

TESIS DOCTORAL

CARACTERIZACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES
EXTRA-MUSCULOESQUELÉTICAS Y SU INFLUENCIA
SOBRE EL FENOTIPO DE LAS ESPONDILOARTRITIS

CHARACTERIZATION OF THE EXTRA-
MUSCULOSKELETAL MANIFESTATIONS AND THEIR
INFLUENCE ON THE PHENOTYPE OF
SPONDYLOARTHRITIS



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Tesis doctoral presentada por Ignacio Gómez García, Graduado en Medicina, por la que opta al grado de Doctor en Medicina.

Directores:

- Dr. Alejandro Escudero Contreras
- Dra. Eloísa Clementina López Medina
- Dra. Patricia Ruiz Limón

Tutor:

- Prof. Dr. Eduardo Collantes Estévez

TITULO: *Caracterización de las manifestaciones extra-musculoesqueléticas y su influencia sobre el fenotipo de las Espondiloartritis*

AUTOR: *Ignacio Gómez García*

© Edita: UCOPress. 2023
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

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



TÍTULO DE LA TESIS:

Caracterización de las manifestaciones extra-musculoesqueléticas y su influencia sobre el fenotipo de las espondiloartritis.

DOCTORANDO/A: Ignacio Gómez García

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

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

La tesis que presenta el doctorando D. Ignacio Gómez García es fruto de un trabajo original que se ha distinguido por un rigor y seriedad sobresalientes.

El estudio es el resultado de un trabajo minucioso que aporta nuevas evidencias que ayudan a entender mejor cómo influye la aparición de las manifestaciones extra-musculoesqueléticas en el pronóstico de las Espondiloartritis.

En este estudio se demuestra que los pacientes que inician la enfermedad con uveítis, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal, presentan un menor retraso diagnóstico e influye sobre el diagnóstico final del Reumatólogo

Los resultados obtenidos de este trabajo han sido publicados en dos revistas científicas de reconocido prestigio internacional en el campo de la Reumatología: Joint Bone Spine (2021: Q2) y Therapeutic Advances in Musculoskeletal Diseases (2022: Q1).

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

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

Córdoba, a 23 de Febrero de 2023

Firma del/de los director/es

ESCUDERO
CONTRERAS
ALEJANDRO
- 30791933Q

Firmado digitalmente
por ESCUDERO
CONTRERAS
ALEJANDRO -
30791933Q
Fecha: 2023.03.01
19:29:08 +01'00'

LOPEZ
MEDINA
ELOISA
CLEMENTINA
- 77321091J

Digitally signed by
LOPEZ MEDINA
ELOISA
CLEMENTINA -
77321091J
Date: 2023.02.23
10:55:16 +01'00'

RUIZ
LIMON
PATRICIA -
05926389W

Firmado
digitalmente por
RUIZ LIMON
PATRICIA -
05926389W
Fecha: 2023.02.23
13:42:48 +01'00'

Fdo.: Alejandro Escudero Contreras Fdo.: Clementina López Medina Fdo.: Patricia Ruiz Limón

AGRADECIMIENTOS

El camino hasta culminar este trabajo ha sido complicado. Por ello, al escribir estas líneas al finalizar esta tesis doctoral, son muchas personas que merecen un recuerdo y agradecimiento por mi parte.

Al Dr. Escudero por ser director, mentor y tutor. Por darme alas por pelear por lo que creo en mi profesión y en este trabajo. Por enseñarme Reumatología y vida.

A la Dra. Ruiz Limón, por su difícil papel de guiar desde la distancia sin olvidar que detrás de los datos y correcciones, había una persona que escuchar.

A la Dra. López Medina, por retomar su labor que comenzó como residente mayor al volver de París, en un momento con mucha incertidumbre y una pandemia, y me enseñó a creer, a crecer y a exigirme aún más.

Al Dr. Collantes, por ser Maestro en todas sus vertientes. Por transmitirme una pasión por la investigación, por la Docencia y por los pacientes que marcarán sin duda mi carrera. Por exigirme más cuando era necesario y hacer de guía cuando el camino a seguir no se veía tan claro.

A mis compañeros de Reumatología y del grupo GC05 del IMIBIC, es fácil trabajar cuando el que tienes a tu lado te transmite su dedicación y humanidad. Por permitirme desarrollarme a su lado y buscar mi camino. A María Carmen Ábalos por ser mi cabeza y mis manos en muchos momentos.

A la Dra. Castro, por ser mi mayor mentora, estando y sin estar, con esa sonrisa mientras me preguntaba por mis preocupaciones, por no dejar de estar presente, aunque se haya ido.

A mis amigos, por motivarme a crecer como ellos y apoyarme en los buenos y malos momentos.

A mi familia, por su aliento. A mi hermana por estar contra viento y marea. A mis padres, por haberme dado las herramientas como persona para hacer frente a retos como este, por sentirse orgullosos todos los días de mí.

A Cristina, por decidir que en este y en todos los retos que quedan por venir, estará a mi lado sin condiciones. Por considerar sus logros y mis logros, 'nuestros' logros.

RESUMEN

a) Introducción

Las espondiloartritis (EspA) son un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias crónicas que comparten características clínicas como la inflamación del esqueleto axial, ocasionalmente de las articulaciones periféricas y especialmente afectación de la unión de ligamentos y tendones a nivel óseo, conocida como entesis, tanto a nivel axial, como periférico. Algunas de las formas más frecuentes son la espondilitis anquilosante (EA), la artritis psoriásica (APso), la artritis reactiva (ARe) o la EspA asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Además de los síntomas musculoesqueléticos de este grupo de enfermedades, hay otras manifestaciones extramusculoesqueléticas frecuentes incluidas en su espectro clínico, destacando la uveítis anterior aguda (UAA), la psoriasis o la enfermedad inflamatoria intestinal. La presencia de estas manifestaciones se relaciona con un distintivo patrón de la enfermedad e, incluso, con diferencias en el tratamiento.

En este trabajo hemos evaluado el impacto del momento de aparición de las manifestaciones extramusculoesqueléticas en la evolución y el fenotipo de la EspA en pacientes con diferentes formas clínicas de la EspA incluidos en el registro REGISPONSER (Registro de Espondiloartritis de la Sociedad Española de Reumatología).

El objetivo primario del estudio fue evaluar la asociación del momento de aparición de las manifestaciones extramusculoesqueléticas con el perfil clínico, con la carga de la enfermedad y con el diagnóstico del reumatólogo.

Los objetivos secundarios fueron determinar la secuencia temporal de aparición de las manifestaciones extramusculoesqueléticas con respecto a los síntomas reumáticos y caracterizar el fenotipo clínico de las Espondiloartritis en función de la presencia de las manifestaciones extramusculoesqueléticas.

b) Pacientes y métodos

Estudio transversal con datos extraídos del registro REGISPONSER. Todos los pacientes tenían datos disponibles tanto para los síntomas extramusculoesqueléticos (UAA, psoriasis o EII) como para las fechas de inicio de las EspA. Los pacientes se clasificaron en dos grupos según el momento de aparición de los síntomas extramusculoesqueléticos: antes o después de los síntomas reumáticos. Las características clínicas, la actividad de la enfermedad, el daño radiográfico, la capacidad funcional, los tratamientos recibidos y los diagnósticos del

reumatólogo fueron analizados entre los dos grupos. Se realizaron regresiones logísticas univariante y multivariante para evaluar los factores asociados a cada grupo.

c) Resultados

Un total de 2.367 pacientes se incluyeron en el registro REGISPONSER, con una prevalencia de UAA del 16,2% (379 pacientes). Los pacientes cuya UAA se desarrolló antes o concomitantemente con el inicio de síntomas reumáticos tenían mejor capacidad funcional según el *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI, OR 0,85 [0,73-0,99]) y menor daño estructural evaluado según el *Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index* (BASRI espinal, OR 0,88 [0,79-0,99]). Además, este grupo de pacientes tenían mayor edad al inicio de los síntomas de EspA (OR 1,05 [1,02-1,09]) y presentaba un menor retraso diagnóstico (OR 0,90 [0,84-0,96]) que los pacientes con UAA tras el inicio de los síntomas reumáticos. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).

Un total de 433 (18,3%) pacientes tenían psoriasis, de ellos 330 (76,2%) pacientes con evidencia de psoriasis antes de los síntomas reumáticos y 103 (23,8%) después de los síntomas reumáticos. Los pacientes con psoriasis antes de los síntomas reumáticos tenían una menor duración de la enfermedad, un menor índice de masa corporal, menor prevalencia tanto de antígenos HLAB27 como de uveítis anterior, una mayor prevalencia de dactilitis y un aumento de los niveles de velocidad de sedimentación globular (VSG). Además, en estos pacientes se encontró una mayor prevalencia de diagnóstico de APso (78,1% vs. 56,4%) y un cumplimiento más frecuente de los *Classification for Psoriatic Arthritis criteria* (CASPAR, 57,5% vs. 42,2%). El uso de FAME no fue significativamente diferente entre los dos grupos.

Un total de 123 (5,2%) pacientes fueron diagnosticados de EII en el momento del inicio de los síntomas reumáticos, mientras que 49 pacientes (47,6%) comenzaron con EII después del inicio de la EspA. Al comparar los pacientes con EII de inicio previo a los síntomas musculoesqueléticos [54 (52,4%)] frente a los que tuvieron un debut posterior [49 (47,6%)], observamos un menor retraso diagnóstico [0,90 (IC95% IC 0,82-0,98)] y una menor prevalencia del antígeno HLA B27 [0,19 (IC95% 0,07-0,52)] junto con un fenotipo periférico [10 (18,5%) frente a 1 (2%)] más frecuente, en detrimento del axial [25 (46,3%) frente a 33 (67,3%)] y una menor frecuencia de diagnóstico de EA por parte del reumatólogo [31 (57,5%) vs 42 (85,7%)]. No hubo diferencias en cuanto a los tratamientos recibidos.

d) Conclusiones

Los pacientes que presentaban un primer episodio de UAA previo al inicio de los síntomas reumáticos tienen una enfermedad menos grave y un retraso más corto en el diagnóstico; sin embargo, el tiempo de inicio de la UAA no tuvo impacto en los tratamientos recibidos.

El tiempo de aparición de la psoriasis se asoció con el fenotipo clínico de EspA y podría determinar el diagnóstico de APso por parte de los reumatólogos.

La frecuencia de aparición de la EII previa a los síntomas reumáticos de la EspA es similar a la de una aparición posterior, asociando un menor retraso diagnóstico, una menor prevalencia del antígeno HLA B27 y una mayor frecuencia del fenotipo periférico.

ABSTRACT

a) Introduction

Spondyloarthritis (SpA) is a heterogeneous group of chronic inflammatory diseases that shares common clinical characteristics including inflammation of the axial skeleton, occasionally of the peripheral joints, and especially the involvement of the ligament and tendon junction at the bone level, known as enthesitis, both axially and peripherally. The most frequent phenotypes are ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), reactive arthritis (RA), or SpA associated with inflammatory bowel disease (a-IBD).

In addition, other frequent manifestations included are acute anterior uveitis (AAU), psoriasis, or inflammatory bowel disease (IBD). The presence of these manifestations is related to a distinctive pattern of the disease and even to differences in treatment.

In this work, we evaluated the impact of the time of onset of extra-articular manifestations on the evolution and phenotype of SpA in patients with different clinical forms of SpA included in the REGISPONSER (Spondyloarthritis Registry of the Spanish Rheumatology Society) registry.

The main objective was to evaluate the association of the time of onset of extramusculoskeletal manifestations with the clinical profile, disease burden, and the rheumatologist's diagnosis.

The secondary objectives were to determine the temporal sequence of appearance of the extramusculoskeletal manifestations for rheumatic symptoms and, to characterize the clinical phenotype of spondyloarthritis based on the presence of extramusculoskeletal manifestations.

b) Patients and methods

A cross-sectional study was performed with data from the REGISPONSER registry (Spondyloarthritis Registry of the Spanish Rheumatology Society). All patients had data for both extramusculoskeletal symptoms (AAU, psoriasis, or IBD) and SpA onset dates. Two groups were classified according to the moment of appearance of the musculoskeletal symptoms: before or after the rheumatic symptoms. Clinical characteristics, disease activity, radiographic damage, functional capacity, treatments received, and rheumatologist diagnoses were compared between the two groups. Univariate and multivariate logistic regressions were performed.

Results

A total of 2,367 patients were included in the REGISPONSER registry, with a prevalence of AAU of 16.2% (379 patients). Patients whose AAU developed before or concomitantly with the onset of rheumatic symptoms had better functional capacity by Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI, OR 0.85 [0.73-0.99]) and less structural damage by Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI spinal, OR 0.88 [0.79-0.99]). In addition, this group of patients was older at the onset of SpA symptoms (OR 1.05 [1.02-1.09]) and had a shorter diagnostic delay (OR 0.90 [0.84-0.96]) than patients with AAU after the onset of rheumatic symptoms. No statistically significant differences were found in the use of disease-modifying drugs (DMARDs).

A total of 433 (18.3%) patients presented psoriasis, including 330 (76.2%) patients with evidence of psoriasis before rheumatic symptoms and 103 (23.8%) after rheumatic symptoms. Patients with psoriasis before rheumatic symptoms had shorter disease duration and lower body mass index, lower prevalence of both HLAB27 antigens and anterior uveitis, but higher prevalence of dactylitis, and psoriasis and increased levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR). In addition, a higher prevalence of PsA diagnose was found in these patients (78.1% vs. 56.4%) and more frequent compliance with the Classification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria (57.5% vs. 42.2%). The use of DMARDs was not significantly different between these two groups.

A total of 123 (5.2%) patients were diagnosed with IBD who had presented it at the time of the onset of rheumatic symptoms, while 49 patients (47.6%) began with IBD after the onset of SpA. The comparison between the patients with IBD with onset before the musculoskeletal symptoms [54 (52.4%)] and patients with later onset [49 (47.6%)] showed a shorter diagnostic delay [0.90 (95%CI 0.82-0.98)] and a lower prevalence of the HLA B27 antigen [0.19 (95%CI 0.07-0.52)]. Furthermore, a lower frequency of peripheral phenotype [10 (18.5%) vs. to 1 (2%)], and an increase of the axial one [25 (46.3%) vs. 33 (67.3%)] as well as a lower frequency of AS diagnosis by the rheumatologist [31 (57.5%) vs 42 (85.7%)]. There were no significant differences regarding the treatments received.

c) Conclusions

Patients with a first episode of AAU prior to the onset of rheumatic symptoms have a less severe disease and a shorter delay in diagnosis. However, the AAU start time had no impact on the treatments received.

The time of onset of psoriasis is associated with the clinical phenotype of SpA and could determine the diagnosis of PsA by rheumatologists.

The frequency of the onset of IBD prior to the rheumatic symptoms of SpA is similar to that of a subsequent onset, being associated with a shorter diagnostic delay, a lower prevalence of the HLA B27 antigen, and a higher frequency of the peripheral phenotype.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	2
RESUMEN	5
ABSTRACT	10
ÍNDICE.....	15
ABREVIATURAS	17
INTRODUCCIÓN	20
1. ESPONDILOARTRITIS	22
1.1. <i>Concepto y epidemiología.....</i>	22
1.2. <i>Etiopatogenia.....</i>	23
1.3. <i>Expresión clínica.....</i>	27
1.4. <i>Criterios de clasificación</i>	34
1.5. <i>Subtipos de espondiloartritis</i>	36
1.6. <i>Fenotipo de espondiloartritis</i>	37
JUSTIFICACIÓN	39
OBJETIVOS	42
PACIENTES Y MÉTODOS	45
2. REGISTRO REGISPONSER	47
3. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	47
4. PACIENTES	47
5. VARIABLES ESTUDIADAS	49
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	50
RESULTADOS.....	52
7. RESULTADOS EN RELACIÓN CON LA UVEÍTIS ANTERIOR	54
7.1. <i>Población general</i>	54
7.2. <i>Momento de aparición de la UAA: Asociación con la actividad de la enfermedad y fenotipo. ..</i>	55
7.3. <i>Diferencias en el tratamiento</i>	56
8. RESULTADOS EN RELACIÓN CON LA PSORIASIS.....	58
8.1. <i>Características sociodemográficas y clínicas</i>	59
8.2. <i>Diferencias en el diagnóstico</i>	61
9. RESULTADOS EN RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	61
DISCUSIÓN	65

10. PREVALENCIA DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAMUSCULOESQUELÉTICAS	67
11. LA PRESENCIA DE MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS COMO MARCADOR PRONÓSTICO.....	68
12. HLA B27 EN LAS MANIFESTACIONES EXTRA-MUSCULOESQUELÉTICAS DE LAS ESPONDILOARTRITIS.....	70
13. EL MOMENTO DE APARICIÓN DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAMUSCULOESQUELÉTICAS	71
14. LAS MANIFESTACIONES EXTRAMUSCULOESQUELÉTICAS Y EL TRATAMIENTO DE LA ESPONDILOARTRITIS.....	73
15. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	74
CONCLUSIONES.....	75
REFERENCIAS	78
ANEXOS	88
PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESI.....	92
16. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS	94
17. COMUNICACIONES EN CONGRESOS	94

ABREVIATURAS

A-EII	Artropatía relacionada con enfermedad inflamatoria intestinal		FAMEb	Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos
ANTRX	<i>anthrax toxin receptor</i>		FAMEcs	Fármacos modificadores de la enfermedad convencionales sintéticos
APso	Artritis psoriásica		GRESSER	Grupo Español de Estudio de las Espondiloartropatías de la Sociedad Española de Reumatología
ARe	Artritis reactiva		HLA	Antígeno leucocitario humano (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i>		IL	Interleuquina
ASDAS	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>		IL-1R2	Receptor tipo 2 de la interleuquina 1
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>		IL-23R	Receptor de la interleuquina 23
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>		IMC	Índice de masa corporal
BASRI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Radiographic Index</i>		MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
CARD15	<i>Caspase recruitment domain family 15</i>		NK	Natural Killers
CASPAR	<i>CIASsification for Psoriatic ARthritis criteria</i>		NOD2	<i>Nucleotide-binding oligomerization domain containing protein 2</i>
EA	Espondilitis anquilosante		PCR	Proteína C reactiva
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal		PRRs	Patrones de reconocimiento de receptores
ERAP	Aminopectidasa de retículo endoplásmico		REGISPONSER	Registro Español de Espondiloartritis de la Sociedad Española de Reumatología
EspA	Espondiloartritis		RM	Resonancia magnética
EspA juv	Espondiloartritis juvenil		UAA	Uveítis Anterior Aguda
EspAInd	Espondiloartritis indiferenciada		VSG	Velocidad de Sedimentación globular
ESSG	<i>European Spondyloarthritis Study Group</i> (Grupo europeo de estudio de la espondiloartropatía)		β2M	β2-microglobulina

INTRODUCCIÓN

1. ESPONDILOARTRITIS

1.1. CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

Las espondiloartritis (EspA) hacen referencia a un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas de características muy diversas con la afectación de la columna y las articulaciones sacroilíacas como principal punto en común. A nivel periférico también destacan otras afectaciones como la articular o la entesítica. La entesis se define como el punto de unión de ligamentos y estructuras tendinosas a nivel óseo y es la diana más específica de este grupo de patologías, con especial impacto en la columna vertebral y zonas periféricas, como el talón. Otro aspecto importante de estas patologías es la afectación extraarticular, como en el caso de la piel (siendo la psoriasis la más importante), el aparato digestivo (enfermedad inflamatoria intestinal) o el ojo (uveítis anterior aguda) [1].

El inicio de la enfermedad suele ser temprano y con frecuencia se produce un retraso diagnóstico por la inespecificidad de sus síntomas, sobre todo en cuanto al dolor lumbar y la rigidez, y la demora en la derivación al reumatólogo. Otra característica fundamental en la EspA es su estrecha relación con el antígeno leucocitario humano (HLA) B27, responsable de la presentación de antígenos y que representa el principal factor genético ligado a la EspA, con especial relevancia de uno de sus subtipos, la espondilitis anquilosante (EA)[1].

La EspA tiene una prevalencia de entre el 0,3 y el 1,4% de la población europea, con variaciones según el área geográfica por múltiples factores, como la etnia y la prevalencia del antígeno HLA B27[2]. En el caso de la EA, el subtipo de EspA más frecuente, se estima en torno al 2,38 cada 1000 personas[3,4].



Figura 1. Porcentaje de prevalencia del antígeno HLA B27 en varias poblaciones del mundo. Extraído de la biblioteca ASAS, basado en datos de Khan MA[5] y Reveille J[6].

1.2. ETIOPATOGENIA

Para comprender el carácter multifactorial de la EspA, nos centraremos en el trabajo de Lories *et al.* de 2012 [7], en el que propuso tres factores principales en el desarrollo de la patología: el antígeno HLA B27, la microbiota intestinal y el estrés biomecánico. Lories postuló que dicha interacción sería responsable del inicio de la cascada inflamatoria a través del eje interleuquina (IL)23 e IL17, imprescindible en el proceso de afectación ósea y de la entesis. A continuación, se desglosan cada uno de los factores propuestos.

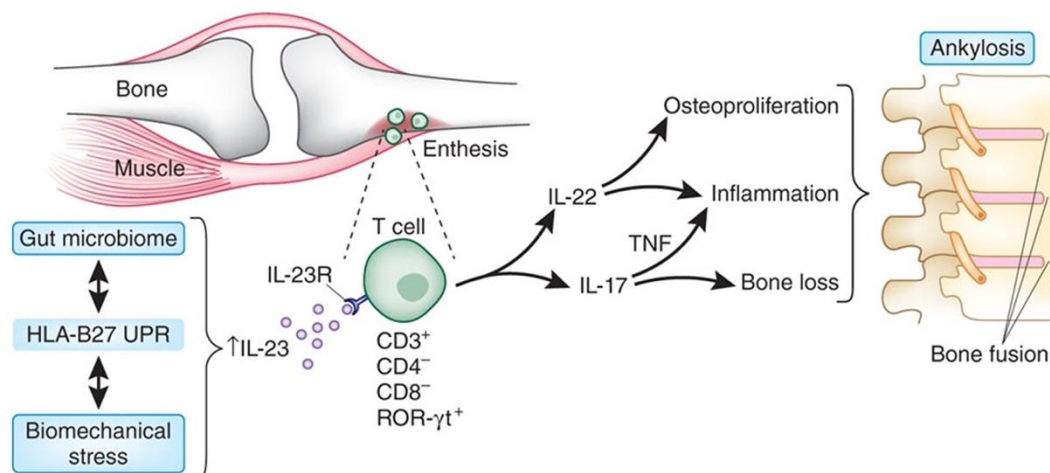


Figura 2. Mecanismo etiopatogénico de la espondiloartritis. IL23 y células T residentes en la entesis promueven la entesitis y la osteoproliferación en EspA. Extraído de Lories RJ.

1.2.1. HLA B27 Y OTROS FACTORES GENÉTICOS

Hasta un 80-90% de la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad ha sido asociada a factores genéticos en estudios de agregación familiar. De éstos, el antígeno HLA B27, anteriormente descrito, contribuiría al 30% de la heredabilidad de la enfermedad. Para comprender dicha relación con la heredabilidad, podemos comparar la frecuencia de este gen en pacientes con EspA (80-90%) frente al 8-10% de la población general[8].

Existen varias hipótesis sobre el mecanismo etiopatogénico que relacionan el HLA B27 y la EspA. Sin embargo, tres de ellas concentran el acuerdo de la mayoría de autores:

- **Péptido artritrogénico:** Postula que existe una tolerancia de los linfocitos T CD8+ hacia ciertos antígenos autólogos que presentan similitudes o mimetismo con ciertos péptidos bacterianos relacionados con el desarrollo de artritis[9]. No obstante, en modelos animales se ha observado un desarrollo de la enfermedad en ausencia de linfocitos T CD8+[10], por lo que se encuentra en entredicho en la actualidad.
- **Cadena libre pesada:** En condiciones normales, el antígeno HLA B27 se encuentra plegado junto a una cadena β 2-microglobulina (β 2M), los cuales presentan el péptido antigénico a los linfocitos T CD8+. La teoría de la cadena libre pesada postula que, en lugar de lo anterior, se produciría una homodimerización de las cadenas libres pesadas de dos moléculas de HLA B27 sin la presencia de β 2M, activando en ese caso a las células Natural Killers (NK) y los linfocitos T CD4+ en lugar de los linfocitos T CD8+[11].
- **Mal plegamiento proteico:** Esta hipótesis hace referencia al perfil autoinflamatorio de la EspA. Postula que, debido a que el período de síntesis del antígeno HLA B27 en el retículo endoplásmico es más prolongado en la EspA, se producen un mayor número de alteraciones en el plegamiento de la proteína, produciéndose un estrés endoplásmico [12,13] responsable de la liberación de IL23 por activación de patrones de reconocimiento de receptores (PRRs) de las células mieloides, de forma independiente al mecanismo de presentación de antígenos.

Recientemente, el avance en técnicas de genotipado mediante microarrays de alto rendimiento y secuenciación masiva, ha permitido conocer otros genes involucrados en el desarrollo de la enfermedad, como ERAP1 (aminopeptidasa 1 de retículo endoplasmático), IL-23R (receptor de la interleucina 23), IL-1R2 (receptor tipo 2 de la interleucina 1) y ANTXR2 (*anthrax toxin receptor*).

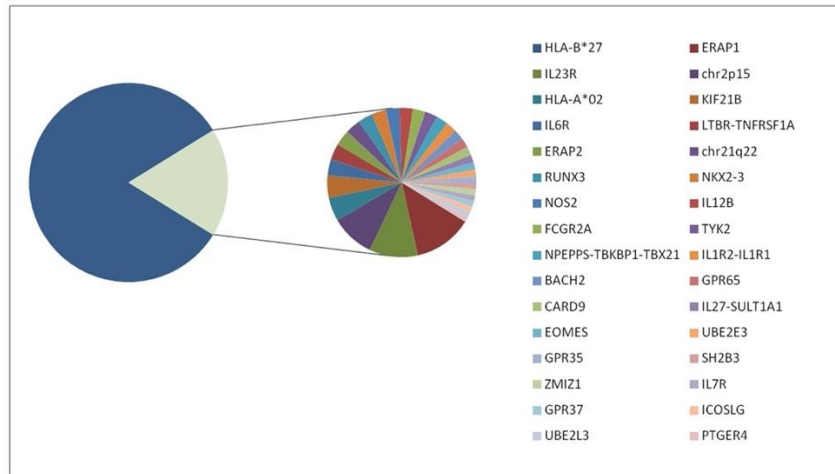


Figura 3. Genes involucrados en la espondilitis anquilosante. Extraído de Cortes A.

1.2.1.1. ERAP1 Y ERAP2

Existen dos loci genéticos que han sido asociados con la EA: las aminopeptidasas del retículo endoplásmico (ERAP) 1 y 2. La aminopeptidasa codificada en este gen está involucrada en la preparación de los péptidos para la presentación en los complejos mayor de histocompatibilidad tipo 1 (MHC1), a las células efectoras y los receptores de IL23, con la consecuente activación de las células Th17. Se ha descrito una asociación de los pacientes con ERAP1 con positividad del HLA B27, no habiéndose observado en ERAP2[14,15].

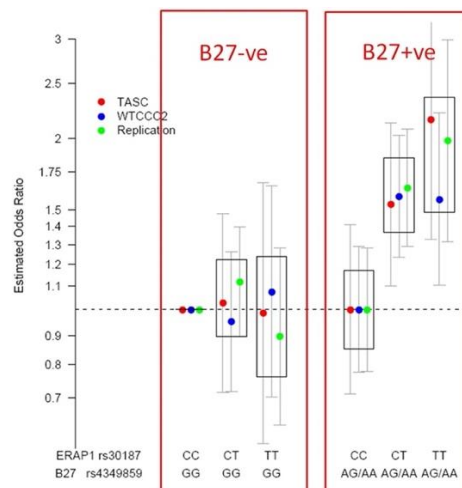


Figura 4. Asociación de activación celular según mutación en ERAP1 en pacientes con positividad para HLA B27, no presente en HLA B27 negativo.

1.2.2. PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LAS ESPONDILOARTRITIS

Aproximadamente un 50% de los pacientes con EspA presentan inflamación subclínica a nivel intestinal, desarrollando un 10% de los pacientes un cuadro de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en los siguientes 10 años[16]. Del mismo modo, algunos estudios relacionan dicha

inflamación subclínica con la severidad de la inflamación a nivel axial[17–20]. La alteración de la microbiota intestinal o disbiosis se ha relacionado con un aumento de la permeabilidad intestinal en los pacientes con EspA, debido a, entre otras causas, una sobrerregulación de la zonulina en las uniones estrechas de las células parietales y un descenso de moléculas de adhesión como la cadherina VE y la proteína JAM-A[21].

Posteriormente, se ha demostrado un posible papel modulador de la disbiosis sobre la IL23. La autofagia es un mecanismo del sistema inmune innato frente a bacterias intracelulares que parece involucrado en esta relación con la IL23, en un proceso denominado xenofagia. Este fenómeno es característico del intestino, no presentándose ni en sangre periférica, ni tejido sinovial, ni a nivel espinal. La IL23 en intestino es principalmente producida por unas células denominadas células de Paneth. La IL23 puede por sí misma estimular la inflamación a nivel intestinal y, junto a la IL7 producir una expansión y activación de células linfoides innatas tipo 3, linfocitos T $\gamma\delta$ y linfocitos T asociados a mucosas. Todas estas células son productoras de IL17 y han sido encontradas en expansión en sangre periférica. De hecho, cabe destacar la presencia de las células innatas tipo 3 a nivel de entesis, líquido sinovial y médula ósea en pacientes con EspA, la mayoría de estas células con la expresión de la integrina intestinal $\alpha 4\beta 7$, lo que confirmaría el eje intestinal-espinal[22].

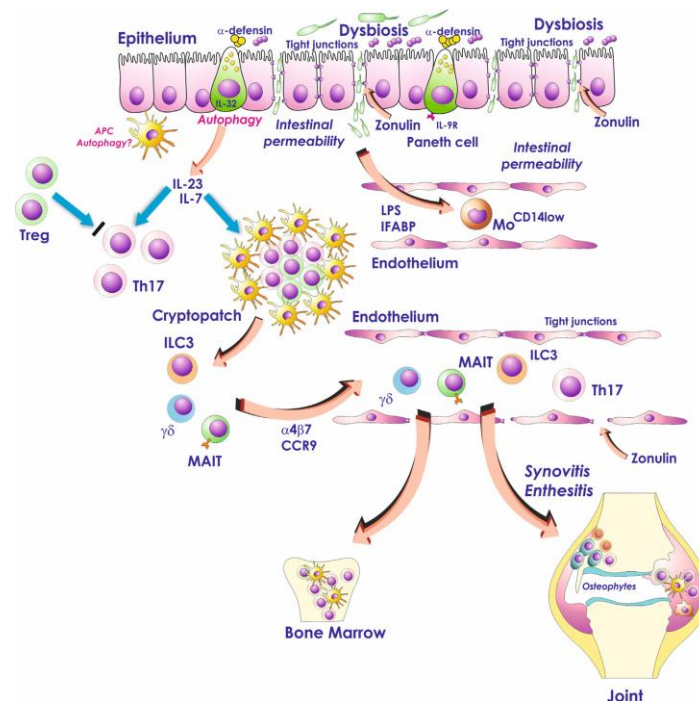


Figura 5. Relación de la microbiota intestinal con la espondiloartritis. Principales células y moléculas implicadas. Extraído de Rizzo A [22].

1.3. EXPRESIÓN CLÍNICA

1.3.1. MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

La principal manifestación a nivel articular de los pacientes con EspA es la **lumbalgia crónica** junto con rigidez a nivel de columna lumbar y pelvis, siendo el dolor frecuentemente de características inflamatorias. Se han propuesto varias definiciones de lumbalgia inflamatoria, las cuales incluyen la rigidez matutina, la mejoría con el ejercicio y empeoramiento en reposo y el despertar nocturno, con predominio en la segunda mitad de la noche[23].

Criterios ASAS de dolor lumbar inflamatorio[24]	Criterios de dolor lumbar inflamatorio por Calin[25]	Criterios de Berlín modificados para dolor lumbar inflamatorio[23]
Edad al inicio <40 años	Edad al inicio <40 años	Rigidez matutina >30 min
Inicio insidioso	Duración dolor lumbar > 3 meses	Mejoría con el ejercicio, no con el reposo
Mejoría con el ejercicio	Inicio insidioso	Despertarse en la 2 mitad de la noche por el dolor
No mejoría con el reposo	Rigidez matutina	Dolor alternante en nalgas
Dolor nocturno (con mejoría al levantarse)	Mejoría tras el ejercicio	
Debe cumplir 4 de los 5 parámetros	Debe cumplir 4 de los 5 parámetros	Debe cumplir 2 de los 4 parámetros
S 79,6% E 72,4%	S 95% E 76%	S 70,3% E 81,2%

Tabla 1. Criterios de dolor lumbar inflamatorio. S: Sensibilidad, E: Especificidad.

La inflamación y el daño estructural a nivel axial, secundariamente a la inflamación mantenida, puede producir una restricción de movilidad espinal. Esta restricción se puede cuantificar mediante el empleo de pruebas de dinámica axial como el test de Schöber.

A nivel periférico, la **artritis** y la **entesitis** son las manifestaciones más frecuentes (hasta el 30-50% de pacientes con EspA axial presentan o han presentado dichas manifestaciones en el momento de debut de sintomatología).

La **artritis periférica** en la EA predomina a nivel de miembros inferiores y con un comportamiento asimétrico, apareciendo en cualquier momento de la evolución de la enfermedad.

Las entesis más frecuentemente inflamadas son la inserción del tendón de Aquiles y la fascia plantar a nivel calcáneo. No obstante, con frecuencia pueden afectarse otras localizaciones.

Otra manifestación a nivel musculoesquelético presente en la EspA, con especial relevancia en la artritis psoriásica (APso), otro de los subtipos de EspA, con presencia hasta en la mitad de los casos, es la **dactilitis o “dedo en salchicha”**, que consiste en la inflamación de los dedos de

manos y/o pies de forma generalizada. En el caso de la EA, se puede encontrar en el 12,6% de los pacientes[1].



Figura 6. Dactilitis.

1.3.2. MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES

Los principales órganos y tejidos extramusculoesqueléticos involucrados en la EspA son el ojo, la piel y el intestino, destacando las manifestaciones descritas a continuación.

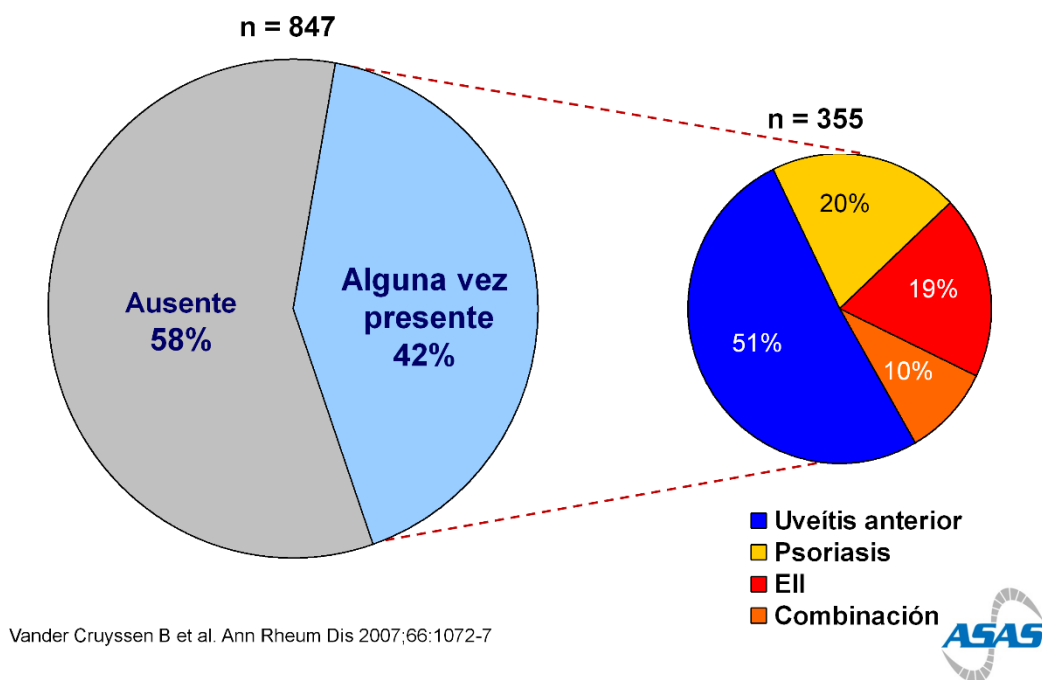


Figura 7. Presencia de manifestaciones extramusculoesqueléticas de espondilitis anquilosante. Figura obtenida de la librería ASAS, con los datos de Vander Cruyssen B[26].

1.3.2.1. UVEÍTIS

La uveítis es la manifestación ocular y extraarticular más prevalente en las EspA. Según la localización anatómica se clasifican en anterior (si la inflamación se localiza en el iris), posterior (si se localiza en la coroides), intermedia o panuveítis (si se afectan todas las áreas de la úvea).

En relación con la duración de la sintomatología, se puede diferenciar en formas agudas, crónicas o recurrentes y según la distribución, podemos distinguir formas uni- y bilaterales.

Esta clasificación permite a los oftalmólogos individualizar a los pacientes según la forma de presentación, ya que, en concreto, la uveítis anterior es la forma más frecuente de uveítis y suele relacionarse con manifestaciones relacionadas con la EspA. De hecho, en el caso de la uveítis anterior aguda (UAA), hasta en el 50% de los pacientes se describieron sintomatología compatible con EspA sin diagnóstico previo, con especial relevancia en el caso de la positividad del antígeno HLA B27.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA UVEÍTIS

La relación del antígeno HLA B27 y la UAA, fue descrita incluso antes que la relación entre la UAA y la EspA. Alrededor del 50% de los pacientes con uveítis anterior presentaban un HLA B27 positivo[27]. Bañares y colaboradores describieron que la EspA era el diagnóstico más frecuente en los pacientes con uveítis recurrente unilateral (48,2%)[28]. En una cohorte alemana, se describió la uveítis anterior como la enfermedad ocular inflamatoria más frecuente (45,4%)[29].

La prevalencia media de la UAA en los pacientes con EspA es del 32,7%, variando en función del subtipo de EspA. La mayor prevalencia la podemos encontrar en los pacientes con EA con un 33%, un 6-9% en pacientes con APso, un 25% en pacientes con artritis reactiva (ARe), un 13% en pacientes con EspA indiferenciada y un 2-5% en pacientes con EspA asociada con EII [30,31].

Más complejo es conocer la prevalencia de EspA en pacientes con UAA, teniendo en cuenta el uso de diferentes criterios de clasificación, como describiremos más adelante. En torno a un 82% de los pacientes con HLA B27 y uveítis cumplían criterios de EspA, de los que un 54,2% fueron diagnosticados de EA. Esta asociación se relacionó con un inicio precoz de la uveítis y con un mayor número de episodios[32]. Cabe destacar, y de especial relevancia por el contenido de esta tesis doctoral, que en el 80% de los casos, los síntomas musculoesqueléticos precedían al primer episodio de UAA[33].

GENÉTICA

La relación antes mencionada entre la UAA y el antígeno HLA B27 convierte a este gen en el principal factor genético, así la prevalencia de UAA en pacientes con EspA HLA B27 es del 30%, frente al 10 % en pacientes con el antígeno negativo. Curiosamente, la asociación de HLA B27 y HLA A2 incrementaba el riesgo de padecer UAA hasta un 35%, sin haberse justificado hasta la fecha una relación entre la prevalencia de UAA y la presencia aislada de HLA A2[34,35].

En un estudio con 846 pacientes diagnosticados de EA y 959 controles sanos, se observó diferencias en cuanto al cuadro clínico y los diferentes polimorfismos del HLA B27. De los pacientes con HLA B27, el 88% presentaron el HLA B*2704 y el 10,1%, el HLA B*2705, con un mayor riesgo de uveítis y dactilitis en el segundo grupo, junto con una edad más avanzada en el momento del diagnóstico[36].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA UVEÍTIS ANTERIOR AGUDA

Como hemos mencionado anteriormente, la UAA unilateral recurrente es la más característica de los pacientes con EspA. Los síntomas asociados son la visión borrosa debido a la turbidez del humor acuoso; el dolor; el enrojecimiento subconjuntival; el lagrimeo, o la fotofobia, causado por un espasmo del músculo ciliar (también responsable del dolor).

Los hallazgos más frecuentemente encontrados a la exploración oftalmológica son los de una uveítis no granulomatosa con precipitados finos en el endotelio corneal y congestión pericorneal. Si estos precipitados se encuentran pigmentados son signos de episodios previos de uveítis, mientras que la presencia de células acuosas son signos específicos de uveítis activa. Otros datos para destacar de la exploración son el hipopión, la membrana pupilar, la miosis y el hipema. Por último, en pacientes con episodios recurrentes, se puede encontrar sinequias posteriores, con posibilidad de desarrollar glaucoma.

1.3.2.2. PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel que se asocia con otras condiciones médicas. Es la manifestación cutánea más frecuente en la EspA y afecta a más de 60 millones de adultos y niños en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud, la psoriasis es “una enfermedad crónica, no contagiosa, dolorosa, desfigurante e incapacitante para la que no hay cura”[37].

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la psoriasis está en torno al 1-5% en países de Europa occidental y afecta por igual a hombres y mujeres, con una edad media de 33 años. Puede presentarse en mujeres a una edad más temprana, debut bimodal con un primer pico de incidencia a los 16-22 años y un segundo a los 55-60 años, lo que ha permitido diferenciar dos subtipos de enfermedad con debut temprano (75% de los casos) y un debut tardío, tomando como referencia la edad de 40 años [37].

En cuanto a la relación entre psoriasis y APso, cabe destacar una prevalencia de 19,7% de APso en los pacientes con psoriasis, con un 21,5% en adultos y un 3,3% en niños. También se ha

observado una mayor prevalencia en los pacientes con psoriasis moderada-grave frente a psoriasis leve (24,6% frente a 15,8%)[38]. Por último, se ha observado un prevalencia de psoriasis del 25% de entre todos los pacientes diagnosticados de cualquier subtipo de EspA en España[39].

GENÉTICA

El mayor determinante para el desarrollo de psoriasis son los antecedentes familiares, como demuestra un riesgo incrementado entre dos y tres veces en gemelos homocigotos frente a dicigóticos. Se han descrito hasta 80 loci en el genoma relacionados con el riesgo de desarrollar la psoriasis, explicando hasta el 30% de la heredabilidad[40–42]. El principal factor de riesgo es el HLA C*0602, relacionado con la forma de debut temprano. Sin embargo, la APso, la psoriasis de debut tardío y las formas pustulosas no parecen asociadas a dicho loci [43]. La herencia de un alelo de dicho gen aumenta el riesgo de psoriasis hasta cuatro o cinco veces y, como ocurriera con el HLA B27 en la EspA, la asociación con una variante de riesgo del gen ERAP1 aumenta considerablemente el riesgo[37]. Precisamente, el HLA B27, particularmente el haplotipo B*2705, junto con el B*3901 se han visto incrementados en artritis psoriásica pero no en psoriasis [37,44].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA PSORIASIS

La psoriasis puede presentar diferentes fenotipos, pero la forma de presentación más frecuente es la **psoriasis en placas o psoriasis vulgaris**. La placa de psoriasis presenta típicamente una forma de placa asalmonada bien delimitada cubierta con escamas de color plateado o grisáceo en función del color de piel. Pueden tener diferentes formas, tamaños y grosor, aunque suelen presentar un borde anular relacionado con las áreas de mayor actividad, con mayor claridad en su interior. Frecuentemente afecta a zonas de extensión, como rodillas o codos, la región lumbosacra y el cuero cabelludo, pero puede aparecer en cualquier territorio cutáneo. Suelen presentar una disposición simétrica, pero también puede formarse en lugares con un traumatismo o con aumento de la presión, lo que se conoce como fenómeno de Koebner. Cabe destacar, junto con la afectación del cuero cabelludo y por una mayor relación con la APso, la afectación ungueal con manifestaciones como el pitting ungueal, las manchas en aceite, la onicolisis o separación de la uña de su lecho y la distrofia. Además de la psoriasis invertida que es definida como aquella que afecta a las zonas de flexión, como axilas o región inframamaria.

Otras formas menos frecuentes de presentación son la **psoriasis en gotas**, que constituye el 2% de los casos, con numerosas pápulas de pequeño tamaño y descamativas con un patrón centrípeto y que frecuentemente tienen un precedente de infección de vía aérea superior, de

predominio estreptococo; la **eritrodermia**, forma severa y potencialmente letal (o complicación de un brote de la enfermedad) que afecta al 2-3% de adultos con la enfermedad y se caracteriza por un eritema confluyente, descamación o exfoliación que puede afectar a más del 75% de la superficie corporal, con la consecuente asociación con hipotermia, insuficiencia cardiaca por alto gasto o trastornos hidroelectrolíticos; y la **forma pustulosa**, caracterizada por pústulas estériles y eritema, con afectación generalizada (con brotes periódicos, hipertermia que puede ser potencialmente letal), palmoplantar (pústulas estériles amarillentas de semanas de duración con máculas rojas o marrones residuales, predominantes en mujeres de mediana edad fumadoras) o la acrodermatitis continua de Hallopeau (afectación rara de la porción distal de los dedos que puede destruir el lecho ungueal)[37].

1.3.2.3. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son las principales formas de EII. Ambas presentan características similares como la alternancia de períodos de actividad inflamatoria con remisión, su carácter crónico, su potencial impacto sobre la calidad de vida y la supervivencia y la necesidad de tratamiento médico prolongado y de intervenciones quirúrgicas.

Cabe destacar algunas particularidades en los pacientes con EspA en presencia de EII. Se ha descrito una asociación entre la actividad de ambas enfermedades, de manera que, en los pacientes con enfermedad de Crohn, la afectación del colon se asocia más frecuentemente con actividad reumática con respecto a la afectación del íleon, mientras que, en la colitis ulcerosa, rara vez se combinan las manifestaciones reumáticas y la proctitis aislada. Además, los pacientes con EII que presentan sacroiliítis presentan un antígeno HLA B27 positivo entre un 25 y un 78% de los casos, una prevalencia bastante menor que en el resto de pacientes con EspA sin EII, antes descrita[45,46].

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de EII entre los pacientes con EspA se estima entre un 6 y un 14%, considerablemente mayor que en la población general, con frecuencias entre el 0,01 y el 0,5%. El subtipo de EspA más frecuentemente diagnosticado en los pacientes con EII es la EA.

Por otro lado, para valorar el impacto de la EspA en los pacientes con EII, destacar que es la manifestación extraintestinal más frecuente, estimándose entre un 10 y un 39% de prevalencia de EspA en estos pacientes con EII[45].

GENÉTICA

Los factores genéticos juegan un papel fundamental en los pacientes con EII y EspA. El alelo HLA DRB1 0103, junto con HLA B35 y HLA B27 se ha observado en pacientes con artritis periférica tipo II (descrita más adelante), alelo también observado en los pacientes con EII activa[47]. Otros factores genéticos independientes del HLA son las variaciones del gen CARD15 (*Caspase recruitment domain family 15*), responsable de codificar la proteína NOD2 (*Nucleotide-binding oligomerization domain containing protein 2*), que se han relacionado con un incremento del riesgo de enfermedad de Crohn de entre 4 y 40 veces, con mayor riesgo de sacroiliítis [45,48–50].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La colitis ulcerosa se caracteriza por la presencia de sangrado rectal hasta tal punto que su ausencia casi excluye el diagnóstico, asociando dolor, diarrea, fiebre o anemia. La enfermedad de Crohn presenta una sintomatología más heterogénea en función de la localización afectada, sin embargo los síntomas más frecuentes son los mismos que en la colitis ulcerosa, debido a la frecuente afectación ileocólica o colónica (80%), la principal diferencia radica en la importante frecuencia de complicaciones tanto obstructivas como perforativas, presentándose hasta un 90% de los pacientes en algún momento de su evolución, requiriendo con frecuencia cirugía (hasta el 75% de los pacientes requerirán alguna intervención en su evolución natural) [46].

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico de las EspA ha sido objeto de debate desde los primeros textos en los que se describía la patología. Debido a que el término EspA recoge un grupo heterogéneo de enfermedades con manejos terapéuticos específicos, la diferenciación de cada uno de los subtipos es de importancia.

1.4. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

A raíz del desarrollo de la radiología simple en la década de los 1930, se pudo observar que la articulación sacroilíaca era la principal diana en las EspA, siendo desde ese momento la base en el diagnóstico. No obstante, hasta 1963 no se desarrollaron los primeros criterios radiológicos para definir la afectación de sacroilíacas, culminando con los criterios radiológicos de Nueva York para definir la sacroiliítis, que aún se emplean hoy en día.

Criterios de Nueva York para sacroiliítis	
Grado 0	Normal
Grado 1	Cambios sospechosos con sacroiliítis
Grado 2	Mínimos cambios (irregularidad de la cortical, pequeñas erosiones o esclerosis sin pinzamiento del espacio articular)
Grado 3	Cambios definitorios (presencia de erosiones, esclerosis a ambos lados, pinzamiento del espacio articular o anquilosis parcial)
Grado 4	Sacroiliítis severa con anquilosis completa

Tabla 2. Primera definición radiográfica de sacroiliítis.

Ya en 1984, ante la necesidad de correlacionar los criterios antes mencionados con la clínica, se establecieron los primeros criterios de clasificación para la EA clínico-radiológicos: los criterios modificados de Nueva York.

Criterios modificados de Nueva York
Criterios clínicos
a) Dolor lumbar y rigidez > 3 meses de duración que mejora con el ejercicio, pero no se alivia con el reposo
b) Limitación de movimientos de la columna lumbar en el plano sagital y frontal
c) Limitación de la expansión torácica con respecto a los valores normales corregidos para edad y sexo (< 2,5cm)
Criterio radiológico
Sacroiliítis bilateral de al menos grado 2 o unilateral grado 3-4

Tabla 3. Criterios modificados de Nueva York. Se considera diagnóstico de EA si se cumple el criterio radiográfico y al menos un criterio clínico.

Con el paso de los años y el mejor conocimiento de esta enfermedad, se definieron las principales limitaciones de estos criterios de clasificación, entre ellas la ausencia de mención a las manifestaciones periféricas y musculoesqueléticas y la obligatoriedad del cumplimiento de los criterios radiológicos, lo que excluía a un importante número de pacientes con clínica compatible y en los que, con el desarrollo de la resonancia magnética (RM), se comenzó a observar la aparición de edema de médula ósea compatible con la actividad de la EspA.

Por todo lo anterior, en la década de los 90 y con un año de diferencia entre ambos, surgieron dos criterios de clasificación que pretendían corregir estas debilidades. El primero fue

desarrollado por Amor *et al.*[51], era aplicable a todo tipo de EspA con una sensibilidad y especificidad de 90,8% y 96,2%. Disponía de 12 ítems entre los que se encontraban manifestaciones periféricas y musculoesqueléticas y no se excluían a los pacientes sin sacroiliítis. Los segundos fueron desarrollados por el Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías (ESSG) [52], con mucho mayor impacto en la sintomatología, como demuestran sus criterios de entrada con sintomatología axial o periférica, incluyendo la afectación radiográfica como un criterio adicional que no era imprescindible para su clasificación. Similar a como ocurría con los criterios de Amor, su aplicabilidad se extendía a la totalidad de EspA.

Criterios de Clasificación ESSG (Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías)		
Dolor lumbar inflamatorio	o	Sinovitis <ul style="list-style-type: none"> - Asimétrica - Predominante en miembros inferiores
Y al menos uno de los siguientes:		
<ul style="list-style-type: none"> - Entesitis (talón) - Historia familiar positiva - Psoriasis - Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa - Uretritis/cervicitis o diarrea aguda en el mes previo al inicio de la artritis - Dolor alternante en nalgas - Sacroiliítis 		

Tabla 4. Criterios de clasificación de ESSG[52]. Se debe cumplir, al menos, un criterio de entrada y otro adicional para clasificar al paciente como EspA. Sensibilidad de 83,5% y especificidad de 95,2%.

El desarrollo de la RM para la detección precoz de edema de médula ósea en las primeras fases de la enfermedad exigió la revisión de los criterios de clasificación para incluir esta exploración y permitir un diagnóstico temprano de la enfermedad. Por ello, el grupo ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*) desarrolló en la década de los 2000 unos nuevos criterios, diferenciando según su fenotipo entre espondiloartritis axial y periférica. En este caso se define como sacroiliítis en imagen tanto la afectación radiográfica (mediante los criterios modificados de Nueva York) como por RM[53,54]. Se considera sacroiliítis en RM la aparición de edema de médula ósea (definida por hipointensidad en la secuencia T1 e hiperintensidad en la secuencia STIR) en al menos 2 cortes consecutivos o en 2 o más focos diferentes. Estos criterios están en revisión y a lo largo de 2023 se espera una modificación, pretendiendo el aumento de especificidad en la presencia del edema de médula ósea e incluyendo datos de daño estructural en la propia RM, hasta el momento no incluidos.

En pacientes con dolor lumbar de 3 o más meses y edad al inicio menor de 45 años	En pacientes con afectación periférica exclusiva
Sacroiliítis en imagen y 1 o más criterios de EspA	o HLA B27 y 2 o más criterios de EspA
Artritis o entesitis o dactilitis	
Características de EspA:	1 o más características de EspA:
- Dolor lumbar inflamatorio	- Uveítis
- Artritis	- Psoriasis
- Entesitis (talón)	- Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa
- Uveítis	- Infección previa
- Dactilitis	- HLA B27
- Psoriasis	- Sacroiliítis en imagen
- Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa	
- Buena respuesta a AINEs	o
- Historia familiar de EspA	2 o más características de EspA
- HLA B27	- Artritis
- PCR elevada	- Entesitis
	- Dactilitis
	- Dolor lumbar inflamatorio (presente o pasado)
	- Historia familiar de EspA

Tabla 5. Criterios de clasificación ASAS para EspA axial (sensibilidad 82,9% y especificidad 84,4%) y periférica (sensibilidad 78,0% y especificidad 82,2%). AINE: Antiinflamatorio no esteroideo, EspA: Espondiloartritis, HLA: Antígeno de histocompatibilidad leucocitaria, PCR: Proteína C reactiva.

1.5. SUBTIPOS DE ESPONDILOARTRITIS

Puesto que el reclutamiento de los pacientes se realizó previo a la publicación de los criterios ASAS, empleamos los criterios de clasificación de ESSG y su definición de los subtipos de EspA, establecidos por su asociación con las manifestaciones extramusculoesqueléticas antes descritas. Estos subtipos son:

- EA
- Espondiloartritis asociada a psoriasis (EspA-Pso) y APso
- Artropatía asociada a EII (a-EII)
- Artritis reactiva (ARe): Cuadro similar a EA con algunos aspectos clínicos específicos como la conjuntivitis o manifestaciones cutáneas como la balanitis circinada o la queratodermia blenorragica tras una infección gastrointestinal o genitourinaria.

- Espondiloartritis indiferenciada (EspAInd): Definida como pacientes con clínica compatible con EspA axial sin criterios radiológicos (pudiendo cumplir criterios de sacroiliítis en RM), lo que posteriormente se ha clasificado como EspA axial no radiográfica.

Además, se incluye otro subtipo no incluido en estos criterios: La espondiloartritis juvenil (EspAjuv) con inicio en la infancia o adolescencia.

1.6. FENOTIPO DE ESPONDILOARTRITIS

Los pacientes con EspA han sido clasificados como EspA axial o periférica en función de las manifestaciones articulares. Dicha clasificación ha quedado aún más definida tras la publicación de los criterios de clasificación ASAS.

1.6.1. ESPONDILOARTRITIS AXIAL

El término EspA axial engloba a los pacientes que cumplen los criterios ASAS, introduciendo como novedad la no necesidad de la presencia de sacroiliítis radiográfica para su clasificación.

Esta exclusión de la sacroiliítis como criterio de entrada para la clasificación de estos pacientes, junto con el desarrollo de la resonancia magnética ha permitido la clasificación de los pacientes en el caso de la presencia a nivel radiográfico de daño estructural como EspA axial radiográfica.

Por otro lado, definimos EspA axial no radiográfica si cumple los criterios de clasificación de EspA axial, incluido la presencia de edema óseo en resonancia magnética, sin la presencia de daño radiográfico. Este grupo recoge a un grupo heterogéneo de pacientes, que incluyen aquellos con formas no evolucionadas, pacientes con el diagnóstico de EspAInd o pacientes con EspA asociadas a psoriasis y EII. Cabe destacar dos aspectos en este grupo, el gran número de pacientes que nunca evolucionan a formas radiográficas y la igual prevalencia en ambos sexos en este grupo.

1.6.2. ESPONDILOARTRITIS PERIFÉRICA

De igual modo que en las formas axiales, quedó definida la clasificación de la afectación periférica en pacientes con artritis periférica, entesis y dactilitis. Cabe destacar que esta clasificación recoge a un gran volumen de pacientes que cumplen los criterios CASPAR (*Classification for Psoriatic ARthritis criteria*) de APso[55].

1.6.3. FORMAS MIXTAS

Este término hace referencia a pacientes que cumplen ambas clasificaciones y sigue usándose hoy día, aunque algunos autores consideran clasificar a los pacientes en función de la sintomatología predominante.

JUSTIFICACIÓN

El carácter multidisciplinar de la EspA es uno de los principales desafíos de esta patología. Las manifestaciones extramusculoesqueléticas confieren un importante impacto en el curso natural de la patología y en su tratamiento.

En este trabajo queremos responder una pregunta para abordar este tema: ¿influye el momento de aparición de las manifestaciones extramusculoesqueléticas en la evolución de la EspA? ¿Y en el tratamiento? Por otro lado, uno de los temas más controvertidos cuando hablamos de EspA y psoriasis son las posibles diferencias entre la APso y la EspA asociada a psoriasis, ¿podría el momento de aparición de la psoriasis determinar un diagnóstico u otro por parte del reumatólogo? ¿Existen diferencias en cuanto al cumplimiento de los criterios CASPAR para artritis psoriásica? La relevancia de estas preguntas nos permitiría, ya en una primera visita, elaborar un plan de seguimiento específico según las manifestaciones articulares esperadas y, del mismo modo, anticipar cuáles son las diferentes opciones de tratamiento en cada caso, debido al diferente arsenal terapéutico disponible para EspA y APso.

Con una población total de 2367 pacientes, el Registro Nacional de Espondiloartropatías (REGISPONSER) nos proporciona un gran volumen de información para responder a estas preguntas en la población española. Debido a su tamaño muestral, los resultados que describiremos a continuación podrían ser inferidos a pacientes de otros países europeos. Además, el disponer de los diferentes subtipos de enfermedad nos permite, sobre todo en el caso de la psoriasis, evaluar el impacto de la aparición de las manifestaciones extramusculoesqueléticas en el diagnóstico del reumatólogo.

Por todo lo anterior, nuestras hipótesis de partida para este trabajo son:

- El momento de aparición de la UAA y la psoriasis en relación con la de los síntomas reumáticos podría estar asociada con el perfil clínico y fenotipo de EspA.
- El momento de aparición de la psoriasis con respecto a los síntomas reumáticos podrían determinar el diagnóstico del reumatólogo.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Evaluar el impacto del momento de aparición de las manifestaciones extramusculares sobre el perfil clínico, la carga de la enfermedad y el diagnóstico del reumatólogo.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Determinar la secuencia temporal de aparición de las manifestaciones extramusculares con respecto de síntomas reumáticos.
- Caracterizar el fenotipo clínico de las espondiloartritis en función de la presencia de manifestaciones extramusculares.

PACIENTES Y MÉTODOS

2. REGISTRO REGISPONSER

El registro REGISPONSER (Registro de Espondiloartropatías de la Sociedad Española de Reumatología) fue desarrollado entre 2004 y 2007, organizado por el Grupo Español de Estudio de las Espondiloartropatías de la Sociedad Española de Reumatología (GRESSER) coordinado desde nuestro Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba y liderado por el Prof. Collantes, incluyendo inicialmente a doce unidades de Reumatología de ocho ciudades españolas, aumentando en fases posteriores hasta treinta y un centros participantes. Todos los centros participantes eran considerados de referencia en enfermedades reumáticas en sus áreas, con una población tanto rural como urbana. Su metodología fue descrita por primera vez por Collantes *et al.* [56].

3. DISEÑO DEL ESTUDIO

El Registro REGISPONSER consistió en un estudio transversal y multicéntrico con un reclutamiento de 2367 pacientes de forma consecutiva con diagnóstico de EspA según criterios ESSG [52].

4. PACIENTES

Los participantes en el estudio debían satisfacer tres criterios de inclusión:

- a) cumplir los criterios de clasificación del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías (ESSG);
- b) disponer de una muestra de sangre en un período de 15 días desde el momento de inclusión y un estudio radiológico durante el año previo; y
- c) aceptar la cumplimentación de los cuestionarios correspondientes.

Todos los participantes dieron su consentimiento por escrito para participar en el registro REGISPONSER, que fue aprobado de forma centralizada por el comité ético del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (España) con fecha 21 de abril de 2006. A cada paciente se le asignó un código aleatorio en la base de datos para anonimizar los datos.

En la **Figura 8** se muestra el diagrama de flujo que resume la obtención de los tamaños muestrales finales.

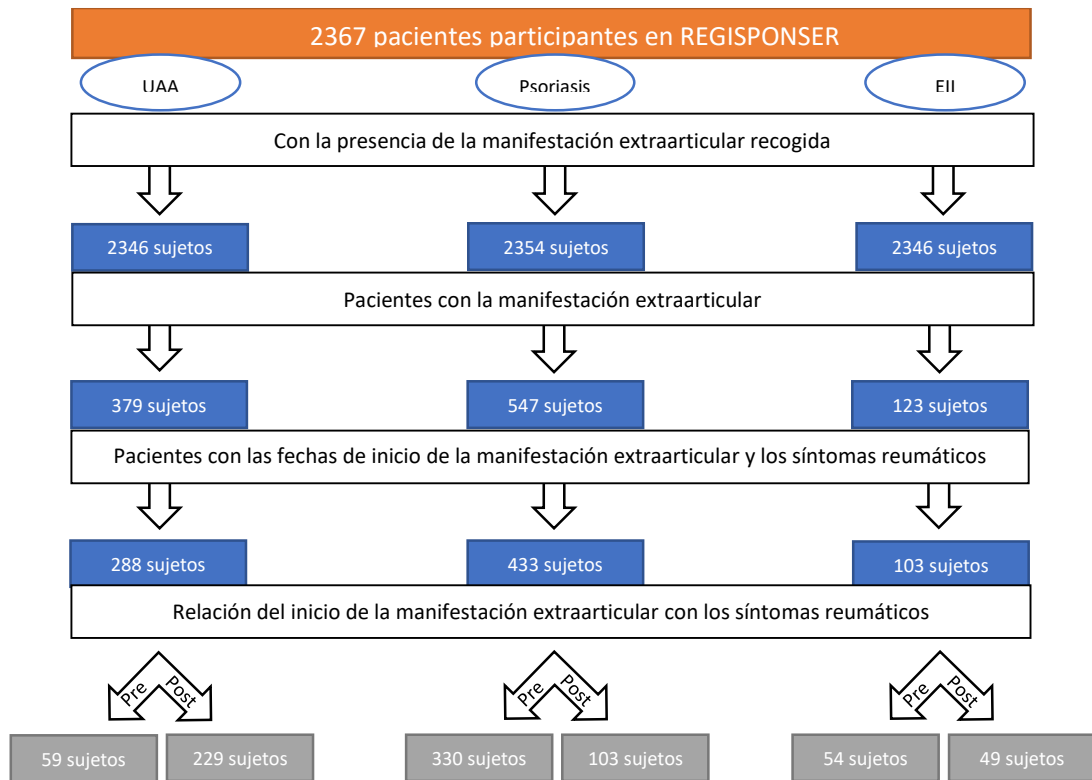


Figura 8. Diagrama de flujo de la selección de los diferentes tamaños muestrales para las diferentes manifestaciones extramusculares analizadas

5. VARIABLES ESTUDIADAS

Datos demográficos y clínicos: Se recogieron la edad en el momento de inclusión en el estudio, el sexo y el índice de masa corporal (IMC) (kg/m^2). En relación con la EspA, se recogió el subtipo de enfermedad: EA, APso, ARe, EspAInd, a-EII o EspA juvenil; el fenotipo de EspA, definido como afectación axial, periférica o mixta; la presencia de antígeno HLA B27; los antecedentes familiares de EspA; la presencia de sinovitis (diagnosticada por un reumatólogo); psoriasis y su afectación ungueal (diagnosticada por un dermatólogo); EII (diagnosticada por un gastroenterólogo); dactilitis; entesitis del talón (según los reumatólogos tratantes, mayoritariamente definida como tendinitis de Aquiles o fascitis plantar presente o pasada); afectación de cadera (dolor o limitación del movimiento); y sacroiliítis en radiografías según el lector local. Además, se recogieron las fechas de inicio y diagnóstico de los síntomas reumáticos, así como la duración de la enfermedad desde los primeros síntomas. Se revisará el cumplimiento de los criterios de clasificación de APso (CASPAR).

Criterio	Puntuación
Psoriasis cutánea:	
- Presente	2
- Previa	1
- Historia familiar (si paciente no afecto)	1
Lesiones ungueales (onicolisis, pitting, hiperqueratosis)	1
Dactilitis (presente o pasada evidenciada por reumatólogo)	1
Factor reumatoide negativo	1
Neoformación ósea yuxtaarticular en radiografía	1

Tabla 6. Criterios CASPAR de clasificación para artritis psoriásica. El diagnóstico de APso requiere un valor igual o mayor de 3 en pacientes con psoriasis y síntomas musculoesqueléticos (artritis, entesitis y/o espondilitis).

Datos de actividad de la enfermedad: proteína C reactiva (PCR) en mg/dl, velocidad de sedimentación globular (VSG) en mm/h, y los índices de actividad *Bath Anylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) [57] y *Ankylosing Spndylitis Disease Activity Score* (ASDAS) [58]. En esa fecha no se había indicado el uso de ASDAS, pero como se recogieron todos los ítems que los componen, se pudo calcular a posteriori.

Capacidad funcional y daño radiográfico: se utilizó el índice BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) [59] para evaluar la capacidad funcional en estos pacientes. El daño estructural se evaluó utilizando el índice BASRI (*Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index*, tanto espinal como total (BASRI columna + BASRI caderas) [60]. La afectación de las articulaciones sacroilíacas, de forma cualitativa, fue evaluada mediante los criterios modificados de Nueva York [61].

Grados	Definición
0	Sin cambios
1	Cambios no definitorios
2	Cualquier número de erosiones, cuadratura o esclerosis, con o sin sindesmofitos, en 2 vertebras o menos
3	Sindesmofitos en 3 o más vertebras, con o sin fusión de 2 o menos vértebras
4	Fusión de 3 o más vertebras

Tabla 7. BASRI espinal. Se realiza sobre una radiografía simple anteroposterior y lateral a nivel de columna cervical y lumbar. Para evaluar la articulación sacroilíaca se usaban los criterios de Nueva York.

Tratamiento: Se recogieron datos de tratamientos concomitantes y/o previos, como el uso de corticoides orales, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos modificadores de la enfermedad clásicos o FAMEcs (sulfasalazina, metotrexato y leflunomida) y fármacos modificadores de la enfermedad biológicos o FAMEb (tratamiento anti-TNF α).

Resultado principal: En cuanto a las manifestaciones extramusculoesqueléticas, se recogieron datos desde la fecha del primer episodio mediante búsqueda en la historia clínica y entrevistas a los pacientes.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se describieron como media \pm desviación estándar (DE), mientras que las variables cualitativas, como frecuencia absoluta y relativa.

La prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov se realizó antes de cualquier comparación de variables cuantitativas entre los grupos. Las comparaciones de variables cuantitativas entre grupos dicotómicos se realizaron utilizando la prueba t de Student como prueba paramétrica y la prueba U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica. Las comparaciones de variables cualitativas se realizaron mediante el test chi-cuadrado.

Se llevó a cabo una regresión logística univariante para cada una de las manifestaciones extramusculoesqueléticas estudiadas, con el objetivo de evaluar la asociación de las variables clínico-demográficas antes descritas con el momento de aparición de los síntomas reumáticos.

Se realizó una regresión logística multivariante para evaluar los factores asociados de forma independiente con el tiempo de aparición de cada manifestación extraarticular, según el caso (UAA, psoriasis y EII), considerando como grupos comparativos el inicio previo al comienzo de los síntomas reumáticos frente a un inicio posterior, utilizando variables con un valor de $p < 0,15$ en el análisis univariante. Se probaron los factores de confusión y las interacciones. Se evaluará la bondad del ajuste mediante el test de Hosmer Lemeshow.

Las pruebas de hipótesis fueron bilaterales y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Los datos fueron recolectados, procesados y analizados utilizando IBM SPSS v.25 (IBM Corp., Armonk, NY, EEUU).

RESULTADOS

7. RESULTADOS EN RELACIÓN CON LA UVEÍTIS ANTERIOR

7.1. POBLACIÓN GENERAL

De los 2367 pacientes incluidos en REGISPONSER, 379 tuvieron al menos un episodio de UAA, con una prevalencia del 16,2% (en 21 pacientes no había disponibles datos acerca de la presencia de UAA). 299 de estos pacientes (78,9%) estaban diagnosticados de EA, 5 (1,3%) de APso, 33 (8,7%) de EspAlnd, 12 (3,2%) de ARe, 6 (1,6%) de A-EII y 8 (2,11%) de EspA juvenil. No disponemos del diagnóstico adecuadamente recogido en 15 pacientes.

En la **Tabla 8** se recogen las características clínicas de los pacientes que presentaron al menos un episodio de UAA. Estos pacientes eran más jóvenes al debut de la EspA y tenían un mayor retraso diagnóstico y una mayor prevalencia de afectación axial, junto con mayor daño radiográfico mediante BASRI espinal y total con respecto a pacientes que nunca habían presentado UAA. Además, observamos una mayor prevalencia de positividad para el antígeno HLA B27, de afectación de cadera, de entesitis aquilea y de EII, y una menor frecuencia de psoriasis. No encontramos diferencias en ningún parámetro relacionado con la actividad de la enfermedad, como PCR, VSG, ASDAS o BASDAI, o la capacidad funcional, evaluada mediante BASFI, entre los pacientes con y sin al menos un episodio de UAA.

	Con UAA (N = 379)	Sin UAA (N= 1967)	OR (CI 95%)	p
Edad (años), media (DE)	49,17 (12,29)	47,26 (13,45)	1,01 (1,00-1,02)	0,010
Edad en el debut de los síntomas (años), media (DE)	26,06 (9,92)	30,40 (12,82)	0,97 (0,96-0,98)	<0,001
Género (masculino)	264/379 (69,7%)	1343/1967 (68,3%)	1,07 (0,84-1,35)	0,596
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26,45 (4,11)	26,68 (4,60)	0,99 (0,96-1,02)	0,391
Duración de la enfermedad (años), media (DE)	23,05 (13,09)	16,81 (12,52)	1,04 (1,03-1,04)	<0,001
Retraso diagnóstico (años), media (DE)	8,10 (10,03)	5,92 (8,23)	1,03 (1,01-1,04)	<0,001
HLA-B27 +	303/352 (86,1%)	1099/1584 (69,4%)	2,73 (1,98-3,76)	<0,001
Dolor axial inflamatorio	88/350 (25,1%)	302/1793 (16,8%)	5,76 (3,59-9,24)	<0,001
Sinovitis	156/378 (41,3%)	934/1961 (47,6%)	0,77 (0,62-0,97)	0,023
Historia familiar de EspA	27/379 (7,1%)	91/1959 (4,6%)	1,66 (1,26-2,18)	<0,001
Enfermedad inflamatoria intestinal	27/379 (7,1%)	91/1959 (4,6%)	1,57 (1,02-2,43)	0,042
Entesopatía	149/378 (39,4%)	549/1955 (28,1%)	1,67 (1,33-2,09)	<0,001
Sacroilíitis radiográfica	338/379 (89,2%)	1389/1956 (71%)	3,37 (2,40-4,72)	<0,001
Psoriasis	24/379 (6,3%)	519/1959 (26,5%)	0,19 (0,12-0,29)	<0,001
Dactilitis	29/377 (7,7%)	28/1965 (12,1%)	0,61 (0,40-0,90)	0,014
VSG (mm/h), media (DE)	17,27 (15,00)	18,14 (16,0)	1,00 (0,99-1,00)	0,354
PCR (mg/l), media (DE)	7,79 (11,01)	8,73 (13,79)	0,99 (0,98-1,00)	0,234
ASDAS, media (DE)	2,60 (1,01)	2,58 (1,07)	1,02 (0,92-1,14)	0,725
BASDAI, media (DE)	4,07 (2,30)	4,01 (2,41)	1,01 (0,97-1,06)	0,630
BASFI, media (DE)	3,63 (2,63)	3,46 (2,70)	1,02 (0,98-1,07)	0,272
BASRI espinal, media (DE)	5,82 (3,70)	4,47 (3,62)	1,10 (1,07-1,14)	<0,001
BASRI total, media (DE)	6,62 (4,45)	5,03 (4,24)	1,08 (1,06-1,11)	<0,001

Tabla 8. Características clínicas en función de la presencia de UAA. Los resultados se expresan como media (desviación estándar) o población absoluta/población total con datos (porcentaje del total). ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASRI, Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; HLA, Antígeno leucocitario humano; PCR, Proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular.

7.2. MOMENTO DE APARICIÓN DE LA UAA: ASOCIACIÓN CON LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y FENOTIPO.

De los pacientes con algún episodio de UAA, 288 pacientes disponían de la fecha de inicio tanto de la UAA como de los síntomas musculoesqueléticos. 28 pacientes (9,7%) debutaron con UAA antes del inicio de los síntomas reumáticos, en 31 pacientes (10,8%) el inicio de los síntomas fue simultáneo y en 229 pacientes (79,5%) la UAA apareció tras los síntomas reumáticos. Los dos primeros grupos se agruparon en uno para obtener una distribución dicotómica con un primer grupo con al menos un episodio de UAA en el momento de inicio de los síntomas musculoesqueléticos (antes o concomitantemente), con un total de 59 pacientes (20,5%), y un

	Previa N = 59	Posterior N = 229	Análisis univariante		Análisis multivariante	
			OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Edad (años), media (DE)	44,69 (10,91)	49,38 (12,14)	0,97 (0,94-0,99)	0,008		
Edad en el debut de los síntomas (años), media (DE)	31,02 (9,13)	24,49 (9,49)	1,07 (1,04-1,10)	<0,001	1,05 (1,02-1,09)	0,003
Género (masculino)	31/59 (52,5%)	160/229 (69,9%)	0,48 (0,27-0,86)	0,013		
Índice de masa corporal (kg/m ²)	25,74 (4,08)	26,29 (3,91)	0,97 (0,89-1,04)	0,385		
Duración de la enfermedad (años), media (DE)	13,68 (10,12)	24,89 (12,26)	0,91 (0,87-0,94)	<0,001		
Retraso diagnóstico (años), media (DE)	3,00 (4,98)	9,68 (10,73)	0,87 (0,82-0,92)	<0,001	0,90 (0,84-0,96)	0,002
HLA B27 +	48/55 (81,4%)	195/213 (91,5%)	0,63 (0,25-1,60)	0,334		
Dolor axial inflamatorio	53/59 (89,8%)	221/229 (96,5%)	0,32 (0,11-0,96)	0,042		
Sinovitis	23/59 (39,0%)	98/228 (43%)	0,85 (0,47-1,52)	0,579		
Historia familiar de EspA	17/55 (30,9%)	49/221 (21,4%)	1,57 (0,82-3,02)	0,176		
Enfermedad inflamatoria intestinal	5/59 (8,5%)	15/229 (6,6%)	1,32 (0,46-3,80)	0,605		
Entesopatía	17/59 (28,8%)	100/229 (43,9%)	0,52 (0,28-0,96)	0,038		
Sacroiliítis radiográfica	52/59 (88,1%)	207/229 (90,4%)	0,79 (0,32-1,95)	0,608		
Psoriasis	3/59 (5,1%)	17/229 (7,4%)	0,67 (0,19-2,36)	0,531		
Dactilitis	4/59 (6,8%)	19/229 (8,3%)	0,80 (0,26-2,44)	0,690		
VSG (mm/h), media (DE)	16,07 (13,67)	18,04 (16,34)	0,99 (0,97-1,01)	0,409		
PCR (mg/l), media (DE)	6,18 (9,82)	8,96 (11,62)	0,96 (0,92-1,00)	0,062		
ASDAS, media (DE)	2,36 (0,92)	2,73 (1,04)	0,69 (0,52-0,93)	0,014		
BASDAI, media (DE)	3,66 (2,24)	4,31 (2,33)	0,88 (1,78-1,00)	0,056		
BASFI, media (DE)	2,30 (2,11)	3,75 (2,64)	0,78 (0,69-0,89)	<0,001	0,85 (0,73-0,99)	0,032
BASRI espinal, media (DE)	4,56 (3,12)	6,89 (4,27)	0,85 (0,78-0,93)	<0,001		
BASRI total, media (DE)	4,59 (3,10)	6,13 (3,62)	0,82 (0,74-0,91)	<0,001	0,88 (0,79-0,99)	0,028

Tabla 9. Los resultados se expresan como media (desviación estándar) o población absoluta/población total con datos (porcentaje del total). ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASRI, Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; HLA, Antígeno leucocitario humano; PCR, Proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular.

segundo grupo con un debut de la UAA tras los síntomas musculoesqueléticos, con un total de 229 pacientes (79,5%).

Según se indica en la **Tabla 9**, la regresión logística univariante mostró que los pacientes con al menos un episodio de UAA al inicio de los síntomas reumáticos eran más frecuentemente mujeres, con una mayor edad al inicio de los síntomas, menor evolución de la enfermedad y

retraso diagnóstico y una menor prevalencia de entesopatía aquilea con respecto a los pacientes con inicio de UAA tras los síntomas reumáticos. Además, mostraron una menor actividad de la enfermedad (según el índice ASDAS y PCR), menor daño estructural (mediante BASRI espinal y de total) y mejor capacidad funcional (mediante BASFI).

Posteriormente, en el análisis multivariante (descrito en la **Tabla 9 y figura 9**) se observó que los pacientes con UAA en el momento del inicio de los síntomas reumáticos presentaban un menor retraso diagnóstico [OR 0,90 (IC95% 0,84-0,96)] y una mayor edad al inicio de los síntomas [OR 1,05 (IC95% 1,02-1,09)], junto con menor daño estructural a nivel axial, mediante BASRI espinal [OR 0,88 (IC95% 0,79-0,99)], y una mejor capacidad funcional [OR 0,85 (IC95% 0,73-0,99)] comparado con los pacientes con un inicio posterior.

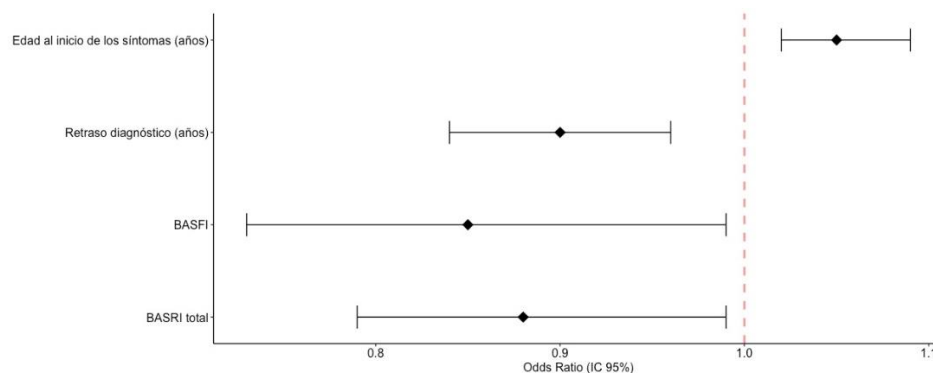


Figura 9. Forest plot con la relación de diferentes variables con la presencia previa de UAA en el momento de aparición de los síntomas reumáticos en el análisis multivariante. Se incluyeron las variables con $p < 0,1$ en el análisis univariante. Una $OR > 1$ hace referencia a una asociación positiva con el debut de UAA como primer síntoma. Test de Hosmer-Lemeshow para el análisis multivariante: Chi-cuadrado de 11,185 ($p = 0,191$). BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index y BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiologic Index.

7.3. DIFERENCIAS EN EL TRATAMIENTO

La **Tabla 10** muestra los diferentes tratamientos que estaban recibiendo los pacientes del registro en el momento de su inclusión en el estudio. Observamos diferencias en el uso de los diferentes tratamientos en pacientes con y sin UAA, con un mayor uso de sulfasalazina e infliximab y un menor uso de metotrexato y leflunomida en los pacientes con UAA. No se observaron diferencias entre los grupos establecidos en función del momento de aparición de la UAA. Sin embargo, sí se puede observar una tendencia favorable a un mayor uso de anti-TNF α en pacientes con una aparición de la UAA tras el debut de los síntomas reumáticos.

	UAA con respecto a síntomas reumáticos (n=288)					
	Con UAA N = 379	Sin UAA N = 1967	p	Previa N = 59	Posterior N = 229	p
Glucocorticoides	27/374 (7,2%)	228/1944 (11,7%)	0,01	3/59 (5,1%)	13/226 (5,8%)	
FAMEcs	90/374 (24,1%)	549/1930 (28,4%)	NS	17/59 (27,9%)	53/228 (23,2%)	NS
Sulfasalazina	66/376 (17,6%)	223/1939 (11,5%)	0,001	12/59 (20,3%)	36/228 (15,7%)	NS
Metotrexato	34/375 (9,1%)	338/1940 (17,4%)	<0,001	4/59 (6,6%)	19/228 (8,3%)	NS
Leflumomida	2/374 (0,5%)	43/1932 (2,2%)	0,03	1/59 (1,6%)	1/228 (0,4%)	NS
Anti-TNFα	66/370 (17,8%)	383/1920 (14,7%)	NS	9/59 (15,3%)	46/227 (20,3%)	NS
Infliximab	49/372 (13,2%)	189/1930 (9,8%)	0,05	8/59 (13,6%)	30/227 (13,2%)	NS
Etanercept	14/373 (3,8%)	80/1930 (4,1%)	NS	0/59 (0%)	11/227 (4,9%)	NS
Adalimumab	8/370 (2,2%)	28/1928 (1,5%)	NS	1/59 (1,7%)	5/227 (2,2%)	NS

Tabla 10. Frecuencia de los diferentes tratamientos según la presencia o no de uveítis anterior aguda (UAA) y su momento de aparición con respecto a los síntomas reumáticos. Los datos se expresan como población absoluta/población total con datos (porcentaje del total). FAMEcs: Fármacos Activos Modificadores de la Enfermedad convencionales sintéticos; TNF α , Tumor Necrosis Factor α .

8. RESULTADOS EN RELACIÓN CON LA PSORIASIS

De un total de 2367 pacientes incluidos en el registro REGISPONSER, 2354 tenían datos acerca del diagnóstico de psoriasis, con una prevalencia del 23,1% (547 pacientes con psoriasis). Las características de estos pacientes se describen en la **tabla 11**.

	Con psoriasis (N = 547)	Sin psoriasis (N= 1807)	OR (CI 95%)	P
Edad (años), media (DE)	51,07 (13,35)	46,57 (13,07)	1,03 (1,02-1,03)	<0,001
Edad en el debut de los síntomas (años), media (DE)	41,81 (11,80)	34,38 (11,90)	1,06 (1,05-1,07)	<0,001
Género (masculino)	340/547 (62,2%)	1273/1807 (70,4%)	1,45 (1,89-1,77)	<0,001
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27,27 (4,76)	26,45 (4,43)	1,04 (1,02-1,06)	0,001
Duración de la enfermedad (años), media (DE)	14,07 (11,04)	19,01 (13,08)	0,97 (0,96-0,98)	<0,001
Retraso diagnóstico (años), media (DE)	4,54 (7,49)	6,81 (8,81)	0,96 (0,95-0,98)	<0,001
HLA-B27 +	116/349 (33,2%)	1287/1589 (81,0%)	0,12 (0,09-0,15)	<0,001
Dolor axial inflamatorio	244/543 (44,8%)	1631/1806 (90,3%)	0,09 (0,07-0,11)	<0,001
Sinovitis	449/544 (82,5%)	646/1802 (35,8%)	8,46 (6,64-10,77)	<0,001
Historia familiar de EspA	56/485 (11,5%)	338/1664 (20,3%)	0,51 (0,38-0,69)	<0,001
Enfermedad inflamatoria intestinal	10/544 (1,8%)	108/1802 (6,0%)	0,29 (0,15-0,57)	<0,001
Entesopatía	130/543 (23,9%)	569/1795 (31,7%)	0,68 (0,54-0,85)	0,001
Sacroiliítis radiográfica	228/541 (42,1%)	1505/1801 (83,6%)	0,14 (0,12-0,18)	<0,001
Uveítis anterior aguda	24/543 (4,4%)	355/1795 (19,8%)	0,19 (0,12-0,29)	<0,001
Dactilitis	164/545 (30,1%)	102/1799 (5,7%)	7,16 (5,46-9,39)	<0,001
VSG (mm/h), media (DE)	18,62 (15,85)	17,81 (15,93)	1,00 (1,00-1,01)	0,320
PCR (mg/l), media (DE)	8,44 (12,90)	8,60 (13,52)	1,00 (1,00-1,01)	0,819
ASDAS, media (DE)	2,59 (1,05)	2,58 (1,07)	1,01 (0,93-1,11)	0,788
BASDAI, media (DE)	4,16 (2,46)	3,97 (2,36)	1,03 (0,99-1,08)	0,122
BASFI, media (DE)	2,21 (2,66)	3,55 (2,70)	0,97 (0,93-1,00)	0,075
BASRI espinal, media (DE)	2,67 (3,27)	5,34 (5,57)	0,78 (0,75-0,81)	<0,001
BASRI total, media (DE)	3,04 (3,76)	6,01 (4,26)	0,81 (0,79-0,84)	<0,001

Tabla 11. Los resultados se expresan como media (desviación estándar) o población absoluta/población total con datos (porcentaje del total). ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASRI, Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; HLA, Antígeno leucocitario humano; PCR, Proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Los pacientes con psoriasis presentaron una mayor de edad tanto en el inicio de los síntomas como en el de inclusión, un mayor índice de masa corporal, una menor prevalencia de género masculino, de positividad para el HLA B27, de entesopatía del talón, dolor axial inflamatorio, sacroiliítis radiográfica y uveítis anterior aguda, junto con un menor daño estructural. Por otro lado, presentaban un menor retraso diagnóstico y duración de la enfermedad, y una mayor prevalencia de sinovitis y dactilitis.

De los pacientes con psoriasis, 433 disponían de las fechas de inicio de los síntomas tanto de psoriasis como reumáticos. Considerando el tiempo de aparición de la psoriasis con respecto a los síntomas reumáticos, 330 (76,2%) pacientes debutaron con psoriasis, mientras que en 103 (23,8%) pacientes la psoriasis apareció después de los síntomas reumáticos.

8.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Para evaluar el impacto de la aparición de psoriasis, se compararon pacientes según debutaron con psoriasis antes o después de los síntomas musculoesqueléticos. La comparación de los dos grupos se resume en la **Tabla 12**. Los pacientes con psoriasis antes de los síntomas reumáticos tenían una menor duración de la enfermedad y un menor retraso diagnóstico. Además, presentaban con menor frecuencia el antígeno HLA B27, dolor inflamatorio axial, sacroiliítis y entesitis del talón. Sin embargo, presentaron mayor frecuencia de dactilitis. Finalmente, no se encontraron diferencias en cuanto a la actividad de la enfermedad (evaluada con PCR, VSG, ASDAS-PCR y BASDAI) o capacidad funcional (medida por BASFI).

	Psoriasis previa N = 330	Psoriasis posterior N = 103	Análisis univariante		Análisis multivariante	
			OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Edad (años), media (DE)	51,2 (13,3)	51,6 (12,9)	1,02 (1,00-1,04)	0,028		
Edad en el debut de los síntomas (años), media (DE)	39,14 (14,06)	29,84 (12,95)	1,05 (1,04-1,07)	<0,001		
Género (masculino)	191/330 (57,9%)	70/103 (68%)	0,65 (0,41-1,03)	0,069		
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27 (4,73)	28,5 (5,1)	0,94 (0,90-0,99)	0,010	0.90 (0.83-0.97)	0.005
Duración de la enfermedad (años), media (DE)	12,0 (9,4)	21,7 (13,3)	0,93 (0,91-0,95)	<0,001	0.94 (0.91-0.97)	<0.001
Retraso diagnóstico (años), media (DE)	3,4 (5,8)	9,3 (11,1)	0,92 (0,89-0,95)	<0,001		
HLA-B27 +	42/204 (20,6%)	46/78 (59%)	0,18 (0,10-0,32)	<0,001	0.17 (0.08-0.37)	<0.001
Dolor axial inflamatorio	130/330 (39,4%)	59/103 (57,3%)	2,06 (1,32-3,23)	0,002		
Sinovitis	278/329 (84,5%)	81/103 (78,6%)	1,48 (0,85-2,59)	0,168		
Historia familiar de EspA	25/301 (8,3%)	18/90 (20,0%)	0,36 (0,19-0,70)	0,003		
Enfermedad inflamatoria intestinal	5/328 (1,5%)	4/103 (3,9%)	0,38 (0,10-1,45)	0,159		
Entesopatía	73/328 (22,3%)	34/103 (33,3%)	0,57 (0,35-0,93)	0,025		
Sacroiliítis radiográfica	117/326 (35,9%)	61/103 (59,2%)	0,39 (0,25-0,61)	<0,001		
Uveítis anterior aguda	8/328 (2,4%)	7/103 (6,8%)	0,34 (0,12-0,97)	0,044	0.20 (0.04-0.93)	0.041
Dactilitis	121/329 (36,8%)	25/103 (24,3%)	1,82 (1,10-3,00)	0,020	2.18 (0.99-4.81)	0.054
VSG (mm/h), media (DE)	20,5 (16,2)	17,7 (15,2)	1,01 (0,96-1,03)	0,148	1.03 (1.00-1.06)	0.021
PCR (mg/l), media (DE)	9,15 (13,72)	7,80 (8,39)	1,01 (0,99-1,03)	0,384		
ASDAS, media (DE)	2,6 (1,1)	2,7 (1,0)	0,94 (0,76-1,18)	0,599		
BASDAI, media (DE)	4,4 (2,5)	4,6 (2,5)	0,97 (0,88-1,06)	0,498		
BASFI, media (DE)	3,4 (2,7)	4,1 (2,9)	0,92 (0,85-1,00)	0,043		
BASRI espinal, media (DE)	2,1 (2,8)	4,0 (3,9)	0,85 (0,79-0,91)	<0,001		
BASRI total, media (DE)	2,4 (3,2)	4,5 (4,5)	0,87 (0,82-0,92)	<0,001		

Tabla 12. Características clínicas y demográficas de los pacientes de REGISPONSER con fechas del debut de la psoriasis y los síntomas reumáticos disponibles. Los resultados se expresan como media (desviación estándar) para las variables cuantitativas y frecuencia absoluta (frecuencia relativa) para variables cualitativas. Se realizó un análisis univariante mediante una regresión logística binaria. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASRI, Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; HLA, Antígeno leucocitario humano; PCR, Proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Tampoco se observan diferencias en los tratamientos recibidos (ni FAMEcs, ni FAMEb), detallados en **Tabla 13**. Sí se pueden observar diferencias en los tratamientos usados en los pacientes con y sin psoriasis, con un mayor uso de FAMEcs en general a excepción de la sulfasalazina, que ocurre lo contrario, en los pacientes con psoriasis. En cuanto a las terapias biológicas, no hubo diferencias en términos globales entre los pacientes con y sin psoriasis, aunque específicamente se encontró con mayor frecuencia etanercept y con menor frecuencia infliximab en los pacientes con psoriasis.

	Con psoriasis N = 547	Sin psoriasis N = 1807	p	Psoriasis con respecto a síntomas reumáticos (n=288)		p
				Previa N = 330	Posterior N = 103	
Glucocorticoides	96/537 (17,9%)	160/1784 (9%)	<0,001	52/328 (15,9%)	20/101 (19,8%)	NS
FAMEcs	272/531 (51,2%)	372/1777 (20,9%)	<0,001	163/326 (50,0%)	51/100 (51%)	NS
Sulfasalazina	51/535 (9,5%)	240/1785 (13,4%)	0,017	22/327 (6,7%)	12/100 (12%)	NS
Metotrexato	223/535 (41,7%)	153/1785 (8,6%)	<0,001	132/328 (40,2%)	44/101 (43,6%)	NS
Leflunomida	29/532 (5,5%)	16/1778 (0,9%)	<0,001	20/327 (6,1%)	6/100 (6%)	NS
Anti-TNFα	84/525 (16%)	266/1769 (15%)	NS	52/325 (16%)	20/99 (20,2%)	NS
Infliximab	41/529 (7,8%)	198/1777 (11,1%)	0,025	21/327 (6,4%)	12/100 (12%)	NS
Etanercept	49/533 (9,2%)	47/1728 (2,6%)	<0,001	32/328 (9,8%)	9/99 (9,1%)	NS
Adalimumab	4/528 (0,8%)	32/1776 (1,8%)	NS	3/326 (0,9%)	0	NS

Tabla 13. Frecuencia de los diferentes tratamientos según la presencia o no de psoriasis y su momento de aparición con respecto a los síntomas reumáticos. Los datos se expresan como población absoluta/población total con datos (porcentaje del total). FAMEcs, Fármacos Activos Modificadores de la Enfermedad convencionales sintéticos; TNFα, Tumor Necrosis Factor α,

Además, se realizó un análisis multivariable utilizando variables significativas del análisis univariante (**Figura 10**). Nuestros resultados muestran que los pacientes con inicio de psoriasis antes de los síntomas reumáticos tenían una duración de la enfermedad más corta [0,94 (IC95% 0,91-0,97)], índice de masa corporal más bajo [0,90 (IC95% 0,83-0,97)] y menor prevalencia de antígeno HLA B27 [0,17 (IC95% 0,08-0,37)] y uveítis anterior [0,20 (IC95% 0,04-0,93)], mayor prevalencia de dactilitis [2,09 (IC95% 1,03-4,22)] y aumento de la VSG [1,03 (IC95% 1,00-1,06)] en comparación con el grupo de pacientes con psoriasis tras síntomas reumáticos.

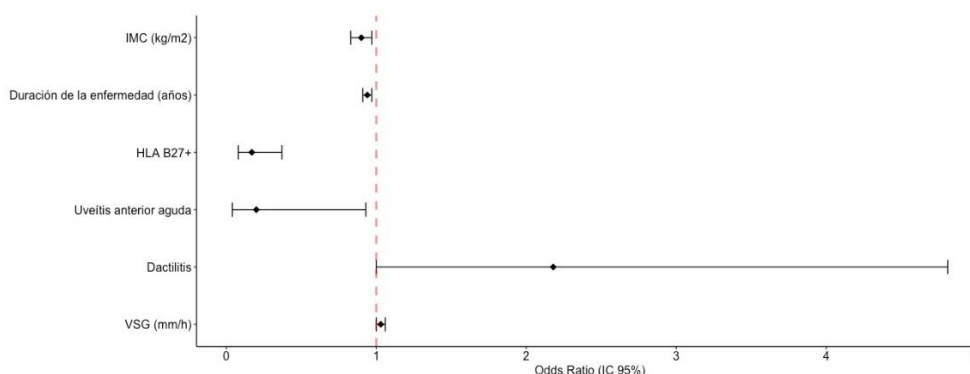


Figura 10. Forest plot con la relación de diferentes variables con la presencia previa de psoriasis en el momento de aparición de los síntomas reumáticos en el análisis multivariante. Se incluyeron las variables con p<0,1 en el análisis univariante. Una OR>1

hace referencia a una asociación positiva con el debut de psoriasis como primer síntoma. Test de Hosmer-Lemeshow para el análisis multivariante: Chi-cuadrado de 5,311 ($p=0,724$). IMC: Índice de masa corporal. VSG: Velocidad de sedimentación globular.

8.2. DIFERENCIAS EN EL DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de APso fue más frecuente en pacientes con psoriasis antes de los síntomas reumáticos en comparación con aquellos con una aparición posterior [257 (78,1%) frente a 57 (56,4%); $p<0,001$], además de una menor prevalencia de EA [68 (20,7%) frente a 38 (37,6%); $p<0,001$] con una OR de 2,51 de un diagnóstico de APso frente a EA, (IC 95% 1,55-4,05) ($p<0,001$).

De hecho, cuando evaluamos qué pacientes cumplían los criterios CASPAR para APso (sin tener en cuenta el factor reumatoide o el daño estructural periférico, ya que no fueron recogidos), obtuvimos una prevalencia de 188/327 pacientes (57,5%) en el grupo con psoriasis antes de los síntomas reumáticos y 43/102 (42,2%) en pacientes del grupo con una posterior aparición de la psoriasis con respecto a los síntomas musculoesqueléticos, con una OR de 1,86 (IC 95% 1,18-2,91) ($p=0,009$).

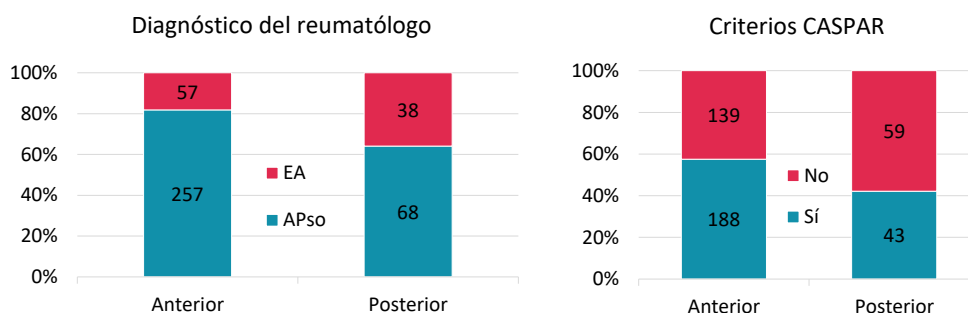


Figura 11. Frecuencias en el diagnóstico del reumatólogo y en el cumplimiento de criterios CASPAR en función del momento de aparición de la psoriasis con respecto a los síntomas reumáticos. EA, espondilitis anquilosante; APso, artritis psoriásica; CASPAR: CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis.

9. RESULTADOS EN RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Un total de 123 de 2367 (5,2%) pacientes incluidos en el registro REGISPONSER fueron diagnosticados de EII, sin embargo 20 pacientes no tenían disponible la fecha de aparición de la EII. De estos 103 pacientes, 73 pacientes fueron diagnosticados de EA (70,9%), 18 (17,5%) de a-EII, 11 (10,7%) de EspAInd y uno (1,0%) de ARe. 58 pacientes fueron diagnosticados como fenotipo axial (56,3%), 11 pacientes (10,7%) como periférico, 33 pacientes (32%) como afectación mixta y un paciente presentó forma entesítica.

Las características clínicas y demográficas de los pacientes con y sin EII se detallan en la **tabla 14**. Se observó una menor prevalencia de HLA B27, psoriasis y dactilitis, y menor frecuencia de

UAA en pacientes con EII. Además, estos pacientes eran más jóvenes y tenían una menor evolución y actividad de la enfermedad (por índices ASDAS y BASDAI) y capacidad funcional (por índice BASRI).

	EspA con EII N = 123	EspA sin EII N = 2244	Análisis univariante	
			OR (IC95%)	p
Edad (años), media (DE)	43,58 (12,26)	47,84 (13,28)	0,98 (0,96-0,99)	0,001
Edad en el debut de los síntomas (años), media (DE)	30,33 (11,46)	29,66 (12,54)	1,00 (0,99-1,02)	0,567
Género (masculino)	77 (62,6%)	1545 (68,9%)	0,76 (0,52-1,10)	0,147
Índice de masa corporal (kg/m ²)	25,37 (3,78)	26,72 (4,54)	0,93 (0,88-0,97)	0,002
Duración de la enfermedad (años), media (DE)	13,30 (11,63)	18,13 (12,85)	0,97 (0,95-0,98)	<0,001
Retraso diagnóstico (años), media (DE)	4,93 (7,66)	6,35 (8,62)	0,98 (0,95-1,00)	0,078
HLA-B27 +	52/100 (52%)	1358/1846 (73,6%)	0,39 (0,26-0,58)	<0,001
Dolor axial inflamatorio	105 (85,4%)	1778/2238 (79,4%)	1,51 (0,91-2,51)	0,114
Sinovitis	50 (40,7%)	1050/2233 (47%)	0,77 (0,53-1,12)	0,169
Historia familiar de EspA	18/116 (4,5%)	378/2041 (18,5%)	0,81 (0,48-1,35)	0,417
Psoriasis	11 (8,9%)	536/2231 (24%)	0,31 (0,17-0,58)	<0,001
Entesopatía	28/121 (23,1%)	674/2225 (30,3%)	0,69 (0,45-1,07)	0,096
Sacroiliitis radiográfica	93 (75,6%)	1648/2229 (73,9%)	1,09 (0,72-1,67)	0,680
Uveítis anterior aguda	28 (22,8%)	351/2223 (15,8%)	1,57 (1,02-2,43)	0,042
Dactilitis	4 (3,3%)	265/2229 (11,9%)	0,25 (0,09-0,68)	0,007
VSG (mm/h), media (DE)	20,28 (18,70)	17,85 (15,70)	1,01 (1,00-1,02)	0,105
PCR (mg/l), media (DE)	9,36 (13,35)	8,59 (13,53)	1,00 (0,99-1,02)	0,491
ASDAS, media (DE)	2,40 (1,03)	2,60 (1,06)	0,83 (0,70-1,00)	0,050
BASDAI, media (DE)	3,45 (2,36)	4,06 (2,39)	0,90 (0,83-0,97)	0,007
BASFI, media (DE)	2,88 (2,57)	3,54 (2,70)	0,91 (0,84-0,98)	0,010
BASRI espinal, media (DE)	4,13 (3,51)	4,74 (3,68)	0,95 (0,90-1,01)	0,083
BASRI total, media (DE)	4,64 (4,14)	5,35 (4,34)	0,96 (0,92-1,01)	0,090

Tabla 14. Comparación de las características clínicas y demográficas de los pacientes con EspA con y sin EII. Los resultados se expresan como media (desviación estándar) para las variables cuantitativas y frecuencia absoluta (frecuencia relativa) para variables cualitativas. Se realizó un análisis univariante mediante una regresión logística binaria. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASRI, Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; HLA, Antígeno leucocitario humano; PCR, Proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Posteriormente, comparamos pacientes con EII de inicio antes o después de los síntomas musculoesqueléticos (**tabla 15**). 54 pacientes (52,4%) ya habían presentado EII en el momento del inicio de los síntomas reumáticos, mientras que 49 pacientes (47,6%) comenzaron con EII después del inicio de la EspA. Tras el análisis univariante, observamos que los pacientes del primer grupo tenían un menor retraso diagnóstico [0,92 (IC95% 0,88-0,96)], menor prevalencia del antígeno HLA B27 [0,22 (IC95% 0,09-0,57)] y dolor axial inflamatorio [0,13 (IC95% 0,03-0,63)], y más frecuencia de sinovitis periférica [2,50 (IC95% 1,10-5,66)] frente a pacientes con EII de inicio tras síntomas reumáticos. Además, hubo un menor daño estructural evaluado por

BASRI espinal [0.86 (IC95% 0.75-0.98)] y total [0.878 (IC95% 0.79-0.98)]. Tras realizar un análisis multivariante (**Figura 12**), obtuvimos un menor retraso diagnóstico [0,90 (IC95% IC 0,82-0,98)] y una menor prevalencia del antígeno HLA B27 [0,19 (IC95% 0,07-0,52)].

	EII previa N = 54	EII posterior N = 49	Análisis univariante		Análisis multivariante	
			OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Edad (años), media (DE)	41,83 (12,77)	44,29 (11,25)	0,98 (0,95-1,02)	0,303		
Edad en el debut de los síntomas (años), media (DE)	32,61 (11,54)	26,08 (9,57)	1,06 (1,02-1,11)	0,004		
Género (masculino)	31 (57,4%)	36 (73,5%)	2,06 (0,89-4,72)	0,090		
Índice de masa corporal (kg/m ²)	25,01 (4,08)	25,69 (3,46)	0,95 (0,86-1,06)	0,375		
Duración de la enfermedad (años), media (DE)	9,22 (10,78)	18,20 (10,37)	0,92 (0,88-0,96)	<0,001		
Retraso diagnóstico (años), media (DE)	2,70 (5,63)	7,61 (9,14)	0,88 (0,81-0,97)	0,007	0,90 (0,83-0,98)	0,016
HLA-B27 +	12/37 (32,4%)	42/81 (51,9%)	0,22 (0,09-0,57)	0,002	0,19 (0,07-0,52)	0,001
Dolor axial inflamatorio	41 (75,9%)	47 (95,9%)	0,13 (0,03-0,63)	0,011		
Sinovitis	27 (50%)	14 (28,6%)	2,50 (1,10-5,66)	0,028		
Historia familiar de EspA	6/50 (12%)	10/47 (21,3%)	0,97 (0,77-1,22)	0,796		
Psoriasis	4 (7,4%)	6 (12,2%)	0,57 (0,15-2,17)	0,412		
Entesopatía	12/53 (22,6%)	12/48 (25%)	0,88 (0,35-2,20)	0,781		
Sacroilíitis radiográfica	37 (68,5%)	40 (81,6%)	0,49 (0,19-1,23)	0,130		
Uveítis anterior aguda	9 (16,7%)	15 (30,6%)	0,45 (0,18-1,16)	0,099		
Dactilitis	3 (5,6%)	1 (2%)	2,82 (0,28-28,09)	0,376		
VSG (mm/h), media (DE)	20,9 (19,18)	21,78 (20,09)	1,00 (0,98-1,02)	0,723		
PCR (mg/l), media (DE)	8,09 (9,95)	12,30 (17,03)	0,98 (0,95-1,01)	0,146		
ASDAS, media (DE)	2,20 (0,92)	2,59 (1,09)	0,68 (0,45-1,02)	0,065		
BASDAI, media (DE)	3,21 (1,99)	3,50 (2,61)	0,95 (0,71-1,12)	0,519		
BASFI, media (DE)	2,35 (2,42)	3,14 (2,74)	0,89 (0,76-1,04)	0,128		
BASRI espinal, media (DE)	3,36 (3,39)	4,96 (3,09)	0,86 (0,75-0,98)	0,021		
BASRI total, media (DE)	3,74 (4,04)	5,60 (3,57)	0,88 (0,79-0,98)	0,023		

Tabla 15. Comparación de las características clínicas y demográficas de los pacientes con EspA agrupadas en función del momento de aparición de la EII con respecto a los síntomas reumáticos. Los resultados se expresan como media (desviación estándar) para las variables cuantitativas y frecuencia absoluta (frecuencia relativa) para variables cualitativas. Se realizó un análisis uni y multivariante mediante una regresión logística binaria. En el análisis multivariante se incluyeron las variables con $p < 0,1$ en el análisis univariante. Una $OR > 1$ hace referencia a una asociación positiva con el debut de psoriasis como primer síntoma. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASRI, Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; HLA, Antígeno leucocitario humano; PCR, Proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Cuando comparamos el fenotipo de EspA, el fenotipo periférico [10 (18,5%) frente a 1 (2%)] se observó con mayor frecuencia en pacientes que ya habían sido diagnosticados de EII cuando comenzaron los síntomas reumáticos, mientras que, la afectación axial tuvo una menor prevalencia [25 (46,3%) frente a 33 (67,3%)]. De las formas mixtas hubo una proporción similar [18 (33,3%) frente a 15 (30,6%)]. En el diagnóstico reumatológico en estos pacientes observamos diferencias significativas, con una menor frecuencia de EA [31 (57,5%) vs 42

(85,7%) y una mayor frecuencia de a-EII [12 (22,2%) vs 6 (12,2%)] y EspAInd [10 (18,5 %) frente a 1 (2 %)].

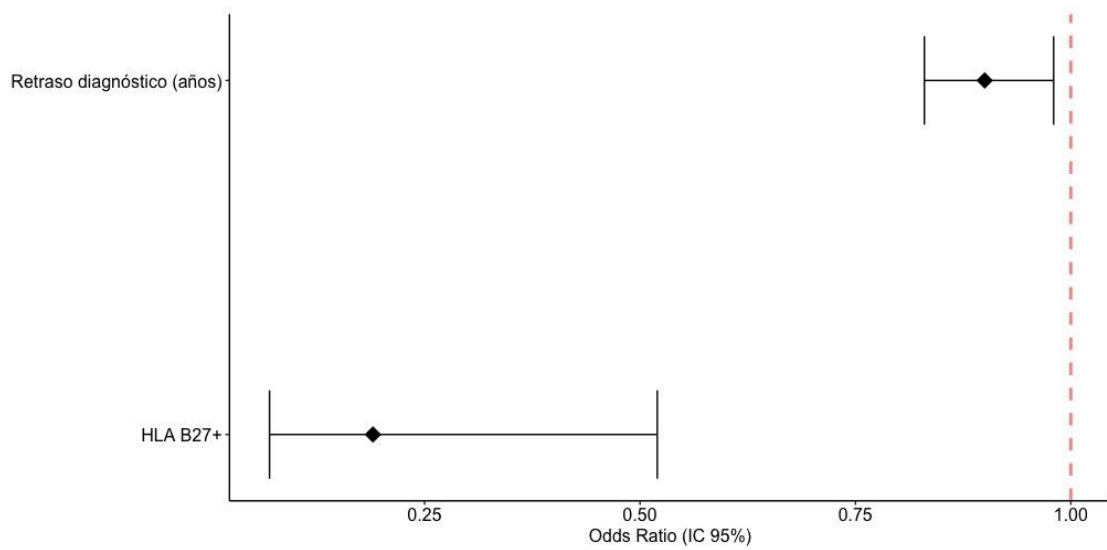


Figura 12. Forest plot con la relación de diferentes variables con la presencia previa de EII en el momento de aparición de los síntomas reumáticos en el análisis multivariante. Se incluyeron las variables con $p < 0,1$ en el análisis univariante. Una $OR > 1$ hace referencia a una asociación positiva con el debut de EII como primer síntoma. Test de Hosmer-Lemeshow para el análisis multivariante: Chi-cuadrado de 8,471 ($p = 0,389$).

Finalmente, en cuanto al tratamiento, los pacientes con EII fueron tratados con mayor frecuencia con sulfasalazina, glucocorticoides e infliximab, mientras que presentaban un menor uso del metotrexato. No se observaron diferencias en cuanto al tratamiento de los pacientes con EII en función del momento de aparición de los síntomas (tabla 16).

	EII con respecto a síntomas reumáticos (n=288)					
	Con EII N = 123	Sin EII N = 2244	p	Previa N = 54	Posterior N = 49	p
Glucocorticoides	21/121 (17,4%)	236/2209 (10,7%)	0,023	7/54 (13%)	10/49 (20,4%)	NS
FAMEcs	31/121 (26,4%)	612/2194 (27,9%)	NS	15/54 (27,8%)	8/49 (16,3%)	NS
Sulfasalazina	26/121 (21,5%)	266/2207 (12,1%)	0,002	12/54 (22,2%)	6/49 (12,2%)	NS
Metotrexato	6/121 (5,0%)	370/2202 (16,8%)	0,001	3/54 (5,6%)	2/49 (4,1%)	NS
Leflunomida	0/121 (0%)	45/2196 (2%)	NS	0	0	-
Anti-TNF α	28/120 (23,3%)	322/2182 (14,8%)	0,011	13/54 (24,1%)	15/49 (30,6%)	NS
Infliximab	26/122 (21,3%)	213/2192 (9,7%)	<0,001	11/54 (13,6%)	14/49 (13,2%)	NS
Etanercept	3/121 (2,5%)	93/2195 (4,2%)	NS	2/52 (3,7%)	1/49 (2,1%)	NS
Adalimumab	1/120 (0,8%)	35/2192 (1,6%)	NS	0	0	-

Tabla 6. Frecuencia de los diferentes tratamientos según la presencia o no de EII y su momento de aparición con respecto a los síntomas reumáticos. Los datos se expresan como población absoluta/población total con datos (porcentaje del total). FAMEcs, Fármacos Activos Modificadores de la Enfermedad convencionales sintéticos; TNF α , Tumor Necrosis Factor α ,

DISCUSIÓN

La relación entre las manifestaciones extramusculares y la EspA ha sido evaluada en múltiples estudios, en muchos casos como objetivo secundario y en algunos casos con un número reducido de pacientes. El contenido de esta tesis doctoral arroja más luz sobre el impacto de la presencia de estas manifestaciones y el curso de la EspA, para, posteriormente, ampliar el conocimiento en un concepto no explorado o explorado de forma parcial previamente y es el papel del momento de aparición de estas manifestaciones extramusculares y la EspA.

10. PREVALENCIA DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAMUSCULOESQUELÉTICAS

UVEÍTIS ANTERIOR

El primer dato a considerar es la prevalencia de las manifestaciones extramusculares en los pacientes con espondiloartritis. Comenzando con la UAA, obtuvimos una prevalencia del 16,2% de entre nuestros pacientes con todos los subtipos de EspA. Al observar otros grandes registros como el primer artículo de REGISPONER publicado por Collantes et al[56], observamos una prevalencia del 15,8%, mientras que Casals [62] describió una frecuencia de UAA en el estudio emAR II del 19,4%, en ambos casos similar a la observada en nuestra población.

Sin embargo, nuestros datos difieren de otros estudios internacionales y con un mayor volumen de pacientes, como muestra un metaanálisis de 126 estudios con 29877 pacientes[30], con hasta un tercio de los pacientes con algún episodio de UAA. Estas diferencias encontradas podrían justificarse por los diferentes criterios de inclusión empleados (en algunos estudios se excluyen los pacientes con APso que tienen una menor prevalencia de UAA) o diferentes factores ambientales y genéticos (como diferencias en la prevalencia de UAA, que fueron descritas en la Introducción). Muestra de ello, es otro estudio internacional con unos criterios de inclusión similares a REGISPONER, como ASAS-COMOSPA, con 3984 pacientes con una prevalencia similar a la recogida en nuestra población (20,3%)[63].

PSORIASIS

La prevalencia de psoriasis en REGISPONER fue de 23,1% del total pacientes con cualquier subtipo de EspA. Si comparamos nuestra prevalencia con las cohortes antes expuestas, observamos en ASAS-COMOSPA una prevalencia del 22,5%[63], mientras que en España, la prevalencia en el estudio emAR II fue del 20,8%[62].

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El 5,1% de los pacientes del registro REGISPONSER tenían diagnóstico de EII. En otro estudio con población española como el antes mencionado emAR II[62], la presencia de EII tenía una frecuencia similar (6%), mientras que en la cohorte internacional ASAS-COMOSPA, la prevalencia de EII en pacientes con EspA fue del 5,8%[63].

Esta similitud en la frecuencia de las diferentes manifestaciones extramusculoesqueléticas apoyan aún más los resultados posteriores de esta tesis doctoral, en especial a su potencial validez externa en otras poblaciones.

11. LA PRESENCIA DE MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS COMO MARCADOR PRONÓSTICO

UVEÍTIS ANTERIOR

Hasta la fecha, varios estudios han descrito el impacto de la incidencia de la UAA en el pronóstico de las EspA. En una serie de 372 pacientes de la cohorte RESPONDIA[64], la UAA se asoció positivamente con la presencia de EA y antígeno HLA B27 y negativamente con manifestaciones extramusculoesqueléticas, predominantemente psoriasis. En el estudio COSPA [65] en el que participaron 301 pacientes, de los cuales 82 (27,2 %) tenían UAA, el desarrollo de UAA se asoció con la presencia de antígeno HLA B27 y dolor en el talón. Estos resultados son consistentes con estudios previos, que describían una evolución más tórpida con mayor afectación axial y menor prevalencia de manifestaciones extramusculoesqueléticas en pacientes con UAA[66].

Además, nuestros resultados muestran una menor prevalencia de psoriasis entre pacientes con UAA en comparación con aquellos sin UAA (6,3% vs 26,5%). Esto está en línea con otros estudios que han informado una mayor prevalencia de UAA en pacientes con EspA que en pacientes con APso (entre aproximadamente 7 y 9%) o pacientes con a-EII[31]. Los mismos resultados se observaron con la EII (con una prevalencia de UAA del 5,17-11,5%)[67,68]; sin embargo, en nuestra población hubo una prevalencia ligeramente mayor de EII en el grupo con UAA (7,1% vs 4,6%).

PSORIASIS

La psoriasis probablemente sea la manifestación extramusculoesquelética más estudiada en su relación con la EspA. Especialmente considerando su relevancia en la APso, lo que ha llevado a debate de si los pacientes con APso y compromiso axial representan una entidad diferente a aquellos con EA. En nuestra población podemos ver que los pacientes con psoriasis y espondiloartritis presentan con menor frecuencia manifestaciones axiales y

extramusculoesqueléticas, con una mayor prevalencia de manifestaciones periféricas. Se encontró sacroiliítis radiográfica en el 42,1% de los pacientes con psoriasis y EspA. La gran variabilidad observada entre las prevalencias de sacroiliítis en los pacientes con psoriasis y EspA, se debe sobre todo, a los criterios de inclusión de cada estudio. En un estudio retrospectivo de 2007 en Canadá, con 140 de pacientes con APso, solo 50 presentaban sacroiliítis según los criterios de Nueva York[69]. Posteriores cohortes situaron la prevalencia entre un 25 y un 50% de los pacientes con APso[70–74]. Es menos frecuente la comparación de la presencia de sacroiliítis en pacientes con EA y psoriasis y APso con afectación axial, aunque en el trabajo de Feld J obtuvieron una mayor frecuencia en el primer grupo (OR 7,58)[75].

A nivel periférico destaca la mayor prevalencia de dactilitis (31,5%), así en un trabajo del grupo canadiense antes mencionado observaron una prevalencia hasta del 39% [76]. Destaca la menor prevalencia de entesitis en la población con psoriasis, en un estudio de nuestro equipo sobre el mismo grupo de pacientes, López-Medina[77] describió una prevalencia similar en pacientes con afectación axial tanto con cómo sin psoriasis, con una importante diferencia en pacientes con formas periféricas con una prevalencia del 12,2% en pacientes con psoriasis y un 58,5% en pacientes sin psoriasis. Dado que el grupo con psoriasis muestra un mayor porcentaje de afectación periférica, podría explicar los resultados encontrados.

Por último la menor frecuencia de manifestaciones extramusculoesqueléticas en los pacientes con psoriasis de nuestro estudio concuerda con lo descrito en la bibliografía, como demuestra el trabajo basado en registro nacionales de Bengtsson[78] con más de 40.000 pacientes con todo tipo de EspA, con una menor prevalencia en los pacientes con APso frente a los de EA de UAA (1,5% frente al 21,7%) y EII (2,2 frente al 7,2%).

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El análisis en nuestro registro del impacto de la presencia de la EII en la EspA demostró una menor prevalencia de dactilitis y psoriasis. Diferentes registros han evaluado la frecuencia de psoriasis en los pacientes con EII, con prevalencias de entre un 4,5% y 10%[79–81], con algunos valores extremos como el 31,9% obtenido por Shivashankar[82,83] o el 16% obtenido por Cantini[79], obteniendo resultados directamente proporcionales en cuanto a la dactilitis, por su relación antes mencionada.

Encontramos una prevalencia de UAA en los pacientes con EII y EspA en 22,8%, similar a la observada en algunos de los estudios que han estudiado las manifestaciones extramusculoesqueléticas en este subgrupo de pacientes[84]. Las diferencias con respecto a la

población sin EII, tal y como se han desarrollado en el apartado de prevalencia de esta discusión a nivel general, podría estar explicada por la presencia en nuestra población de APso, con una menor prevalencia de UAA.

12. HLA B27 EN LAS MANIFESTACIONES EXTRA-MUSCULOESQUELÉTICAS DE LAS ESPONDILOARTRITIS

UVEÍTIS ANTERIOR

A diferencia de las otras dos manifestaciones extramusculoesqueléticas descritas en esta tesis doctoral, la UAA tiene una relación directa y, en muchos, casos, independiente con el antígeno HLA B27. Como se detalló en la Introducción, se ha observado que hasta el 50% de los pacientes con uveítis anterior presentan positividad para el HLA B27[27]. Entre los pacientes con EspA, la prevalencia de UAA y HLA B27 positivo es del 30%, mientras que los pacientes con el antígeno negativo tienen algún episodio sólo en el 10% de los casos[35]. Esto concordaría con las diferencias en nuestro registro entre los pacientes con y sin UAA, viéndose incrementadas por la presencia de psoriasis el grupo sin UAA y su menor relación con el HLA B27 como describiremos a continuación.

PSORIASIS

La frecuencia del antígeno HLA B27 en nuestros pacientes con psoriasis es relativamente baja (33,2%) en comparación con otras poblaciones europeas. En el manuscrito principal de REGISPONSER, los autores obtuvieron una prevalencia general del antígeno HLA B27 del 72%. Sin embargo, estos hallazgos cambiaron según los subtipos de EspA hallándose una prevalencia del 84% y 22% de positividad para HLA B27 en pacientes con EA y APso, respectivamente. Dado que nuestra población incluía una mayor prevalencia de pacientes con diagnóstico de APso (325/433) que de EA (95/433) debido a la presencia de psoriasis, esto podría explicar una baja prevalencia del antígeno HLA B27 en comparación con otras poblaciones europeas.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Nuestra población EspA y EII tenía una prevalencia de HLA B27 de 52% frente al 73,6% de los pacientes sin EII. Si comparamos los datos con cohortes anteriores, se han descrito prevalencias con una variación desde el 3,6% de Salvarani[85] o el 22,7% de Palm[80], al 52,2% de Turkcapar[86]. En otros estudios se ha medido la frecuencia de HLA B27 en los pacientes con EA y HLA B27 con prevalencias entre el 25 y el 78%[84,87,88]. Nuestra población con EII tiene una alta prevalencia de sacroiliítis (75,6%), mayor con respecto a otras cohortes antes reportadas,

con frecuencias desde el 2% de Palm[80] al 45% de Turkcapar[86], explicando así la alta prevalencia de HLA B27.

13. EL MOMENTO DE APARICIÓN DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAMUSCULOESQUELÉTICAS

UVEÍTIS ANTERIOR

Los pacientes que ya presentaban UAA en el momento de inicio de los síntomas reumáticos presentaban una mayor edad de aparición de la enfermedad de EspA. En este sentido, se ha descrito que los pacientes con menor edad de inicio de la enfermedad presentaban una historia natural de EspA con mayor afectación axial y daño radiográfico, con una peor capacidad funcional [89–91]. Por otro lado, se ha descrito entre los pacientes con EspA que la uveítis se relaciona con una mayor frecuencia de sacroiliítis radiográfica y menor incidencia de psoriasis[66]; sin embargo, este estudio introdujo un nuevo concepto: si diagnosticáramos a un paciente con EspA con un episodio previo de UAA, podríamos esperar un mejor impacto en la evolución de la enfermedad que para un paciente que desarrolló UAA durante el seguimiento. Estos datos sugieren que deberíamos considerar un seguimiento estrecho en el segundo grupo, ya que tenían un peor pronóstico.

PSORIASIS

Según los resultados hallados en la segunda parte del estudio, el tiempo de aparición de la psoriasis con respecto a los síntomas reumáticos está asociado con el fenotipo de la enfermedad. La dactilitis, marcador específico de la APso sobre el resto de subtipos de EspA, como explicamos anteriormente[76], se encuentra incrementado en los pacientes que ya presentaban psoriasis en el inicio de los síntomas reumáticos. Además, este grupo presentaba una menor prevalencia de HLA B27 y uveítis, hallazgos que ya se observaban al comparar al global de pacientes con EspA con psoriasis y sin psoriasis.

Actualmente, existe un debate sobre si los pacientes con APso y compromiso axial representan una entidad diferente a aquellos con EA. En este estudio, encontramos que el diagnóstico de un reumatólogo difería según el momento de inicio de la psoriasis, posiblemente debido a diferencias en el fenotipo (es decir, una mayor prevalencia de compromiso periférico en el grupo con inicio de psoriasis antes de los síntomas reumáticos, especialmente dactilitis, que es el sello de la APso)[75,92]. De hecho, los pacientes con psoriasis como primer síntoma cumplían los criterios CASPAR con más frecuencia que los pacientes con psoriasis de inicio después de los síntomas musculoesqueléticos.

Hasta nuestro conocimiento, no existe ningún estudio con objetivos similares al nuestro con psoriasis como referencia. Lo más similar es el estudio de Bilgin et al[93], en el que se observaron diferencias en el fenotipo de la psoriasis sin un impacto importante en términos de APso en pacientes con un inicio temprano (< 40 años) y un inicio tardío (> 50 años) de psoriasis.

Otro de los datos observados es el menor IMC en los pacientes que debutaron psoriasis antes de los síntomas reumáticos. La estrecha relación entre el síndrome metabólico u obesidad y la APso se ha evidenciado en los últimos años. Se observaron valores más altos de índice de masa corporal en pacientes con APso en comparación con otras enfermedades reumáticas, como la artritis reumatoide y la EspA[88,89]. Sin embargo, como se mencionó en un artículo anterior de nuestro grupo, se ha sugerido que los aumentos en el índice de masa corporal y otros factores de riesgo cardiovascular se deben a la presencia de psoriasis y no a la APso[90,91]. En este análisis específico todos los pacientes tenían psoriasis en el momento de la inclusión. Por lo tanto, no pudimos demostrar una mayor prevalencia de obesidad en pacientes con síntomas reumáticos versus sin síntomas. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que los pacientes con psoriasis de inicio antes de los síntomas reumáticos (cuyo fenotipo se parecía a la APso) no presentaron un aumento del índice de masa corporal; de hecho, se redujo. Otra explicación podría ser que la obesidad y el síndrome metabólico pueden estar asociados con el inicio de síntomas musculoesqueléticos. Sin embargo, debido al diseño transversal de este estudio, no podemos demostrar la asociación entre la aparición de síntomas musculoesqueléticos y el aumento del índice de masa corporal. Por lo tanto, se necesitarían estudios prospectivos para confirmar esta hipótesis.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Coincidiendo con lo observado con la psoriasis, la aparición de la EII previa al inicio de los síntomas de EspA se relaciona con una de las características de la a-EII, la menor prevalencia de HLA B27. Por otro lado, observamos en este grupo de pacientes un menor retraso diagnóstico, probablemente relacionado con una derivación precoz al reumatólogo por parte del especialista en Aparato Digestivo ante la presencia de síntomas musculoesqueléticos. De hecho, en varios estudios ha sido explorado la mediana de seguimiento hasta el diagnóstico de EspA en los pacientes con EII, de 12,3 años para la colitis ulcerosa y de 9,9 años para la enfermedad de Crohn[82,83].

Del mismo modo que en la relación del momento de la aparición de la psoriasis influía en el diagnóstico de la APso, los pacientes que debutan inicialmente con EII, suelen clasificarse más

como a-EII y menos de EA. En este caso, esta diferencia es aún más llamativa ante una menor claridad de la definición de este subtipo de EspA[94].

14. LAS MANIFESTACIONES EXTRAMUSCULOESQUELÉTICAS Y EL TRATAMIENTO DE LA ESPONDILOARTRITIS

Con pequeñas diferencias, los pacientes con manifestaciones extramusculoeskueléticas presentan una mayor necesidad de FAMEs biológicos, debido a que, a las indicaciones de la patología reumática se le suman las de la manifestación extraarticular, que precisan con mayor frecuencia terapia biológica y pueden tener mayor impacto en la salud del paciente.

UVEÍTIS ANTERIOR

En cuanto al impacto en el tratamiento en la UAA, algunos estudios destacan el papel predominante de las terapias anti-TNF en el control de los brotes de UAA, de hecho hay más estudios centrados en anticuerpos como adalimumab e infliximab que en proteínas de fusión de receptores circulantes como etanercept[44]. Asimismo, nuestros pacientes con UAA recibieron infliximab y sulfasalazina con mayor frecuencia con respecto a los pacientes sin UAA, que refleja las actuales recomendaciones de manejo para la EspA axial[95].

PSORIASIS

En cuanto a la psoriasis, en el estudio ASAS-perSpA[96] se observó que los pacientes con EspA periférica con antecedentes personales de psoriasis tenían un mayor uso de terapias biológicas (46,9% vs 71,1%), sin grandes diferencias en cuanto al uso de FAMEcs. En nuestro grupo, los pacientes no tenían diferencias en cuanto al uso de terapia biológica, sí en cuanto al uso de FAMEcs. Las grandes diferencias entre ambas cohortes podrían radicar en la presencia de componente axial en nuestros pacientes, con mayor frecuencia en el grupo de EspA sin psoriasis, con menor uso de FAMEcs como indican las recomendaciones de tratamiento tanto para la espondiloartritis como para la artritis psoriásica[95,97]. Por otro lado, la fecha de recogida de los datos tuvo lugar en los primeros años de uso de terapias biológicas, en el momento de mayor expansión del uso de terapias biológicas.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Los pacientes que padecían concomitantemente EII y EspA presentan en nuestra población una mayor necesidad de terapias biológicas en relación con los pacientes sin EII, además presentan una menor frecuencia de FAMEcs. La EII presenta cuadros clínicos con potencial compromiso vital, como se desarrolló en el apartado correspondiente de la introducción, lo que favorece su más frecuente indicación de terapia biológica. Por otro lado, los FAMEcs más empleados en

EspA, como son la sulfasalazina (indicado en formas periféricas de EspA) y el metotrexato (indicado en formas con psoriasis), no están indicados en EII en el caso de la sulfasalazina o sólo en la enfermedad de Crohn, en el caso del metotrexato, dónde tiene indicación aunque no es la primera opción de tratamiento[98], por lo que justificaría su mayor uso en pacientes sin EII.

IMPACTO DEL MOMENTO DE APARICIÓN DE LA MANIFESTACIÓN EXTRAMUSCULOESQUELÉTICA

Sin embargo, cuando comparamos los tratamientos biológicos en grupos estratificados por el momento de incidencia de la manifestación extraarticular, no encontramos ninguna diferencia significativa, fuera de la tendencia a un mayor uso de terapia biológica cuando el inicio de la manifestación extramusculo-esquelética fue posterior al inicio de los síntomas reumáticos. Es posible que en estudios con un mayor tamaño muestral las diferencias sean significativas, justificado porque los pacientes con un inicio posterior de las manifestaciones extramusculo-esqueléticas se relacionan con mayor daño estructural e, incluso en algunos casos, mayor actividad de la enfermedad, según los resultados antes comentados de nuestra tesis doctoral.

15. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Las limitaciones de este estudio se relacionan principalmente con la fecha en que se recogieron los datos. Este estudio fue lanzado en 2004, cuando los criterios ASAS de 2009 aún no estaban disponibles[53,54]. Por este motivo, se utilizaron los criterios de la ESSG como criterio de inclusión en este registro. Por la misma razón, se utilizó el índice BASRI para la evaluación de la evaluación del daño estructural en lugar del mSASSS (*modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score*)[99,100]. Finalmente, la interpretación radiográfica fue realizada únicamente por el lector local que estaba capacitado para la evaluación de radiografía. Por otro lado, una de las fortalezas más importantes de nuestro trabajo es que este es el primer estudio, hasta la fecha, que evalúa el impacto de la psoriasis como primer síntoma en el pronóstico de los pacientes con EspA con un gran número de pacientes.

CONCLUSIONES

1. La aparición del primer episodio de uveítis anterior aguda suele ocurrir tras el inicio de los síntomas reumáticos, asociado a una mayor edad al inicio de los síntomas y un menor retraso diagnóstico, con mejor capacidad funcional y menor daño estructural.
2. La psoriasis se encuentra presente con mayor frecuencia en el momento del inicio de los síntomas musculoesqueléticos de la espondiloartritis con respecto a un inicio posterior. El inicio de la psoriasis previo a las manifestaciones reumáticas se asocia con un menor índice de masa corporal y tiempo de evolución de la espondiloartritis, una menor prevalencia de positividad para el antígeno HLA B27 y uveítis anterior, y un incremento en los niveles de VSG y de la frecuencia de dactilitis. Además, son más frecuentemente diagnosticados de artritis psoriásica por parte del reumatólogo, concordante con una mayor prevalencia de cumplimiento de los criterios CASPAR.
3. Existe una proporción similar de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y espondiloartritis que desarrollen los síntomas digestivos antes y después de los síntomas reumáticos. En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con sintomatología previa al inicio de la espondiloartritis se observa un menor retraso diagnóstico, una menor prevalencia del antígeno HLA B27 y una mayor frecuencia de fenotipo periférico.

REFERENCIAS

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet* 2017;390:73–84.
2. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2012;38:441–76.
3. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2014;53:650–7.
4. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat. Rev. Dis. Primer* 2015;1:15013.
5. Khan MA. HLA-B27 and Its Pathogenic Role. *JCR J. Clin. Rheumatol.* 2008;14:50–2.
6. Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, Carroll MD, Weisman MH. The prevalence of HLA-B27 in the US: Data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1407–11.
7. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: enthesitis-resident T cells. *Nat. Med.* 2012;18:1018–9.
8. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol. Rev.* 2010;233:162–80.
9. Atagunduz P, Appel H, Kuon W, Wu P, Thiel A, Kloetzel PM, et al. HLA-B27-restricted CD8+ T cell response to cartilage-derived self peptides in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:892–901.
10. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R, et al. Spondylarthritis in HLA-B27/human β_2 -microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1977–84.
11. Kollnberger S, Bird L, Sun MY, Retiere C, Braud VM, McMichael A, et al. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2972–82.
12. Austin RC. The Unfolded Protein Response in Health and Disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2009;11:2279–87.
13. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2633–43.
14. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS). Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat. Genet.* 2013;45:730–8.
15. The Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), the Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Evans DM, Spencer CCA, Pointon JJ, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat. Genet.* 2011;43:761–7.

16. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys E. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthritis. *Gastroenterology* 1996;110:1696–703.
17. Breban M, Tap J, Leboime A, Said-Nahal R, Langella P, Chiocchia G, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76:1614–22.
18. Wen C, Zheng Z, Shao T, Liu L, Xie Z, Le Chatelier E, et al. Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis. *Genome Biol.* 2017;18:142.
19. Costello ME, Ciccía F, Willner D, Warrington N, Robinson PC, Gardiner B, et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis: Gut Microbiome and AS-Related Genes. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:686–91.
20. Tito RY, Cypers H, Joossens M, Varkas G, Van Praet L, Glorieus E, et al. Brief Report: *Dialister* as a Microbial Marker of Disease Activity in Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:114–21.
21. Ciccía F, Guggino G, Rizzo A, Alessandro R, Luchetti MM, Milling S, et al. Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76:1123–32.
22. Rizzo A, Guggino G, Ferrante A, Ciccía F. Role of Subclinical Gut Inflammation in the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Front. Med.* 2018;5:63.
23. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54:569–78.
24. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, 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.
25. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical History as a Screening Test for Ankylosing Spondylitis. 1977;237:2613–4.
26. Cruyssen BV, Ribbens C, Boonen A, Mielants H, de Vlam K, Lenaerts J, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66:1072–7.
27. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute Anterior Uveitis and HLA-B27. *Surv. Ophthalmol.* 2005;50:364–88.
28. Bañares A, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 1998;24:14.
29. Sharma SM, Jackson D. Uveitis in the Spondyloarthropathies. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2017;31:846–62.

30. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67:955–9.
31. Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin. Rheumatol.* 2015;34:999–1002.
32. Chung Y, Liao H, Lin K, Lin Y, Chou C, Chen C, et al. Prevalence of spondyloarthritis in 504 Chinese patients with HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Scand. J. Rheumatol.* 2009;38:84–90.
33. Monnet D. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis*1A study of 175 cases. *Ophthalmology* 2004;111:802–9.
34. Khan M, Kushner I, Braun W. Association of HLA-A2 with uveitis in HLA-B27 positive patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1981;8:295–8.
35. Bacchiega ABS, Balbi GGM, Ochtrop MLG, de Andrade FA, Levy RA, Baraliakos X. Ocular involvement in patients with spondyloarthritis. *Rheumatology* 2017;56:2060–7.
36. Qi J, Li Q, Lin Z, Liao Z, Wei Q, Cao S, et al. Higher risk of uveitis and dactylitis and older age of onset among ankylosing spondylitis patients with *HLA-B*2705* than patients with *HLA-B*2704* in the Chinese population: HLA-B27 polymorphism and AS manifestation. *Tissue Antigens* 2013;82:380–6.
37. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *The Lancet* 2021;397:1301–15.
38. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019;80:251-265.e19.
39. Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2021;35:101692.
40. Tang H, Jin X, Li Y, Jiang H, Tang X, Yang X, et al. A large-scale screen for coding variants predisposing to psoriasis. *Nat. Genet.* 2014;46:45–50.
41. Sun LD, Cheng H, Wang ZX, Zhang AP, Wang PG, Xu JH, et al. Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population. *Nat. Genet.* 2010;42:1005–9.
42. Tsoi LC, Stuart PE, Tian C, Gudjonsson JE, Das S, Zawistowski M, et al. Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. *Nat. Commun.* 2017;8:15382.
43. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NVC, Jenisch S, et al. Sequence and Haplotype Analysis Supports HLA-C as the Psoriasis Susceptibility 1 Gene. *Am. J. Hum. Genet.* 2006;78:827–51.
44. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, Kirby B, Kane D, Greenberg DA, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1134–44.

45. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J. Gastroenterol.* 2019;25:2162–76.
46. Gionchetti P, Calabrese C, Rizzello F. Inflammatory Bowel Diseases and Spondyloarthropathies. *J. Rheumatol. Suppl.* 2015;93:21–3.
47. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387–91.
48. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2003;3:521–33.
49. Brakenhoff LKPM, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TWJ, Fidder HH. The joint–gut axis in inflammatory bowel diseases. *J. Crohns Colitis* 2010;4:257–68.
50. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn’s disease. *Nature* 2001;411:603–6.
51. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* 1990;57:85–9.
52. Dougados M, Linden SVD, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218–27.
53. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68:770–6.
54. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, 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.
55. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2665–73.
56. Collantes E, Zarco P, Munoz E, Juanola X, Mulero J, Fernandez-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology* 2007;46:1309–15.
57. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J. Rheumatol.* 1994;21:2286–91.
58. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68:18–24.

59. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O’Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J. Rheumatol.* 1994;21:2281–5.
60. 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;41:2263–70.
61. 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.
62. Casals-Sánchez JL, García De Yébenes Prous MJ, Descalzo Gallego MÁ, Barrio Olmos JM, Carmona Ortells L, Hernández García C. Características de los pacientes con espondiloartritis seguidos en unidades de reumatología en España. *Estudio emAR II. Reumatol. Clínica* 2012;S1699258X12000538.
63. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista Molano W, 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.
64. Sampaio-Barros PD, Pereira IA, Hernández-Cuevas C, Berman A, Burgos-Vargas R, Gutierrez MA, et al. An analysis of 372 patients with anterior uveitis in a large Ibero-American cohort of spondyloarthritis: the RESPONDIA Group. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2013;31:484–9.
65. Frantz C, Portier A, Etcheto A, Monnet D, Brezin A, Roure F, et al. Acute anterior uveitis in spondyloarthritis: a monocentric study of 301 patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019;6.
66. Canoui-Poitrine F, Lekpa FK, Farrenq V, Boissinot V, Hacquard-Bouder C, Comet D, et al. Prevalence and factors associated with uveitis in spondylarthritis patients in France: Results from an observational survey. *Arthritis Care Res.* 2012;64:919–24.
67. Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, Trakos N, Theopistos V, Christodoulou D, et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A prospective single-center study: *Inflamm. Bowel Dis.* 2009;15:29–34.
68. Yilmaz S, Aydemir E, Maden A, Unsal B. The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Int. J. Colorectal Dis.* 2007;22:1027–30.
69. Taccari E, Spadaro A, Riccieri V. Correlations between peripheral and axial radiological changes in patients with psoriatic polyarthritis. *Rev. Rhum. Engl. Ed* 1996;63:17–23.
70. Poddubnyy D, Jadon DR, Van den Bosch F, Mease PJ, Gladman DD. Axial involvement in psoriatic arthritis: An update for rheumatologists. *Semin. Arthritis Rheum.* 2021;51:880–7.
71. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Clinical and genetic associations of radiographic sacroiliitis and its different patterns in psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017;35:270–6.

72. Gladman DD. Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: is it different from other inflammatory joint diseases? *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65:iii22–4.
73. Williamson L. Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2004;43:85–8.
74. Kishimoto M, Deshpande GA, Fukuoka K, Kawakami T, Ikegaya N, Kawashima S, et al. Clinical features of psoriatic arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2021;35:101670.
75. Feld J, Ye JY, Chandran V, Inman RD, Haroon N, Cook R, et al. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology* 2020;59:1340–6.
76. Gladman DD, Ziouzina O, Thavaneswaran A, Chandran V. Dactylitis in Psoriatic Arthritis: Prevalence and Response to Therapy in the Biologic Era. *J. Rheumatol.* 2013;40:1357–9.
77. López-Medina C, Ortega-Castro R, Castro-Villegas MC, Font-Ugalde P, Puche-Larrubia MÁ, Gómez-García I, et al. Axial and peripheral spondyloarthritis: does psoriasis influence the clinical expression and disease burden? Data from REGISPONSER registry. *Rheumatology* 2021;60:1125–36.
78. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Deminger A, Klingberg E, Dehlin M, Exarchou S, et al. Incidence of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a national register-based cohort study. *Rheumatology* 2021;60:2725–34.
79. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Rizzello F, et al. Case-control Study on Dactylitis, Enthesitis, and Anterior Uveitis in Spondyloarthritis Associated with Inflammatory Bowel Diseases: Role of Coexistent Psoriasis. *J. Rheumatol.* 2017;44:1341–6.
80. Palm Ø, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthropathies Among Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population Study (The IBSEN Study). *J. Rheumatol.* 2002;29:511–5.
81. Subramaniam K, Tymms K, Shadbolt B, Pavli P. Spondyloarthropathy in inflammatory bowel disease patients on TNF inhibitors: Spondyloarthropathy in inflammatory bowel disease patients on TNF inhibitors. *Intern. Med. J.* 2015;45:1154–60.
82. Shivashankar R, Loftus EV, Tremaine WJ, Bongartz T, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Incidence of Spondyloarthropathy in Patients with Crohn's Disease: A Population-based Study. *J. Rheumatol.* 2012;39:2148–52.
83. Shivashankar R, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Matteson EL. Incidence of Spondyloarthropathy in Patients with Ulcerative Colitis: A Population-based Study. *J. Rheumatol.* 2013;40:1153–7.
84. Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2009;15:2449.

85. Salvarani, I. G. Vlachonikolis, D. C. Musculoskeletal Manifestations in a Population-based Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 2001;36:1307–13.
86. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydintug OT, Cetinkaya H, Duzgun N, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol. Int.* 2006;26:663–8.
87. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2011;4:123–31.
88. Sheth T, Pitchumoni CS, Das KM. Management of Musculoskeletal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015;2015:1–11.
89. Varkas G, Vastesaegeer N, Cypers H, Colman R, Renson T, Praet LV, et al. Association of Inflammatory Bowel Disease and Acute Anterior Uveitis, but Not Psoriasis, With Disease Duration in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results From Two Belgian Nationwide Axial Spondyloarthritis Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:1588–96.
90. Skare TL, Leite N, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Bértolo MB, Ribeiro SLE, et al. Effect of age at disease onset in the clinical profile of spondyloarthritis: a study of 1424 Brazilian patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2012;30:351–7.
91. Chen HA, Chen CH, Liao HT, Lin YJ, Chen PC, Chen WS, et al. Clinical, Functional, and Radiographic Differences Among Juvenile-onset, Adult-onset, and Late-onset Ankylosing Spondylitis. *J. Rheumatol.* 2012;39:1013–8.
92. Feld J, Chandran V, Haroon N, Inman R, Gladman D. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a critical comparison. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018;14:363–71.
93. Bilgin E, Aydin SZ, Tinazzi I, Bayindir Ö, Kimyon G, Özişler C, et al. Disease characteristics of psoriatic arthritis patients may differ according to age at psoriasis onset: cross-sectional data from the Psoriatic Arthritis-International Database. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2021;39:532–6.
94. Schwartzman M, Ermann J, Kuhn KA, Schwartzman S, Weisman MH. Spondyloarthritis in inflammatory bowel disease cohorts: systematic literature review and critical appraisal of study designs. *RMD Open* 2022;8:e001777.
95. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2023;82:19–34.
96. Izci Duran T, Torgutalp M, Rios Rodriguez V, Proft F, López-Medina C, Dougados M, et al. The impact of psoriasis on the clinical characteristics, disease burden and treatment patterns of peripheral spondyloarthritis. *Rheumatology* 2022;62:135–46.
97. Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2022;18:465–79.

98. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J. Gastroenterol.* 2021;56:489–526.
99. Wanders AJB, Landewé RBM, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis?: A comparison of the available methods based on the outcome measures in rheumatology clinical trials filter. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2622–32.
100. Creemers MCW. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:127–9.

ANEXOS

BASDAI

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

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 ausente muy intensa

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 ausente muy intenso

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 ausente muy intenso

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 ausente muy intenso

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 ausente muy intensa

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 0 horas 1 hora 2 horas o más

Versión Española del BASFI ¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESI

Fruto del desarrollo de esta tesis doctoral se han realizado 2 publicaciones en revistas internacionales y 5 comunicaciones en Congresos, 3 internacionales y 2 nacionales

16. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

Título: Uveitis as the first symptom in spondyloarthritis and its association with the evolution of the disease. Results from the REGISPONSER registry

Autores: Ignacio Gómez-García, María Lourdes Ladehesa-Pineda, María Ángeles Puche-Larrubia, Rafaela Ortega-Castro, Pilar Font-Ugalde, Verónica Pérez-Guijo, Alejandro Escudero-Contreras, Gonzalo Diaz-Villalón, Clementina López-Medina, Eduardo Collantes-Estévez

Revista: Joint Bone Spine. 2021 May;88(3):105136. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105136. Factor de Impacto: 5,263, Ranking 11/34, Q2

Título: Relationship between onset of psoriasis and spondyloarthritis symptoms with clinical phenotype and diagnosis: data from REGISPONSER registry

Autores: Ignacio Gómez-García, Teresa García-Puga, Pilar Font-Ugalde, Maria Angeles Puche-Larrubia, Nuria Barbarroja, Patricia Ruiz-Limón, Alejandro Escudero-Contreras, Eduardo Collantes-Estévez, Clementina López-Medina

Revista: Therapeutic Advances Musculoskeletal Disease. 2022 Aug 22;14:1759720. doi: 10.1177/1759720X221118055. Factor de Impacto: 3,625, Ranking 21/34, Q3. En el momento de aceptación del artículo: Factor de Impacto: 5,346, Ranking 8/34, Q1

17. COMUNICACIONES EN CONGRESOS

Título: Uveitis as first symptom in patients with spondyloarthritis. Data form Spanish Registry Regisponser

Autores: Clementina López-Medina, María Lourdes Ladehesa-Pineda, Pilar Font-Ugalde, María Carmen Castro-Villegas, Laura Pérez-Sánchez, Ignacio Gómez-García, Alejandro Escudero-Contreras, Eduardo Collantes-Estévez

Congreso: 2018 ACR/ARHP Annual Meeting. 19-24 de octubre de 2018. Chicago

Revista: Arthritis and Rheumatology. 2018. 70:S9; 1-3584

Título: Can the moment of occurrence of the first episode of uveitis predict differences in the prognosis of spondyloarthritis? Data from the Spanish Registry REGISPONSER

Autores: Ignacio Gómez-García, Clementina López-Medina, María Lourdes Ladehesa-Pineda, María Carmen Castro-Villegas, Laura Pérez-Sánchez, María Ángeles Puche-Larrubia, José Miguel Sequí-Sabater, Pilar Font-Ugalde, Rafaela Ortega-Castro, Alejandro Escudero-Contreras, Eduardo Collantes-Estévez

Congreso: 2020 European E-Congress. 2-6 de junio de 2020.

Revista: Annals of the Rheumatic Diseases. 2020. 70:Supl 1; 749

Título: ¿Puede el momento de aparición de la psoriasis predecir diferencias en el pronóstico de la espondiloartritis? Datos del registro REGISPONSER

Autores: Ignacio Gómez-García, Clementina López-Medina, María Lourdes Ladehesa-Pineda, María Carmen Castro-Villegas, Laura Pérez-Sánchez, María Ángeles Puche-Larrubia, José Miguel Sequí-Sabater, Rafaela Ortega-Castro, Pilar Font-Ugalde, Alejandro Escudero-Contreras, Eduardo Collantes-Estévez

Congreso: XLVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. 20-24 de octubre 2020. Virtual

Revista: Reumatología Clínica. 2020; 16 (Especial Congreso); 1-34

Título: Psoriasis onset before rheumatic symptoms in patients with spondyloarthritis: Does it relate to clinical characteristics and the Rheumatologist's diagnosis: Data from REGISPONSER Registry

Autores: Ignacio Gómez-García, Teresa García-Puga, Nuria Barbarroja, Maria Angeles Puche-Larrubia, Pilar Font-Ugalde, Clementina López-Medina

Congreso: ACR Convergence 2021. 5-9 de noviembre de 2021. Virtual

Revista: Arthritis and Rheumatology. 2020. 72:S10; 3732-3

Título: Aparición de psoriasis antes de los síntomas reumáticos en pacientes con espondiloartritis, ¿se relaciona con las características clínicas y el diagnóstico del reumatólogo? Datos del Registro REGISPONSER

Autores: Ignacio Gómez-García, Teresa García-Puga, Nuria Barbarroja, Maria Angeles Puche-Larrubia, Pilar Font-Ugalde, Clementina López-Medina

Congreso: XLVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. 19 al 22 de octubre de 2021. Palma de Mallorca

Revista: Reumatología Clínica. 2020; 17 (Especial Congreso):2; 1-137



Original article

Uveitis as the first symptom in spondyloarthritis and its association with the evolution of the disease. Results from the REGISPONSER registry



Ignacio Gómez-García^{a,*}, María Lourdes Ladehesa-Pineda^a,
 María Ángeles Puche-Larrubia^a, Rafaela Ortega-Castro^{a,b}, Pilar Font-Ugalde^{a,b},
 Verónica Pérez-Guijo^{a,b}, Alejandro Escudero-Contreras^{a,b}, Gonzalo Díaz-Villalón^b,
 Clementina López-Medina^{a,c,1}, Eduardo Collantes-Estévez^{a,b,1}

^a Reina Sofía University Hospital from Córdoba/Maimonides Research Institute of Biomedical Medicine from Córdoba (IMIBIC), 14004 Córdoba, Spain

^b University of Córdoba, Spain

^c Rheumatology Department, Cochin Hospital from Paris/InsERM U:1153, Clinical Epidemiology and Biostatistics, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 15 December 2020

Available online 21 January 2021

Keywords:

Spondyloarthritis

Uveitis

Prognosis

ABSTRACT

Objectives: To describe the time of onset of acute anterior uveitis (AAU) relative to the appearance of rheumatic symptoms and to determine its association with the evolution of the spondyloarthritis (SpA) in terms of activity, structural damage, functional ability and treatment.

Methods: This was a cross-sectional study with data extracted from the REGISPONSER (SpA Registry of the Spanish Rheumatology Society). Thirty-one centres participated, and patients with SpA according to the ESSG criteria were included from 2004 to 2007. Patients were classified according to the time of uveitis appearance with regard to rheumatic symptom onset (before, concomitant with, or after rheumatic symptom onset). We compared the clinical characteristics, disease activity, radiographic damage and functional ability between "AAU before or concomitant with rheumatic symptoms" and "AAU after rheumatic symptoms onset". Finally, we compared whether the time of appearance of AAU had an impact on the use of conventional and biological disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs and bDMARDs, respectively).

Results: A total of 2367 patients were included in REGISPONSER, with an AAU prevalence of 16.2% (379 patients). Patients with AAU before/concomitant with rheumatic symptom onset ($n = 59$) exhibited better functional ability (BASFI, OR 0.85 [0.73-0.99]) and less structural damage (spinal BASRI, OR 0.88 [0.79-0.99]). Additionally, this group of patients was older at SpA symptom onset (OR 1.05 [1.02-1.09]) and had a shorter diagnosis delay (OR 0.90 [0.84-0.96]) compared patients with AAU after rheumatic symptom onset ($n = 229$). No statistically significant differences in the use of DMARDs were noted (27.9% vs 23.2% for csDMARD use and 15.3% vs 20.3% for bDMARD use in patients with AAU before or concomitant with rheumatic symptom onset vs after rheumatic symptom onset, respectively).

Conclusion: Patients presenting with a first episode of AAU before/concomitant with the onset of rheumatic symptoms had less severe disease (better functional ability and less structural damage) and a shorter diagnosis delay; however, the time of AAU onset did not impact the treatments received.

© 2021 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de rhumatologie.

1. Introduction

Spondyloarthritis (SpA) is a heterogeneous group of rheumatic diseases characterized by inflammation of the axial skeleton.

Classically, SpA patients have been classified into several groups, with ankylosing spondylitis (AS) being the most frequent subtype [1].

SpA patients can also present with other clinical manifestations at the level of the peripheral joints or at the extramusculoskeletal level, with acute anterior uveitis (AAU) being one of the most characteristic extramusculoskeletal manifestations [1]. AAU is an ophthalmic pathology with inflammation of the iris and ciliary bodies; it is closely related to SpA given that 30% of patients with

* Corresponding author.

E-mail address: ignaciogomgar@gmail.com (I. Gómez-García).

¹ These authors contributed equally to this article.

SpA will eventually develop uveitis [2–4]. The strong relationship between the HLA B27 antigen and the development of AAU among SpA patients is well known. Moreover, it has been described that more than 70% and 20% of patients with HLA B27-related AAU fulfilled the axial ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) and peripheral ASAS criteria for SpA, respectively [5]. In addition, it has been observed that patients with SpA who develop AAU are usually younger at the time of symptom onset and have a higher degree of sacroiliitis [4,6].

However, we do not know what impact an early onset of AAU may have on the course of SpA, which would otherwise allow us to estimate the natural history of the disease (disease activity, burden of the disease and treatment intake) and to personalize the specific follow-up of these patients. We hypothesized that, if AAU appears as the first SpA manifestation, the subsequent onset of rheumatic symptoms may facilitate the diagnosis of SpA, diminishing the diagnosis delay and improving the prognosis of the disease. The objectives of this study were to describe the time of appearance of AAU in relation to the onset of rheumatic symptoms and to evaluate its association with the evolution of the disease in terms of activity, functional capacity, structural damage and treatment.

2. Methods

2.1. Patients

A cross-sectional study was carried out with data abstracted from the REGISPONER registry (Spondyloarthritis Registry of the Spanish Rheumatology Society), which was conducted by GRESSER (Spanish Group for the Study of Spondyloarthritis of the Spanish Rheumatology Society). Thirty-one centres participated, and patients with SpA according to the European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) criteria [7] were included from 2004 to 2007. The methodology and extended information about data inclusion have been previously described [8]. Briefly, patients were included consecutively and fulfilled the inclusion criteria: a) fulfilment of the ESSG classification criteria; b) blood tests available within 15 days of the inclusion visit and a complete radiographic study within the previous year, and c) agreement to complete all self-administered questionnaires. Patients could be included at any moment of their disease and they were cross-sectionally assessed. All patients provided their written consent to participate in the REGISPONER registry, which was approved centrally by the ethics committee ("Comisión de Ética e Investigación Sanitarias") of the Reina Sofía University Hospital from Córdoba (Spain) on the 21st of April of 2006.

2.2. Collected data

2.2.1. Demographic and clinical data

Age at AAU diagnosis and sex were collected. Diagnosis according to the rheumatologist, such as ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), reactive arthritis (ReA), undifferentiated spondylitis (u-SpA), arthropathy associated with inflammatory bowel disease (a-IBD) or juvenile spondyloarthritis (juvenile SpA); phenotype of SpA, such as axial, peripheral or mixed involvement (i.e., concomitant axial and peripheral involvement); presence of HLA B27 antigen; family history of SpA; presence of synovitis, psoriasis, inflammatory bowel disease (IBD), dactylitis, heel enthesitis (according to the treating rheumatologists, mostly defined as present or past Achilles tendonitis or fasciitis plantaris), hip involvement (pain or limitation with movement) and sacroiliitis on X-ray according to the local reader were collected. The dates of rheumatic symptom onset and SpA diagnosis were also collected. The time since diagnosis (years between the SpA diagnosis and the

study visit) and disease duration (years between the symptoms onset and the study visit) were calculated.

2.2.2. Disease activity data

C-reactive protein (CRP), the erythrocyte sedimentation rate (ESR), the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [9] and the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) were collected [10] in all patients, irrespective of their diagnosis [11].

2.2.3. Function and severity

The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) was used to evaluate function in these patients [12]. Structural damage was evaluated using the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI), both spinal and total (BASRI spine + BASRI hips) [13]. The modified New York (mNY) criteria [14] were used to score the sacroiliac joints.

2.2.4. Main outcome

Concerning AAU, data from the date of the first episode were collected by searching the clinical history and interviewing the patients. Episodes of AAU were confirmed by an ophthalmologist and registered in the medical records. Using the dates, the appearance of the first episode of AAU was classified into three groups: before, concomitant with or after rheumatic symptom onset (i.e., any axial, peripheral or enthesal involvement, excluding extra-articular manifestations). A second classification into two groups was also conducted: AAU before/concomitant with rheumatic symptom onset (i.e., patients with AAU as the first symptom) and AAU after rheumatic symptom onset.

2.2.5. Treatment

Data from concomitant and/or previous treatments were collected, such as the use of oral corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), csDMARDs (sulfasalazine, methotrexate or leflunomide) and bDMARDs (anti-TNF treatment).

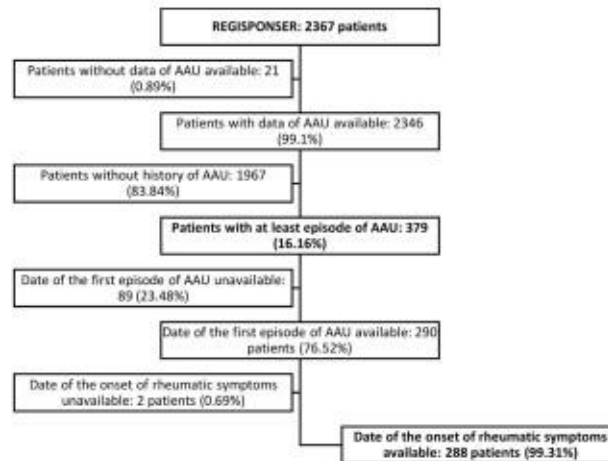
2.3. Statistical analysis

Descriptive data are expressed as the mean and standard deviation (SD) for quantitative variables and as absolute and relative frequencies for qualitative variables. We performed the Kolmogorov-Smirnov normality test before any comparison of quantitative variables between the groups. Comparisons of quantitative variables between dichotomous groups were made using Student's *t*-test as a parametric test and the Mann-Whitney U test as a nonparametric test. A multivariable logistic regression (using the backward stepwise procedure) was conducted to evaluate factors independently associated with the time of onset of AAU (before/concomitant with rheumatic symptom onset vs. after rheumatic symptom onset), using variables with a *p*-value < 0.15 in the univariable analysis. Variables with a *P*-value < 0.15 in the final multivariate model were tested as confounding factors and interactions. The hypothesis tests were two-tailed, and a *p*-value < 0.05 was considered significant. Data were collected, processed and analysed using IBM SPSS Statistics v. 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

3. Results

3.1. Overall population

A total of 2367 patients were included in the REGISPONER registry. Among these, only 21 patients had missing data on AAU episodes (Fig. 1). The prevalence of patients with at least one episode of AAU was 16.2% (*n* = 379). Among these, 299 (78.9%) had



AAU: Acute anterior uveitis

Fig. 1. Flow-chart. AAU: Acute anterior uveitis.

AS, 5 (1.3%) had PsA, 33 (8.7%) had u-SpA, 12 (3.2%) had ReA, 6 (1.6%) had a-IBD and 8 had juvenile SpA (2.11%). The diagnosis was not adequately collected in 16 of the patients.

The clinical characteristics of patients with at least one episode of AAU are listed and compared in Table 1. Patients with at least one episode of AAU were younger at disease onset (26.1 vs. 30.4), older at recruitment (49.2 vs. 47.3), had a longer diagnosis delay (8.1 vs. 5.9), longer time since diagnosis (14.8 vs. 10.8), longer disease duration (23.1 vs. 16.8), and had a higher prevalence of pure axial involvement (62.7% vs. 51.1%) (with higher levels of spinal and total BASRI) compared with patients without AAU. We observed an increase prevalence of HLA B27 positivity (86.1% vs. 69.4%) and hip involvement (5.5% vs. 2.9%) in AAU patients compared with patients without AAU. Furthermore, patients with AAU presented with an increased prevalence of heel enthesitis (39.4% vs. 28.1%) and IBD (7.1% vs. 4.6%) but a reduced prevalence of psoriasis (6.3% vs. 26.5%) compared with patients without AAU. No differences in disease activity (evaluated with CRP, ESR, ASDAS-CRP and BASDAI) or functional ability (evaluated with BASFI) were noted.

3.2. Characteristics and disease activity regarding the time of onset of AAU

The dates of both AAU and rheumatic symptom onset were reported in 288 patients (Fig. 1). Among these, 28 patients (9.7%) suffered the first episode of AAU prior to the onset of rheumatic symptoms—with a mean of 5.5 (6.3) years of difference between AAU and rheumatic symptoms—, 31 (10.8%) suffered the first episode of AAU concomitantly with rheumatic symptom onset, and 229 (79.5%) suffered the first episode of AAU after rheumatic symptom onset—with a mean of 13.7 (9.6) years of difference between rheumatic symptoms and AAU—. When we grouped patients in a dichotomous manner, we found that 59 (20.5%) and 229 (79.5%) had the first episode of AAU before/concomitant with rheumatic symptom onset and after rheumatic symptom onset, respectively. Univariable logistic regression (Table 2) revealed that patients with the first episode of AAU before/concomitant with rheumatic symptom onset were more frequently female (52.5% vs. 69.9%) and younger (44.7 vs. 49.4 years) with an older age at symptom onset

(31.0 vs. 24.5), shorter diagnosis delay (3.0 vs. 9.7), shorter time since diagnosis (10.7 vs. 15.0), shorter disease duration (13.7 vs. 24.9), and less frequent heel enthesopathy compared with patients with AAU after onset of rheumatic symptoms (28.8% vs. 43.9%). Moreover, patients with AAU before/concomitant with rheumatic symptom onset exhibited reduced disease activity as measured by ASDAS and CRP, less structural damage (spinal and total BASRI), and better functional ability as assessed by the BASFI.

Furthermore, a multivariable analysis was conducted (Table 2) using variables from the univariate analysis with $P < 0.15$. Age, sex and disease duration were tested as confounding factors, and sex was evaluated as an interaction. We found that the diagnosis delay was shorter, and the age of SpA symptom onset was older when AAU appeared before/concomitant with rheumatic symptoms [OR 0.90 (95% CI 0.84-0.96) and OR 1.05 (95% CI 1.02-1.09), respectively]. Furthermore, less spinal structural damage (BASRI spine) [OR 0.88 (95% CI 0.79-0.99)] and better functional ability (BASFI) [OR 0.85 (95% CI 0.73-0.99)] were found in patients with AAU that appeared before or concomitant with rheumatic symptom onset.

3.3. Differences in treatment

In terms of treatment, patients with AAU received sulfasalazine (17.6% vs. 11.5%) and infliximab (13.2% vs. 9.8%) more frequently and oral glucocorticoids (7.2% vs. 11.7%), methotrexate (9.1% vs. 17.4%) and leflunomide (0.5% vs. 2.2%) less frequently than patients without AAU.

Considering patients with AAU before/concomitant vs. AAU after rheumatic symptoms (Table 3), no differences in terms of the use of oral glucocorticoids, csDMARDs or anti-TNF therapy were observed. However, there was a tendency towards a higher use of anti-TNF therapy when AAU appeared after the development of rheumatic symptoms.

4. Discussion

In this study, for the first time to our knowledge, the characteristics of SpA patients according to the moment of AAU onset and its association with the prognosis of SpA. We found that

Table 1
Clinical characteristics with regard to the presence of acute anterior uveitis (AAU).

	With AAU (N = 379)	Without AAU (N = 1967)
Gender (male)	264/379 (69.7%)	1343/1967 (68.3%)
Age (years, mean (SD))	49.2 (12.29) ^a	47.3 (13.5) ^a
Age at symptoms onset (years), mean (SD)	26.1 (9.9) ^a	30.4 (12.8) ^a
Diagnosis delay (years), mean (SD)	8.1 (10.0) ^a	5.9 (8.2) ^a
Time since diagnosis (years), mean (SD)	14.8 (10.6) ^a	10.8 (9.6) ^a
Disease duration (years), mean (SD)	23.1 (13.09) ^a	16.8 (12.5) ^a
Clinical classification		
Axial	237/378 (62.7%) ^a	970/1898 (51.1%)
Peripheral	18/378 (4.8%)	396/1898 (20.8%)
Mixed	123/378 (32.5%) ^a	532/1898 (28.0%) ^a
Family history of SpA	88/350 (25.1%) ^a	302/1793 (16.8%) ^a
HLA B27+	303/352 (86.1%) ^a	1099/1584 (69.4%) ^a
Pсориаis	24/379 (6.3%) ^a	519/1959 (26.5%) ^a
Inflammatory bowel disease	27/379 (7.1%) ^a	91/1959 (4.6%) ^a
Heel enthesopathy	149/378 (39.4%)	549/1955 (28.1%)
Radiographic sacroiliitis	338/379 (89.2%)	1389/1956 (71%)
Dactylitis	29/377 (7.7%)	28/1965 (1.2%)
Hip involvement	21/379 (5.5%) ^b	57/1967 (2.9%) ^b
ESR mm/h, mean (SD)	17.3 (15.0)	18.1 (16.0)
CRP mg/l, mean (SD)	7.8 (11.0)	8.7 (13.8)
ASDAS, mean (SD)	2.6 (1.0)	2.6 (1.1)
BASDAI, mean (SD)	4.1 (2.3)	4.0 (2.4)
BASFI, mean (SD)	3.6 (2.6)	3.5 (2.7)
Total BASRI, mean (SD)	6.6 (4.5) ^a	5.0 (4.2) ^a
Spinal BASRI, mean (SD)	5.8 (3.7) ^a	4.5 (3.6) ^a

Results are expressed as mean (standard deviation) or absolute population/total of population with data (percentage of total). ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASRI, Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index.

- ^a P inferior to 0.05.
^b P inferior to 0.01.
^c P inferior to 0.001.

Table 2
Clinical characteristics and disease burden with regard to the time of onset of acute anterior uveitis (AAU): univariate and multivariate logistic regression.

	Before or concomitant N = 59 (%)	After N = 229 (%)	Univariate analysis	Multivariable analysis
			OR (CI 95%)	OR (CI 95%)
Gender (male)	31/59 (52.5%) ^a	160/229 (69.9%) ^a	0.48 (0.27-0.86) ^a	
Age (years), mean (SD)	44.7 (10.9) ^b	49.4 (12.1) ^b	0.97 (0.94-0.99) ^b	
Age at symptoms onset (years), mean (SD)	31.0 (9.1) ^a	24.5 (9.5) ^a	1.07 (1.04-1.10) ^a	1.05 (1.02-1.09) ^b
Diagnosis delay (years), mean (SD)	3.0 (5.0) ^a	9.7 (10.7) ^a	0.87 (0.82-0.92) ^a	0.90 (0.84-0.96) ^b
Time since diagnosis (years), mean (SD)	10.7 (9.44) ^b	15.0 (10.3) ^b	0.95 (0.92-1.00) ^b	
Disease duration (years), mean (SD)	13.7 (10.1) ^a	25.0 (12.3) ^a	0.91 (0.87-0.94) ^a	
Clinical classification				
Axial	39/59 (66.1%)	144/228 (62.9%)		
Peripheral	4/59 (6.8%)	9/228 (4.0%)		
Mixed	16/59 (27.1%)	75/228 (32.9%)		
Family history of SpA	17/55 (30.9%)	49/221 (21.4%)		
HLA B27+	48/55 (81.4%)	195/213 (91.5%)		
Pсориаis	3/59 (5.1%)	17/229 (7.4%)		
Inflammatory bowel disease	5/59 (8.5%)	15/229 (6.6%)		
Heel enthesopathy	17/59 (28.8%) ^a	100/229 (43.9%) ^a	0.52 (0.28-0.96) ^a	
Radiographic sacroiliitis	52/59 (88.1%)	207/229 (90.4%)		
Dactylitis	4/59 (6.8%)	19/229 (8.3%)		
Hip involvement	1/59 (1.7%)	12/229 (5.2%)		
ESR mm/h, mean (SD)	16.07 (13.67)	18.04 (16.34)	0.99 (0.97-1.01)	
CRP mg/l, mean (SD)	6.2 (9.8) ^b	9.0 (11.6) ^b	0.96 (0.92-1.00)	
ASDAS, mean (SD)	2.4 (0.9) ^a	2.7 (1.0) ^a	0.69 (0.52-0.93) ^a	
BASDAI, mean (SD)	3.7 (2.2)	4.3 (2.3)	0.88 (1.78-1.00)	
BASFI, mean (SD)	2.3 (2.1) ^c	3.8 (2.6) ^c	0.78 (0.69-0.89) ^a	0.85 (0.73-0.99) ^a
Total BASRI, mean (SD)	4.6 (3.1) ^c	7.0 (4.3) ^c	0.85 (0.78-0.93) ^a	
Spinal BASRI, mean (SD)	4.6 (3.1) ^c	6.1 (3.6) ^c	0.82 (0.74-0.91) ^a	0.88 (0.79-0.99) ^a

Results are expressed as a mean (standard deviation) or absolute population/total of population with data (percentage of total). ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASRI, Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; OR: Odds Ratio.

- ^a P inferior to 0.05.
^b P inferior to 0.01.
^c P inferior to 0.001.

Table 3
Treatment intake with regard to the presence of acute anterior uveitis (AAU) and the time of onset of AAU.

	With AAU N=379 (%)	Without AAU N=1967 (%)	AAU regarding the rheumatic symptoms (N=288)	
			Before or concomitant N=59 (%)	After N=229 (%)
Oral glucocorticoids	27/374 (7.2%) ^a	228/1944 (11.7%) ^a	3/19 (5.1%)	13/226 (5.8%)
csDMARDs	90/374 (24.1%)	549/1930 (28.4%)	17/59 (27.9%)	53/228 (23.2%)
Sulfasalazine	66/376 (17.6%) ^b	223/1939 (11.5%) ^b	12/59 (20.3%)	36/228 (15.7%)
Methotrexate	34/375 (9.1%)	338/1940 (17.4%) ^c	4/59 (6.6%)	19/228 (8.3%)
Leflunomide	2/374 (0.5%) ^a	43/1932 (2.2%) ^a	1/59 (1.6%)	1/228 (0.4%)
Anti-TNF	66/370 (17.8%)	383/1920 (14.7%)	9/59 (15.3%)	46/227 (20.3%)
Infliximab	49/372 (13.2%)	189/1930 (9.8%)	8/59 (13.6%)	30/227 (13.2%)
Etanercept	14/373 (3.8%)	80/1930 (4.1%)	0/59 (0%)	11/227 (4.9%)
Adalimumab	8/370 (2.2%)	28/1928 (1.5%)	1/59 (1.7%)	5/227 (2.2%)

csDMARD; Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; TNF, Tumor Necrosis Factor.

^a P inferior to 0.05.^b P inferior 0.01.^c P inferior to 0.001.

patients presenting the first episode of AAU before/concomitant with rheumatic symptoms were older at symptom onset, had a shorter diagnosis delay and had less severe disease (better functional ability and less structural damage); however, the time of onset of AAU did not impact the treatments received.

To date, several studies have described the characteristics of patients with AAU. In a series of 372 patients from the RESPONDIA cohort [15], AAU was positively associated with the presence of AS and HLA B27 antigen and negatively associated with extraarticular manifestations, predominantly psoriasis. In the COSPA study [3] involving 301 patients, of whom 82 (27.2%) had AAU, the development of AAU was associated with the presence of HLA-B27 antigen and heel pain. In the EXTRA survey in France [16], researchers reported an AAU prevalence of 32.3%, which was related to HLA-B27 antigen positivity and a disease duration > 10 years. These last results were repeated in an observational study in the US, with a lower prevalence of uveitis (17%) [17]. In our study, we confirmed that HLA-B27 antigen and disease duration were associated with AAU. Moreover, an early age of symptom onset was associated with the appearance of AAU. These results are consistent with previous studies, which described that patients with a younger age at disease onset exhibited a more severe natural history of SpA with greater structural damage [16], as well as an increased prevalence of extraarticular manifestations [18–20].

We obtained a prevalence of AAU in our population of 16.2%. These results are consistent with those of Collantes et al. in the first phase of the REGISPONSER registry (15.8%) [8] or with those of Casals et al. in the emAR II study with an AAU prevalence of 19.4% in a Spanish population [21]. However, a meta-analysis with 29877 patients from 126 studies suggested that AAU appeared in one-third of patients with SpA [4]. Environmental and genetic factors, such as the prevalence of the HLA B27 antigen, could explain the difference between Spaniards and the remainder of the population. Furthermore, the French cohort DESIR showed a difference of prevalence of uveitis from 9% to 18% in patients with recent onset of inflammatory back pain after 5 years of follow-up [22]. These results supported the concept that incidence of uveitis increased with the disease evolution, as our results showed.

Our results revealed a reduced prevalence of psoriasis among patients with AAU compared with those without AAU (6.3% vs 26.5% in patients with AAU vs without AAU, respectively). This finding is consistent with other studies that have reported a higher prevalence of AAU in SpA patients compared with PsA (between approximately 7 and 9%) or a-IBD patients [23]. The same results were observed with IBD (with a prevalence of AAU of 5.17–11.5% [24,25]); however, in our population, a slightly higher prevalence of IBD was noted in the group with AAU (7.1% vs 4.6%).

In this study, we found that the occurrence of AAU before/concomitant with rheumatic symptoms was associated with an older age of onset of SpA disease. These results suggest that patients with a late-onset SpA are more prone to suffer AAU concomitantly with rheumatic symptoms, such as axial involvement, arthritis or enthesitis, leading to a shorter diagnosis delay. Indeed, we found that patients with AAU before/concomitant with rheumatic symptoms exhibited a shorter diagnosis delay compared with patients with AAU after rheumatic symptoms, confirming the helpful role of AAU in the early diagnosis of SpA. In addition, this early diagnosis may have an impact on the prognosis of the disease: in this group, we found less structural damage and less use of drugs, confirming the importance of an early diagnosis in early stages of the disease. These findings suggested that, [19–21] [18] if we diagnosed a patient with SpA with a previous/concomitant episode of AAU, we might expect a better impact on the disease evolution than that for a patient who developed AAU during the follow-up. These data suggest that we should consider tight monitoring in the second group, as they had a worse prognosis.

Regarding the impact on treatment, some studies highlight the predominant role of anti-TNF therapies in the control of AAU outbreaks, and even more studies focused on antibodies such as adalimumab and infliximab than on circulating receptor fusion proteins such as etanercept [3]. Indeed, our patients with AAU received infliximab and sulfasalazine more frequently than patients without AAU, which reflects the current management recommendations for axSpA [26]. Interestingly, we found a less frequent use of glucocorticoids, methotrexate and leflunomide in patients with AAU, which could be explained by the lower prevalence of peripheral involvement in this group. However, when we compared biological treatments in groups stratified by the moment of AAU incidence, we did not find any difference outside of the higher proportion of patients who received these therapies when the AAU onset was after the onset of rheumatic symptoms. This finding is interesting because these patients did not need more therapy; however, a later AAU onset with respect to rheumatic symptom onset is related to a more severe disease. This notion should be considered in subsequent studies.

This analysis has some limitations. First, the ESSG criteria were used as the entry criteria in this study because the registry was launched in 2004 before the publication of the ASAS criteria in 2009 [27,28]. This allowed us to include several subtypes of SpA, such as PsA and u-SpA, as well as peripheral phenotypes. We are aware that the inclusion of all the subtypes of SpA may lead to a heterogeneous population; nevertheless, we wanted to evaluate our research question in the entire spectrum of SpA. Radiographic interpretation was only made by a local observer according to the BASRI index. However, this is a registry based on clinical practice. Thus,

the training was previously performed by a trained rheumatologist, and the index was developed before the introduction of other indices that are more sensitive to change, such as the mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score), for use in research [29,30]. Furthermore, information about the number of episodes of AAU and their characteristics (uni or bilateral and complications) as well as specific treatment for AAU was lacking in this registry. Finally, the cross-sectional nature of the study is another limitation, but we used dates of the appearance of AAU and rheumatic symptoms to determine the temporal sequence of the events.

In conclusion, our results suggest that an early onset of AAU is related to less structural damage and better functional ability, which could be explained by a shorter diagnosis delay. Moreover, in patients who developed AAU during the follow-up, tight monitoring should be considered due to the possibility of a worse prognosis.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgement

The authors are indebted to Castro-Villegas MC whose work and dedication have made possible this study and many others by her disciples in the future; she will be present in her legacy. On behalf of REGISPONSER group - these were the principal investigators. Hospital Universitario Reina Sofía: Eduardo Collantes Estévez (Main center and ethical committee), Hospital de Bellvitge: Xavier Juanola Roura, Hospital Universitario Juan Canalejo: José Luis Fernández Sueiro, Hospital Universitario Gregorio Marañón: Carlos González Fernández, Hospital Parc Taulí: Jordi Gratacós Masmitjà, Hospital Universitario Puerta de Hierro: Juan Mulero Mendoza, Hospital Monte Naranco: Juan Carlos Torre Alonso, Hospital Doce de Octubre: Pilar Fernández Dapica, Hospital Universitario Ramón y Cajal: M^á Elia Brito Brito, Hospital Universitario de Alicante: Enrique Batlle Gualda, Hospital Virgen de la Arrixaca: Luis F. Linares Ferrando, Hospital Virgen del Perpetuo Socorro: Enrique Judez Navarro, Hospital General San Jorge: Carlos Vázquez Galeano, Hospital de Palamós: Teresa Clavaguera Poch, Hospital de Móstoles: M^á Cruz Fernández Espartero, Hospital Regional Universitario de Málaga: Enrique Calero Secall, Hospital Mutua De Terrassa: Manuel Pujol Busquets, Hospital Doctor Negrín: Carlos Rodríguez Lozano, Hospital Santa María Del Rosell: Manuel J. Moreno Ramos, Hospital Universitario Príncipe De Asturias: Eduardo Cuende Quintana, Hospital Universitario de Guadalajara: Manuel Fernández Prada, Hospital Universitario Central De Asturias: Rubén Queiro Silva, Hospital San Rafael: Estefanía Moreno Ruzafa, Hospital Universitario Virgen De La Vega: Carlos Montilla Morales, Hospital Universitario Virgen Del Rocío: Alicia García López, Hospital Universitario Miguel Servet: Eugenio Giménez Úbeda, Hospital Fundación Son Llatzer: Antonio Juan Más, Hospital Internacional Merimar: Cristina Medrano Le Quement.

References

- [1] Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet* 2017;390:73–84. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31591-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31591-4).
- [2] Bacchioga ABS, Balis GCM, Ochrop MLC, et al. Ocular involvement in patients with spondyloarthritis. *Rheumatology (United Kingdom)* 2017;56:2060–7. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes557>.
- [3] Franz C, Portier A, Etcheho A, et al. Acute anterior uveitis in spondyloarthritis: A monocentric study of 301 patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2019;37:26–31.
- [4] Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: A systematic literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008;67:955–9.
- [5] Juanola X, Loza Santamaría E, Cordero-Coma M. Description and Prevalence of Spondyloarthritis in Patients with Anterior Uveitis: The SENTINEL Interdisciplinary Collaborative Project. *Ophthalmology* 2016;123:1632–6.
- [6] Banares A, Hernandez-García C, Fernandez-Gutierrez B, et al. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1998;24:771–84.
- [7] Dougados M, Linden S, van der, et al. The European Spondyloarthritis Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1991;34:1218–27.
- [8] Collantes E, Zanco 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.
- [9] Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The bath ankylosing spondylitis disease activity index.
- [10] Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68:18–24.
- [11] Turina MC, Ramiro S, Baeten DL, et al. A psychometric analysis of outcome measures in peripheral spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:1302–7. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207235>.
- [12] Galla 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. *The Journal of Rheumatology* 1994;21:2283–5.
- [13] 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.
- [14] 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 and Rheumatism* 1984;27:361–8.
- [15] Sampaio-Barros PD, Pereira IA, Hernández-Cuevas C, et al. An analysis of 372 patients with anterior uveitis in a large Ibero-american cohort of spondyloarthritis: The RESPONDA group. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2013;31:484–9.
- [16] Canoui-Poitrine F, Lekpa Kema F, Farrenq V, et al. Prevalence and factors associated with uveitis in spondyloarthritis patients in France: Results from an observational survey. *Arthritis Care and Research* 2012;64:919–24.
- [17] Gevorgyan O, Riad M, Sarraf RD, et al. Anterior uveitis in patients with spondyloarthropathies in a single US academic center: a retrospective study. *Rheumatology International* 2019;39:1607–14.
- [18] Varikas G, Vastesaegeer N, Cypers H, et al. Association of Inflammatory Bowel Disease and Acute Anterior Uveitis, but Not Psoriasis, With Disease Duration in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results From Two Belgian Nationwide Axial Spondyloarthritis Cohorts. *Arthritis and Rheumatology* 2018;70:1588–96.
- [19] Skare TL, Leite N, Bortoluzzo AB, et al. Effect of age at disease onset in the clinical profile of spondyloarthritis: A study of 1424 Brazilian patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2012;30:351–7.
- [20] Chen HA, Chen CH, Liao HT, et al. Clinical, functional, and radiographic differences among juvenile-onset, adult-onset, and late-onset ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology* 2012;39:1013–8.
- [21] Casals-Sánchez JL, García De Yébenes Pons MJ, Descalzo Gallego M^á, et al. Características de los pacientes con espondiloartritis seguidos en unidades de reumatología en España. Estudio emAR II. *Reumatología Clínica* 2012;8:107–13.
- [22] Wendling D, Prati C, Lequerret T, et al. Uveitis occurrence in early inflammatory back pain. Five years data from the prospective French nationwide DESIR cohort. *Joint Bone Spine* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.105100> [105100].
- [23] Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clinical Rheumatology* 2015;34:999–1002.
- [24] Fekris T, Katsanos K, Ktsanou M, et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A prospective single-center study. *Inflammatory Bowel Diseases* 2009;15:29–34.
- [25] Yilmaz S, Aydemir E, Maden A, et al. The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. *International Journal of Colorectal Disease* 2007;22:1027–30.
- [26] van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:978–91.
- [27] Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68:770–6.
- [28] 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. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68:777–83.
- [29] Wanders AJB, Landewé RBM, Spoorenberg A, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the outcome measures in rheumatology clinical trials filter. *Arthritis and Rheumatism* 2004;50:2622–32.
- [30] Creemers MCW, Franssen MJAM, Van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: An extended radiographic scoring system. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005;64:127–9.



Relationship between onset of psoriasis and spondyloarthritis symptoms with clinical phenotype and diagnosis: data from REGISPONSER registry

Ignacio Gómez-García^{1†}, Teresa García-Puga, Pilar Font-Ugalde, María Angeles Puche-Larrubia², Nuria Barbarroja³, Patricia Ruiz-Limón, Alejandro Escudero-Contreras, Eduardo Collantes-Estévez⁴ and Clementina López-Medina^{5†}

Abstract

Background: The relationship of psoriasis and spondyloarthritis (SpA) is well-known, and the age of appearance of different manifestations has been described as a determinant of SpA phenotype. However, differences between SpA with psoriasis and psoriatic arthritis (PsA) are still controversial.

Objectives: To evaluate whether the time of onset of psoriasis relative to the appearance of rheumatic symptoms in patients with SpA is associated with a clinical phenotype, a rheumatologist's diagnosis and the evolution of the disease.

Design: This was a cross-sectional study with data extracted from the REGISPONSER [Spondyloarthritis Registry of the Spanish Rheumatology Society] registry.

Methods: All patients had data available for both psoriasis and SpA dates of onset. Patients were classified into two groups depending on the time of appearance of psoriasis: psoriasis before or after rheumatic symptoms. The clinical characteristics, disease activity, radiographic damage, functional ability and received treatments were compared between the two groups. Moreover, the rheumatologists' diagnoses were compared between the two groups. Univariate and multivariate logistic regressions were conducted to evaluate the factors associated with each group.

Results: A total of 433/2367 (18.3%) patients included in the REGISPONSER database had psoriasis: 330 (76.2%) patients had psoriasis before rheumatic symptoms, and 103 (23.8%) had psoriasis after rheumatic symptoms. Patients with psoriasis before rheumatic symptoms had a shorter disease duration and a lower body mass index, a lower prevalence of both HLA-B27 antigens and anterior uveitis, a higher prevalence of dactylitis and an increase in levels of the erythrocyte sedimentation rate (ESR). Furthermore, a higher prevalence of PsA diagnoses (78.1% versus 56.4%) and a more frequent fulfilment of the CASPAR criteria (57.5% versus 42.2%) were found in these patients. The use of DMARDs was not significantly different between the two groups.

Conclusion: The time of appearance of psoriasis is associated with the clinical phenotype of SpA and could determine a diagnosis of PsA by rheumatologists.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, spondyloarthritis

Received: 11 January 2022; revised manuscript accepted: 19 July 2022

Ther Adv Musculoskelet Dis
2022, Vol. 14: 1–8

DOI: 10.1177/
1759720221118055

© The Author(s), 2022.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions

Correspondence to:
Ignacio Gómez-García
Department of
Rheumatology, Reina
Sofía University Hospital,
Avda. Menéndez Pidal s/n,
Hospital Provincial, 14004
Córdoba, Spain.

Maimonides Institute for
Biomedical Research of
Córdoba (IMBIC),
Córdoba, Spain, University
of Córdoba, Córdoba,
Spain.

drignaciogomezgarcia@gmail.com

Teresa García-Puga
University of Córdoba,
Córdoba, Spain

Pilar Font-Ugalde
**María Angeles Puche-
Larrubia**
**Alejandro Escudero-
Contreras**
**Eduardo Collantes-
Estévez**

Department of
Rheumatology, Reina
Sofía University Hospital,
Córdoba, Spain

Maimonides Institute for
Biomedical Research of
Córdoba (IMBIC),
Córdoba, Spain
University of Córdoba,
Córdoba, Spain

Nuria Barbarroja
Maimonides Institute for
Biomedical Research of
Córdoba (IMBIC),
Córdoba, Spain, University
of Córdoba, Córdoba,
Spain

Patricia Ruiz-Limón
Department of
Endocrinology and
Nutrition, Virgen de la
Victoria Hospital, Institute
of Biomedical Research in
Málaga (IBIMA), Málaga,
Spain

CIBER in Physiopathology
of Obesity and Nutrition
(CIBEROBN), Carlos III
Health Institute, Madrid,
Spain

journals.sagepub.com/home/lab



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

Clementina López-Medina

Department of
Rheumatology, Reina
Sofía University Hospital,
Córdoba, Spain;
Maimonides Institute for
Biomedical Research of
Córdoba (IMBIC),
Córdoba, Spain

*Equal contribution.

Introduction

The term spondyloarthritis (SpA) encompasses a heterogeneous group of inflammatory diseases with common characteristics that include axial spondyloarthritis (axSpA) or ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), reactive arthritis (ReA) or spondyloarthritis associated with inflammatory bowel disease (IBD-SpA).¹

PsA is a subtype of SpA that combines skeletal involvement (articular, enthesitis and axial) and psoriasis. Between 7% and 26% of patients with psoriasis suffer from psoriatic arthritis.² It is characterized by a great effect at the level of enthesitis (except heel enthesitis) and at the joint level, with a great component of pain and a need for classical synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs and bsDMARDs).³

Psoriasis could appear before or after musculoskeletal symptoms and SpA diagnosis. However, most patients are diagnosed with PsA after (61.3%) or concomitant (23.8%) with psoriasis, while only 14.8% are first diagnosed with PsA. The median interval between psoriasis and PsA was 7 years.⁴ There are no data about the impact of the order of symptom onset, but an earlier age of onset of musculoskeletal symptoms and a shorter latency between psoriasis and SpA have been associated with a positive HLA-B27 antigen.^{5,6} A longer psoriasis-arthritis latency, a positive family history of the disease, clinical enthesitis and spondyloarthritis were described in patients with an early onset of psoriasis,^{7,8} while patients with an early onset of PsA (<40 years) had higher bilateral sacroiliitis, HLA-B27 positivity, uveitis, isolated axial pattern and enthesitis.^{5,9}

We hypothesized that the time of onset of psoriasis with regard to rheumatic symptoms may be associated with the clinical profile and phenotype of SpA and, as a consequence, may influence a rheumatologist's diagnosis. The objectives of this study were to determine the time of psoriasis onset relative to the onset of rheumatic symptoms in patients with SpA and to evaluate its association with the clinical profile and the rheumatologist's diagnosis.

Patients and methods*Patients*

This is an ancillary analysis from the cross-sectional study of data from REGISPONSER (Spondyloarthritis Registry of the Spanish Rheumatology Society)

registry. Thirty-one Spanish centres participated in the study, and patients with an SpA diagnosis according to the ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group)¹⁰ criteria were recruited from 2004 to 2007. Collantes *et al.*¹¹ described more details about the methodology and data inclusion. All patients who were included fulfilled the classification criteria from the ESSG, had blood tests available within 15 days of the inclusion visit, had completed a radiographic study within the previous year and agreed to complete all the self-administered questionnaires. Each patient was recruited consecutively and assigned a random code in the database to avoid entering personal data in the database.

In this ancillary analysis, patients with psoriasis from those included in the REGISPONSER registry (547 of 2367) were selected. After that, patients with available data for both the onset of psoriasis and the onset of musculoskeletal symptoms ($n = 433$ patients) were included. We followed STROBE (STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology) guidelines for observational studies (Supplementary Material).

Collected data

Data on age, age at the time of diagnosis and sex were collected. Data on the following SpA diagnoses by a rheumatologist were obtained: AS, PsA, ReA, undifferentiated spondylitis (u-SpA), arthropathy associated with inflammatory bowel disease (a-IBD) or juvenile spondyloarthritis (juvenile SpA). Furthermore, data on the presence of HLA B27 antigens, synovitis, uveitis, inflammatory bowel disease (IBD), dactylitis, heel enthesitis (diagnosed by the responsible rheumatologists, defined as present or past Achilles tendonitis or fasciitis plantaris), hip involvement (pain or limitation with movement) and sacroiliitis on X-ray according to a local reader were collected. The date of psoriasis onset, the date of rheumatic symptom onset and disease duration (defined as the time since the first symptom) were also recorded.

To evaluate disease activity, data on C-reactive protein (CRP) levels, erythrocyte sedimentation rate (ESR), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)¹² and Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) were collected,¹³ while functional ability was evaluated by the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI).¹⁴ Both spinal and total (BASRI spine + BASRI hips) structural damage were

evaluated using the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI).¹⁵ The modified New York (mNY) criteria¹⁶ were used to score the sacroiliac joints. Finally, the presence of psoriasis, dactylitis and psoriasis nail involvement was registered as part of the CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis)¹⁷ criteria for PsA.

Finally, data from the use of the following treatments at any time during the disease were recorded: oral corticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), csDMARDs (sulfasalazine, methotrexate) and bDMARDs [anti-TNF (tumour necrosis factor) treatment].

Statistical analysis

Patients were classified into the following groups according to the temporal relationship between psoriasis and rheumatic symptom onset (i.e. any axial, peripheral or enthesal involvement, excluding extra-articular manifestations): psoriasis before rheumatic symptoms or psoriasis after rheumatic symptoms.

Descriptive data were expressed as mean and standard deviation (SD) for quantitative variables and as absolute and relative frequencies for qualitative variables. Sociodemographic data, clinical characteristics and disease activity were compared between psoriasis before rheumatic symptoms and psoriasis after rheumatic symptoms. To evaluate the association of the different variables with the time of onset of psoriasis, a univariate analysis by binary logistic regression was performed. Multivariable logistic regression was conducted using a backward stepwise procedure to evaluate factors independently associated with the time of onset of psoriasis (psoriasis before rheumatic symptom onset *versus* psoriasis after rheumatic symptom onset), using variables with a significant result in the univariate analysis. Variables with a $p < 0.15$ in the multivariable analysis were tested as confounding factors. The Hosmer–Lemeshow test was used to determine the goodness of fit of the logistic regression model. The hypothesis tests were two-tailed, and a p value < 0.05 was considered significant. Data were collected, processed and analysed using IBM SPSS v.25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

Among a total of 2367 patients included in the REGISPONSER registry, 433 had the dates of

both psoriasis and rheumatic symptom onset available. The characteristics of these patients are described in Table 1.

Considering the time of onset of psoriasis with regard to rheumatic symptoms, in 330 (76.2%) patients there was onset of psoriasis, and in 103 (23.8%) patients, the psoriasis appeared after rheumatic symptoms.

Differences in sociodemographic and clinical characteristics

To assess the impact of onset of psoriasis, patients with psoriasis before rheumatic symptoms and patients with psoriasis after rheumatic symptoms were compared.

The comparison of the two groups is summarized in Table 1. Patients with psoriasis before rheumatic symptoms had a shorter disease duration and shorter diagnostic delay. On the other hand, they had a lower prevalence of HLA-B27 antigen, inflammatory axial pain, sacroiliitis and heel enthesitis. However, they presented a higher frequency of dactylitis. Finally, no differences were found in terms of disease activity (evaluated with CRP, ESR, ASDAS-CRP and BASDAI), functional ability (measured by BASFI) or treatments received (neither csDMARDs nor bDMARDs).

Furthermore, a multivariable analysis was conducted using significant variables from the univariate analysis (Table 1 and Figure 1). Our results show that patients with psoriasis onset before rheumatic symptoms had a shorter disease duration [0.94 (95% confidence interval [CI], 0.91–0.97)], lower body mass index [0.90 (95% CI, 0.83–0.97)] and lower prevalence of HLA-B27 antigens [0.17 (95% CI, 0.08–0.37)] and anterior uveitis [0.20 (95% CI, 0.04–0.93)], a higher prevalence of dactylitis [2.09 (95% CI, 1.03–4.22)] and an increase in the ESR [1.03 (95% CI, 1.00–1.06)] compared with the group of patients with psoriasis after rheumatic symptoms.

Differences in the diagnoses made by rheumatologists

A higher prevalence of PsA diagnoses was found in patients with psoriasis before rheumatic symptoms in comparison with patients with psoriasis after rheumatic symptoms [257 (78.1%) *versus* 57 (56.4%); $p < 0.001$], as well as a lower prevalence of AS [68 (20.7%) *versus* 38 (37.6%);

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients of REGSPONSER with available date of psoriasis and rheumatic symptom onset.

	Overall N = 433	Psoriasis before rheumatic symptoms N = 330	Psoriasis after rheumatic symptoms N = 103	Univariate analysis		Multivariate analysis	
				OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Age (years)	51.27 (13.17)	51.2 (13.3)	51.6 (12.9)	1.019 (1.002-1.036)	0.028		
Sex (male)	261 (60.3%)	191 (58) (57.9%)	70/103 (68%)	0.648 (0.406-1.034)	0.069		
Body mass index (kg/m ²)	27.38 (4.86)	27 (4.73)	28.5 (5.1)	0.942 (0.899-0.986)	0.010	0.898 (0.832-0.968)	0.005
Disease duration (years)	14.34 (11.24)	12.0 (9.4)	21.7 (13.3)	0.928 (0.908-0.948)	<0.001	0.935 (0.905-0.965)	<0.001
Diagnosis delay (years)	4.75 (7.79)	3.4 (5.8)	9.3 (11.1)	0.917 (0.891-0.945)	<0.001		
HLA-B*27 antigen	88/282 (31.2%)	62/204 (30.4%)	46/78 (59%)	0.180 (0.103-0.317)	<0.001	0.174 (0.083-0.365)	<0.001
Inflammatory axial pain	189 (43.6%)	130 (39) (39.4%)	59/103 (57.3%)	2.063 (1.317-3.231)	0.002		
Synovitis	359 (83%)	278 (82) (84.5%)	81/103 (78.6%)	1.481 (0.848-2.586)	0.168		
Familial background	291/418 (69.6%)	25/301 (8.3%)	18/90 (20.0%)	0.362 (0.187-0.700)	0.003		
Inflammatory bowel disease	9 (2.1%)	5 (28) (1.5%)	4/103 (3.9%)	0.383-0.101-1.454)	0.159		
Enthesis involvement	107 (24.9%)	73 (22) (22.3%)	34/103 (33.3%)	0.573 (0.352-0.932)	0.025		
Sacroiliitis	178/429 (41.5%)	117 (32) (35.9%)	61/103 (59.2%)	0.385 (0.245-0.607)	<0.001		
Anterior uveitis	15/431 (3.5%)	8 (32) (2.4%)	7/103 (6.8%)	0.343 (0.121-0.970)	0.044	0.200 (0.043-0.934)	0.041
Dactylitis	146 (33.8%)	121 (32) (36.8%)	25/103 (24.3%)	1.815 (1.097-3.002)	0.020	2.179 (0.987-4.809)	0.054
ESR (mm/h)	19.84 (16.03)	20.5 (16.2)	17.7 (15.2)	1.012 (0.96-1.029)	0.148	1.030 (1.004-1.057)	0.021
CRP (mg/dl)	8.84 (12.71)	9.15 (13.72)	7.80 (8.39)	1.010 (0.988-1.033)	0.384		
ASDAS	2.65 (1.08)	2.6 (1.1)	2.7 (1.0)	0.942 (0.755-1.176)	0.599		
BASDAI	4.41 (2.49)	4.4 (2.5)	4.6 (2.5)	0.969 (0.884-1.061)	0.498		
BASFI	3.57 (2.73)	3.4 (2.7)	4.1 (2.9)	0.919 (0.846-0.997)	0.043		
Spinal BASRI	2.55 (3.19)	2.1 (2.8)	4.0 (3.9)	0.846 (0.790-0.906)	<0.001		
Total BASRI	2.90 (3.67)	2.4 (3.2)	4.5 (4.5)	0.871 (0.821-0.924)	<0.001		
cSDMARD in the visit	214/426 (50.2%)	163 (32) (50.0%)	51/100 (51.0%)	0.961 (0.614-1.504)	0.861		
hDMARDs in the visit	72/424 (17%)	52 (32) (16.0%)	20/99 (20.2%)	0.752 (0.424-1.335)	0.331		

ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASRI, Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; csDMARDs and hDMARDs, classical synthetic and biological disease-modifying drugs; ESR, erythrocyte sedimentation rate; OR, odd ratio. A p value < 0.05 was considered significant.

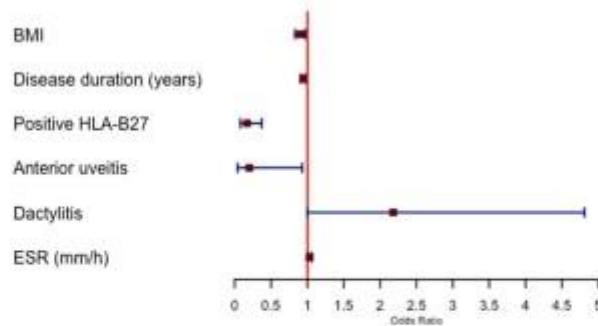


Figure 1. Clinical characteristics: psoriasis as the first symptom versus psoriasis onset after rheumatic symptoms. Multivariate analysis. Forest plot with a multivariate analysis. Variables with $p < 0.1$ were included. An OR > 1 referred to a positive association with the onset of psoriasis as the first symptom. Hosmer–Lemeshow test for the multivariate analysis: Chi-square of 5311 [$p = 0.724$]. BMI, body mass index; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

$p < 0.001$] with an odds ratio (OR) of 2.51 of a PsA versus SpA diagnosis (95% CI, 1.55–4.05) ($p < 0.001$).

Indeed, when we evaluated which patients fulfilled the CASPAR criteria for PsA (with no information about the rheumatoid factor or peripheral structural damage, as it was not collected), we obtained a prevalence of 188/327 (57.5%) patients in the group with psoriasis before rheumatic symptoms and 43/102 (42.2%) patients in the group with psoriasis after rheumatic symptoms, with an OR of 1.86 (95% CI, 1.18–2.91) ($p = 0.009$).

Discussion

This study suggests that the time of onset of psoriasis with regard to rheumatic symptoms is associated with the phenotype of the disease. We found that patients with a psoriasis onset before rheumatic symptoms showed a typical PsA phenotype, with a predominance of peripheral involvement and a low prevalence of HLA-B27 antigen, while patients with a psoriasis onset after rheumatic symptoms showed a typical axial phenotype, with a higher prevalence of axial involvement, HLA-B27 antigen and uveitis.

In a previous study carried out by our group, we hypothesized that the time of onset of anterior acute uveitis with respect to rheumatic symptoms could change the prognosis of SpA. We obtained

a better prognosis in terms of structural damage and functional ability in patients with a previous episode of anterior acute uveitis when musculoskeletal involvement appeared.¹⁸ To our knowledge, there is no study with similar objectives to ours with psoriasis as a reference. Bilgin *et al.*¹⁹ observed differences in the phenotype of psoriasis without any important impact in terms of PsA in patients with an early onset (< 40 years) and late onset (> 50 years) of psoriasis.

Currently, there is a debate about whether patients with PsA and axial involvement represent a different entity than those with AS. In this study, we found that a rheumatologist's diagnosis differed depending on the time of onset of psoriasis, possibly driven by differences in the phenotype (i.e. a higher prevalence of peripheral involvement in the group with psoriasis onset before the rheumatic symptoms, especially dactylitis, which is the hallmark of PsA).^{20,21} Indeed, patients with psoriasis as the first symptom fulfilled the CASPAR criteria more frequently than patients with psoriasis onset after musculoskeletal symptoms.

The frequency of HLA-B27 antigen in our study is relatively low (31%) in comparison with other European population.^{22,23} In the main manuscript of REGISPONSER,¹¹ authors obtained an overall HLA-B27 antigen prevalence of 72%. However, these findings changed depending on the subtypes of SpA: a prevalence of 84% and 22% HLA-B27 positivity was found in patients

with AS and PsA, respectively. As our population included a higher prevalence of patients with a diagnosis of PsA (325/433) than AS (95/433) due to the presence of psoriasis, this could explain a low prevalence of HLA B27 antigen in comparison with other European populations.

The close relationship between metabolic syndrome or obesity and PsA has been evidenced in recent years. Higher values of body mass index were observed in patients with PsA in comparison with other rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis and SpA.^{22,24} However, as mentioned in a previous article by our group, it has been suggested that increases in body mass index and other cardiovascular risk factors were caused by the presence of psoriasis rather than PsA.^{25,26} In this specific analysis, all the patients had psoriasis at the moment of the inclusion. Thus, we were not able to demonstrate a higher prevalence of obesity in patients with *versus* without rheumatic symptoms. Nevertheless, our results suggest that patients with psoriasis onset before rheumatic symptoms (whose phenotype seemed to PsA) did not have an increase in body mass index; indeed, it was decreased. Another explanation could be that obesity and metabolic syndrome may be associated with the beginning of musculoskeletal symptoms. However, due to the cross-sectional design of this study, we are not able to demonstrate the association between the onset of musculoskeletal symptoms and the increase in body mass index. Thus, prospective studies are needed to confirm this hypothesis.

The limitations of this study are mostly related to the date on which the data were collected. This study was launched in 2004 when the 2009 ASAS criteria were not yet available.^{27,28} For this reason, the ESSG criteria were used as an inclusion criteria in this registry. For the same reason, the BASRI for the evaluation of the evaluation of the structural damage was used instead of the mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score).^{29,30} Finally, the radiographic interpretation was performed only by the local reader who was trained for the evaluation of X-rays. On the other hand, one of the most important strengths of our work is that this is the first study, to our knowledge, that evaluates the impact of psoriasis as the first symptom in the prognosis of SpA patients with a large number of patients.

In conclusion, our results suggest that an early onset of psoriasis is associated with the clinical

phenotype and with a more frequent diagnosis of PsA rather than AS.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was conducted in compliance with the recommendations of the Declaration of Helsinki and was centrally approved by the Ethics Committee of the Reina Sofia University Hospital from Córdoba (Spain) on 21 April 2006. All patients gave their written consent to participate in the REGISPONSER registry.

Consent for publication

Not applicable.

Author contributions

Ignacio Gómez-García: Formal analysis; Investigation; Methodology; Writing – original draft.

Teresa García-Puga: Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Writing – review & editing.

Pilar Font-Ugalde: Investigation; Methodology; Project administration; Writing – review & editing.

Maria Angeles Puche-Larrubia: Data curation; Investigation; Writing – review & editing.

Nuria Barbarroja: Conceptualization; Formal analysis; Investigation; Methodology; Supervision; Writing – review & editing.

Patricia Ruiz-Limón: Investigation; Methodology; Supervision; Writing – review & editing.

Alejandro Escudero-Contreras: Investigation; Supervision; Writing – review & editing.

Eduardo Collantes-Estévez: Conceptualization; Investigation; Methodology; Supervision; Writing – review & editing.

Clementina López-Medina: Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Writing – original draft.

Acknowledgements

The authors are thankful to the member of our group: Ladehesa-Pineda ML, Ruiz-Vilchez D, Ortega-Castro R and Ábalos-Aguilera MC for collaborating in the compilation of data and the REGISPONSER study group – listed are the principal investigators: HU. Reina Sofia: Eduardo Collantes Estévez; H. Bellvite: Xavier Juanola

Roura; HU. Juan Canalejo; José Luis Fernández Sueiro; HU. Gregorio Marañón; Carlos González Fernández; H. Parc Tauli; Jordi Gratacós Masmitjà; Clínica Puerta Hierro; Juan Mulero Mendoza; H. Monte Naranco; Juan Carlos Torre Alonso; H. Doce de Octubre; Pilar Fernández Dapica; H. Ramón y Cajal; Ma Elia Brito Brito; HU. Alicante; Enrique Batlle Gualda; H. Virgen de la Arrixaca; Luis F. Linares Ferrando; H. Virgen del Perpetuo Socorro; Enrique Judez Navarro; H.G. San Jorge; Carlos Vázquez Galeano; H. de Palamós; Teresa Clavaguera Poch; H. Mostoles; M. Cruz Fernández Espartero; HU. Carlos Haya; Enrique Calero Secall; H. Mutua de Terrassa; Manuel Pujol Busquets; H. Doctor Negrin; Carlos Rodríguez Lozano; H. Santa María del Rosell; Manuel J. Moreno Ramos; HU. Príncipe de Asturias; Eduardo Cuende Quintana; HU. de Guadalajara; Manuel Fernández Prada; HU. Central de Asturias; Rubén Queiro Silva; H. San Rafael; Estefanía Moreno Ruzafa; HU. Virgen de la Vega; Carlos Montilla Morales; H. Virgen del Rocío; Alicia García López; HU. Miguel Servet; Eugenio Giménez Úbeda; H. Fundación Son Llatzer; Antonio Juan Mas; H. Internacional Merimar; Cristina Medrano Le Quement; HU. Navarra; Enrique Ormilla.

Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: The REGISPONER registry was funded by the Spanish Society of Rheumatology. There was no funding for this subanalysis.

Competing interests


The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.


Availability of data and materials


Not applicable.

ORCID iDs

Ignacio Gómez-García  <https://orcid.org/0000-0002-4607-5644>

Maria Angeles Puche-Larrubia  <https://orcid.org/0000-0002-1526-0978>

Nuria Barbarroja  <https://orcid.org/0000-0002-0962-6072>

Clementina López-Medina  <https://orcid.org/0000-0002-2309-5837>

Supplemental material

Supplemental material for this article is available online.

References

1. Sieper J and Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017; 390: 73–84.
2. Prey S, Paul C, Bronsard V, et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 31–35.
3. López-Medina C, Ortega-Castro R, Castro-Villegas MC, et al. Axial and peripheral spondyloarthritis: does psoriasis influence the clinical expression and disease burden? Data from REGISPONER registry. *Rheumatology* 2021; 60: 1125–1136.
4. Tillett W, Charlton R, Nightingale A, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology* 2017; 56: 2109–2113.
5. Queiro R, Tejón P, Alonso S, et al. Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease. *Rheumatology* 2014; 53: 1178–1185.
6. Queiro R, Sarasqueta C, Belzunegui J, et al. Psoriatic spondyloarthropathy: a comparative study between HLA-B27 positive and HLA-B27 negative disease. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31: 413–418.
7. Queiro R, Alperi M, Alonso-Castro S, et al. Patients with psoriatic arthritis may show differences in their clinical and genetic profiles depending on their age at psoriasis onset. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 476–480.
8. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1134–1144.
9. Queiro R, Alperi M, Lopez A, et al. Clinical expression, but not disease outcome, may vary according to age at disease onset in psoriatic spondylitis. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 544–547.
10. Dougados M, Linden S, van der Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218–1227.
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: 1309–1315.
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: 2286–2291.
 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. 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.
 15. MacKay K, Mack C, Brophy S, *et al.* The bath ankylosing spondylitis radiology index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2263–2270.
 16. van der Linden S, Valkenburg HA and Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361–368.
 17. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, *et al.* Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665–2673.
 18. Gómez-García I, Ladéhesa-Pineda MI, Puche-Larrubia MA, *et al.* 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: 105136.
 19. Bilgin E, Aydin SZ, Tinazzi I, *et al.* Disease characteristics of psoriatic arthritis patients may differ according to age at psoriasis onset: cross-sectional data from the psoriatic arthritis-international database. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39: 532–536.
 20. Feld J, Chandran V, Haroon N, *et al.* Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 363–371.
 21. Feld J, Ye JY, Chandran V, *et al.* Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology* 2020; 59: 1340–1346.
 22. Valero-Jaimes JA, López-González R, Martín-Martínez MA, *et al.* Body mass index and disease activity in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology (Carma) Project. *J Clin Med* 2021; 10: 382.
 23. Hollick RJ, Stelfox K, Dean LE, *et al.* Outcomes and treatment responses, including work productivity, among people with axial spondyloarthritis living in urban and rural areas: a mixed-methods study within a national register. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1055–1062.
 24. Landgren AJ, Dehlin M, Jacobsson L, *et al.* Cardiovascular risk factors in gout, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: a cross-sectional survey of patients in Western Sweden. *RMD Open* 2021; 7: e001568.
 25. Barbarroja N, Arias-de la Rosa I, López-Medina C, *et al.* Cardiovascular risk factors in psoriatic disease: psoriasis versus psoriatic arthritis. *Theor Adv Musculoskelet Dis* 2019; 11: 1–3.
 26. Dai Y-X, Shen Y-J, Chou Y-J, *et al.* Obesity, but not metabolic diseases, is associated with risk of psoriasis: a population-based cohort study in Taiwan. *Dermatology* 2020; 236: 521–528.
 27. 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: 777–783.
 28. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, *et al.* The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 770–776.
 29. 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: 127–129.
 30. Wanders AJ, Landewé RB, Spoorenberg A, *et al.* What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the outcome measures in rheumatology clinical trials filter. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2622–2632.



Conclusion: In a Canadian routine clinical care setting, a substantial proportion of AS and PsA patients requiring a change in treatment report EAMs. Presence of EAMs, particularly psoriasis for AS patients, was found to be a significant independent predictor of depressive symptoms and reduced quality of life due to worse physical functioning.

Disclosure: L. Bessette, Amgen, BMS, Janssen, Roche, UCB, AbbVie, Pfizer, Merck, Celgene, Lilly, Novartis, 2, 5, 8; M. Khraishi, AbbVie Inc., 2, 5, 8; B. Florica, Janssen, Merck, Abbvie, Roche, BMS, Novartis, Pfizer, Celgene, UCB, 2, 5, 8; Y. Setty, AbbVie Inc., 5; M. Teo, AbbVie, Amgen, Celgene, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Genzyme UCB, 5, 8; V. P. Remple, AbbVie Inc., 1.

Abstract Number: 1639

Uveitis As First Symptom in Patients with Spondyloarthritis. Data from the Spanish Registry Regisponser

Clementina López-Medina^{1,2}, María Lourdes Ladehesa-Pineda³, Pilar Font-Ugalde², M. Carmen Castro-Villegas³, Laura Pérez Sánchez⁴, Ignacio Gómez-García⁵, Alejandro Escudero-Contreras⁶ and Eduardo Collantes-Estévez⁷. ¹Rheumatology Department, Cochin Hospital, Paris, France, ²Rheumatology service, IMIBIC/Reina Sofia Hospital/University of Cordoba, Cordoba, Spain, ³Rheumatology Service, IMIBIC/Reina Sofia Hospital/University of Cordoba, Córdoba, Spain, ⁴IMIBIC/Reina Sofia Hospital/University of Cordoba, Córdoba, Spain, ⁵Rheumatology, Hospital Universitario Reina Sofia, CORDOBA, Spain, ⁶Rheumatology Service, IMIBIC/Reina Sofia Hospital/University of Cordoba, Cordoba, Spain

SESSION INFORMATION

Session Date: Monday, October 22, 2018

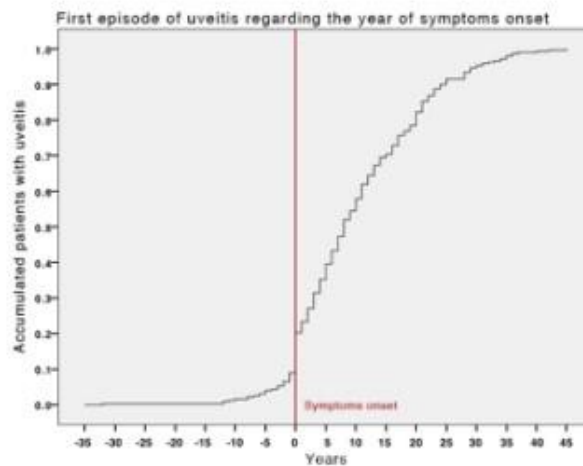
Session Title: Spondyloarthritis Including Psoriatic Arthritis – Clinical Poster II: Clinical/Epidemiology Studies

Session Type: ACR Poster Session B

Session Time: 9:00AM-11:00AM

Background/Purpose: The objectives of this study were: a) to assess the prevalence of uveitis in patients with Spondyloarthritis (SpA) in the Spanish registry REGISPOSER; b) to describe the moment of appearance of the uveitis regarding other SpA symptoms and the date of SpA diagnosis; c) to evaluate the impact of the moment of appearance of uveitis on the use of bDMARDs.

Methods: Data from the Spanish registry REGISPOSER were analysed. The prevalence of uveitis was assessed regarding the time of occurrence of other SpA symptoms (before/ at the same time/ after) and the date of SpA diagnosis. Among patients who had suffered uveitis before SpA diagnosis, we evaluated whether this group presented other SpA features, in order to determine potential diagnostic delay of SpA. Finally, we compared the use of bDMARDs regarding the time of appearance of uveitis through Chi-square test.



Results: From the 2367 patients included in REGISPONER, 410 (17.5%) patients reported uveitis at anytime of the course of disease. Among these, the date of first uveitis episode was available in 321 patients. Among patients with uveitis, a total of 9.0%, 11.2% and 79.8% had suffered the first episode of uveitis before, at the same time and after other SpA symptoms, respectively (Figure 1). Among patients who had suffered the first episode of uveitis before other SpA symptoms (i.e., uveitis as first SpA manifestation), the median time passed between this episode and the appearance of a second SpA manifestation was 3.0 years. However, considering the date of SpA diagnosis, a total of 36.8%, 13.3% and 49.8% of patients had suffered the first episode of uveitis before, at the same time and after SpA diagnosis, respectively (Figure 2). Among patients who had suffered the first episode of uveitis before SpA diagnosis, the median time passed between this episode and the date of SpA diagnosis was 5.0 years and, among these, 80.2% were HLA-B27 positive. We did not find statistically significant differences ($p=0.827$) in the use of bDMARDs regarding the moment of appearance of uveitis (17.4% vs. 16.7% vs. 19.1% for patients with uveitis before, at the same time and after SpA diagnosis).

Conclusion: Among patients with history of uveitis from REGISPONER, 36.6% suffered a gap time between the first episode of uveitis and the date of SpA diagnosis (around 5 years) and, among these, 80% were HLA-B27 positive, suggesting a diagnostic delay in these patients. However, this diagnostic delay did not have an impact on the use of bDMARDs

Disclosure: C. López-Medina, None; M. L. Ladehesa-Pineda, None; P. Font-Ugalde, None; M. C. Castro-Villegas, None; L. Pérez Sánchez, None; I. Gómez-García, None; A. Escudero-Contreras, None; E. Collantes-Estévez, None.

Abstract Number: 1640

Work Disability in Psoriatic Arthritis Patients

Raul Sueldo¹, Luciana Sofia Garay¹, Luciana Gonzalez Lucero², Maria Constanza Bertolaccini², Ramiro Maldonado², Ana Lucia Barbaglia³, Veronica Bellomio², Maria de la Paz Leon², Francisco Javier Hüttmann², Yessika Soria Curi², Susana Mazza², Maria Lilia Leguizamón², Mirta Santana¹, Liliana Galindo², Julia Demarchi³, Silvia Beatriz Papisidero⁴, Maria M Zalazar⁵, Oscar Rilfo⁴ and Eleonora Lucero¹, ¹Hospital Angel C. Padilla, Tucumán, Argentina, ²Hospital Angel C. Padilla, Tucumán, Argentina, ³Hospital E. Tornu, Buenos Aires, Argentina, ⁴Rheumatology Section, Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, CABA, Argentina, ⁵Hospital Dr. Ignacio Pirovano, Buenos Aires, Argentina

SESSION INFORMATION

Session Date: Monday, October 22, 2018

Session Title: Spondyloarthritis Including Psoriatic Arthritis – Clinical Poster II: Clinical/Epidemiology Studies

Session Type: ACR Poster Session B

Session Time: 9:00AM-11:00AM

Background/Purpose: Psoriatic Arthritis (PsA) is an inflammatory disease with an important impact on the quality of life and work productivity. Although the activity of the disease is better controlled by the new treatments, work disability remains a frequent problem. Our objectives were to identify associated factors with work disability and fatigue in Psoriatic Arthritis and to compare Work disability and productivity loss in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis.

Methods: A cross-sectional and observational study was conducted. Consecutive patients older than 18 years old, with diagnosis of PsA (CASPAR criteria) and RA (ACR / EULAR 2010 criteria) from 3 centers of Argentina between June 2015 and May 2016 were included.

Variables: Demographic, socio-economics, clinimetric and treatment variables were measured.

Productivity loss was evaluated with Work productivity and Activity Impairment (WPAI) questionnaire and fatigue with the first question of BASDAI. All patients with disability certificate and / or disability benefit were considered "disabled".

Results: 7 patients (37 PsA and 60 RA) were included. PsA PATIENTS: Mean age 46 ± 7.6 years, 67% females. Mean disease duration at diagnosis 62.7 ± 26.2 months and mean age at diagnosis of 40.3 ± 3.3 years. The mean fatigue value was 6.7 ± 2.4 . Seventy percent were unemployed (26/37) and 11 patients were working; 62% (23) of the patients had disability certificates and 38% disability benefits (14). The mean HAQ was significantly higher in the non-working group (1.4 vs 0.6 , $p = 0.002$). In working patients group, the mean productivity loss was 46% and mean daily life activities (DLA) commitment was 58%. BASDAI correlated significantly with greater productivity loss and greater fatigue ($R = 0.64$ and $R = 0.86$ respectively). There was no correlation between productivity loss and DAS28.

RA PATIENTS: Mean age 48.4 ± 3.7 years, 85% females. Mean disease duration at diagnosis 15.4 ± 9.6 months and mean age at diagnosis of 37.7 ± 5.3 years; 80% (48/60) of the patients were unemployed, 71.6% (43) had a disability certificate and 53.3% (32) were receiving disability benefits. There were no differences in HAQ and DAS 28 among working and unemployed patients. The percentage of productivity loss was 29% and the commitment of DLA was 60%. Higher value of EQ5D correlated with lower productivity loss ($r = -0.7$). Age, HAQ, DAS 28, educational level and

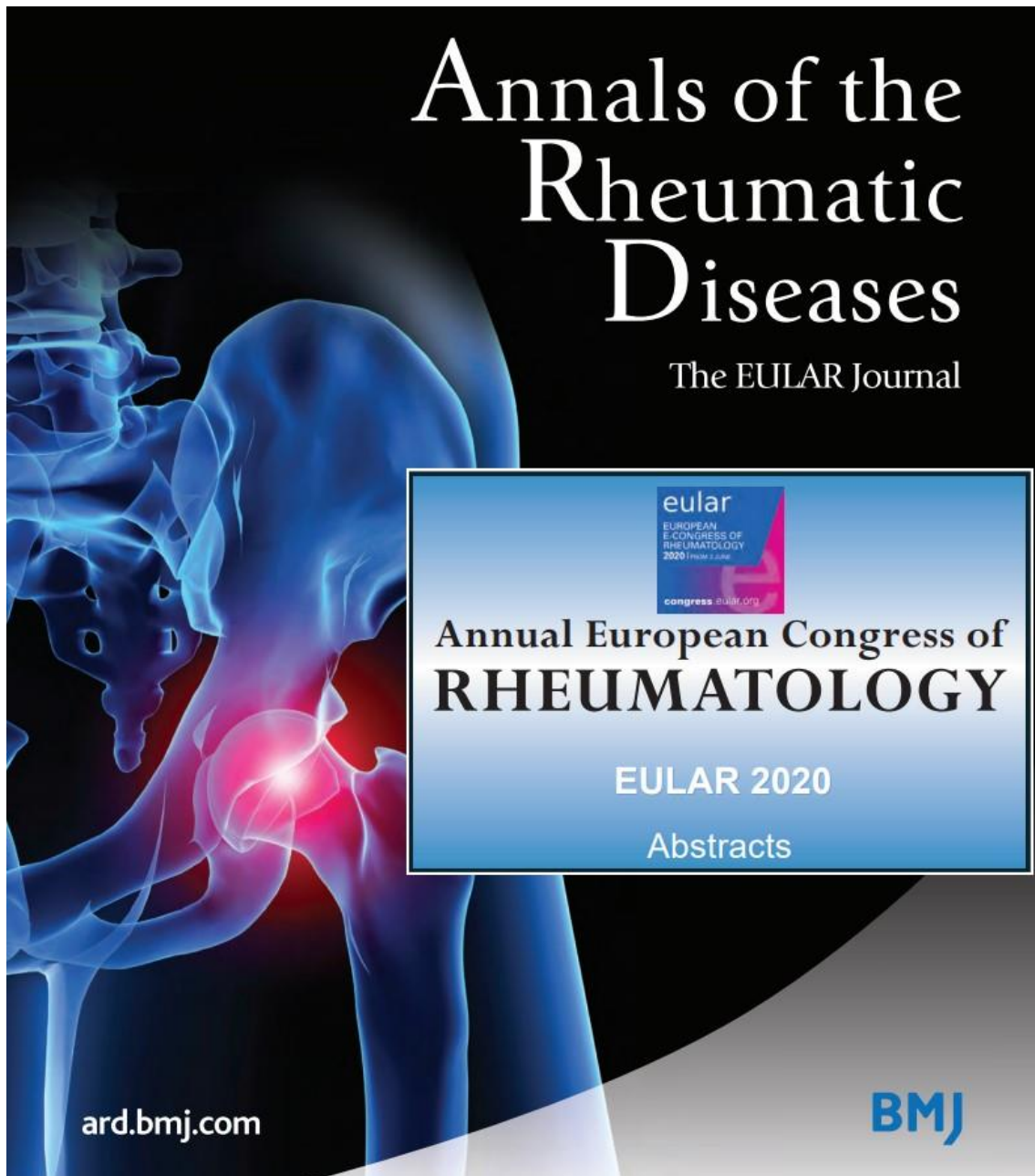


Table 1. Disease characteristics by gender (N: 2846, unless specified)

	Men (n: 1100) (mean ± SD or %)	Women (n: 1746) (mean ± SD or %)	p value
Age at onset of first symptoms, n: 2721	27.0 ± 11.8	26.4 ± 10.7	0.342
Age at diagnosis, n: 2722	32.6 ± 12.2	34.4 ± 10.9	<0.001
Diagnostic delay, n: 2652	6.1 ± 7.4	8.2 ± 8.9	<0.001
Disease Duration, n: 2716	18.9 ± 13.3	16.1 ± 11.7	<0.001
HCP seen before diagnosis			
- General practitioner	822 (74.7)	1434 (82.1)	<0.001
- Orthopaedic specialist	377 (34.3)	557 (31.9)	0.190
- Physiotherapist	380 (34.5)	665 (40.5)	<0.001
- Osteopath, n: 2186	103 (13.3)	339 (24.4)	<0.001
- Other, n: 2220	135 (14.0)	233 (18.5)	0.005
Family history of axSpA (yes), n: 2244	291 (33.5)	584 (42.5)	<0.001
HLA-B27 (positive), n: 1799	497 (80.2)	796 (86.7)	<0.001
Uveitis (yes), n: 2096	199 (25.2)	270 (20.7)	0.023
IBD (yes), n: 2096	113 (14.3)	181 (13.9)	0.888

Table 2. PROs by gender (N: 2846, unless specified)

	Men (n: 1100) (mean ± SD or %)	Women (n: 1746) (mean ± SD or %)	p value
BASDAI (0-10) n: 2584	5.1 ± 2.0	5.7 ± 1.9	<0.001
- Fatigue, n: 2636	5.7 ± 2.4	6.6 ± 2.2	<0.001
- Neck, back or hip pain, n: 2636	5.6 ± 2.4	6.2 ± 2.2	<0.001
- Pain other than neck, back or hip, n: 2636	4.3 ± 2.7	4.9 ± 2.6	<0.001
- Discomfort to touch or pressure, n: 2636	4.5 ± 2.7	5.6 ± 2.6	<0.001
- Morning stiffness level, n: 2636	5.3 ± 2.6	5.9 ± 2.6	<0.001
- Morning stiffness duration, n: 2584	4.5 ± 2.8	4.7 ± 2.8	0.070
Stiffness (5-12) n: 2707	7.7 ± 2.6	7.8 ± 2.4	0.197
Functional Limitation (0-54) n: 2771	19.1 ± 16.7	21.2 ± 16.0	<0.001
GHQ-12 <3, n: 2640	564 (55.4)	1060 (65.4)	<0.001
Anxiety	243 (30.6)	566 (43.3)	<0.001
Depression	238 (30.1)	472 (36.1)	<0.001

Conclusion: Important gender differences are observed in axSpA such as a longer patient journey to diagnosis, poorer PROs, and greater psychological burden in females. These results point to unmet needs in females with axSpA, requiring particular attention.

Acknowledgments: Funded by Novartis Pharma AG

Disclosure of Interests: Marco Garrido-Cumbrena: None declared, Denis Poddubnyy Grant/research support from: AbbVie, MSD, Novartis, and Pfizer, Consultant of: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB, Speakers bureau: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB, Laure Gossec Grant/research support from: Lilly, Mylan, Pfizer, Sandoz, Consultant of: AbbVie, Amgen, Biogen, Celgene, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sanofi-Aventis, UCB, Paj Mahapatra: None declared, Christine Bundy Grant/research support from: Has received unrelated honoraria from Abbvie, Celgene, Janssen, Lilly, Novartis, and Pfizer, Souz Makri: None declared, Sergio Sanz-Gómez: None declared, Laura Christen: None declared, Carlos Jesús Delgado-Domínguez: None declared, Victoria Navarro-Compañ Consultant of: Abbvie, Lilly, Novartis, Pfizer, UCB, Speakers bureau: AbbVie, MSD, Lilly, Novartis, Pfizer, UCB
DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.4264

FR10316 CAN THE MOMENT OF OCCURRENCE OF THE FIRST EPISODE OF UVEITIS PREDICT DIFFERENCES IN THE PROGNOSIS OF SPONDYLOARTHRITIS? DATA FROM THE SPANISH REGISTRY REGISPONSER

G. G. Ignacio^{1,2,3}, C. López-Medina^{3,4}, M. Ladehesa Pineda^{1,2,3}, M. D. C. Castro Villegas^{1,2,3}, P. S. Laura^{1,2,3}, M. A. Puche Larribia^{1,2,3}, J. M. Sequi-Sabater^{1,2,3}, F. U. Pilar^{1,2,3}, R. Ortega Castro^{1,2,3}, A. Escudero Contreras^{1,2,3}, E. Collantes Estevez^{1,2,3}. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Córdoba, Spain; ¹University of Córdoba, Córdoba, Spain; ²Hospital Reina Sofía, Córdoba, Spain; ³Hospital Cochin, Paris, France

Background: Uveitis is one of the most usual extraaxial manifestations of spondyloarthritis (SpA) but the impact of the date of the onset is no well-known.

Objectives: a) To assess the prevalence of acute anterior uveitis (AAU) in the Spanish population with SpA; b) To describe the time of appearance of the AAU regarding to the onset of rheumatic symptoms and SpA diagnosis; c) To evaluate the impact of the moment of appearance of the AAU on the treatment and disease activity.

Methods: A cross-sectional study with data extracted from REGISPONSER registry. First, the prevalence of AAU was determined. Patients were classified as AAU before/ concomitant/ after the onset of rheumatic symptoms and as AAU before/ concomitant/ after the SpA diagnosis regarding the date of appearance of each symptom and SpA diagnosis. Treatment and disease activity were compared between AAU before or concomitant with rheumatic symptoms' vs. AAU after rheumatic symptoms' groups, as well as AAU before or concomitant with SpA diagnosis' vs. AAU after the SpA diagnosis' groups using Chi-square and T-Student tests.

Results: Among the 2346 patients included in REGISPONSER, 379 (16.2%) had at least one episode of AAU. Information concerning the date of occurrence of rheumatic symptoms and SpA diagnosis was available in 280 and 284 patients, respectively. A total of 28 (9.7%), 31 (10.8%) and 229 (79.5%) patients suffered the first episode of AAU before, concomitantly and after the rheumatic symptoms, respectively; while 108 (38.0%), 38 (13.4%) and 138 (48.6%) suffered the episode of AAU before, concomitantly and after the SpA diagnosis, respectively. The comparison of patients with AAU before or concomitant with rheumatic symptoms' vs AAU after rheumatic symptoms' (Table 1), showed in the second group a younger age of symptoms onset, a greater diagnosis delay, higher disease activity (CRP and BASDAI), greater structural damage (BASRI). No significant differences were found in the use of biological (27.9% vs. 23.2%) or synthetic DMARDs (14.8% vs. 20.3%). The comparison of AAU before or concomitant with the SpA diagnosis' vs. AAU after the SpA diagnosis' groups (Table 1) showed similar results to the previous ones with no significant differences were obtained in the use of biological (28.8% vs 20.4%) or synthetic (17.2% vs 20.4%) DMARDs.

Conclusion: These results suggest that patients who presented the first episode of AAU prior to the onset of rheumatic symptoms showed a later start of the disease with a shorter diagnosis delay, lower disease activity and less structural damage.

Disclosure of Interests: Gómez García Ignacio: None declared, Clementina López-Medina: None declared, MLurdes Ladehesa Pineda: None declared, María del Carmen Castro Villegas: None declared, Pérez Sánchez Laura: None declared, María Angéles Puche Larribia: None declared, José Miguel Sequi-Sabater: None declared, Fort Ugalde Pilar: None declared, Rafaela Ortega Castro: None declared, Alejandro Escudero Contreras Grant/research support from: ROCHE and Pfizer, Speakers bureau: ROCHE, Lilly, Bristol and Celgene., Eduardo Collantes Estevez Grant/research support from: ROCHE and Pfizer, Speakers bureau: ROCHE, Lilly, Bristol and Celgene
DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.6250

FR10317 CONSENSUS DEFINITIONS FOR MRI LESIONS IN THE SPINE OF PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: FIRST ASSESSMENT IN SPONDYLOARTHRITIS INTERNATIONAL SOCIETY CLASSIFICATION COHORT

W. P. Maksymowych^{1,2}, I. Eshed³, P. M. Machado⁴, S. Juhl Pedersen⁵, U. Weber⁶, M. De Hooge⁷, J. Sieper⁸, S. Wichuk¹, D. Poddubnyy⁹, M. Rudwaleit¹⁰, D. Van der Heijde¹⁰, R. B. M. Landewe¹¹, R. G. Lambert¹, M. Østergaard⁴, X. Baralakis¹². ¹University of Alberta, Edmonton, Canada; ²CARE Arthritis, Edmonton, Canada; ³Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel; ⁴University College London, London, United Kingdom; ⁵Copenhagen University, Copenhagen, Denmark; ⁶University of Southern Denmark, Sønderborg, Denmark; ⁷Ghent University Hospital, Gent, Belgium; ⁸Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁹Klinikum Bielefeld, Bielefeld, Germany; ¹⁰Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; ¹¹University

	AAU regarding the rheumatic symptoms onset (n=280)		p	AAU regarding the SpA diagnosis (n=284)		p
	Before or concomitant N = 61 (%)	After N = 229 (%)		Before or concomitant N = 146 (%)	After N = 138 (%)	
Gender (male)	32/61 (52.5%)	160/229 (69.9%)	NS	88/146 (60.3%)	100/138 (72.5%)	NS
Age of symptoms onset (years), mean (SD)	31.02 (9.12)	24.49 (9.89)	<0.005	27.01 (9.77)	24.66 (9.65)	0.042
Diagnostic delay (years), mean (SD)	3.00 (4.98)	9.68 (10.73)	<0.001	10.90 (11.76)	5.59 (7.32)	<0.001
Clinical classification						
Axial	40/61 (65.%)	144/228 (62.9%)	NS	96 (66.2%)	85 (61.6%)	NS
Peripheral	4/61 (6.8%)	9/228 (4.0%)	NS	7 (4.8%)	4 (2.9%)	NS
Mixed	17/61 (27.9%)	75/228 (32.9%)	NS	42 (29%)	47 (34.1%)	NS
HLA-B27+	50/57 (87.7%)	195/213 (91.5%)	NS	119/135 (88.1%)	121/130 (93.1%)	NS
ESR (mm/h), mean (SD)	16.47 (12.88)	18.04 (16.34)	NS	17.44 (15.57)	16.41 (16.27)	NS
CRP (mg/l), mean (SD)	5.57 (9.63)	8.86 (11.62)	0.044	6.82 (9.88)	9.86 (12.65)	0.031
BASDAI, mean (SD)	3.57 (2.25)	4.31 (2.33)	0.027	3.92 (2.30)	4.42 (2.37)	0.073
Spinal BASRI, mean (SD)	3.00 (2.63)	6.06 (3.58)	<0.005	4.99 (3.31)	5.60 (5.45)	NS

ISSN:1699-258X

Reumatología Clínica

Reumatología Clínica

Volumen 16, Especial Congreso Octubre 2020

XLVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología

20-24 de octubre de 2020



Volumen 16, Especial Congreso, Octubre 2020, Páginas 1-xxx



www.reumatologiaclinica.org



CO39 - ¿PUEDE EL MOMENTO DE APARICIÓN DE LA UVEÍTIS PREDECIR DIFERENCIAS EN EL PRONÓSTICO DE LA ESPONDILOARTRITIS? DATOS DEL REGISTRO REGISPONSER

I. Gómez García¹, C. López-Medina², M.L. Ladehesa-Pineda¹, M.C. Castro-Villegas¹, L. Pérez-Sánchez², M.Á. Puche-Larrubia¹, J.M. Sequí-Sabater¹, R. Ortega-Castro¹, P. Font-Ugalde¹, A. Escudero-Contreras¹ y E. Collantes-Estévez¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. Universidad de Córdoba. ²Hôpital Cochin. Paris (Francia). Universidad de Córdoba.

Resumen

Objetivos: a) Conocer la prevalencia de uveítis anterior aguda (UAA) en la población española con espondiloartritis (EspA); b) Describir el momento de aparición de la UAA con respecto al comienzo de los síntomas reumáticos y del diagnóstico de EspA; c) Determinar el impacto del momento de aparición de la UAA en el tratamiento y la actividad de la enfermedad.

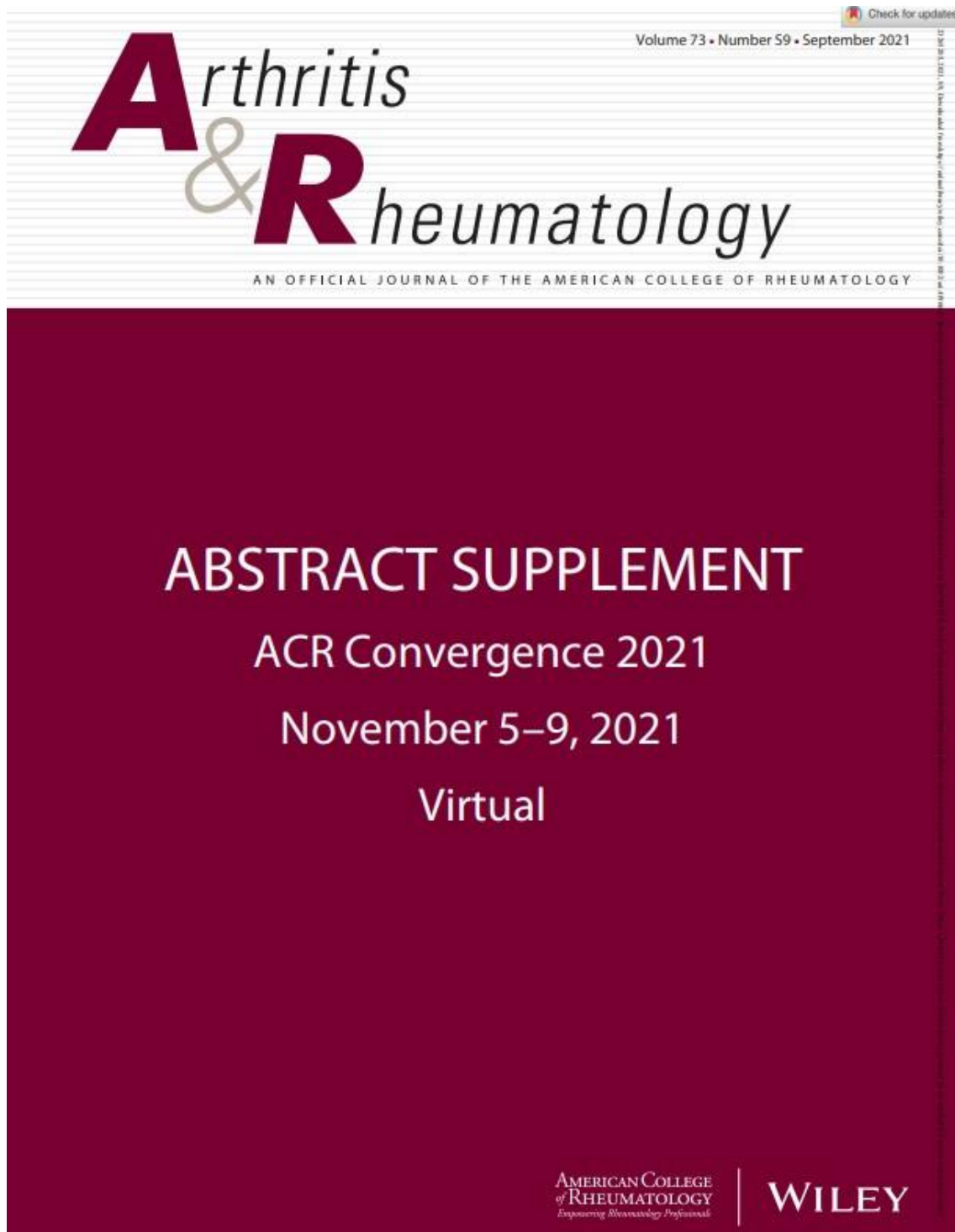
Métodos: Estudio transversal con datos extraídos del registro REGISPONSER. En primer lugar, se determinó la prevalencia de UAA. Los pacientes se clasificaron según el momento de aparición de la uveítis con respecto al momento de inicio de los síntomas reumáticos (UAA antes/a la vez/después) y con respecto al diagnóstico de EspA (UAA antes/a la vez/después) gracias a que disponíamos de la fecha de aparición de cada uno de los síntomas y del diagnóstico de EspA. Con objeto de evaluar cómo influye el momento de aparición de la uveítis en la utilización de fármacos y en la actividad de la enfermedad, se compararon estas variables entre pacientes "UAA antes o a la vez de los síntomas reumáticos" vs "UAA tras los síntomas reumáticos", así como pacientes "UAA antes o a la vez del diagnóstico de EspA" vs "UAA tras el diagnóstico de EspA" mediante la prueba chi-cuadrado y t-Student. En pacientes con UAA antes del diagnóstico de EspA, evaluamos la presencia de síntomas reumáticos previos junto con otras características clínicas.

Resultados: De 2.346 pacientes que fueron incluidos en REGISPONSER, 379 (16,2%) tuvieron al menos un episodio de UAA, de los que 280 y 284 disponían de la fecha de aparición de los síntomas reumáticos y del diagnóstico de EspA, respectivamente. Un total de 28 (9,7%), 31 (10,8%) y 229 (79,5%) pacientes sufrieron el primer episodio de UAA antes, a la vez y después de los síntomas reumáticos, respectivamente; mientras que 108 (38,0%), 38 (13,4%) y 138 (48,6%) sufrieron dicho episodio antes, a la vez y después del diagnóstico de EspA, respectivamente. La comparación de los pacientes "UAA antes o a la vez de los síntomas reumáticos" vs "UAA tras los síntomas reumáticos" (tabla), mostró en los segundos mayor actividad de la enfermedad (PCR, BASDAI y BASFI), daño radiográfico y retraso diagnóstico y menor edad al inicio de los síntomas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al uso de FAMEs biológicos (27,9% vs 23,2%) ni clásicos (14,8% vs 20,3%). La comparación de los pacientes "UAA antes o a la vez del diagnóstico de EspA" vs "UAA tras el diagnóstico de EspA" (tabla) mostró resultados similares a los anteriores.

En este caso, tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la utilización de FAMES biológicos (28,8% vs 20,4%) ni clásicos (17,2% vs 20,4%). Finalmente, se observó que 87 (31,1%) pacientes presentaron el primer episodio de uveítis después de los síntomas reumáticos y antes del diagnóstico de EspA, de los que el 88% eran HLA-B27 positivos, lo que sugiere un retraso diagnóstico de EspA en estos pacientes.

Características de los pacientes con UAA según el momento de aparición de los síntomas reumáticos y según el momento del diagnóstico de EspA

	Uveítis anterior aguda respecto al primer síntoma reumático (n = 280)			Uveítis anterior aguda respecto al diagnóstico (n = 284)		
	Antes o a la vez	Después	p	Antes o a la vez	Después	p
	N = 61 (%)	N = 229 (%)		N = 146 (%)	N = 138 (%)	
Género (hombre)	32/61 (52,5%)	160/229 (69,9%)	NS	88/146 (60,3%)	100/138 (72,5%)	NS
Edad al inicio (años), media (DE)	31,02 (9,12)	24,49 (9,89)	< 0,001	27,01 (9,77)	24,66 (9,65)	0,042
Retraso diagnóstico (años), media (DE)	3,00 (4,98)	9,68 (10,73)	< 0,001	10,90 (11,76)	5,59 (7,32)	< 0,001
Forma clínica						
Axial	40/61 (65,6%)	144/228 (62,9%)	NS	96 (66,2%)	85 (61,6%)	NS
Periférica	4/61 (6,6%)	9/228 (4,0%)	NS	7 (4,8%)	4 (2,9%)	NS
Mixta	17/61 (27,9%)	75/228 (32,9%)	NS	42 (29%)	47 (34,1%)	NS
Antecedente familiar de EspA	17/56 (30,4%)	49/221 (21,4%)	NS	36/141 (25,5%)	28/138 (21,2%)	NS
HLAB27+	50/57 (87,7%)	195/213 (91,5%)	NS	119/135 (88,1%)	121/130 (93,1%)	NS
Psoriasis	3/61 (4,9%)	17/229 (7,4%)	NS	11/146 (7,5%)	8/138 (5,8%)	NS
EII	5/61 (8,2%)	15/229 (6,6%)	NS	12/146 (8,2%)	8/138 (5,8%)	NS
Entesopatía	17/61 (27,9%)	100/229 (43,9%)	NS	52/146 (35,6%)	75/137 (54,7%)	NS
Sacroileítis	50/61 (88,5%)	207/229 (90,4%)	NS	133/146 (91,1%)	123/138 (89,1%)	NS
Dactilitis	4/61 (6,6%)	19/229 (8,3%)	NS	7/146 (4,8%)	16/136 (11,8%)	0,032
Coxitis	1/59 (1,7%)	12/229 (5,2%)	NS	3/146 (2,1%)	8/138 (5,8%)	NS
VSG (mm/h), media (DE)	16,47 (12,88)	18,04 (16,34)	NS	17,44 (15,57)	18,41 (16,27)	NS
PCR (mg/dl), media (DE)	5,57 (9,63)	8,96 (11,62)	0,044	6,82 (9,88)	9,86 (12,65)	0,031



Results: Of 4465 SpA patients from the study, 1033 (23.1%) had psoriatic arthritis (PsA). 367 AxPsA patients (35.5% of those with PsA) were compared by region. Percentage of axPsA patients among PsA by region were as follows: 164/489 (34%) from Europe and North America; 56/176 (32%) from Latin American; 37/90 (41%) from Japan; 32/75 (43%) from other Asian countries; and 78/203 (38%) from Middle East and North Africa (Table 1). At 12.4 years (SD 13.0), diagnostic delay in Japan was longer than those in other parts of the world (Table 2). Patients in Europe and North America had less AxSpA, with only 38% fulfilling ASAS AxSpA criteria. Disease activity was lower in Japan with mean ASDAS-CRP score of 2.2 (SD 1.0), despite less frequency of csDMARD (78%) and bDMARD (27%) use. In patients treated specifically for axial involvement, however, AxPsA patients in Japan demonstrated more frequent csDMARD (62%) and bDMARD (51%) use. Both Latin America and Asia showed higher disease activity with mean ASDAS-CRP of 3.2 (SD 1.2) and 3.2 (SD 1.5), respectively; both regions demonstrated less bDMARD use (43% and 19%, respectively) as a specific treatment for axial involvement.

Conclusion: This study suggests axPsA patients demonstrate differing disease manifestations, activities, and treatments by region.

Disclosure: H. Sawada, None; M. Kishimoto, AbbVie, 2, Amgen-Astellas BioPharma, 2, Asahi-Kasei Pharma, 2, Ayumi Pharma, 2, BMS, 2, Celgene, 2, Chugai, 2, Daiichi-Sankyo, 2, Eisai, 2, Eli Lilly, 2, Gilead, 2, Janssen, 2, Kyowa Kirin, 2, Novartis, 2, Ono Pharma, 2, Pfizer, 2, Tanabe-Mitsubishi, 2, Teijin Pharma, 2, UCB Pharma, 2; K. Tada, None; G. Deshpande, None; D. Kobayashi, None; K. Ono, a, 1; Y. Taniguchi, None; A. Hirata, None; H. Kameda, Asahi-Kasei, 2, 5, 6, Novartis, 2, 5, 6, AbbVie, 2, 5, 6, Chugai, 5, 6, Mitsubishi-Tanabe, 5, 6, Astellas, 2, Eli Lilly, 2, 6, Pfizer, 6, Eisai, 5, 6, Gilead Sciences, 2, Janssen, 2, 6, Sanofi, 2, UCB, 2; S. Tsuji, None; Y. Kaneko, None; T. Okano, None; Y. Haji, None; H. Dobashi, None; A. Morita, None; A. Asahina, Sun Pharmaceutical Industries, Inc., 5, 6, AbbVie, 5, 6, Janssen, 5, 6, Celgene, 5, 6, Eisai, 5, 6, Kyowa Kirin, 5, 6, LEO Pharma, 5, 6, Maruho, 5, 6, Mitsubishi Tanabe Pharma, 5, 6, Taiho Pharma, 5, 6, Torii Pharmaceutical, 5, 6, UCB, 5, 6, Eli Lilly Japan, 5, 6; M. Okada, AbbVie, 2, Eli Lilly, 2, AbbVie Japan, 6, Eli Lilly and Company, 6, Ono Pharmaceutical, 6; T. Tomita, None; D. Benavent, None; C. Plasencia-Rodríguez, None; V. Navarro-Compán, AbbVie, 5, Lilly, 5, Novartis, 5, Pfizer, 5, UCB, 5, Janssen, 5; C. López Medina, None; A. Molto, None; D. van der Heijde, AbbVie, 2, Amgen, 2, Astellas, 2, AstraZeneca, 2, Bayer, 2, BMS, 2, Boehringer Ingelheim, 2, Celgene, 2, Cyxone, 2, Daiichi, 2, Eisai, 2, Eli Lilly, 2, Galapagos, 2, Gilead, 2, GlaxoSmithKline, 2, Janssen, 2, Merck, 2, Novartis, 2, Pfizer, 2, Regeneron, 2, Roche, 2, Sanofi, 2, Takeda, 2, UCB Pharma, 2, Imaging and Rheumatology BV, 4; M. Dougados, AbbVie, 2, 5, Bristol-Myers Squibb, 2, 5, Eli Lilly, 2, 5, Merck, 2, 5, Novartis, 2, 5, Pfizer Inc, 2, 5, Roche, 2, 5, UCB, 2, 5; N. Tamura, AbbVie Japan GK, 6, Bristol-Myers Squibb Co. Ltd, 6, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd, 6, Eisai Co. Ltd, 6, Eli Lilly Japan K.K, 6, Glaxo Smith Kline K.K., 6, Janssen Pharmaceutical K.K., 6, Mitsubishi-Tanabe Pharma Co., 6, Novartis Pharma K.K, 6.

Abstract Number: 1791

Psoriasis Onset Before Rheumatic Symptoms in Patients with Spondyloarthritis: Does It Relate to Clinical Characteristics and the Rheumatologist's Diagnosis? Data from REGISPONSER Registry

Ignacio Gomez-Garcia¹, Teresa Garcia-Puga², Nuria Barbarroja³, Mar Angeles Puche Larrubia⁴, Pilar Font⁵ and Clementina López Medina⁶, ¹Rheumatology Department, Reina Sofia University Hospital, Cordoba (Spain) / University of Cordoba (Spain) / Maimonides Institute for Biomedical Research (IMIBIC), Cordoba (Spain) / Physical Medicine and Rehabilitation Department, Infanta Margarita Hospital, Cabra (Spain), Córdoba, Spain, ²University of Cordoba, Cordoba, Spain, ³University of Cordoba/IMIBIC/Reina Sofia Hospital, Cordoba, Spain, ⁴Hospital Universitario Reina Sofia, Córdoba, Spain, ⁵IMIBIC/Reina Sofia Hospital/University of Córdoba, Córdoba, Spain, ⁶Department of Rheumatology, Reina Sofia Hospital, IMIBIC, University of Cordoba, Cordoba, Spain/ Department of Rheumatology, University of Paris, Cochin Hospital, Paris, France

SESSION INFORMATION

Session Date: Tuesday, November 9, 2021

Session Title: Spondyloarthritis Including PsA – Diagnosis, Manifestations, & Outcomes Poster IV: Clinical Aspects of PsA & Peripheral SpA (1773–1800)

Session Type: Poster Session D

Session Time: 8:30AM–10:30AM

Background/Purpose: To describe if the time of the onset of psoriasis (Pso) relative to the appearance of rheumatic symptoms in patients with spondyloarthritis (SpA) is associated with a clinical phenotype, the rheumatologist's diagnosis and the evolution of the disease.

Methods: This was a cross-sectional study with data extracted from the REGISPONER (Spondyloarthritis Registry of the Spanish Rheumatology Society) registry. Patients were classified in two groups to compare the clinical characteristics, disease activity, radiographic damage, functional ability and received treatment: "Pso as first symptom" and "Pso after rheumatic symptoms". Moreover, the rheumatologist's diagnosis was compared between the two groups. We use chi-square test and Student t-test to compare qualitative and quantitative variables in both groups, respectively. Multivariate analysis was performed in variables with significant differences.

Results: A total of 433/2367 (18.3%) patients included in the REGISPONER database had Pso onset data available. Patients with Pso as first symptom had less body mass index [0.90 (95% CI 0.83 - 0.96)], shorter disease duration [0.94 (95% CI 0.91 - 0.97)], less prevalence of HLA-B27 antigen [0.22 (95% CI 0.11 - 0.44)] and higher prevalence of dactylitis [2.12 (95% CI 1.01 - 4.46)] with regard to patients with Pso after rheumatic symptoms. Furthermore, a higher prevalence of Psoriatic Arthritis (PsA) diagnosis [257/329 (78.1%) vs 57/101 (56.4%); $p < 0.001$] and a lower prevalence of ankylosing spondylitis (AS) diagnosis [68/329 (20.7%) vs 38/101 (37.6%); $p < 0.001$] were found in patients with Pso as first symptom vs. Pso after rheumatic symptoms. Indeed, axial involvement was less frequent in patients with Pso as first symptom [29/330 (8.8%) vs 20/103 (19.4%); $p = 0.003$], while peripheral involvement was more frequent [192/330 (58.2%) vs 39/103 (37.9%); $p < 0.001$]. The use of DMARDs was not statistically different between the two groups.

Conclusion: The moment of appearance of psoriasis influences significantly the clinical phenotypic of spondyloarthritis. Thus, the presence of psoriasis before the rheumatic symptoms could determine a more frequent diagnosis of PsA by Rheumatologist.

Disclosure: I. Gomez-Garcia, None; T. Garcia-Puga, None; N. Barbarroja, None; M. Puche Larrubia, None; P. Font, None; C. López Medina, None.

Abstract Number: 1792

Participation in Psoriatic Arthritis (PART2) – a Cross-sectional Study of Work Impairment in Psoriatic Arthritis Patients in the Netherlands

Tamara van Hal¹, Michelle Mulder¹, Mark Wenink² and Johanna Vriezekolk¹, ¹Sint Maartenskliniek, Nijmegen, Netherlands, ²Sint Maartenskliniek, Maastricht, Netherlands

SESSION INFORMATION

Session Date: Tuesday, November 9, 2021

Session Title: Spondyloarthritis Including PsA – Diagnosis, Manifestations, & Outcomes Poster IV: Clinical Aspects of PsA & Peripheral SpA (1773–1800)

Session Type: Poster Session D

Session Time: 8:30AM–10:30AM

BASDAI, media (DE)	3,57 (2,25)	4,31 (2,33)	0,027	3,92 (2,30)	4,42 (2,37)	0,073
BASFI, media (DE)	3,27 (2,10)	3,75 (2,63)	< 0,001	3,04 (2,59)	3,81 (2,57)	0,013
BASRI total, media (DE)	4,56 (3,12)	6,85 (4,23)	< 0,001	5,61 (4,86)	6,46 (4,26)	NS
BASRI columna, media (DE)	3,00 (2,63)	6,06 (3,58)	< 0,001	4,99 (3,31)	5,60 (5,45)	NS
FAMEs	17/61 (27,9%)	53/228 (23,2%)	NS	42/146 (28,8%)	28/137 (20,4%)	NS
Anti-TNF	9/61 (14,8%)	46/227 (20,3%)	NS	25/145 (17,2%)	28/137 (20,4%)	NS

Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que los pacientes que presentan el primer episodio de UAA previo inicio de los síntomas reumáticos muestran un comienzo más tardío de la enfermedad junto con menor retraso diagnóstico, actividad de la enfermedad y progresión radiográfica, así como mejor capacidad funcional; sin embargo, el momento de aparición de la UAA no parece influir sobre el tratamiento recibido a largo plazo.

ISSN:1699-258X

Reumatología Clínica

Reumatología Clínica

Volumen 17, Especial Congreso 2 Octubre 2021

XLVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología

19 al 22 de octubre de 2021



Volumen 17, Especial Congreso 2, Octubre 2021, Páginas 1-XXX



www.reumatologiaclinica.org

los dominios articulares y cutáneos de la enfermedad (American College of Rheumatology [ACR]50 e Índice de Área y Severidad de la Psoriasis [PASI]100) en pacientes con artritis psoriásica (APs) activa y respuesta inadecuada a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FAMEsc).¹ El objetivo de este estudio es comparar los perfiles de seguridad y tolerabilidad de IXE frente a ADA en pacientes con APs hasta las 52 semanas de tratamiento.

Métodos: SPIRIT-H2H (NCT03151551) fue un estudio clínico abierto, de comparación directa, enmascarado para el evaluador donde se incluyeron pacientes con APs activa (≥ 3 articulaciones dolorosas + ≥ 3 articulaciones inflamadas) y psoriasis en placas (área de superficie corporal $\geq 3\%$) con respuesta inadecuada al tratamiento con FAMEsc pero sin exposición previa a FAME biológicos. Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir las dosis aprobadas de IXE o ADA. Los acontecimientos de seguridad se evaluaron en cada visita del paciente hasta la semana 52. Las frecuencias de los acontecimientos adversos (AA) se basaron en el número de pacientes incluidos en la población de seguridad (pacientes que recibieron ≥ 1 dosis del fármaco en estudio). Los casos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y los acontecimientos cerebro-cardiovasculares fueron adjudicados por comités externos. Se realizó un análisis de Kaplan-Meier del tiempo hasta la aparición de acontecimientos adversos graves (AAG).

Resultados de seguridad a las 52 semanas

	IXE (N = 283) n (%)	ADA (N = 283) n (%)
AAST	209 (74)	194 (69)
Graves ^a	9 (3,2)	20 (7,1)
Relacionados con el fármaco en estudio ^b	98 (35)	87 (31)
Acontecimientos adversos graves	12 (4,2)	35 (12) ^{***}
Muertes	0	0
Suspensión del tratamiento debido a AA	12 (4,2)	21 (7,4)
Infecciones graves	3 (1,1)	4 (1,4)
Reacciones en el lugar de inyección ^c	30 (11)	10 (3,5) ^{**}
Graves	0	1 (0,4)
Condujeron a la suspensión del tratamiento	2 (0,7)	3 (1,1)
Anafilaxis	0	0
Enfermedad inflamatoria intestinal	2 (0,7)	0
Colitis ulcerosa	1 (0,4) ^d	0
Enfermedad de Crohn	1 (0,4)	0
Acontecimientos cerebro-cardiovasculares	5 (1,8)	7 (2,5)
AACM	0	2 (0,7)
Neoplasias	0	4 (1,4)
Depresión	5 (1,8)	9 (3,2)
Enfermedad pulmonar intersticial	0	1 (0,4)
Citopenias	9 (3,2)	12 (4,2)
Acontecimientos hepáticos	18 (6,4)	20 (7,1)

^aLos pacientes que presentaron el mismo acontecimiento en múltiples ocasiones se incluyeron en la categoría de máxima gravedad. ^bLa relación entre los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento y el tratamiento del estudio fue evaluada por el investigador. ^cTérmino del nivel alto según el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA). ^deEste acontecimiento fue adjudicado, pero no se confirmó como enfermedad inflamatoria intestinal. ^{***}p < 0,001; ^{**}p < 0,01 según la prueba exacta de Fisher. AACM: acontecimiento adverso cardiovascular mayor; ADA: adalimumab; AA: acontecimiento adverso; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IXE: ixekizumab.

Resultados: De los 283 pacientes aleatorizados a cada grupo de tratamiento, un 87% (246/283) de los pacientes que recibieron IXE y un 84% (237/283) de los pacientes que recibieron ADA completaron las 52 semanas de tratamiento. La frecuencia de AA surgidos durante el tratamiento (AAST) fue similar entre los grupos (74% IXE vs. 69% ADA). Sin embargo, se comunicaron menos AAST graves en el grupo de IXE (3,2% IXE vs. 7,1% ADA) (tabla). Los AAG fueron significativamente más frecuentes en el grupo de ADA que en el grupo de IXE (12% vs. 4,2%; p < 0,001), y el tiempo hasta la aparición del primer AAG en un paciente fue significativamente menor para ADA que para IXE (p < 0,001; fig.). Las tasas de suspensión del tratamiento por AA fueron numéricamente más altas en el grupo de ADA que en el grupo de IXE (7,4% vs. 4,2%; p = 0,15). Los pacientes tratados con IXE comunicaron más reacciones en el lugar de inyección (RLI) que

los pacientes tratados con ADA (11% vs. 3,5%; p = 0,002). Las tasas de abandono del estudio por RLI fueron comparables, y solo una reacción en el lugar de inyección de ADA fue grave (tabla). Se comunicaron dos casos de EII para IXE; uno de ellos se confirmó como EII.

Conclusiones: Los resultados de seguridad fueron consistentes con los de estudios previos con IXE y ADA. Los pacientes con APs tratados con ADA presentaron significativamente más AA graves que los tratados con IXE.

Financiación: Eli Lilly and Company. Reutilizado con autorización de ACR2020.

Bibliografía

1. Mease PJ, et al. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):123-31.

P264. APARICIÓN DE PSORIASIS ANTES DE LOS SÍNTOMAS REUMÁTICOS EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS, ¿SE RELACIONA CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EL DIAGNÓSTICO DEL REUMATÓLOGO? DATOS DEL REGISTRO REGISPONSER

I. Gómez-García^{1,2,3}, T. García-Puga², N. Barbarroja^{2,3}, M.A. Puche-Larrubia^{1,2,3}, P. Font-Ugalde² y C. López-Medín^{1,2,3}

¹Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

²Universidad de Córdoba. ³Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba.

Objetivos: Evaluar si el momento de la aparición de la psoriasis (Pso) en relación con el inicio de los síntomas reumáticos en pacientes con espondiloartritis (EspA) se asocia con algún fenotipo clínico, el diagnóstico del reumatólogo y la evolución de la enfermedad.

Métodos: Se realizó un estudio transversal con datos extraídos del registro REGISPONSER (Spondyloarthritis Registry of the Spanish Rheumatology Society). Los pacientes se clasificaron en 2 grupos para comparar sus características clínicas, actividad de la enfermedad, daño radiográfico, capacidad funcional y tratamiento recibido: "Pso como primer síntoma" y "Pso tras síntomas reumáticos". Además, se comparó el diagnóstico establecido por su reumatólogo en ambos grupos. Se usaron los test de chi-cuadrado y t de Student para comparar las variables cualitativas y cuantitativas en ambos grupos, respectivamente. Se realizó un estudio multivariable con aquellas variables en las que se hallaron diferencias significativas en el anterior análisis.

Resultados: Un total de 433/2.367 (18,3%) pacientes incluidos en el registro REGISPONSER tenían la fecha de inicio de la Pso recogida. Los pacientes con Pso como su primer síntoma tenían un menor índice de masa corporal [0,90 (IC95%: 0,83-0,96)], menor duración de la enfermedad [0,94 (IC95%: 0,91-0,97)], menor prevalencia del antígeno HLA B27 [0,22 (IC95%: 0,11-0,44)] y una mayor prevalencia de dactilitis [2,12 (IC95%: 1,01-4,46)] con respecto a los pacientes con aparición de la Pso tras los síntomas reumáticos. Además, se obtuvo una mayor prevalencia de diagnóstico de artritis psoriásica (APso) [257/329 (78,1%) vs. 57/101 (56,4%); p < 0,001] y una menor prevalencia de diagnóstico de espondilitis anquilosante (EA) [68/329 (20,7%) vs. 38/101 (37,6%); p < 0,001] en los pacientes con Pso como primer síntoma con respecto a los que iniciaron la Pso tras los síntomas reumáticos. De hecho, la afectación axial fue menos frecuente en el primer grupo [29/330 (8,8%) vs. 20/103 (19,4%); p = 0,003], mientras que las formas periféricas se encontraban incrementadas [192/330 (58,2%) vs. 39/103 (37,9%); p < 0,001]. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos en el uso de fármacos modificadores de la enfermedad.

Conclusiones: El momento de la aparición de la Pso parece influenciar significativamente el genotipo clínico de la EspA. Incluso, la presencia de Pso previo al inicio de los síntomas musculoesqueléticos podría determinar un diagnóstico más frecuente por parte del reumatólogo de APso.