc</sup></b>
BASDAI, mean (SD)	4.8 (6.3)	4.4 (5)	4.3 (5)	6 (8.7)	<b>0.004<sup>bc</sup></b>
BASFI, mean (SD)	4.3 (4.9)	3.7 (4.6)	4.1 (5)	5.4 (5.1)	<b>0.000<sup>bc</sup></b>
SF12 Physical component, mean (SD)	34.5 (11.6)	34.7 (12.8)	34.3 (11.5)	34.4 (9.4)	0.938
SF12 Mental component, mean (SD)	47.2 (13.8)	46.1 (14.9)	47.5 (14.1)	48.9 (11)	0.063
BASRI, mean (SD)	7.3 (3.9)	6.2 (3.7)	7.7 (3.7)	8.5 (4)	<b>0.000<sup>ab</sup></b>

\*ANOVA or chi-square for continuous and qualitative variables, respectively. a:  $p < 0.05$  between groups 0 and 1, b:  $p < 0.05$  between groups 0 and 2, c:  $p < 0.05$  between groups 1 and 2.

antiTNF: anti-Tumour Necrosis Factors; ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; global VAS: patient's global visual analog scale; CRP: c-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate, DMARDs: disease-modifying antirheumatic drugs; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; SD: Standard deviation; SpA: Spondyloarthritis;

### **Association between the number of comorbidities and PROs**

The association between the number of comorbidities and the PROs evaluated through linear regression is shown in Table 2. We found that all PROs were increased in patients with 2 or more comorbidities in comparison with patients without comorbidities. Patients with two or more comorbidities showed an increase in the global VAS score of 0.78 (95% CI 0.52 to 1.05) points in comparison with those with 0 comorbidities and an increase of 0.79 (95% CI 0.47 to 1.10) points after adjusting for disease duration, age, sex and smoking. The BASDAI and the ASDAS also showed an increase of 1.06 (95% CI 0.54 to 1.58) points and 0.42 (95% CI 0.23 to 0.60), respectively, in patients with 2 or more comorbidities compared to those with 0 comorbidities after adjusting for confounders. Similarly, when adjusting for disease duration, age, sex and smoking, we also found an increase in the BASFI of 1.01 (95% CI 0.57 to 1.45) points in patients with 2 or more comorbidities vs. patients with 0 comorbidities.

We evaluated the change in SF12 physical and mental components depending on the number of comorbidities. The SF12 physical component decreased significantly by -1.27 (95% CI -2.40 to -0.13) points in patients with 1 comorbidity compared to those with 0 comorbidities, and it remained significant after adjusting for confounders. In patients with 2 or more comorbidities, the SF12 physical component decreased by -2.00 (95% CI -3.27 to -0.74) points in comparison with those with 0 comorbidities after adjusting for disease duration, age, sex and smoking. Finally, the SF12 mental component showed a significant increase of 1.52 (95% CI 0.26 to 2.78) points in patients with 2 or more comorbidities compared to those with 0 comorbidities, although it was not significant after adjusting for confounders.



**Table 2. Association between the number of comorbidities and PROs based on individual measurements.**

	Global VAS		BASDAI		ASDAS-CRP	
	Crude $\beta$ (95%CI)*	$\beta$ (95%) adjusted for confounders**	Crude $\beta$ (95%CI)*	$\beta$ (95% CI) adjusted for confounders**	Crude $\beta$ (95%CI)*	$\beta$ (95%) adjusted for confounders**
<b>1 comorbidity vs. 0 comorbidities</b>	0.21 (-0.07 to 0.49)	0.26 (-0.04 to 0.56)	0.03 (-0.43 to 0.48)	0.06 (-0.43 to 0.55)	0.09 (-0.08 to 0.25)	0.09 (-0.09 to 0.27)
<b>2 or more comorbidities vs. 0 comorbidities</b>	<b>0.78 (0.52 to 1.05)</b>	<b>0.79 (0.47 to 1.10)</b>	<b>1.12 (0.69 to 1.56)</b>	<b>1.06 (0.54 to 1.58)</b>	<b>0.49 (0.33 to 0.64)</b>	<b>0.42 (0.23 to 0.60)</b>
	BASFI		SF12 Physical component		SF12 Mental component	
	Crude $\beta$ (95%CI)*	$\beta$ (95%) adjusted for confounders**	Crude $\beta$ (95%CI)*	$\beta$ (95%CI) adjusted for confounders**	Crude $\beta$ (95%CI)*	$\beta$ (95%) adjusted for confounders**
<b>1 comorbidity vs. 0 comorbidities</b>	<b>0.59 (0.20 to 0.98)</b>	0.38 (-0.03 to 0.79)	<b>-1.27 (-2.40 to -0.13)</b>	<b>-1.21 (-2.24 to -0.02)</b>	0.32 (-0.98 to 1.63)	0.27 (-1.11 to 1.63)
<b>2 or more comorbidities vs. 0 comorbidities</b>	<b>1.68 (1.31 to 2.05)</b>	<b>1.01 (0.57 to 1.45)</b>	<b>-2.23 (-3.33 to -1.14)</b>	<b>-2.00 (-3.27 to -0.74)</b>	<b>1.52 (0.26 to 2.78)</b>	0.88 (-0.57 to 2.33)

\*Linear regression models.

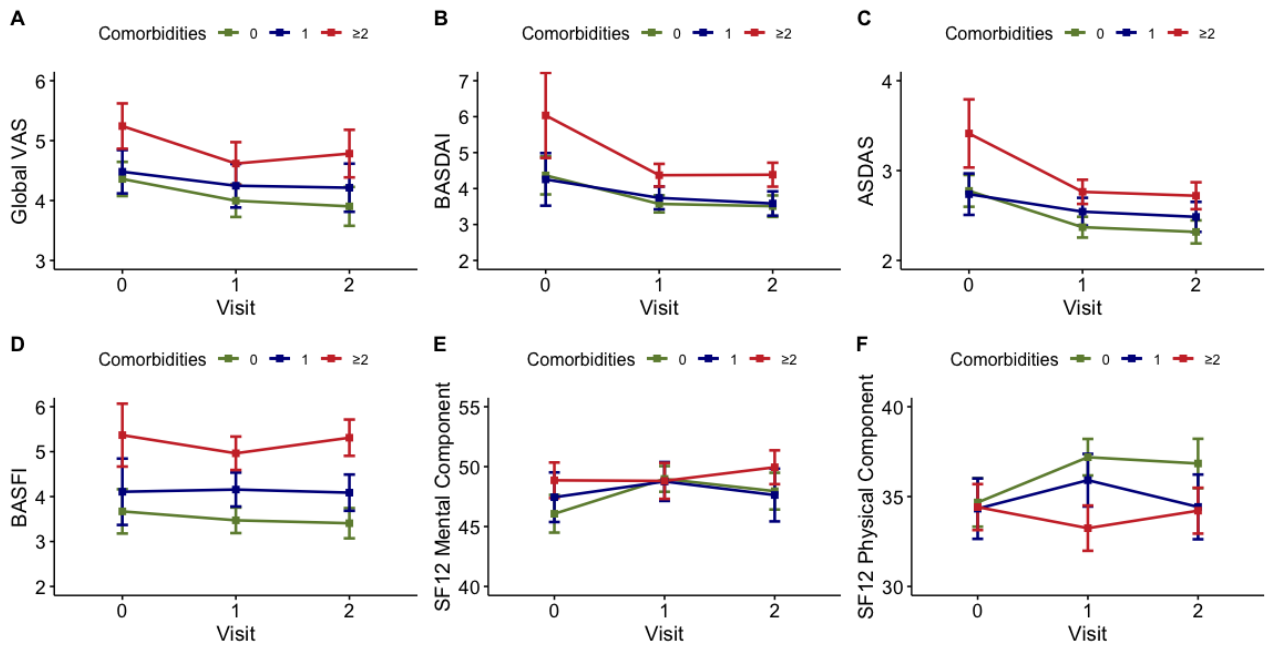
\*\*Linear regression models adjusted for disease duration, age, sex and smoking status.

ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, Global VAS: patient's global visual analog scale.

### Impact of the number of comorbidities on PROs after two years of follow-up

The impact of the number of comorbidities on PROs over two years of follow-up is displayed in Figure 1. Overall, patients with two or more comorbidities had higher scores during the two years of follow-up on the Global VAS, BASDAI, ASDAS, and BASFI and worse scores on the SF12 physical component.

**Figure 1. Impact of the number of comorbidities on PROs over two years of follow-up.**



ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, Global VAS: patient's global visual analog scale.

Table 3 shows the results of the mixed model with random effects to evaluate the impact of the number of comorbidities on PROs after two years of follow-up. The mean global VAS, BASDAI, ASDAS, BASFI and SF12 physical components were significantly higher among patients with 2 or more comorbidities over the two years of follow-up, while patients without comorbidities showed the lowest scores. After adjusting for disease duration, age, sex and smoking, these scores remained significantly higher in the group of patients with 2 or more comorbidities, except for the SF12 physical component. PROs values per group and per timepoint are shown in Supplementary Table 3.

**Table 3. Impact of the number of comorbidities on PROs over two years of follow-up: mixed models for repeated measures (MMRM).**

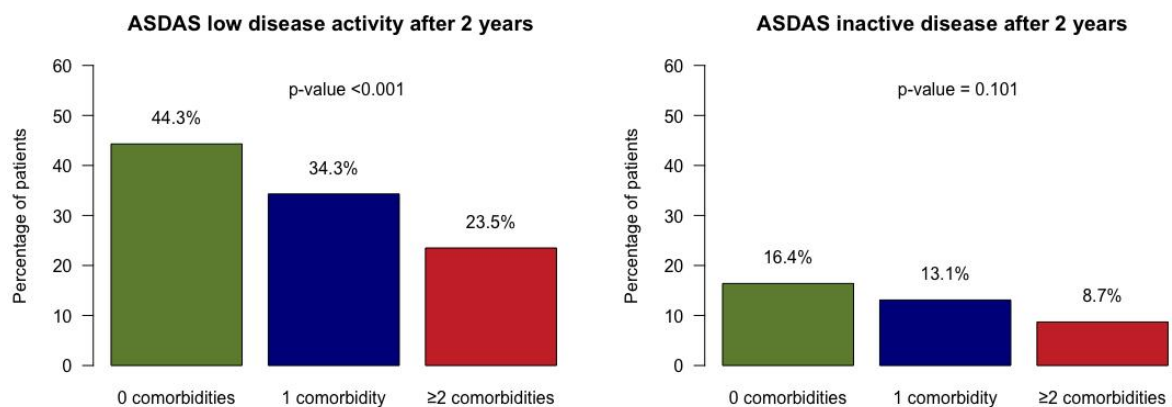
Mean scores over the 2 years of follow-up	0 comorbidities N = 352	1 comorbidity N = 183	≥ 2 comorbidities N = 214	Crude MMRM	Adjusted MMRM*
Global VAS, mean (SD)	4.10 (2.65)	4.32 (2.51)	4.89 (2.71)	<0.001	0.002
BASDAI, mean (SD)	3.85 (3.58)	3.87 (3.44)	4.97 (5.61)	<0.001	0.002
ASDAS-CRP, mean (SD)	2.51 (1.27)	2.59 (1.20)	2.99 (1.85)	<0.001	0.001
BASFI, mean (SD)	3.53 (3.56)	4.12 (3.64)	5.21 (3.79)	<0.001	0.002
SF12 mental component, mean (SD)	47.63 (12.80)	47.96 (13.19)	49.15 (10.62)	0.211	0.615
SF12 physical component, mean (SD)	36.2 (11.4)	34.90 (11.06)	33.94 (0.15)	0.011	0.110

MMRM: Mixed model for repeated measures.

\*Adjusted for disease duration, age, sex and smoking status.

Finally, the percentage of patients achieving ASDAS low disease activity (ASDAS <2.1) after 2 years of follow-up were 44.3%, 34.3% and 23.5% for patients with 0, 1 and 2 or more comorbidities, respectively ( $p < 0.001$ ). In addition, 16.4%, 13.1% and 8.7% of patients with 0, 1 and 2 or more comorbidities, respectively, achieved ASDAS inactive disease (ASDAS <1.3), although these differences were non-significant (Figure 2).

**Figure 2. ASDAS low disease activity and ASDAS inactive disease after 2 years of follow-up depending on the number of comorbidities.**

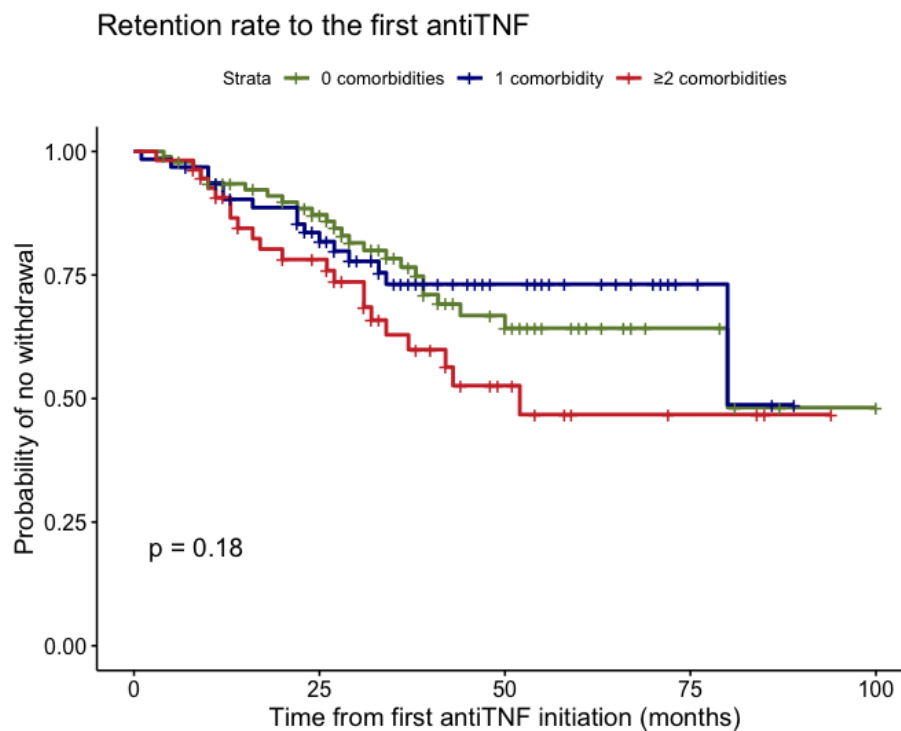


### Impact of the number of comorbidities on adherence to the first TNF-alpha blocker.

The use of anti-TNF agents categorized by the number of comorbidities is presented in Supplementary Figure 2. A total of 34.4%, 37.2% and 33.6% of patients with 0, 1 and 2 or more comorbidities, respectively, had ever used anti-TNF, without significant differences between groups.

The impact of the number of comorbidities on adherence to the first anti-TNF is displayed in Figure 3. We found a higher probability of withdrawing anti-TNF in patients with 2 or more comorbidities in comparison with the other two groups (38.2% vs. 26.6% vs. 25.4% for 2 or more comorbidities, 0 and 1 comorbidity, respectively), although these differences were nonsignificant (p-value log rank test: 0.180).

**Figure 3. Impact of the number of comorbidities on the adherence to the first anti-TNF.**



Kaplan-Meier curve and log-rank test

## **5. DISCUSSION**

In this prospective study, we showed that the increase in comorbidities in AS patients was associated with worse functional ability, higher disease activity, and worse mental and physical health in comparison with patients without comorbidities. These individuals also had a higher tendency of anti-TNF withdrawal than those without comorbidities.

Interest in the study of comorbidities in patients with axSpA has been growing in recent years due to their potential impact on patient well-being and prognosis. In our AS population, 53% of patients had at least one comorbidity, which is in line with previous data reported in the worldwide ASAS-COMOSPA project, where the prevalence of comorbidities was 51% [5]. Several studies have evaluated the influence of comorbidities on PROs [19-21], although most of them are cross-sectional, which prevents an evaluation of the impact of such comorbidities over time.

At baseline, patients with two or more comorbidities showed a higher frequency of men and a higher mean age and disease duration, although no differences were found between the three groups in terms of clinical characteristics or treatments. Interestingly, neither synovitis nor psoriasis were different across the three groups. A recent publication in the COMOSPA study showed that both psoriasis and peripheral involvement were associated with more cardiovascular risk factors [22]. However, that study included axSpA, peripheral SpA and psoriatic arthritis, which implies a heterogeneous population. The present study included only patients with a diagnosis of AS, which may be the reason why we did not find differences in clinical characteristics. At baseline, the only clinical features that were more prevalent in patients with two or more comorbidities were hip involvement and hip prostheses, which may be explained by the longer disease duration in this group.

We found that PROs were increased in patients with two or more comorbidities in comparison with patients without comorbidities, not only at baseline but also over two years of follow-up. At each individual visit, patients with two or more comorbidities

showed an average increase of 0.79 and 1.06 in the global VAS and BASDAI, respectively, in comparison with patients without comorbidities after adjusting for disease duration, age, sex and smoking. This means that, in clinical practice, these patients will score higher on the disease activity questionnaires, leading to a lower likelihood of achieving low disease activity or remission, as it has been demonstrated in this study. In addition, patients with two or more comorbidities had higher scores after two years of follow-up on the Global VAS, BASDAI, ASDAS, and BASFI and worse scores on the SF12 physical component, as has been shown on the MMRM. One could argue that worse outcomes in patients with comorbidities are explained by a lesser use of bDMARDs in comparison with patients without comorbidities, since these conditions may influence treatment decisions [9]. However, in our study, the use of anti-TNF across the three groups was similar, suggesting that the worse PROs are not driven by a lesser use of bDMARDs.

Our results are in line with a previous study conducted by Zhao et al. [23], in which the authors found that participants with multiple comorbidities had significantly fewer absolute improvements in function and health-related quality of life after anti-TNF initiation. These results are relevant since more than 50% of patients with SpA may have comorbid diseases, leading to difficult management [24] and a poor quality of life.

We found a higher trend of withdrawing anti-TNF in patients with 2 or more comorbidities in comparison with the other two groups, although we did not find significant differences among the three groups. However, Zhao et al. [23] confirmed a significant difference in the retention rate to the first anti-TNF in the British Society for Rheumatology Biologics Register in Ankylosing Spondylitis (BSRBR-AS), particularly notable for those with 2 and 3 or more comorbidities. Thus, our results are in line with these previous results, and the absence of significant differences in our study may be explained by the smaller sample size or the lower prevalence of anti-TNF therapy in our cohort. It should be noted that the REGISPONSER-AS registry was launched in 2004, when anti-TNF antibodies were not widely used. Thus, the number of comorbidities can be a good predictor of anti-TNF withdrawal that may be considered in clinical practice [23,25].

Our study has some limitations and strengths. One limitation is that we did not evaluate comorbidities appearing between visits, focusing only on comorbidities present at baseline. One strength of this study is the homogeneity of the population, since all of these patients had a confirmed diagnosis of AS. Another strength is that additional models adjusted for disease duration, age, sex and smoking were explored since these variables may influence both the number of comorbidities and the PROs.

In conclusion, the presence of 2 or more comorbidities in patients with AS was associated with worse scores on the outcome measures after two years of follow-up than in patients without comorbidities. Although the three groups showed a similar use of anti-TNF alpha, a greater tendency of discontinuation of the first anti-TNF was observed in patients with 2 or more comorbidities. We have expanded previous observations on the important contribution of comorbid conditions to patient-reported axSpA measures.

**Acknowledgements:** Authors would like to thank all the investigators from the REGISPONSER study group: P. Zarco-Montejo, Hospital Fundación Alcorcón, Madrid; C. González, Hospital Gregorio Marañón, Madrid; J. Mulero-Mendoza, Hospital Puerta de Hierro, Madrid; J.L. Fernández-Sueiro, Hospital Juan Canalejo, La Coruña; R.Almodóvar, Hospital Fundación Alcorcón, Madrid; J. Gratacós-Masmitjá, Hospital Parc Taulí, Barcelona; X. Juanola-Roura, Hospital Gellvitge, Barcelona; C. Montilla, Hospital Virgen de la Vega, Salamanca; E. Moreno, Hospital San Rafael, Barcelona; A. Juan-Mas, Hospital Fundación Son Llatzer, Mallorca; P. Fernández-Dapica, Hospital 12 de Octubre, Madrid; M.C. Fernández-Espartero, Hospital de Móstoles, Madrid; V. Villaverde, Hospital de Móstoles, Madrid; M.E. Brito-Brito, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; J.C. Torre-Alonso, Hospital Monte Naranco, Oviedo; E. Batlle-Gualda, Hospital General Universitario, Alicante; E. Cuende-Quintana, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid; T. Clavaguera-Poch, Hospital de Palmaos, Girona; M. Fernández-Prada, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara; and E. Judez-Navarro, Hospital Virgen del Perpetuo Socorro, Albacete.

**Conflict of interests:** none for this study.

**Funding:** none declared.

**Data sharing:** Data are available from the authors upon reasonable request with permission of the REGISPONSER scientific committee.

**Consent for publication:** All authors have approved the final manuscript and given their consent for publication.

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contributions:** MAP-L has been involved in the statistical analysis and interpretation of data and drafted the manuscript. CL-M contributed substantially to the study conception and design, participated in the analysis interpretation and revised critically the manuscript. EC-E contributed to the study design, participated in the analysis interpretation and revised the manuscript. AE-C, LL-P and IG-G have been involved in drafting and revision of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## **6. REFERENCES**

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390:73–84.
2. Michelena X, López-Medina C, Marzo-Ortega H. Non-radiographic versus radiographic axSpA: what's in a name? *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:18-24.
3. López Medina C, Molto A. Comorbidity management in spondyloarthritis. *RMD Open* 2020;6:e001135.
4. Exarchou S, Lie E, Lindström U, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1466-72.
5. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1016-23.
6. Zhao SS, Robertson S, Reich T, et al. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:47-iv57.
7. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, et al. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res*. 2011;63:550-6.

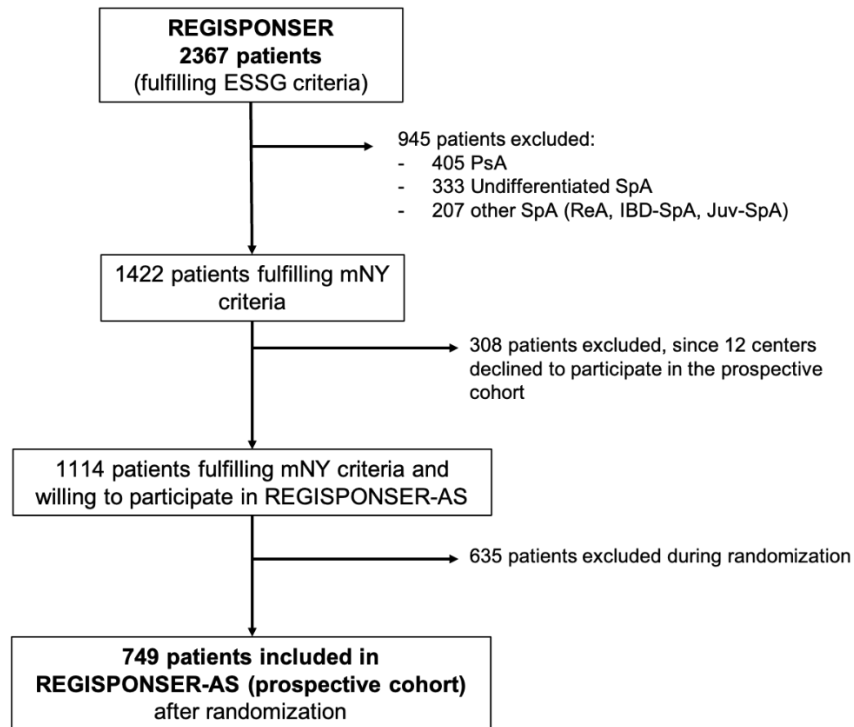


8. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;18:Cd005468.
9. Lindström U, Olofsson T, Wedrén S, et al. Impact of extra-articular spondyloarthritis manifestations and comorbidities on drug retention of a first TNF-inhibitor in ankylosing spondylitis: a population-based nationwide study. *RMD Open.* 2018;4:e000762.
10. Dougados M, Linden S, van der, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism* 1991;34:1218–27.
11. 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.
12. Van Der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-8.
13. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:127:32.
14. 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; 21:2286–2291.
15. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:18–24.
16. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the bath ankylosing spondylitis functional index. *J Rheumatol.* 1994; 21:2281–2285.
17. MacKay K, Mack C, Brophy S, et al. The bath ankylosing spondylitis radiology index (BASRI): A new, validated approach to disease assessment. *Arthritis & Rheumatism* 1998;41:2263–70.

18. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34:220-33.
19. Zhao SS, Jones GT, Macfarlane GJ, et al. Association between comorbidities and disease activity in axial spondyloarthritis: results from the BSRBR-AS. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3189-3198.
20. Fernández-Carballido C, Martín-Martínez MA, García-Gómez C, et al. Impact of Comorbidity on Physical Function in Patients With Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis Attending Rheumatology Clinics: Results From a Cross-Sectional Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):822-828.
21. Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, et al. The prevalence and impact of comorbidities on patients with axial spondyloarthritis: results from a nationwide population-based study. *Arthritis Res Ther* 2020;22(1):210.
22. López-Medina C, Jiménez-Gómez Y, Moltó A, et al. Cardiovascular risk factors in patients with spondyloarthritis from Northern European and Mediterranean countries: an ancillary study of the ASAS-COMOSPA project. *Joint Bone Spine* 2018;85(4):447-453.
23. Zhao SS, Jones GT, Macfarlane GJ, et al. Comorbidity and response to TNF inhibitors in axial spondyloarthritis: longitudinal analysis of the BSRBR-AS. *Rheumatology(Oxford)*.2021;60(9):4158-4165.
24. Baillet A, Gossec L, Carmona L et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:965–73.
25. Lindström U, Olofsson T, Wedrén S, et al. Impact of extra-articular spondyloarthritis manifestations and comorbidities on drug retention of a first TNF-inhibitor in ankylosing spondylitis: a population-based nationwide study. *RMD Open* 2018;4:e000762.

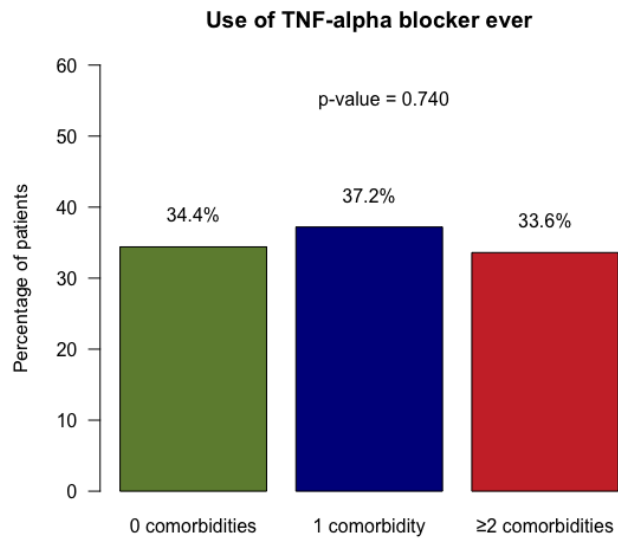
## Supplementary material

Supplementary Figure 1. Flow-chart of the included patients



IBD-SpA: Inflammatory Bowel Disease-associated Spondyloarthritis; Juv-SpA: Juvenile Spondyloarthritis;  
mNY: modified New York criteria; ReA: Reactive Arthritis; SpA: Spondyloarthritis.

**Supplementary Figure 2. Use of anti-TNF ever depending on the number of comorbidities**



**Supplementary Table 1. Comparison of baseline clinical characteristics between patients excluded and included in REGISPONSER-AS.**

	<b>Included in REGISPONSER-AS N = 749</b>	<b>Excluded from REGISPONSER-AS N = 1618</b>
<b>Sex (male)</b>	564 (75.3%)	1059 (65.5%)
<b>Age, mean (SD)</b>	48.37 (12.2)	47.25 (13.7)
<b>Age of onset, mean (SD)</b>	27 (10.3)	27.1 (10.2)
<b>Disease duration, mean (SD)</b>	21.4 (12.7)	16.3 (12.5)
<b>Diagnosis delay, mean (SD)</b>	8 (9.5)	5.5 (8.0)
<b>Family history of SpA</b>	420 (59.9%)	1053 (65.1%)
<b>HLA-B27 positive</b>	586 (81.3%)	860 (67.3%)
<b>Synovitis</b>	250 (33.4%)	852 (52.9%)
<b>Psoriasis</b>	76 (10.2%)	471 (29.3%)
<b>Inflammatory bowel disease</b>	45 (6%)	73 (4.5%)
<b>Enthesitis</b>	236 (31.9%)	471 (29.3%)
<b>Dactylitis</b>	55 (7.4%)	216 (13.4%)
<b>Uveitis</b>	154 (20.7%)	226 (14.1%)
<b>AntiTNF</b>	157 (21%)	229 (13.6%)
<b>CRP mg/dl, mean (SD)</b>	9.24 (13.2)	8.14 (13.28)
<b>ASDAS-CRP, mean (SD)</b>	3.0 (2.0)	2.4 (1.1)
<b>BASDAI, mean (SD)</b>	4.81 (6.3)	3.93 (2.40)
<b>BASFI, mean (SD)</b>	4.26 (4.9)	3.32 (2.66)

antiTNF: anti-Tumour Necrosis Factors; ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; CRP: c-reactive protein; SD: Standard deviation; SpA: Spondyloarthritis.

**Supplementary Table 2. Prevalence of the different comorbidities.**

<b>Comorbidities</b>	<b>Prevalence, N = 749</b>
<b>AHT</b>	175 (23.4%)
<b>T1DM</b>	39 (5.2%)
<b>T2DM</b>	4 (0.5%)
<b>Hypercholesterolemia</b>	150 (20%)
<b>Gastrointestinal ulcer</b>	54 (7.2%)
<b>Myocardial infarction</b>	9 (1.2%)
<b>Angina</b>	10 (1.3%)
<b>Congestive heart failure</b>	6 (0.8%)
<b>Stroke</b>	8 (1.1%)
<b>Peripheral venous disease</b>	14 (1.9%)
<b>COPD</b>	27 (3.6%)
<b>Cancer</b>	22 (2.9%)
<b>Metastasis</b>	0 (0%)
<b>Dementia</b>	0 (0%)
<b>Moderate liver disease</b>	14 (1.9%)
<b>Infection</b>	10 (1.3%)
<b>AIDS</b>	0 (0%)
<b>Depression</b>	50 (6.7%)
<b>Accidents</b>	33 (4.4%)
<b>Cytopenia</b>	3 (0.4%)
<b>CKD</b>	11 (1.5%)
<b>Amyloidosis</b>	6 (0.8%)
<b>Atlo-axoid subluxation</b>	1 (0.1%)
<b>Demyelinating</b>	1 (0.1%)
<b>Other</b>	117 (15.6%)

AHT: Arterial Hypertension; T1DM: Type 1 Diabetes Mellitus; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome; CKD: Chronic Kidney Disease.

**Supplementary Table 3. PROs values per group and per timepoint.**

		0 comorbidities N = 352 Mean (SD)	1 comorbidity N = 183 Mean (SD)	≥2 comorbidities N = 214 Mean (SD)	P-value 0 vs. 1	P-value 0 vs. ≥2	P-value 1 vs. ≥2
Global VAS	Baseline	4.4 (2.7)	4.5 (2.5)	5.2 (2.8)	0.874	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.014</b>
	1 year	4.0 (2.6)	4.2 (2.5)	4.6 (2.6)	0.538	<b>0.016</b>	0.329
	2 years	3.9 (2.6)	4.2 (2.6)	4.8 (2.6)	0.467	<b>0.002</b>	0.119
BASDAI	Baseline	4.4 (5)	4.3 (5)	6 (8.7)	0.979	<b>0.007</b>	<b>0.015</b>
	1 year	3.6 (2.3)	3.7 (2.2)	4.4 (2.3)	0.698	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.016</b>
	2 years	3.5 (2.4)	3.6 (2.2)	4.4 (2.2)	0.944	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.005</b>
ASDAS-CRP	Baseline	2.8 (1.6)	2.7 (1.5)	3.4 (2.7)	0.979	<b>0.001</b>	<b>0.003</b>
	1 year	2.4 (1.0)	2.5 (1.0)	2.8 (0.9)	0.174	<b>&lt;0.001</b>	0.095
	2 years	2.3 (1.0)	2.5 (1.0)	2.7 (0.9)	0.246	<b>&lt;0.001</b>	0.097
BASFI	Baseline	3.7 (4.6)	4.1 (5)	5.4 (5.1)	0.596	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.030</b>
	1 year	3.5 (2.7)	4.2 (2.6)	5.0 (2.8)	<b>0.015</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.009</b>
	2 years	3.4 (2.7)	4.1 (2.6)	5.3 (2.7)	<b>0.032</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
SF12 mental component	Baseline	46.1 (14.9)	47.5 (14.1)	48.9 (11)	0.513	0.051	0.565
	1 year	49.0 (10.2)	48.8 (11.1)	48.8 (11.1)	0.974	0.983	0.999
	2 years	48.0 (12.5)	47.6 (14.2)	50.0 (9.4)	0.962	0.221	0.193
SF12 physical component	Baseline	34.7 (12.8)	34.3 (11.5)	34.4 (9.4)	0.943	0.964	0.997
	1 year	37.2 (9.7)	35.9 (10.0)	33.2 (9.3)	0.316	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.017</b>
	2 years	36.8 (11.2)	34.4 (11.6)	34.2 (8.5)	0.060	<b>0.032</b>	0.982

Two-way ANOVA test.

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, Global VAS: patient's global visual analog scale.

# ARTÍCULO III



## 6. ARTÍCULO III

Impact  
Factor  
4.473

Clinical and Experimental  
**RHEUMATOLOGY**



In Press



Recent issue



Recent supplement



Archives



Free to view



Search

---

---

### Full Papers

---

---

#### **ASAS Health Index in patients with spondyloarthritis and its association with disease activity and disease burden including fibromyalgia**

---

M.Á. Puche Larrubia<sup>1</sup>, M.C. Castro Villegas<sup>2</sup>, R. Ortega Castro<sup>3</sup>, J.L. Garrido-Castro<sup>4</sup>, P. Font-Ugalde<sup>5</sup>, A. Escudero-Contreras<sup>6</sup>,  
L. Ladehesa-Pineda<sup>7</sup>, I. Gómez García<sup>8</sup>, E. Collantes-Estévez<sup>9</sup>, C. López Medina<sup>10</sup>

## CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY

### Impact Factor

<b>4.473</b>	<b>3.585</b>
2020	5 años

Categoría de JCR <sup>®</sup>	Clasificación en la categoría	Cuartil en la categoría
RHEUMATOLOGY	<b>16 de 34</b>	<b>Q2</b>

Datos de la edición 2020 de *Journal Citation Reports*

**Editorial** CLINICAL & EXPER RHEUMATOLOGY, VIA SANTA MARIA 31, 56126 PISA, ITALY

**ISSN:** 0392-856X

**eISSN:** 1593-098X

**Dominio de investigación** Rheumatology

## **ASAS Health Index in patients with spondyloarthritis and its association with disease activity and disease burden including fibromyalgia**

JOURNAL: Clinical Experimental Rheumatology

Authors: María Ángeles Puche-Larrubia<sup>1,3</sup>, María Carmen Castro-Villegas<sup>1,3</sup>, Rafaela Ortega-Castro<sup>1,2,3</sup>, Juan Luis Garrido-Castro<sup>5</sup>, Pilar Font-Ugalde<sup>1,2,3</sup>, Alejandro Escudero-Contreras<sup>1,2,3</sup>, Lourdes Ladehesa-Pineda<sup>1,3</sup>, Ignacio Gómez-García<sup>1,3</sup>, Eduardo Collantes-Estévez<sup>1,2,3</sup> and Clementina López-Medina<sup>1,2,3,4</sup>.

- 1.- Department of Rheumatology. "Reina Sofia University Hospital". Córdoba, Spain.
- 2.- Department of Medicine. University of Córdoba. Spain.
- 3.- Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC).
- 4.- Department of Rheumatology. Hospital Cochin. Paris, France.
- 5.- Computing and Numerical Analysis Department, University of Cordoba, Spain.

### **Corresponding author:**

M. Ángeles Puche-Larrubia

Email: [mangeles.puche@gmail.com](mailto:mangeles.puche@gmail.com)

Telephone number: 638933883

Reina Sofía University Hospital from Córdoba (Spain)

Avda. Menendez Pidal s/n. Hospital Provincial

14004, Córdoba, Spain

Received on May 24, 2020; accepted in revised form on November 23, 2020.

Clin Exp Rheumatol 2021; 39 (Suppl. 130): S82-S88.

**Key words:** ASAS-HI, spondyloarthritis, fibromyalgia

## **1. ABSTRACT**

**Objective.** To evaluate the association of the Assessment of Spondyloarthritis international Society Health Index (ASAS-HI) with disease activity and disease burden in patients with spondyloarthritis (SpA).

**Methods.** Observational, cross-sectional and single-centre study from the Córdoba AxSpA Task force, Registry and Outcomes (CASTRO). Scores related to disease activity (BASDAI and ASDAS), functionality (BASFI), structural damage, mobility, health and the presence of concomitant fibromyalgia (FM) were obtained from all patients. ASAS-HI score was considered the main outcome. Pearson's  $r$  statistic, Student's  $t$  test, and univariate and multivariate linear regressions were performed to assess the association between the ASAS-HI score and the studied covariates.

**Results.** A total of 126 SpA patients were included. The mean ASAS-HI score was  $4.6 \pm 3.9$ , showing a "strong" positive linear correlation ( $r > 0.60$ ) with the BASDAI and BASFI and a "moderate" positive linear correlation ( $r = 0.40$  to  $0.60$ ) with the global VAS and ASDAS. Patients with FM showed a significantly higher ASAS-HI score than patients without FM ( $9.5 \pm 3.2$  vs.  $3.7 \pm 3.4$ , respectively,  $p < 0.01$ ). Multiple linear regression showed that 57.4% of the ASAS-HI variability ( $R^2 = 0.574$ ) was explained by the presence of concomitant FM ( $\beta = 2.23$ , 95% CI 0.73 to 3.80,  $p = 0.004$ ), higher scores on the BASDAI ( $\beta = 0.62$ , 95% CI 0.25 to 0.97,  $p = 0.001$ ) and BASFI ( $\beta = 0.57$ , 95% CI 0.26 to 0.88,  $p = 0.001$ ).

**Conclusion.** The impairment of health in patients with SpA was mainly associated with high disease activity, worsening functionality and with the presence of a possible concomitant FM. Therefore, in patients with high ASAS-HI scores we must evaluate the presence of concomitant FM.

## **2. INTRODUCTION**

Spondyloarthritis (SpA) encompasses a group of interrelated chronic inflammatory diseases [1] that share common clinical, genetic and pathophysiological features, such as involvement of the axial skeleton, peripheral manifestations, extra-articular

manifestations (uveitis, psoriasis and inflammatory bowel disease), and an association with the HLA-B27 antigen [2].

Patients with SpA can be classified according to their clinical presentation as patients with predominantly axial SpA (axSpA) or as predominantly peripheral SpA (pSpA) [3,4]. Patients with axSpA can also be classified as radiographic (r-axSpA) and non-radiographic axSpA (nr-axSpA) depending on the presence of sacroiliitis on X-ray. The main symptom of axSpA is inflammatory back pain (IBP) [5], caused by inflammation of entheses on sacroiliac joints and spine, which leads to axial stiffness, predominantly in the morning. Inflammation of the spinal structures results in progressive spinal changes, such as the development of syndesmophytes or ankylosis, which are largely responsible for the decreased physical function and restricted mobility experienced by these patients [6]. Thus, pain, stiffness, fatigue and limitations in spinal mobility are the main impairments and they result in a variety of limitations relevant to daily activities and participation in life situations [7].

In fact, several studies have shown that disease activity and functionality have an impact on the quality of life in patients with SpA [8-10]. Over the last decade, different tools have been validated to evaluate the impact of the disease and the general state of patients with SpA [11-13]. The ASAS Health Index was developed under the auspices of the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) to assess health status in patients within the whole spectrum of SpA (specifically r-axSpA, nr-axSpA and pSpA). This self-report questionnaire measures functioning and health across 17 items to assess aspects of health and 9 environmental factors (EF) in patients with SpA [14]. The ASAS-HI index includes items addressing categories of pain, emotional functions, sleep, sexual function, mobility, self-care, and community life.

The ASAS-HI questionnaire has been recently validated and translated into Spanish [15] and good clinimetric properties have been demonstrated in a real clinical scenario [16]. However, there are still very few studies evaluating the utility of this questionnaire in daily clinical practice. The objective of this study was to evaluate the association of the

ASAS-HI index with disease activity, disease burden (functionality and mobility) and structural damage in the daily clinical practice evaluation of in patients with SpA.

### **3. PATIENTS AND METHODS**

This was an observational, cross-sectional and single-centre study in which consecutive patients with SpA were included from the Córdoba AxSpA Task force, Registry and Outcomes (CASTRO) maintained by the Department of Rheumatology at Reina Sofia University Hospital. All participants had a diagnosis of SpA and met the Assessments in Ankylosing Spondylitis (ASAS) working group criteria for SpA (either axial or peripheral) [3,4].

The study was approved by the Ethics Committee at the Reina Sofia University Hospital, and each of the participants signed an informed consent form to be part of the study.

#### **Collected variables**

Sociodemographic data were obtained from all patients, including sex, age, and disease duration (years since first symptoms). Laboratory data such as c-reactive protein (CRP) levels and HLA-B27 antigen status were also obtained. All patients were submitted to a radiographic study to evaluate the presence of sacroiliitis on X-ray as well as the structural damage in the spine using the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) [17]. These X-rays were evaluated by a single trained rheumatologist.

Spinal mobility was evaluated using a system named UCOTrack™ that captured kinematic measures from marker placed on the patient [18-19]. This method provides an index of cervical and lumbar mobility (0-10 scale, with 10 being the worst mobility), named the University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index (UCOASMI), which has also been recently validated [20]. The Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI, 0–10 scale) [21] was also used to evaluate mobility. Mobility measures were performed by the same physician and at the same time of day in all participants to avoid variability in the measurements, especially those related to morning stiffness. The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI, 0–10 scale) [22] questionnaire was used to evaluate functionality, while the global visual analogue scale (VAS) (0–10 scale) was used to evaluate the general condition of the patients. The Bath Ankylosing

Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI, 0–10 scale) and the ASAS-endorsed Disease Activity Score based on CRP (ASDAS-CRP) [23] were used as variables related to disease activity. In this study, the ASDAS-CRP was considered as a quantitative and qualitative variable, using a cut-off of  $\leq 2.1$  and  $> 2.1$  (corresponding to moderate/low and high/very high disease activity, respectively) [24].

The Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) was used to detect fibromyalgia (FM) syndrome [25]. The FiRST self-questionnaire consists of six closed questions covering the different dimensions of fibromyalgia: widespread pain (item 1), fatigue (item 2), pain characteristics (item 3), non-painful abnormal sensations (item 4), functional somatic symptoms (item 5), sleep and cognitive problems (item 6). Patients with a score  $\geq 5$  were considered positive for FM. Finally, the ASAS Health Index questionnaire [13] measures functioning and health across 17 aspects of health and 9 environmental factors (EF) in patients with SpA. The ASAS-HI contains items addressing categories of pain, emotional functions, sleep, sexual function, mobility, self-care, and community life on a scale ranging from 0 to 17 (17 points the worst possible score). The ASAS-HI was used as the main outcome.

All the evaluators (including the x-ray reader) were blinded to laboratory and clinical data except sex and age.

### **Statistical analysis**

Descriptive data are shown as the means  $\pm$  standard deviation (SD) for continuous variables and as frequencies and percentages for qualitative variables.

First, linear correlations between the different quantitative variables (related to disease duration, disease activity, mobility, functionality, structural damage and health) were tested using the Pearson correlation coefficient ( $r$ ) for each of the comparisons. Correlations were classified as moderate ( $r = 0.40$  to  $0.69$ ), strong ( $r = 0.70$  to  $0.89$ ), or very strong ( $r = 0.90$  to  $0.99$ ). Subsequently, considering ASAS-HI as the dependent variable, we calculated the coefficient of determination ( $R^2$ ) using a univariate linear regression for each of the variables. In addition, a multiple linear regression was conducted to quantify the relationship of covariates with the ASAS-HI variability.

Covariates included in the multiple linear regression were those with a  $r > 0.30$  obtained in the simple correlations. Collinearity, interactions and normality of residuals were tested. Finally, Student's t test was used to calculate the differences between means for the variables previously mentioned in different subgroups of patients according to sex, HLA-B27, FM, disease duration  $>10$  years, the presence of radiographic sacroiliitis, ASDAS-CRP  $>2.1$  and UCOASMI  $>3.7$ . For disease duration and UCOASMI, medians were used as cut-offs when they were considered categorically. SPSS software version 25.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) was used, and a p-value  $< 0.05$  was considered significant.

#### **4. RESULTS**

A total of 126 patients were included in the study, of whom 83 (65.9%) were men; the mean age was  $45.1 \pm 12.3$  years and mean disease duration of was  $18.7 \pm 13.5$  years. Table 1 presents the population baseline characteristics.

**Table 1** Descriptive data of variables included in the study (n = 126)

	<b>N (%) or mean±SD</b>
<b>Gender (male), n (%)</b>	83/126 (65.9%)
<b>Age (years)</b>	45.1±12.3
<b>Disease duration (years)</b>	18.7±13.5
<b>HLA-B27+, n (%)</b>	99/123 (80.5%)
<b>Fibromialgia (FIRST ≥5), n (%)</b>	19/123 (15.4%)
<b>UCOASMI (0-10)</b>	4.2±1.7
<b>BASMI (0-10)</b>	3.1±1.7
<b>BASDAI (0-10)</b>	3.7±2.1
<b>ASDAS-CRP</b>	2.3±0.9
<b>BASFI (0-10)</b>	3.1±2.4
<b>Global VAS (0-10)</b>	4.4±2.5
<b>ASAS-HI (0-17)</b>	4.6±3.9
<b>CRP (mg/L)</b>	6.3±10.4
<b>Bone marrow edema MRI positive, n (%)</b>	55/107 (51.4%)
<b>Radiographic sacroiliitis on x-Ray, n (%)</b>	96/120 (80%)
<b>mSASSS total</b>	14,77±17,18
<b>mSASSS cervical</b>	7,05±9,07
<b>mSASSS lumbar</b>	7,82±9,36

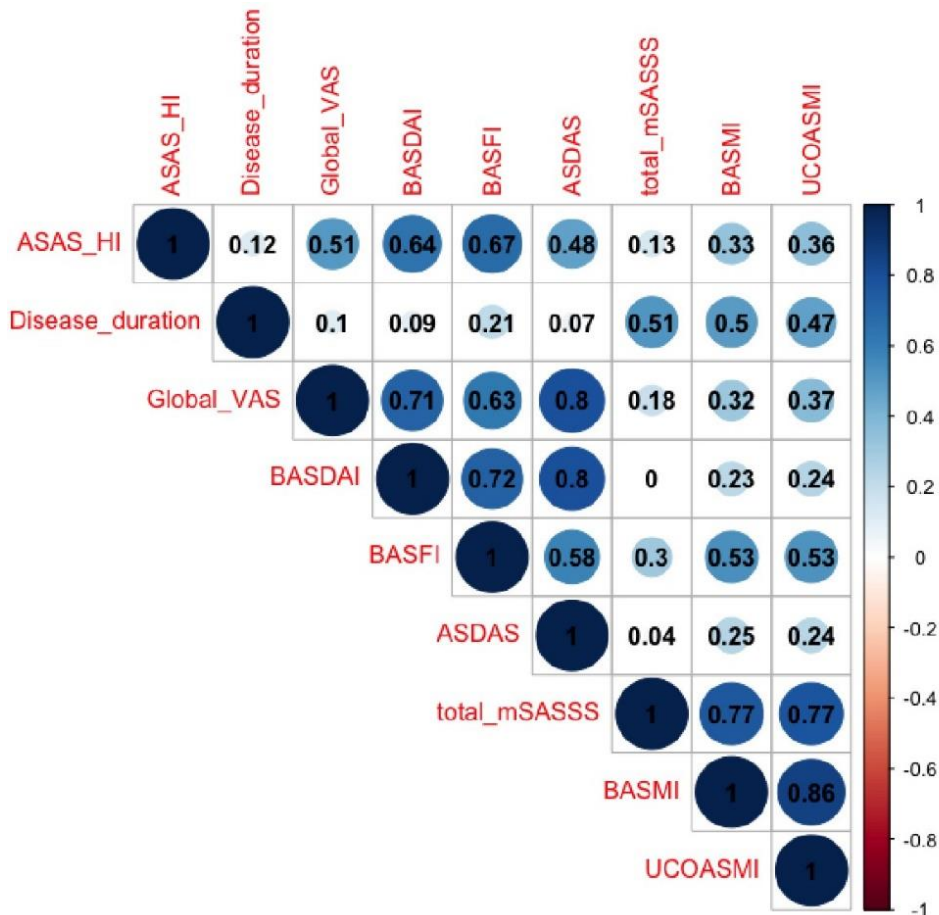
All results are presented as mean and standard deviation (SD) and as percentages for continuous and categorical variables, respectively. ASAS-HI: ASAS Health Index; ASDAS: ASAS-endorsed disease activity score-CRP; BASDAI: Analogue Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; CRP: C-reactive protein; Global VAS: Global Visual Scale; FIRST: Fibromyalgia Rapid Screening Tool; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score; UCOASMI: University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

Figure 1 shows the different correlations between the variables related to mobility (UCOASMI and BASMI), functionality (BASFI), disease activity (BASDAI and ASDAS-CRP), structural damage (mSASSS), and health status (ASAS-HI). The figure also includes the disease duration to evaluate its influence on the other variables. A moderate positive linear correlation ( $r = 0.4-0.7$ ) was identified ( $p < 0.01$ ) between ASAS-HI vs. BASDAI and between ASAS-HI vs. BASFI ( $r = 0.64$  and  $r = 0.67$ , respectively). Additionally, a significant



( $p < 0.01$ ) moderate correlation was identified between ASAS-HI vs. ASDAS-CRP ( $r = 0.48$ ) and between ASAS-HI vs. global VAS ( $r = 0.51$ ).

**Figure 1.** Linear relationship (correlation coefficients) between the variables related to mobility, disease burden, structural damage and health index.

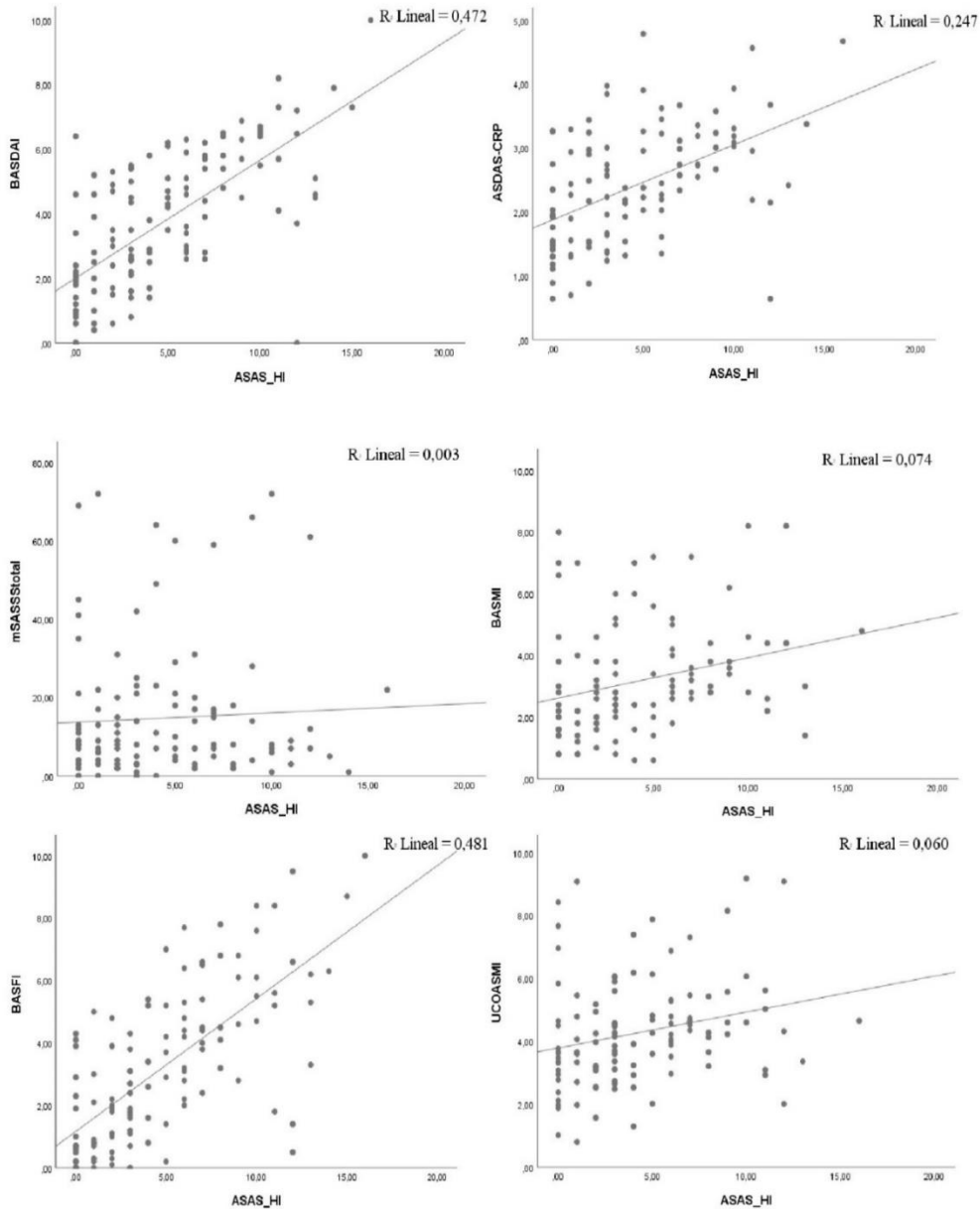


ASDAS: ASAS-endorsed disease activity score; ASAS-HI: ASAS Health Index; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; Global VAS: Global Visual Analog Scale; Disease duration (years); mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score; UCOASMI: University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

Figure 2 shows six graphics that represent the goodness of fit of the simple linear regressions between the ASAS-HI and the different covariates. Overall, 48.1% ( $R^2 =$

0.481) and 47.2% ( $R^2 = 0.472$ ) of ASAS-HI variability was explained by the BASFI and BASDAI values, respectively ( $p < 0.001$ ).

**Figure 2.** Correlations between ASAS HI and the most important variables.



ASDAS: ASAS-endorsed disease activity score; ASAS HI: ASAS Health Index; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score; UCOASMI: University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index

A multiple linear regression (Table 2) was performed to evaluate the ASAS-HI variability, including in the model BASDAI, BASFI, UCOASMI, ASDAS, mSASSS, disease duration, sex and FM. The final model showed that 57.4% of the ASAS-HI variability ( $R^2 = 0.574$ ) was explained by the presence of FM ( $\beta = 2.23$ , 95% CI 0.73 to 3.80,  $p = 0.004$ ), BASDAI ( $\beta = 0.62$ , 95% CI 0.25 to 0.97,  $p = 0.001$ ) and BASFI ( $\beta = 0.57$ , 95% CI 0.26 to 0.88,  $p = 0.001$ ) scores.

**Table 2.** Multiple linear regression to quantify ASASHI variability

	<b>Regression Coefficient <math>\beta</math> (CI 95%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Fibromyalgia</b>	2.2 (0.7 to 3.8)	0.004
<b>BASDAI</b>	0.6 (0.2 to 0.9)	0.001
<b>BASFI</b>	0.5 (0.2 to 0.8)	0.001

$R^2 = 0.574$

Adjusted coefficient of determination ( $R^2$ ) = 57.4%. ASAS-HI: ASAS Health Index; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; mSASSS modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score.

Table 3 represents the differences in the quantitative variable means between groups of patients stratified according to different characteristics. Patients with a suspicion of concomitant FM showed higher scores ( $p < 0.05$ ) on the ASAS-HI ( $9.5 \pm 3.2$  vs.  $3.7 \pm 3.4$ ), BASFI ( $5.9 \pm 2.4$  vs.  $2.6 \pm 2.1$ ), ASDAS-CRP ( $3.0 \pm 0.7$  vs.  $2.2 \pm 0.8$ ) and global VAS ( $6.5 \pm 1.6$  vs.  $3.9 \pm 2.4$ ) than patients without a suspicion of FM. In addition, patients with high disease activity (ASDAS-CRP  $> 2.1$ ) showed higher scores ( $p < 0.01$ ) on the ASAS-HI ( $5.8 \pm 3.8$  vs.  $2.0 \pm 2.4$ ), BASFI ( $3.9 \pm 2.3$  vs.  $1.3 \pm 1.3$ ), and global VAS ( $5.5 \pm 2.1$  vs.  $2.1 \pm 1.9$ ) than patients with low disease activity (ASDAS-CRP  $\leq 2.1$ ). Patients with greater spinal mobility limitation (UCOASMI  $> 3.7$ ) showed a statistically significant increase ( $p < 0.01$ ) in total mSASSS score ( $20.3 \pm 20.1$  vs.  $6.3 \pm 4.8$ ) compared with those with less spinal mobility limitation.

**Table 3.** Comparison of the variables related to quality of life, functionality, mobility, and structural damage, stratified according to different patient characteristics

		ASAS-HI	ASDAS-CRP	BASFI	Global VAS	UCOASMI	Total mSASSS
Sex	Male, n=83	4.0±3.8	2.2±0.9	2.9±2.5	4.1±2.5	4.5±1.9	18.1±19.5
	Female, n=43	5.8±3.9	2.6±0.8	3.5±2.2	4.8±2.5	3.8±1.0	7.6±6.5*
HLA-B27	Positive, n=24	5.4±4.4	2.6±0.9	3.4±2.4	4.9±2.1	3.8±1.2	9.2±8.9
	Negative, n=99	4.3±3.7	2.3±0.9	2.9±2.4	4.2±2.5	4.3±1.7	16.1±18.3
Radiographic Sacroiliitis	Positive, n=96	4.0±3.6	2.3±0.9	3.0±2.4	4.1±2.5	4.4±1.7	17.1±18.2
	Negative, n=24	6.2±4.2	2.3±0.8	3.5±2.4	4.6±2.3	3.7±1.3	4.9±3.5*
ASDAS	>2.1, n=68	5.8±3.8	-	3.9±2.3	5.5±2.1	4.5±1.6	14.2±17.9
	≤2.1, n=41	2.0±2.4**	-	1.3±1.3**	2.1±1.9**	3.8±1.5	12.7±13.4
UCOASMI	>3.7, n=68	5.1±3.5	2.5±0.8	3.8±2.4	4.8±2.4	-	20.3±20.1
	≤3.7, n=44	2.9±3.4	2.0±0.8	1.6±1.6	3.3±2.4	-	6.3±4.8**

ASDAS: ASAS-endorsed disease activity score; ASAS HI: ASAS Health Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; Global VAS: Global Visual Analogue Scale; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score; UCOASMI: University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index

\*p value < 0.05, \*\*p value < 0.01 for Student's T test for each of the comparisons

Regarding other covariates, there were significant differences in mSASSS scores between males and females (18.1±19.5 vs. 7.6±6.5, respectively) and between patients with disease duration > 10 years and patients with disease duration ≤ 10 years (18.5 ± 19.8 vs. 7 ± 6.4, respectively). Moreover, there were significant differences in total mSASSS score between radiographic and non-radiographic axSpA.

Finally, no significant differences were found between patients with differing HLA-B27 status.

## 5. DISCUSSION

This study provides new information regarding the association between ASAS-HI questionnaire and disease activity, functionality, mobility and structural damage in the daily clinical practice in with SpA. Our results showed that the status of health measured by the ASAS-HI was independently associated with disease activity (BASDAI),

functionality (BASFI) and with the presence of a possible concomitant FM (evaluated with the FiRST questionnaire). Disease activity has been previously reported as a factor strongly associated with the quality of life in these patients in a large registry of SpA patients (REGISPONSER) [26], while quality of life has been previously explained by the presence of pain, nocturnal awakenings and stiffness. Similar to previous studies, we found a direct relationship between the ASAS-HI score and loss of functionality (assessed by BASFI) [9]. Functionality has been reported as one of the most important factors that negatively influences the health and quality of life of these patients due to the related loss of autonomy and the impact on daily living activities, household maintenance and social function.

Interestingly, we found an independent association between the presence of a possible concomitant FM and high scores on the ASAS-HI index. FM is a common chronic pain condition that exerts a considerable impact on patients' daily activities and quality of life [27, 28]. Patients with axSpA and FM usually report significantly worse disease activity, functionality, global severity scores and poor quality of life [29]. Regarding the patients with suspicion of FM in this study, their ASAS-HI scores were significantly higher than those without suspicion of FM, which means that patients with a possible concomitant FM showed a poorer health status than those without a possible FM. This means that in SpA patients with high scores on the ASAS-HI index, the presence of concomitant FM should be ruled out. A previously published study confirmed that FM is a frequent comorbidity in patients with axSpA (with a prevalence ranging from 16.1% to 37.8% depending on the definition used) [30]. Our prevalence of patients with suspicion of FM and SpA was 15.4%, which is in line with previous studies reporting a pooled prevalence of comorbid FM among populations with rheumatoid arthritis (RA), axSpA and psoriatic arthritis (PsA) of 18-24% in patients with RA, 14-16% in patients with axSpA and 18% in patients with PsA [31].

According to the results of our study, the subgroup of patients with a possible FM showed worse functional capacity as measured by the BASFI. Psychiatric comorbidity, especially symptoms of depression and anxiety, may also contribute to the impairment

of physical function in patients with FM [32]. In our study, the suspicion of FM was more common among women (18% women versus 9% men). FM has been considered to affect women more than men in the literature, with female-to-male ratios ranging from 2:1 to 30:1 depending on the criteria used [33]. As axSpA patients with coexisting FM frequently present with a higher disease activity score (such as BASDAI and ASDAS scores), the evaluation of disease activity and treatment effect in these patients might be challenging [34,35].

A previous study showed that the ASAS-HI score was higher in patients with axSpA than in those with nr-axSpA [36]. However, we found no difference related to ASAS-HI between patients with and without radiographic sacroiliitis, although these results should be interpreted with caution since the group of patients with nr-axSpA was relatively small.

Patients with long-standing disease, i.e., more than 10 years of disease duration, presented with decreased mobility and greater structural damage compared with those with early forms of the disease; however, both groups showed similar ASAS-HI values. A possible explanation for this is that patients with an early diagnosis of SpA tend to limit their lives by pain. On the other hand, patients with a long evolution of the disease are used to performing fewer activities, and their normal life is not affected as much.

Neither the mSASSS nor the UCOASMI were associated with a change in the ASAS-HI, which means that, in our patients, neither structural damage nor mobility seemed to influence health status and physical limitation was not perceived as a problem in their daily lives. Previous studies have described the “habituation” phenomenon of functional deficits due to the loss of mobility among patients with long disease durations [37]. These results also suggest that only subjective indexes (patient-reported outcomes (PROs)) and not objective markers (such as mSASSS and UCOASMI) seem to be associated with health in these patients.

This analysis has some weaknesses but also some strengths. One weakness concerns the evaluation of the mSASSS, which was performed by only one trained rheumatologist. However, this method was employed since our study resembled typical clinical practice,

where X-rays are evaluated by only one reader. Other limitation was the cross-sectional design of the study that do not allow to determine long-term risk factors. One strength of this study was the use of the UCOASMI index, an objective measure of spinal mobility with high reliability and accuracy, which avoids subjectivity as well as intra- and interobserver variability of the conventional metrology.

In summary, our results suggest that the impairment indicated by the ASAS-HI index in patients with SpA was mainly associated with disease activity (BASDAI) and worsening of functionality (BASFI). Moreover, FM can coexist with SpA, worsening the quality of life of these patients and therefore impacting the scores on questionnaires used for evaluation of the patients and PROs. This could influence therapeutic decisions. In the same way, in clinical practice scenarios, for patients with SpA who score high on the different questionnaires, we must rule out the presence of concomitant FM, especially in women.

**Disclosure of interest:** The authors declare that they have no competing interest.

**Acknowledgments:** We would like to thank all patients who participate in the Córdoba AxSpA Task force, Registry and Outcomes (CASTRO).

## **6. REFERENCES**

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377:2127–37.
2. Colbert RA, Navid F, Gill T. The role of HLA-B\*27 in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017; 31(6):797– 815.
3. 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.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 25–31.

5. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, 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.* 2009;68:784–8.
6. Calvo-Gutiérrez J, Garrido-Castro JL, Gil-Cabezas J et al. Is spinal mobility in patients with spondylitis determined by age, structural damage and inflammation? *Arthritis Care Res* 2015;67(1):74–79.
7. Dougados M, d’Agostino MA, Benessiano J, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine.* 2015;78(6):598–603.
8. Connolly D, Fitzpatrick C, O’Shea F. Disease activity, occupational participation, and quality of life for individuals with and without severe fatigue in ankylosing spondylitis. *Occup Ther Int.* 2019:3027280.
9. Lopez-Medina, C., Garrido-Castro, J. L., Castro-Jimenez, J., et al. Evaluation of quality of life in patients with axial spondyloarthritis and its association with disease activity, functionality, mobility, and structural damage. *Clinical Rheumatology.* 2018;37(6), 1581–1588.
10. Calabresi E, Monti S, et al. One year in review 2018: psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Mar-Apr;37(2):167-178. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30900548.
11. Zochling J, Braun J. Assessment in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:699–712.
12. 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.
13. 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.* 2009;68:18–24.
14. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al. Measurement properties of the ASAS Health Index: results of a global study in patients with axial and peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77:1311-1317.
15. Bautista-Molano W, Landewé RBM, Kiltz U, et al. Validation and reliability of translation of the ASAS Health Index in a Colombian Spanish-speaking population with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(11):3063-3068.



16. Alonso S, Pardo E, Charca L, et al. Performance of the ASAS Health Index for the Evaluation of Spondyloarthritis in Daily Practice. *J Rheumatol.* 2020; jrheum.200025. doi:10.3899/jrheum.200025.
17. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(1):127–129.
18. Garrido-Castro JL, Medina Carnicer R, Schiottis R, et al. Assessment of spinal mobility in ankylosing spondylitis using a video-based motion capture system. *Man Ther.* 2012; 17(5):422–426.
19. Castro JL, Medina-Carnicer R, Galisteo AM. Design and evaluation of a new three-dimensional motion capture system based on video. *Gait Posture.* 2006; 24(1):126–129.
20. Garrido-Castro JL, Escudero A, Medina-Carnicer R, et al. Validation of a new objective index to measure spinal mobility: the University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index (UCOASMI). *Rheumatol Int.* 2014; 34(3):401–406.
21. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol.* 1994;21:1694–1698.
22. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the bath ankylosing spondylitis functional index. *J Rheumatol.* 1994;21:2281–2285.
23. 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.* 2009;68:18-24.
24. 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.
25. Torres X, Collado A, Gómez E et al. The Spanish version of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool: translation, validity and reliability. *Rheumatology.* 2013;52:2283–91.
26. Almodóvar R, Zarco P, Collantes E, et al. Relationship between spinal mobility and disease activity, function, quality of life and radiology. A cross-sectional Spanish registry of spondyloarthropathies (REGISPONSER). *Clin Exp Rheumatol.*2009; 27:439–445.
27. Costa, I. S., Gamundí, A., Miranda, J. G. V., et al. Altered functional performance in patients with fibromyalgia. *Front. Hum. Neurosci.* 2015; 11:14. doi: 10.3389/fnhum.2017.00014.

28. Atzeni F, Talotta R, et al. One year in review 2019: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;116(1):3-10. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30747097.
29. Macfarlane GJ, Barnish MS, Pathan E, et al. Co-occurrence and characteristics of patients with axial spondyloarthritis who meet criteria for fibromyalgia: results from a UK National Register. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69:2144–2150.
30. Molto, A., Etcheto, A., Gossec, et al. Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: Results of a prospective, multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77, 533– 540.
31. Zhao SS, Duffield SJ, Goodson NJ, et al., The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.06.005>.
32. Muñoz Ladrón de Guevara, C., Fernández-Serrano, M. J., Reyes del Paso, G. A., et al. Executive function impairments in fibromyalgia syndrome: Relevance of clinical variables and body mass index. *PLoS ONE*. 2018; 13(4), Article e0196329.
33. Hauser W, Ablin J, Fitzcharles M-A, et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primer*. 2015; 13:15022.
34. Bello N, Etcheto A, Béal C, et al. Evaluation of the impact of fibromyalgia in disease activity and treatment effect in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:42.
35. Macfarlane GJ, MacDonald RIR, Pathan E, et al. Influence of co-morbid fibromyalgia on disease activity measures and response to tumour necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis: results from a UK national register. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57:1982–1990.
36. Min HK, Lee J, Ju JH, et al. Predictors of Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Health Index in Axial Spondyloarthritis and Comparison of ASAS Health Index between Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Data from the Catholic Axial Spondyloarthritis COhort (CASCO). *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8. 467. 10.3390/jcm8040467.
37. Ward MM, Learch TJ, Gensler LS, et al. Regional radiographic damage and functional limitations in patients with ankylosing spondylitis: differences in early and late disease. *Arthritis Care Res*. 2013; 65(2):257–265.

# CONCLUSIONES

## **7. CONCLUSIONES**

1. Tanto el fenotipo periférico como la psoriasis se asocian de forma independiente con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con espondiloartritis. A su vez, no se encontró evidencia de una asociación entre los trastornos del metabolismo óseo y el fenotipo o la presencia de afectación cutánea.

Artículo: *“Distribution of comorbidities in spondyloarthritis with regard to the phenotype and psoriasis: data from the ASAS-COMOSPA study”*. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Diseases (2021).

2. A) En pacientes con EA, la presencia de dos o más comorbilidades se asocia a peores valores en las medidas de resultado tras dos años de seguimiento, en comparación con aquellos pacientes sin comorbilidades.

B) Además, la presencia de dos o más comorbilidades disminuye la probabilidad de alcanzar un estado de baja actividad o de enfermedad inactiva.

C) A pesar de que los tres grupos mostraron un uso similar de anti-TNF alfa, se observó una mayor tendencia a la interrupción del primer anti-TNF en los pacientes con 2 o más comorbilidades.

Artículo: *“Impact of the number of comorbidities on the outcome measures and on the retention rate of the first anti-TNF in patients with Ankylosing Spondylitis. Two-year follow-up in REGISPONSER-AS”*. Seminars in Arthritis and Rheumatism (2021).

3. Nuestros resultados sugieren que el deterioro de la salud indicado por ASAS-HI en pacientes con EspA se asoció principalmente con una alta actividad de la enfermedad (BASDAI), un empeoramiento de la funcionalidad (BASFI) y con la presencia de una posible FM concomitante.

Artículo: *“ASAS Health Index in patients with spondyloarthritis and its association with disease activity and disease burden including fibromyalgia”*. Clinical Experimental Rheumatology (2021).



# ANEXO

## **8. ANEXO**

### **Producción científica**

1. López-Medina C, Ortega-Castro R, Castro-Villegas MC, Font-Ugalde P, **Puche-Larrubia MÁ**, Gómez-García I, Arias-de la Rosa I, Barbarroja N, Schiotis R, Collantes-Estévez E. Axial and peripheral spondyloarthritis: does psoriasis influence the clinical expression and disease burden? Data from REGISPONSER registry. Rheumatology (Oxford). 2021;60(3):1125-1136. **IF: 7.580. Q1.**
2. López-Medina C, Ladehesa-Pineda L, Gómez-García I, **Puche-Larrubia MÁ**, Sequí-Sabater JM, Armenteros-Ortiz P, Ortega-Castro R, Garrido-Castro JL, Escudero-Contreras A, Collantes-Estévez E. Treatment adherence during the COVID-19 pandemic and the impact of confinement on disease activity and emotional status: A survey in 644 rheumatic patients. Joint Bone Spine. 2021;88(2):105085. **IF: 4.929. Q2.**
3. Gómez-García I, Ladehesa-Pineda ML, **Puche-Larrubia MÁ**, Ortega-Castro R, Font-Ugalde P, Pérez-Guijo V, Escudero-Contreras A, Diaz-Villalón G, López-Medina C, Collantes-Estévez E. Uveitis as the first symptom in spondyloarthritis and its association with the evolution of the disease. Results from the REGISPONSER registry. Joint Bone Spine. 2021;88(3):105136. **IF: 4.929. Q2.**
4. **Puche Larrubia MÁ**, Castro Villegas MC, Ortega Castro R, Garrido-Castro JL, Font-Ugalde P, Escudero-Contreras A, Ladehesa-Pineda L, Gómez García I, Collantes-Estévez E, López Medina C. ASAS Health Index in patients with spondyloarthritis and its association with disease activity and disease burden including fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol. 2021;130(3):82-88. **IF: 4.473. Q2.**
5. Bautista-Aguilar L, López-Medina C, Ladehesa-Pineda L, Ábalos-Aguilera MDC, Ruiz-Vilchez D, Garrido-Castro JL, Gómez-García I, **Puche-Larrubia MÁ**, Salmoral-Chamizo A, Collantes-Estévez E, Escudero-Contreras A, Font-Ugalde P. Prevalence and Associated Factors of Low Bone Mineral Density in the Femoral Neck and Total Hip in Axial Spondyloarthritis: Data from the CASTRO Cohort. J Clin Med. 2021;10(12):2664. **IF: 4.242. Q1.**

6. López-Medina C, Ladehesa-Pineda L, Gómez-García I, **Puche-Larrubia MÁ**, Sequí-Sabater JM, Armenteros-Ortiz P, Ortega-Castro R, Garrido-Castro JL, Escudero-Contreras A, Collantes-Estévez E. Observance thérapeutique pendant la pandémie de COVID-19 et effets du confinement sur l'activité de la maladie et l'état émotionnel : sondage auprès de 644 patients atteints de maladies rhumatismales. Rev Rhum Ed Fr. 2021;88(4):313-315. **IF: 0.774.**
7. López-Medina C, Ladehesa-Pineda L, **Puche-Larrubia MÁ**, Escudero-Contreras A, Font-Ugalde P, Collantes-Estévez E. Which factors explain the patient global assessment in patients with ankylosing spondylitis? A hierarchical cluster analysis on REGISPONSER-AS. Semin Arthritis Rheum. 2021;51(4):875-879. **IF: 5.532. Q1.**
8. **Puche-Larrubia MÁ**, Ladehesa-Pineda L, Font-Ugalde P, Escudero-Contreras A, Moltó A, López-Medina C, Collantes-Estévez E. Distribution of comorbidities in spondyloarthritis with regard to the phenotype and psoriasis: data from the ASAS-COMOSPA study. TherAdv Musculoskelet Dis.2021;13:1759720X211045263. **IF: 5.346. Q1.**
9. Alcaraz-Clariana S, García-Luque L, Garrido-Castro JL, Aranda-Valera IC, Ladehesa-Pineda L, **Puche-Larrubia MÁ**, Carmona-Pérez C, Rodrigues-de-Souza DP, Albuquerque-Sendín F. Paravertebral Muscle Mechanical Properties in Patients with Axial Spondyloarthritis or Low Back Pain: A Case-Control Study. Diagnostics (Basel). 2021;11(10):1898. **IF: 3.706. Q2.**
10. Rojas-Giménez M, López-Medina C, Calvo-Gutiérrez J, **Puche-Larrubia MÁ**, Gómez-García I, Seguí-Azpilcueta P, Ábalos-Aguilera MC, Ruíz Vílchez D, Collantes-Estévez E, Escudero Contreras A. Association between carotid intima-media thickness and the use of biological or small molecule therapies in patients with rheumatoid arthritis. Diagnostics. 2022; 12(1):64. **IF: 3.706. Q2.**
11. **Puche-Larrubia MÁ**, Ladehesa-Pineda-L, Gómez-García I, Font-Ugalde P, Escudero-Contreras A, Collantes-Estévez E, López-Medina C. Impact of the number of comorbidities on the outcome measures and on the retention rate of the first anti-TNF



in patients with Ankylosing Spondylitis. Two-year follow-up in REGISPONSER-AS. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2021.12.007. Epub ahead of print. PMID: 35027249. **IF: 5.532. Q1.**