

VNiVERSiDAD D SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**PROGRESIÓN DEL DAÑO RADIOGRÁFICO AXIAL Y
PERIFÉRICO EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA:
CORRELACIÓN Y FACTORES PREDICTORES**

Luis Gómez-Lechón Quirós

Salamanca, 2023



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

El Dr. D. Carlos Montilla Morales, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca y Licenciado Especialista del Servicio de Reumatología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “Progresión del daño radiográfico axial y periférico en pacientes con artritis psoriásica: correlación y factores predictores” que presenta el Licenciado en Medicina, Don Luis Gómez-Lechón Quirós, ha sido realizado bajo su dirección en el Departamento de Medicina, y reúne, a su juicio, originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, expiden el presente certificado en Salamanca, en de 2023.

Montilla C

Fdo: Dr. Carlos Montilla Morales

DICTAMEN DEL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS DEL AREA DE SALUD DE SALAMANCA

Doña CONCEPCIÓN TURRIÓN GÓMEZ, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud de Salamanca,

C E R T I F I C A

Que este Comité, en su reunión del 30/05/2022 CEIm Ref. 2022/05 ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado

Progresión radiográfica en pacientes con artritis psoriásica: relación con factores clínicos, analíticos y ecográficos

Código CEIm: PI **2022 03 984**

del que es Investigador Principal Don Luis Gómez-Lechón Quirós del Servicio de Universidad de Salamanca

valorado de acuerdo con la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para investigaciones médicas con seres humanos, así como el resto de principios éticos y normativa legal aplicable en función de las características del estudio, y resueltas las aclaraciones

Considera que dicho estudio cumple los requisitos necesarios y es viable para su realización en este centro, por lo que **INFORMA FAVORABLEMENTE** para la realización de dicho estudio

Y para que conste, lo firma en Salamanca con fecha 01 de junio de 2022

TURRIÓN GÓMEZ MARÍA DE LA CONCEPCIÓN - 07986126C
Firmado digitalmente por
TURRIÓN GÓMEZ MARÍA DE LA
CONCEPCIÓN - 07986126C
Fecha: 2022.06.01 13:37:05 +02'00'

LA SECRETARIA

Fdo.: Dña. Concepción Turrión Gómez

Composición del CEIm del Área de Salud de Salamanca

Presidente: D. Luis Muñoz Bellvís (Jefe de Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo)

Vicepresidente: D. Enrique Nieto Manibardo (Delegado de protección de datos del CAUSA)

Secretaria: Dña. Concepción Turrión Gómez (Farmacéutica y Bioquímica - Representante Comité Científico - IBSAL).

Vocales: D. Ricardo Tostado Menéndez (Farmacólogo Clínico); Dña. Silvia Jiménez Cabrera (Farmacia Hospitalaria); Dña. Ascensión Hernández Encinas (Profesora Titular Matemática aplicada, Universidad de Salamanca. Presidenta ASCOL, representante de los pacientes); Dña. M^a Teresa Arias Martín (Enfermera de Salud Mental. Miembro del Comité de Bioética Asistencial); Dña. M^a del Carmen Arias de la Fuente (Técnico Gestor de Ensayos Clínicos); Dña. Berta Bote Bonaechea (Especialista en Psiquiatría); Dña. Ángela Rodríguez Rodríguez (Responsable Unidad de Enfermera. S. de Hematología); D. Guzmán Franch Arcas (Especialista en Cirugía General y Aparato Digestivo); D. Antonio Márquez Vera (Fisioterapeuta); Dña. Ana Martín García (Especialista en Cardiología); Dña. Teresa Martín Gómez (Especialista en Oncología); Dña. Concepción Rodríguez Barrueco (Farmacéutica de Atención Primaria); Dña. Carmen Velayos Castelo (Profesora Titular Ética y Filosofía Política, Universidad de Salamanca); D. Manuel Ángel Gómez Marcos (Médico de Atención Primaria. Responsable de la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca), Dña. Belén Vidriales Vicente (Jefa de Sección. Hematología)

AGRADECIMIENTOS

Es complicado mostrar suficiente agradecimiento a las personas que a lo largo de mi vida han influido en mi desarrollo personal y profesional con la culminación de este trabajo. Aun así, me gustaría dirigirme a todas esas personas que de una u otra forma han contribuido a que este trabajo haya podido realizarse.

En primer lugar, agradecer al Dr. Carlos Montilla Morales por su apoyo desde el primer momento en que formé parte del servicio de Reumatología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Ha sido una de las personas más importantes en mi formación como Reumatólogo y también en mi crecimiento personal. Más tarde, gracias a su ánimo y su afán investigador, consiguió que me embarcara en este apasionante proyecto; en el que, con su ayuda y supervisión, hemos conseguido finalizar pese a las dificultades geográficas. Su entusiasmo y confianza en mí han hecho que esto sea posible.

Muchas gracias al Dr. José Andrés Román Ivorra por su apoyo incondicional y orientación a lo largo de mi vida académica. Gracias a él desarrollé mi pasión por la Reumatología y decidí que era la especialidad a la que me quería dedicar. Ha sido y sigue siendo una inspiración a nivel profesional y personal lo que constituye una motivación para seguir creciendo.

Muchas gracias a la Dra. Esther Toledano por su gran ayuda en el diseño y desarrollo de este proyecto. Su ayuda, cercanía y disposición han ayudado a que este trabajo haya podido llevarse a cabo.

Gracias al Dr. Fermín Sánchez-Guijo Martín por ayudarme y hacerse cargo en la tutorización de la tesis, sobre todo en la etapa final de este trabajo.

Gracias al Dr. Javier del Pino por haberme ayudado en los inicios del proyecto y haber confiado en mí para realizar proyectos similares durante mi estancia en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Muchas gracias al servicio de Reumatología de Salamanca. Gracias a Cristina Hidalgo, que ha sido mi tutora durante mi periodo de residencia allí y es una de las personas a las que profesionalmente más admiro. Su apoyo, estímulo y confianza en mí, también han hecho que este trabajo sea posible. A todos los residentes, la mayoría ya adjuntos:

Alba, Laura, Guadalupe, Elisa, Olga y Sonia por vuestra ayuda y ánimo para mejorar. A los demás adjuntos, por su ayuda y disposición. Gracias a Inés por su acogida, disponibilidad y ayuda durante mi estancia en Salamanca.

Gracias al servicio de Reumatología del Hospital La Fe en Valencia por su acogida y por todo lo aprendido durante mi rotatorio externo.

Gracias al Dr. González Sarmiento y a todo el equipo de investigación de la Facultad de Medicina de Salamanca por su ayuda en el inicio y desarrollo de este proyecto.

Gracias a todos mis compañeros de promoción y en especial a mis amigos de la residencia: Andoni, Carlos, Emmanuel, Víctor, Jesús, Octavio y David. Gracias a ellos he pasado una de las mejores etapas de mi vida a nivel personal y profesional. Han contribuido a que mi estancia en una nueva ciudad fuera la mejor posible y me han apoyado en los momentos más difíciles durante este largo camino.

Gracias a mis compañeros y amigos de Medicina, muchos de ellos de mi promoción en la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Valencia: Víctor, Carmen, Marta, Juan, Pepe, María, Carla, Leonor; todos ellos han contribuido a mi desarrollo durante el periodo universitario y tengo la suerte de seguir contando con ellos para motivarme en proyectos como este.

Gracias a mis amigos: Curro, Adri, Paco, Javier M, Carlos, Javier R y Eduardo por estar siempre a mi lado, por todos los buenos momentos que hemos pasado y por apoyarme en los malos. Por seguir contando también con ellos para nuevos retos y desafíos que se planteen y ser partícipe de todos sus éxitos personales y profesionales.

Muchas gracias a toda mi familia, por su cariño, comprensión y apoyo durante todos los proyectos que he iniciado en mi vida, han sido parte muy importante de todos los logros que he podido conseguir y lo seguirán siendo. En especial a mi abuelo Martín Quirós, ha sido una fuente de inspiración en mi carrera como médico y a nivel personal. Siempre me ha apoyado e incentivado para crecer a nivel profesional y ha sido un ejemplo como persona durante toda su carrera. A mis padres y a mi hermana,

que han sido las personas más importantes en mi vida. Siempre me han apoyado en todos mis proyectos, han creído en mí y han hecho todo lo que estaba en su mano para ayudarme en todo lo que he necesitado. Han sido mi inspiración en todos los aspectos y son los principales responsables de todo lo que he logrado hasta el día de hoy. A Marina por haberse convertido en una de las personas más importantes, por su apoyo, cariño y comprensión. También ha sido una fuente de inspiración a nivel profesional con su entusiasmo y dedicación en su campo, la Oftalmología. Gracias a todos ellos y a “Salamanca” por ayudarme a ser capaz de contribuir y pertenecer a esta gran universidad.

Índice General

ABREVIATURAS.....	1
INTRODUCCIÓN	5
Epidemiología	7
Etiopatogenia.....	8
Manifestaciones clínicas.....	12
Diagnóstico	16
Daño radiográfico	18
1. Afectación periférica	18
2. Afectación axial.....	25
Daño en la entesis	29
Instrumentos para evaluar la evolución.....	30
Tratamiento	31
Pronóstico.....	34
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	36
Hipótesis	37
Objetivos	37
PACIENTES Y MÉTODOS	38
RESULTADOS	53
DISCUSIÓN	82
CONCLUSIONES	97
BIBLIOGRAFÍA.....	99

Índice de figuras y tablas

<i>Figura 1. Factores implicados en la patogénesis de la APs.....</i>	<i>8</i>
<i>Figura 2. Fisiopatología de la APs. Interleucinas y vías de señalización implicadas.....</i>	<i>11</i>
<i>Figura 3. Dominios de la enfermedad.....</i>	<i>14</i>
<i>Figura 4. Criterios CASPAR.....</i>	<i>16</i>
<i>Figura 5. Radiografía simple de manos AP. Afectación articular erosiva de predominio en carpos.....</i>	<i>19</i>
<i>Figura 6. Adipoquinas implicadas en la actividad inflamatoria en la psoriasis.....</i>	<i>21</i>
<i>Figura 7. Criterios de Nueva York modificados.....</i>	<i>26</i>
<i>Figura 8. Criterios ASAS para espondiloartropatía axial.....</i>	<i>28</i>
<i>Figura 9. Recomendaciones GRAPPA para el tratamiento de la APs.....</i>	<i>34</i>
Tabla 1. Características basales.....	54
<i>Tabla 2. Actividad de los pacientes con manifestaciones periféricas.....</i>	<i>55</i>
Tabla 3. Actividad de los pacientes con manifestaciones axiales.....	56
Tabla 4. Variables analíticas.....	56
Tabla 5. Daño radiográfico periférico medido por el método SVHmod.....	58
Tabla 6. Daño radiográfico periférico medido por el método de Ratingen.....	59
<i>Tabla 7. Daño radiográfico axial medido por el método de MSASSS.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabla 8. Correlación de las variables basales, actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial con la progresión de la erosión medida por el método SVHmo.....</i>	<i>60</i>

Tabla 9. Relación de las variables basales con la progresión de la erosión medida por el método SVHmod	61
Tabla 10. Relación de las variables analíticas con la progresión de la erosión medida por el método SVHmod	61
Tabla 11. Relación de las variables basales, actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial con la progresión de la disminución del espacio medida por el método de SVHmod	63
Tabla 12. Relación de las variables basales con la progresión de la disminución del espacio medida por el método de SVHmod	63
Tabla 13. Relación de las variables analíticas con la progresión de la disminución del espacio medida por el método de SVHmod	64
Tabla 14. Correlación de las variables basales, actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial con la progresión total medida por el método de SVHmod	65
Tabla 15. Relación de las variables basales con la progresión total medida por el método de SVHmod	65
Tabla 16. Correlación de las variables analíticas con la progresión total medida por el método de SVHmod	66
Tabla 17. Correlación de las variables basales, actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial con la progresión de la erosión medida por el método de Ratingen	67
Tabla 18. Relación de las variables basales con la progresión de la erosión medida por el método de Ratingen	68
Tabla 19. Correlación de las variables analíticas con la progresión de la erosión medida por el método de Ratingen	68

<i>Tabla 20. Correlación de las variables basales, actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial con la progresión de la proliferación medida por el método de Ratingen.....</i>	<i>69</i>
<i>Tabla 21. Relación de las variables basales con la progresión de la proliferación medida por el método de Ratingen.....</i>	<i>70</i>
<i>Tabla 22. Correlación de las variables analíticas con la progresión de la proliferación medida por el método de Ratingen.....</i>	<i>70</i>
<i>Tabla 23. Correlación de las variables basales, actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial con la progresión total medida por el método de Ratingen.....</i>	<i>71</i>
Tabla 24. Relación de las variables basales con la progresión total medida por el método de Ratingen.....	72
<i>Tabla 25. Correlación de las variables analíticas con la progresión total medida por el método de Ratingen.....</i>	<i>72</i>
<i>Tabla 26. Relación de las variables basales (I), actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial respecto a los pacientes con progresión radiográfica periférica.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabla 27. Relación de las variables basales (II) respecto a los pacientes con progresión radiográfica periférica.....</i>	<i>74</i>
Tabla 28. Correlación de las variables basales, actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial con la progresión del daño axial medida por el método de mSASSS.	75
<i>Tabla 29. Relación de las variables basales con la progresión del daño axial medida por el método de MSASSS.....</i>	<i>76</i>
<i>Tabla 30. Correlación de las variables analíticas con la progresión del daño axial medida por el método de MSASSS.....</i>	<i>76</i>

Tabla 31. Relación de las variables basales (I), actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial respecto a los pacientes con progresión radiográfica axial78

Tabla 32. Relación de las variables basales (II) respecto a los pacientes con progresión radiográfica axial79

Tabla 33. Relación de las variables basales, actividad, determinaciones analíticas, daño radiográfico periférico y de la entesis respecto a los pacientes que desarrollan manifestaciones axiales en la evolución.....80

ABREVIATURAS

APs: artritis psoriásica

EspA: espondiloartritis axial

HLA-B27: antígeno leucocitario de histocompatibilidad B-27

ASAS: Ankylosing Spondylitis Assessment Study

ARe: artritis reactiva

EA: espondilitis anquilosante

AR: artritis reumatoide

CASPAR: CIASSification criteria for Psoriatic ARthritis

KIR: receptor citolítico de inmunoglobulina

NK: natural killer

TNF- α : factor de necrosis tumoral α

IL: interleuquina

RANK/-L: receptor activador del factor nuclear y su ligando

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

FR: factor reumatoide

ACPA: anticuerpos antipéptido citrulinado

PCR: proteína C reactiva

VSG: volumen de sedimentación globular

STIR: Short Tau Inversión Recovery

FAME: fármacos modificadores de la enfermedad

NAD: número de articulaciones dolorosas

NAT: número de articulaciones tumefactas

MAE: mínima actividad de la enfermedad

IMC: índice de masa corporal

OPG: osteoprotegerina

CTX: telopéptido carboxiterminal del colágeno

ICTP: telopéptido C-terminal del colágeno tipo I

PINP: propéptido aminoterminal sérico del colágeno tipo I

DMO: densidad mineral ósea

DAS28: Disease Activity Score-28

JAK: *Janus Kinase*

mTSS: *modified Total Sharp Score*

DAPSA: *Disease Activity in PSoriatic Arthritis*

MASES: *Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*

ASDAS : *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

BASMI: *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*

HAQ: *Health Assessment Questionnaire*

BASFI: *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*

PSAID: *PSoriatic Arthritis Impact of Disease*

PASRI: *Psoriatic Arthritis Spondylitis Radiology Index*

BASRI: *Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index*

mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score

MASEI: MAdrid Sonographic Enthesitis Index

PD-4: Fosfodiesterasa-4

FAMEb: FAME biológicos

FAMEs: FAME sintéticos (incluye los convencionales y los dirigidos)

EVA: Escala Visual Analógica

DE: Desviación Estándar

SVHAPs: Índice de Sharp Van der Heijde para artritis psoriásica

MTX: Metotrexato

IPA: Índice de Paquetes Año

Δ: Cambio respecto al valor inicial

IPAQ: International Physical Activity Questionnaire

INTRODUCCIÓN

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria musculoesquelética que se asocia a psoriasis. La enfermedad tiene una expresión clínica pleomórfica pudiendo manifestarse con afectación articular (periférica y/o axial), dactilitis y/o entesitis. Inicialmente se consideró una variante de la artritis reumatoide, pero después se observó que la gran mayoría de los pacientes eran seronegativos para el factor reumatoide. Si bien la APs presenta en la mayoría de los pacientes un curso benigno, en algunos casos la artritis es grave, progresiva y da lugar a deformaciones importantes.

La APs se engloba dentro de las espondiloartropatías o espondiloartritis (EspA), un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten agregación familiar, mecanismos patogénicos, asociación con el antígeno leucocitario de histocompatibilidad HLA-B27 y con características clínicas comunes con afectación extraarticular frecuente. Dentro de este grupo, se dividen a su vez en 2 subgrupos en función de la forma de presentación predominante: axial y periférica (según la clasificación del grupo ASAS). Aunque estén englobadas en uno de los dos grupos, es frecuente que presenten afectación mixta. Dentro de las periféricas encontraríamos a la APs, artritis reactiva (ARe), artritis enteropática o asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y la espondiloartritis indiferenciada. Dentro de las de afectación predominantemente axial encontramos a la EspA no radiográfica y a la espondilitis anquilosante (EA). Las características clínicas comunes en estos subgrupos son la artritis periférica, sacroilítis, entesitis, dactilitis, afectación ocular y enfermedad inflamatoria del aparato digestivo.

EPIDEMIOLOGÍA

La primera descripción de artritis en un paciente con psoriasis se publicó en 1818, pero la noción de una forma específica de artritis asociada a psoriasis fue desarrollada primero por Wright¹. Aunque existe una extensa evidencia epidemiológica que apoya que la APs se considere una entidad clínica específica, algunos autores argumentan que podría tratarse de dos entidades clínicas diferentes, la psoriasis y la artritis, debido a su prevalencia en la población general.

La prevalencia de artritis en la población general es de aproximadamente, entre el 2-3%, mientras que en los pacientes con psoriasis del 7-42%². Por el contrario, la prevalencia de psoriasis en pacientes con artritis es de 2.6-7%, mientras que en la población general es del 0.1-2.8%²⁻⁴. Al contrario de lo que sucede con la artrosis, la APs es una enfermedad inflamatoria que afecta tanto a interfalángicas proximales como distales y metacarpofalángicas en manos. Difiere de la artritis reumatoide (AR) en la similar prevalencia en ambos sexos, la frecuencia con la que se observa afectación en interfalángicas distales, la tendencia a la asimetría, la ausencia de factor reumatoide y la asociación con manifestaciones clínicas comunes a las espondiloartropatías asociadas a HLA-B27. Por todo ello, la APs se considera una artritis inflamatoria asociada a psoriasis y se clasifica entre las espondiloartropatías seronegativas asociadas a HLA-B27. Su prevalencia se estima entre el 0.04-1.4% de la población. Esta varianza en la prevalencia se cree que se produce por diversos motivos como la dificultad en ocasiones para cumplir criterios de clasificación (CASPAR)⁵ o la ausencia de diagnóstico por la presencia de psoriasis no diagnosticada al presentarse en lugares poco usuales o accesibles.

La APs puede iniciarse a cualquier edad, aunque suele debutar entre los 30 y los 50 años, con una incidencia global anual de 3-8 casos por cada 100.000 personas^{2,3} sin diferencias entre sexos, a diferencia de otras espondiloartropatías como la espondilitis

anquilosante que suele debutar en la segunda o tercera décadas de la vida (siendo excepcional en mayores de 45 años) y es más frecuente en varones.

ETIOPATOGENIA

La APs es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por el sistema inmune en la que existe una susceptibilidad genética e intervienen diversos factores ambientales como traumatismos, estrés biomecánico, la obesidad cuyas interacciones generan múltiples fenotipos clínicos, de los que hablaremos posteriormente, que pueden variar con el curso de la enfermedad (Figura 1). Es por ello que se cree que el sistema inmune innato y adaptativo de los distintos tejidos afectados por la enfermedad responden de forma diferente a la misma causa, explicando así las variedades clínicas y las diferentes respuestas a tratamiento según la afectación⁶.

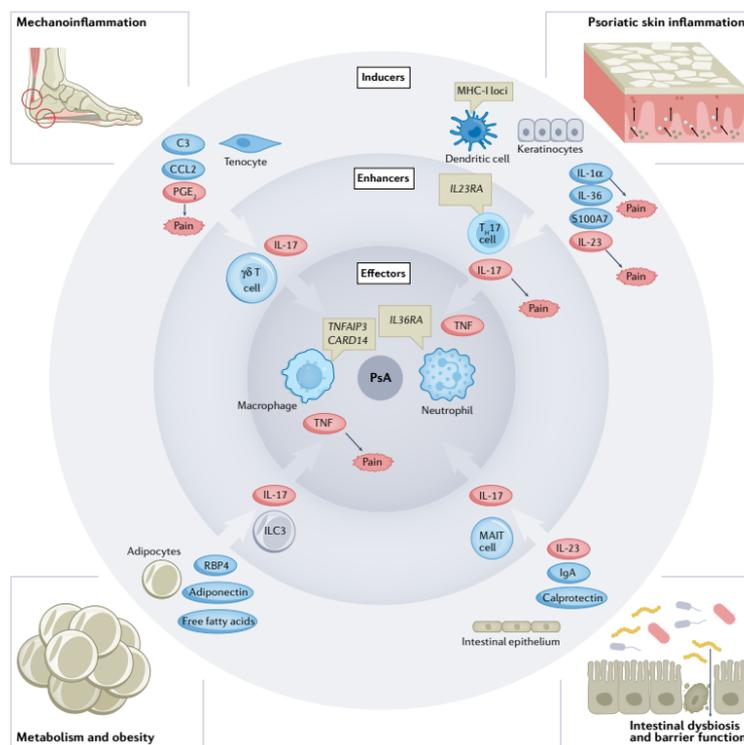


Figura 1. Factores implicados en la patogénesis de la APs⁶

La APs tiene una fuerte agregación familiar y la región genética de mayor susceptibilidad es el HLA clase I, que se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 y se caracteriza por el gran número de alelos que contiene. Existen estudios que han demostrado que los familiares de primer grado de pacientes con APs presentan un riesgo más elevado de contraer la enfermedad que la población general⁷. Los estudios realizados en población general muestran asociación con los antígenos del HLA-B13, B16, B17, B27, B37, B38, Cw6, DR4 y DR7⁸. El HLA-B7 y B27 identifican a los pacientes que, padeciendo psoriasis, tienen más riesgo de presentar artritis^{9,10}. El HLA-Cw6 es el alelo de mayor susceptibilidad para la psoriasis y en menor medida para la APs y está asociado con un inicio de la psoriasis a edad más temprana. Otro conjunto de genes que puede ser importantes son los del receptor tipo inmunoglobulina citolítico (KIR). Estos genes se localizan en el cromosoma 19q13.4 y están presentes en las células NK, participando en la inmunidad innata. Los KIR reconocen las moléculas del HLA y sus ligandos, especialmente los codificados por locus B y C. Recientemente se ha observado que los KIR2DS1/DS2, en ausencia de sus ligandos, son genes independientes de susceptibilidad para la APs¹¹. Desde un punto de vista clínico, la APs es una enfermedad heterogénea, por lo que es probable que existan genes diferentes con penetrancia baja que desempeñan un papel en la susceptibilidad. Además, estudios recientes han demostrado una expresión clínica diferente dependiente del sexo del progenitor que la ha transmitido^{12,13}.

Para el estudio de la fisiopatología de la APs se han realizado múltiples estudios anatomopatológicos de la piel y membrana sinovial que nos ayuden a comprender como se produce la reacción inflamatoria en estos pacientes. Tanto la psoriasis como la APs comparten características histológicas e inmunológicas, ya que en ambas se produce una infiltración de linfocitos T, de macrófagos y neutrófilos y una mayor angiogénesis. La teoría más extendida en la actualidad es que tanto la inmunidad innata como la adaptativa estarían implicadas en la fisiopatología, en este caso estarían implicadas la respuesta Th1 y Th17. El inicio del proceso se produciría a través de la

expansión de linfocitos T CD8 en respuesta a un antígeno presentado en el contexto de las moléculas HLA-Cw6. La respuesta mediada por linfocitos CD8 autorreactivos produciría daño en la membrana sinovial y en la epidermis además de la liberación de citoquinas inflamatorias que producen la expansión linfocitos T CD4. Una de las citoquinas más importantes es el TNF- α ya que perpetúa la inflamación mediante la producción de otras citoquinas y aumentando el reclutamiento de otras células inmunitarias que producen la hiperplasia sinovial, la secreción de metaloproteasas de matriz implicadas en la reabsorción osteoclástica del hueso y por lo tanto en la degradación del cartílago y favorece la neoangiogénesis. A diferencia de la artritis reumatoide, en el proceso de remodelado óseo se produce erosión además de la neoformación. Tanto el TNF- α como la IL-17 favorecen la osteoclastogénesis promovida por RANKL, produciendo erosiones, sin embargo, el mecanismo por el que se produce la neoformación ósea en APs es poco conocido, aunque diversos estudios establecen una relación entre IL-17 y DKK-1 en este proceso¹⁴.

La respuesta Th17 también tiene un papel fundamental en la patogenia, ya que la IL-17 estimula la producción de IL-1 y TNF- α por los macrófagos, induce la secreción de IL-6 e IL-8 por los fibroblastos sinoviales y favorece el reclutamiento de otras células inmunitarias en la membrana sinovial. La IL-6 es una citoquina pro-inflamatoria que modula la respuesta inmune. En pacientes con APs, IL-6 junto a IL-1 β , induce la transcripción de IL-23R e IL-23 y la diferenciación de IL-17, esta vía alternativa, no sujeta a auto-regulación parece influir en la patogénesis de la enfermedad^{14,15}. La otra interleucina de vital importancia que interviene en esta vía es la IL-22 que se ha asociado a la proliferación de queratinocitos y sinoviocitos. Por este mecanismo observamos que se produce una sinergia entre IL-17 y TNF- α que perpetúa el proceso inflamatorio tanto articular como cutáneo (Figura 2). Un estudio de biopsias cutáneas y sinoviales ha objetivado que se produce un aumento de células implicadas en la vía de IL-17 en la piel mientras que encontraba una mayor expresión de TNF a nivel

articular¹⁵. Esto explicaría la mayor respuesta cutánea al tratamiento inhibitor de IL-17 o IL-23 que con anti-TNF pero menor respuesta articular.

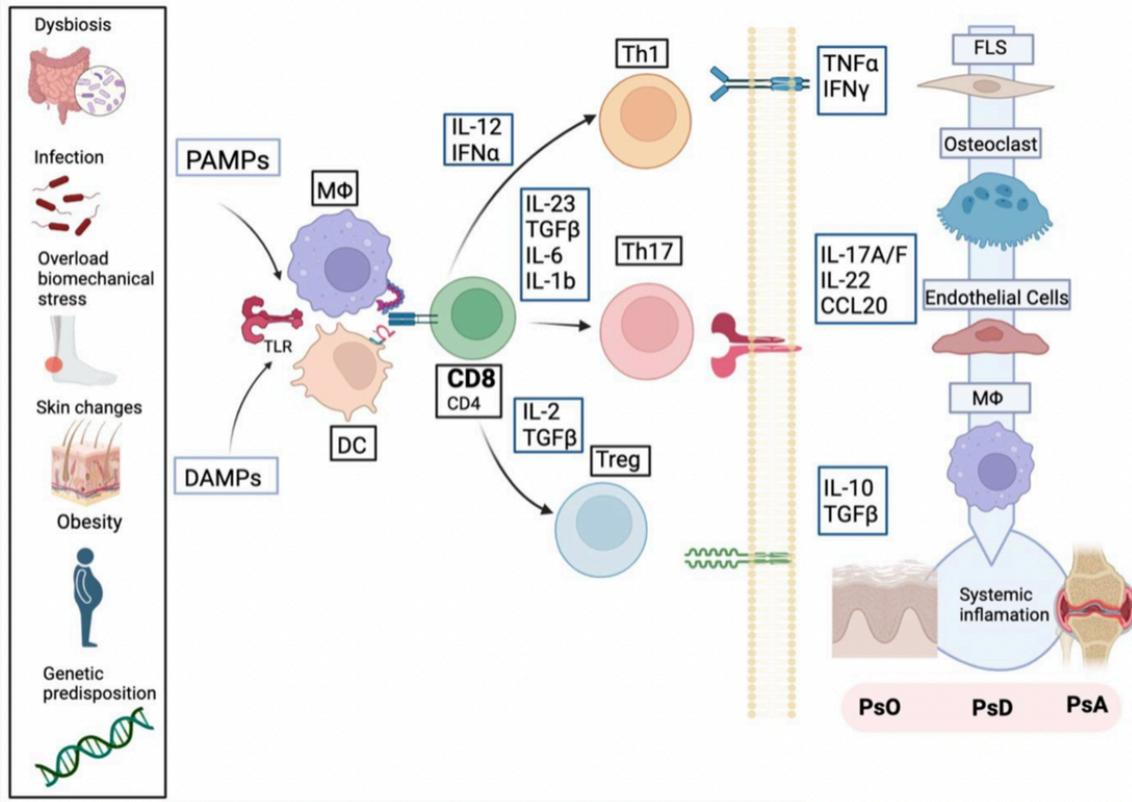


Figura 2. Fisiopatología de la APs. Interleucinas y vías de señalización implicadas¹⁵

Además de los mecanismos anteriormente mencionados, existe la relación de ciertos factores ambientales que se han implicado en la patogenia y la presencia de brotes de la enfermedad. Por lo tanto, se cree que se trata de un proceso en el que individuos genéticamente predispuestos, mediante unos factores ambientales asociados, desarrollan la enfermedad. Se han asociado infecciones víricas o bacterianas a la aparición y la inducción de brotes de la enfermedad, es por esto por lo que se cree que se producen los linfocitos T CD8 autorreactivos implicados en la patogenia. Sin

embargo, no se ha hallado relación directa con ningún microorganismo específico que explique este proceso. Algunos estudios sugieren que la infección por VIH puede estar asociada a la enfermedad, aunque la prevalencia es similar a la población general, los pacientes presentan afectación cutánea más extensa y pueden presentar empeoramiento cutáneo tras la infección¹⁶.

Por último, otro factor que se ha relacionado con la inducción de la enfermedad o presencia de brotes tanto articulares como cutáneos son los traumatismos. A nivel cutáneo está ampliamente descrito el fenómeno de Koebner, desencadenándose lesiones en zonas de roce. Esto explica que en la mayor parte de las formas de psoriasis las lesiones se produzcan en zonas de roce y mayor contacto, las superficies extensoras. En la afectación articular se habla del fenómeno de Koebner profundo¹⁷, debido a microtraumatismos y movimientos repetidos se produce el fenómeno inflamatorio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La primera descripción de la afectación en APs fue la de Wright y Moll, que incluía 5 tipos de afectación articular en la cohorte de sus pacientes en Leeds:

Artritis de articulaciones interfalángicas distales (5%), oligoartritis asimétrica (70%), poliartritis simétrica (15%), espondiliartritis (5%) y artritis mutilante (5%)¹⁸. Los patrones de afectación pueden variar entorno a las series, ya que como se ha visto, el patrón más frecuente de afectación es el de poliartritis simétrica. Sin embargo, los patrones de afectación no son estáticos, ya que como se ha visto, existen pacientes que durante la evolución de la enfermedad y los cambios de tratamiento pueden presentar distintos patrones^{19,20}.

Aunque la afectación de la APs suele ser más asimétrica que en la AR, como ya hemos comentado, en muchos pacientes se produce una afectación simétrica similar, aunque

La afectación de interfalángicas distales podría ser un factor diferencial entre ellas. La oligoartritis asimétrica predomina en extremidades inferiores y la artritis mutilante se trata de una forma grave que produce una osteólisis de ambos lados de las falanges, produciendo acortamiento en algunos dedos y en otros, anquilosis. Por otro lado, en relación a la afectación axial, la espondiloartropatía aislada es infrecuente (2-5%)^{18,21,22}, pero entre un 20-40% de los pacientes presentan afectación axial con o sin afectación periférica, aunque en muchas ocasiones no se detecta de forma precoz. Esto se debe a que la afectación, a diferencia de la que se produce en la EA, no tiene tanta correlación clínico-radiológica^{20,23,24}. La clínica en estos pacientes es principalmente dolor lumbar de ritmo inflamatorio: de inicio insidioso, empeora con el reposo y mejora con el ejercicio, de predominio nocturno, puede asociar rigidez matutina y con mejoría con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Las principales diferencias con la afectación axial en la EA, que trataremos con más profundidad más adelante, son la sacroilítis asimétrica, la mayor afectación de la región cervical y de elementos posteriores y la formación de sindesmofitos más groseros y paramarginales.

Respecto a la relación de la artritis con la psoriasis, la afectación cutánea precede mayoritariamente a la articular. Aproximadamente el 68% de los pacientes desarrollan artritis tras una media de 12.8 años desde el debut de la psoriasis, un 15% tiene un inicio simultáneo (en el mismo año) y hasta en un 17% la artritis precede a la psoriasis con una media de 7.4 años²⁵.

Otras manifestaciones en la APs son la dactilitis, la entesitis, la tenosinovitis^{1-4, 23-29}, la fatiga y la ansiedad. Otras manifestaciones extraarticulares que se producen en las patologías que se encuentran en el espectro de las espondiloartropatías son la uveítis y la enfermedad inflamatoria intestinal. La dactilitis consiste en la tumefacción global del dedo con artritis de interfalángicas distales, proximales y metacarpofalángicas y/o metatarsofalángicas y tenosinovitis predominantemente de flexores. Es más frecuente en los pies y puede presentarse hasta un 20-40% de los pacientes con APs. Existe una forma aguda con eritema y dolor y otra forma que no asocia dolor o eritema que

podría tratarse de una forma crónica de este fenómeno. La entesitis es la inflamación de la entesis, que es la zona de inserción de ligamentos o tendones, al hueso. Su afectación está ligeramente más descrita en las series que la dactilitis^{20,23-29}, con aproximadamente 30-50% de los pacientes y se produce principalmente en tendón de Aquiles y fascia plantar, pudiendo llegar a ser muy invalidante. La tenosinovitis se puede objetivar junto a la dactilitis y predominantemente en los tendones del manguito rotador causando tumefacción. Todos los dominios de la enfermedad se resumen en la Figura 3.

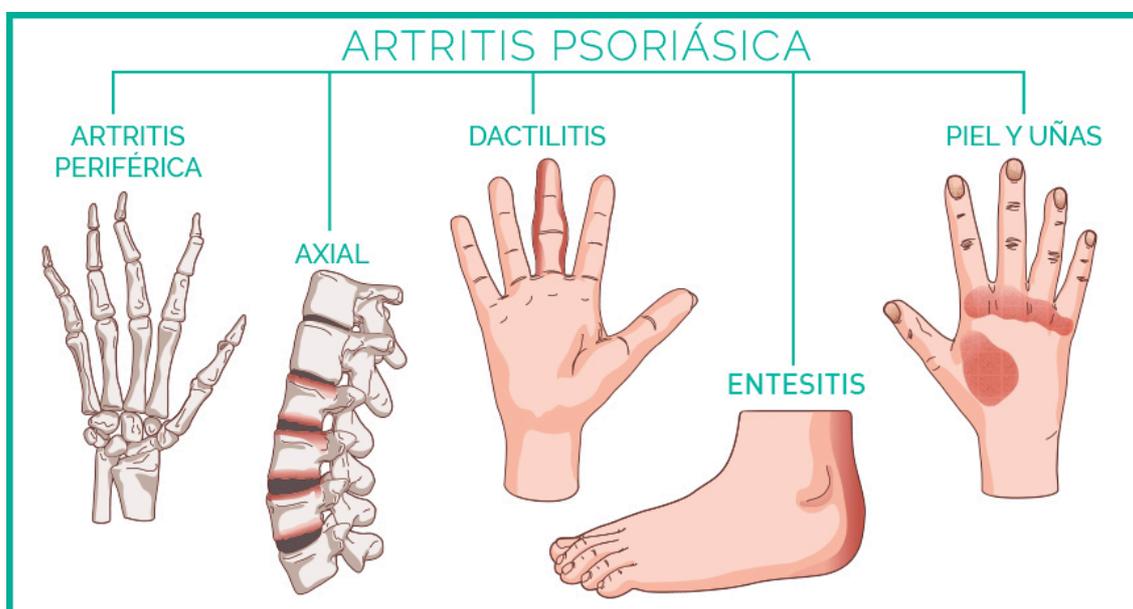


Figura 3. Dominios de la enfermedad²⁹

Las enfermedades reumatológicas están asociadas a alteraciones psicoafectivas como la ansiedad o depresión, pero también por la propia actividad de la enfermedad. Por ello, es importante tener en cuenta estos factores, ya que se ha observado que la depresión puede tener un papel importante en la percepción del dolor. Pacientes con AR presentan frecuentemente síntomas como ansiedad o depresión, con un 13,4% de pacientes con ansiedad y 41,4% con depresión³⁰. Por otro lado, en la EA, un 25% presenta ansiedad y entre 15-30%, depresión^{31,32}. Sin embargo, no existen tantos estudios que describan la prevalencia de estos síntomas en pacientes con APs, a pesar

de esto, se ha observado que es mayor que en estas dos, oscilando entre el 4-61% la ansiedad y 5-51% la depresión³³⁻³⁸, dependiendo de las escalas utilizadas. Se cree que esto se produce por la propia actividad de la enfermedad y los factores asociados a esta. La fatiga es uno de los síntomas más significativos de la enfermedad, ya que se produce hasta en un 63% de los pacientes³⁹. Se ha relacionado con diversos factores, la actividad de la enfermedad y la duración y curso de la misma. Recientemente se ha observado que existe un componente añadido asociado a daño estructural crónico sin inflamación articular y síndrome de sensibilización central^{39,40}.

Los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas están predispuestos a padecer síndrome metabólico. A diferencia de la AR y otras espondiloartritis, los pacientes con APs asocian en un alto porcentaje un síndrome metabólico en relación con la población general. Estos pacientes tienen una tasa de obesidad, diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular que les confieren una mayor mortalidad asociada. La propia obesidad, por el acúmulo de tejido graso, promueve un estado proinflamatorio que se puede relacionar con la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Por último, la afectación ocular en forma de uveítis ocurre entre el 8-23%^{25,41} de los pacientes, estando asociada con mayor frecuencia a HLA-B27 positivos, pudiendo ser bilateral. La enfermedad inflamatoria intestinal tiene la prevalencia aumentada en los pacientes con APs, siendo más frecuente en pacientes con afectación axial y también relacionadas con HLA-B27. En estos pacientes, se ha descrito una afectación intestinal subclínica que en ocasiones no llega a desarrollar una enfermedad inflamatoria intestinal^{42,43}.

La afectación cutánea en la mayoría de casos se produce en forma de psoriasis vulgar, aunque se puede producir cualquier tipo de psoriasis asociada a la artritis. No existe una relación directa entre la gravedad y el tipo de afectación de la psoriasis y la de la artritis. Sin embargo, la afectación ungueal que incluye piqueteado, crestas u onicolisis, se relaciona con formas poliarticulares y con afectación predominante de

interfalángicas distales. Además, se ha observado que es muy frecuente la asociación entre pacientes con psoriasis y afectación ungueal con la presencia de artritis, presentándose en menos de la mitad de los pacientes con psoriasis aislada⁴¹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de APs se establece teniendo en cuenta manifestaciones clínicas y radiológicas ya que actualmente no existe ningún biomarcador específico validado para el diagnóstico. A la hora de agrupar estas manifestaciones, no existen criterios de clasificación ni criterios diagnósticos validados, en la práctica clínica se utilizan los criterios CASPAR (Figura 4) que son utilizados mayormente como guía diagnóstica en ensayos clínicos para la inclusión de pacientes⁵. Para aplicar estos criterios, los pacientes tienen que presentar artritis, espondilitis y/o entesitis y tienen en cuenta criterios clínicos y radiográficos.

Criterios CASPAR
Patología articular (inflamación articular periférica, axial o entesis) junto a:
Psoriasis actual (2), historia personal de psoriasis (1), antecedente familiar de psoriasis (1)
Distrofia ungueal (1)
FR negativo (1)
Dactilitis (actual o pasada) (1)
Evidencia de neoformación ósea yuxtaarticular (Rx manos o pies) (1)
Para cumplir los criterios debe obtenerse una puntuación ≥ 3

Figura 4. Criterios CASPAR

A pesar de estos criterios, en muchas ocasiones el diagnóstico diferencial con otras entidades resulta complicado. En paciente con psoriasis que presentan artritis inflamatoria, sobre todo la forma poliarticular simétrica, conviene hacer diagnóstico diferencial con la artritis reumatoide. Cuando el factor reumatoide es positivo, conviene descartar que exista una AR coexistente con la psoriasis. En ocasiones también es difícil establecer el diagnóstico en pacientes con psoriasis y afectación de interfalángicas distales ya que la artrosis también puede coexistir con la psoriasis. En estos casos, las características clínicas y radiológicas junto con la afectación de otras localizaciones (axial y/o entesis) pueden ayudarnos a establecer el diagnóstico. Respecto a la afectación axial, los pacientes presentan osteofitos marginales y paramarginales groseros que en ocasiones son difíciles de distinguir de la osificación que se produce en la hiperostosis esquelética idiopática difusa. En estos casos, es recomendable evaluar las sacroilíacas que son normales a diferencia de los pacientes con APs²⁴.

Por todo ello, para establecer un diagnóstico correcto, es necesario realizar una anamnesis y exploración física detalladas, que recojan antecedentes familiares y en busca de psoriasis en localizaciones menos frecuentes. Como ya hemos mencionado, las pruebas de laboratorio no suelen ser de gran utilidad para establecer el diagnóstico. La determinación de factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptido citrulinado (ACPA) podría resultar de utilidad para realizar el diagnóstico diferencial con AR, aunque recientemente se ha objetivado que entre un 5-16% de los pacientes con APs presentan positividad para el factor reumatoide y entre un 2-16% para los anticuerpos antinucleares^{4,19-22,25-29}. Por otro lado, hasta un 20% de los pacientes, principalmente los que asocian afectación axial, son HLA-B27 positivos. Los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG) están elevados en aproximadamente la mitad de pacientes⁴⁴.

Las pruebas de imagen más útiles en el diagnóstico son la radiología simple, la ecografía y la resonancia. Mediante la radiología simple podremos evaluar la afectación en las distintas áreas en la APs. A nivel periférico podremos evaluar la presencia de erosiones o neoformación ósea características de la enfermedad de las que hablaremos con profundidad posteriormente. En la afectación axial podremos encontrar sacroilitis asimétrica y sindesmofitos gruesos y marginales/paramarginales. La ecografía resulta de utilidad para evaluar la presencia de artritis periférica y entesitis incluso en lesiones subclínicas, por ello se han establecido índices de actividad que se apoyan en la ecografía para evaluar el grado de afectación, principalmente los utilizados en la entesis.

La resonancia magnética permite evaluar la actividad de la enfermedad tanto en la artritis periférica como en la afectación axial, aunque su principal uso en la práctica clínica es la evaluación de articulaciones sacroilíacas, detectando cambios precoces y actividad inflamatoria en pacientes que no han desarrollado daño visible en radiología simple. La imagen característica de actividad sería la presencia de edema óseo en las articulaciones sacroiliacas, que corresponde a la existencia de lesiones inflamatorias activas, en STIR y T1 con supresión grasa. El área de edema óseo u osteítis debe estar presente en al menos dos cortes consecutivos, pero si existe más de un foco, con un solo corte sería suficiente. También podemos encontrar como lesiones inflamatorias activas capsulitis, entesitis y sinovitis en las articulaciones sacroiliacas, pero solo el edema óseo y la osteítis son indispensables para el diagnóstico de sacroilitis activa. También existen cambios crónicos como erosiones y esclerosis que cada vez toman más importancia a la hora de evaluar las sacroilíacas en resonancia magnética.

DAÑO RADIOGRÁFICO

1. Afectación periférica

Como ya hemos comentado previamente, el daño radiográfico periférico se evalúa principalmente mediante radiología simple. Las características principales son las típicas erosiones marginales, la neoformación ósea y la osteólisis de falanges que dan la típica imagen de “lápiz y tintero” y en casos en los que persista la inflamación crónica, la anquilosis (Figura 5). Las erosiones constituyen el hallazgo radiológico más frecuente en la APs, presentándose de manera precoz en la mayoría de los casos con la presencia de hasta el 27% en la evaluación inicial y de 47% en el seguimiento a 2 años a pesar de encontrarse en tratamiento con FAMES⁴⁵. Hasta el 67% de los pacientes presentan una erosión en la evaluación tras 9 años de duración de la enfermedad^{25,45}. Es por ello que es de gran importancia el diagnóstico precoz para iniciar un tratamiento en estos pacientes ya que las erosiones se consideran un factor predictivo de progresión del daño articular, así como de mortalidad⁴⁶⁻⁴⁸. A pesar de ser un hallazgo frecuente, existen pacientes que no presentan erosiones durante el curso de la enfermedad. Es por ello que se intenta determinar los factores (clínicos, demográficos, biomarcadores y tratamientos) que determinan la progresión radiográfica y a su vez factores “protectores” en pacientes con APs.



Figura 5. Radiografía simple de manos AP. Afectación articular erosiva de predominio en carpos

Hasta el momento, se han encontrado escasos factores que se asocian a menor daño radiográfico, la mayor duración de la psoriasis al diagnóstico y el tratamiento precoz con FAME biológicos podrían tener este efecto^{48,49}. Sin embargo, diversos factores como el debut poliarticular, el número de articulaciones tumefactas (NAT), la elevación de PCR, la presencia de erosiones, un mayor índice de masa corporal y la presencia de dactilitis⁴⁷⁻⁵³. El sexo masculino también podría estar relacionado con un peor pronóstico y mayor progresión radiográfica, sin embargo, el sexo femenino registra peores valoraciones en las mediciones de actividad de la enfermedad, dolor, funcionalidad y en mantener una mínima actividad de la enfermedad (MAE)^{53,54}. A pesar de que la exposición al tabaco se ha estudiado como factor relevante en la progresión radiográfica en otras artropatías inflamatorias, la afectación periférica en APs está escasamente descrita en relación con el tabaco. En los pacientes con AR, el tabaco constituye un factor de mal pronóstico en la respuesta al tratamiento y está relacionado con la progresión radiográfica^{55,56}.

Como hemos comentado previamente, la APs asocia un alto porcentaje de síndrome metabólico. Las adipoquinas son citoquinas derivadas del tejido adiposo que tienen un papel clave en la producción del síndrome metabólico. Estas no solo contribuyen a la regulación de los procesos mediados por insulina, el metabolismo de la glucosa y lípidos, cambios vasculares y en la coagulación, ya que también participan en la inflamación crónica. Las adipoquinas no solo están producidas por los adipocitos, sino también por células de similar origen como los fibroblastos y en la mayoría están implicadas células efectoras implicadas en la fisiopatología de las enfermedades reumáticas hacia un estado proinflamatorio⁵⁷ (Figura 6). Es por ello que recientemente, se pretende relacionar las adipoquinas con los marcadores de remodelado óseo implicados en la APs y por lo tanto su relación con la progresión radiográfica.

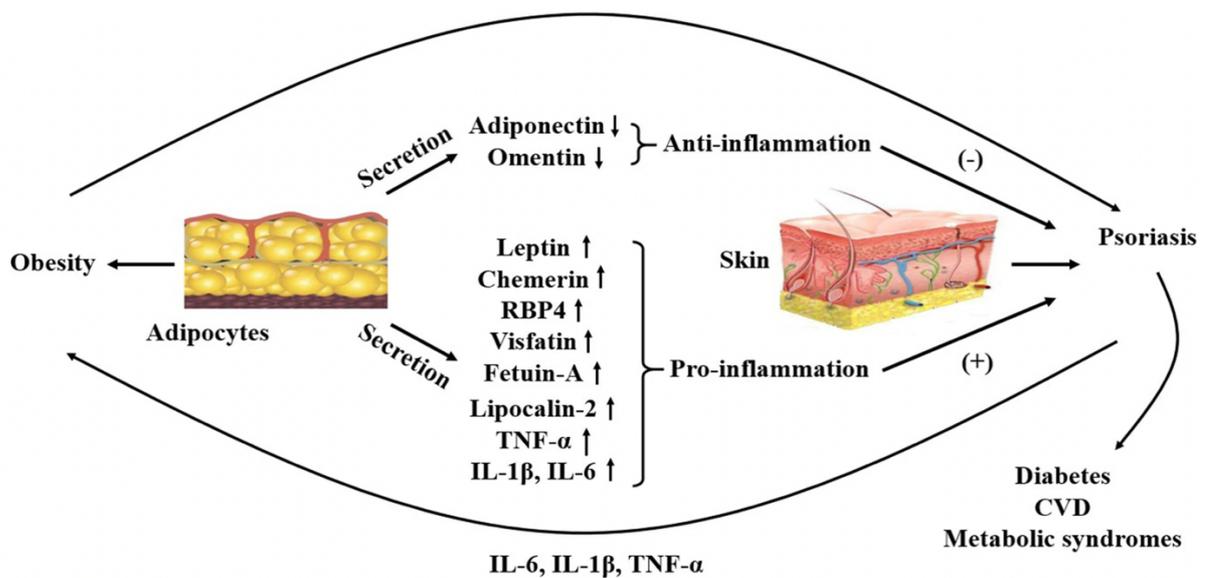


Figura 6. Adipoquinas implicadas en la actividad inflamatoria en la psoriasis⁵⁷

La primera adipoquina estudiada en este proceso fue la leptina, que tiene un papel en la inmunorregulación ya que estimula la proliferación de células T, puede inducir la respuesta Th1 y está involucrada en la proliferación y activación de neutrófilos y monocitos⁵⁸. Por ello, los niveles de leptina estarían relacionados con un aumento de

marcadores de remodelado óseo, citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , y con mayores índices de actividad de la enfermedad, promoviendo una MAE prolongada en estos pacientes. Otra adipoquina importante es la adiponectina, existente en varias isoformas con multitud de funciones, siendo la más frecuente sintetizada por los adipocitos. Sus niveles son inversamente proporcionales al IMC del paciente y el porcentaje de grasa corporal y son mayores en mujeres que en varones. Al contrario de lo que sucede con la leptina, en la APs se objetivan niveles más bajos que en controles sanos y tiene una correlación negativa con los marcadores de remodelado óseo⁵⁹. Otras adipoquinas que podrían estar implicadas en este proceso y se encuentran en estudio son la apolipoproteína A, B, la resistina, la quemerina y la omentina. Todo esto hace que actualmente se esté estudiando el papel de las adipoquinas en el estado proinflamatorio en la APs, la respuesta al tratamiento y su posible relación con la progresión radiográfica. Sin embargo, en otras espondiloartropatías como la EA, la leptina y la adiponectina en su isoforma de alto peso molecular parece que conciben un factor protector respecto a la progresión radiográfica⁶⁰.

Como hemos mencionado previamente, la IL6 interviene es una citoquina importante en la patogénesis de la enfermedad, interviniendo también en la diferenciación IL-17. Es por ello que la disminución de los niveles de IL6 en el líquido sinovial, tras tratamiento con un inhibidor de TNF- α , se relacionó con una mejoría clínica⁶¹. Se ha visto que la IL-6 puede relacionarse con la forma clínica de la enfermedad. En un trabajo realizado por nuestro grupo, el polimorfismo de IL6(-174 G>C) se relacionó con las formas periféricas de APs⁶². Respecto a la comorbilidad, la IL-6 se ha asociado a una mayor resistencia a la insulina, lo que pondría de manifiesto la relación entre el síndrome metabólico y la actividad de enfermedad y respuesta a tratamientos⁶³. A pesar de todo esto, la IL6 es una citoquina que se ha relacionado de forma más habitual con la AR y se ha descrito su papel en la progresión radiográfica de esta enfermedad^{62,64,65}. Con la inhibición de la IL-6 se ha objetivado una disminución de la PCR e inhibición de la resorción ósea. Es por ello que los inhibidores de IL-6, Sarilumab

y Tocilizumab constituyen un arma terapéutica eficaz en el tratamiento de la AR y en la prevención de la progresión radiográfica.

Respecto a los marcadores de remodelado óseo, existen trabajos principalmente en AR donde establecen su papel en la progresión de la enfermedad. La resorción ósea puede verse en el hueso periarticular (desmineralización y erosión) o en el esqueleto total (osteoporosis). La pérdida ósea sistémica asociada a la AR es multifactorial: glucocorticoides, disminución de la actividad física y la propia enfermedad, sobre todo cuando no está controlada. La pérdida ósea, ya sea periarticular o sistémica, comparte, al menos parcialmente, mecanismos similares. Desde las primeras etapas de la AR, la pérdida ósea se correlaciona con parámetros de inflamación y estado funcional. Cualquiera que sea la ubicación, la resorción ósea resulta de la activación de los osteoclastos cuando la proporción entre la osteoprotegerina y el activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa-B (OPG/RANKL) disminuye bajo la influencia de varias citoquinas proinflamatorias. La matriz ósea se compone principalmente de colágeno tipo I y fragmentos de telopéptidos de colágeno tipo I: I-CTX e ICTP se pueden medir tanto en suero como en orina. Son marcadores muy sensibles y específicos de la degradación ósea. Estos dos telopéptidos son liberados del colágeno óseo tipo I por dos sistemas enzimáticos diferentes: (1) ICTP, que se deriva de la actividad de la metaloproteasa de matriz (MMP) y es muy eficaz en las erosiones óseas asociadas con la AR, y (2) I-CTX, producido por la catepsina K que, por el contrario, está implicada en la resorción ósea sistémica⁶⁴. En la AR, la proporción de líquido sinovial a líquido sérico aumenta para ICTP, pero no para I-CTX. Esto sugiere que ICTP es un marcador sensible de la resorción ósea periarticular vinculado a la actividad de las MMP de varias células como los sinoviocitos⁶⁵. Otro marcador frecuentemente medido para evaluar la formación ósea es el propéptido aminoterminal sérico del colágeno tipo I (PINP). Teniendo en cuenta esos dos marcadores de resorción y formación ósea y muchos otros, existen trabajos en los que se miden los niveles de los mismos para evaluar la respuesta a tratamientos biológicos en pacientes con AR.

Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado claramente que los agentes biológicos pueden prevenir las erosiones articulares parcial o incluso totalmente en pacientes con AR. Esto plantea la cuestión de su capacidad para prevenir también la pérdida ósea generalizada asociada con la inflamación que se encuentra en los pacientes con AR. Este efecto preventivo podría demostrarse mediante la variación de los marcadores de remodelación ósea o la densidad mineral (DMO) ósea durante el curso del tratamiento. En pacientes con AR, la DMO se correlaciona inversamente con los niveles séricos de TNF-alfa. Los marcadores de formación ósea en lugar de los de resorción mostraron mejor la respuesta ósea al anti-TNF-alfa tanto en AR como en APs⁶⁶. La CTX sérica y el RANKL disminuyeron enormemente en comparación con los valores iniciales al mismo tiempo que la disminución de la puntuación DAS28 y la PCR. Por el contrario, los valores de PINP se mantuvieron estables con una relación PINP/CTX a favor de la formación de hueso. El II-CTX, al presenciar la degradación del cartílago, no se modificó en el grupo de estudio, pero disminuyó ligeramente en pacientes con valores por encima de lo normal antes del inhibidor del TNF-alfa⁶⁷. Respecto a los inhibidores de la IL-6, entre los marcadores de formación ósea, solo el PINP aumentó significativamente en comparación con el placebo, cuando I-CTX y ICTP, marcadores de resorción ósea, disminuyeron. El tocilizumab aumenta la formación de hueso al aumentar la expresión de OPG cuando los agentes no biológicos no tienen efecto⁶⁸. Por ello, el tocilizumab produce disminución de los niveles de PCR e inhibición significativa de la resorción ósea mediada por catepsina K, medida por una disminución en CTX-I con una disminución significativa en la relación I-CTX-I y la osteocalcina, otro marcador de formación ósea⁶⁹.

A nivel periférico, los ensayos dirigidos a la aprobación de terapias para el tratamiento de APs han relacionado como hemos mencionado previamente una inhibición de la progresión radiográfica. En el estudio ADEPT, se observó que el tratamiento con Adalimumab producía una inhibición de la progresión radiográfica, cosa que los pacientes con metotrexato no habían demostrado. Esta inhibición de la progresión no

necesariamente estaba relacionada con la actividad de la enfermedad. Es conocido que una mayor actividad de la enfermedad se relaciona con una mayor progresión de la enfermedad, pero en este estudio se objetivó que se producía una reducción de la progresión radiográfica en pacientes con APs a pesar de no conseguir una remisión o MAE⁷⁰. Otros fármacos inhibidores del TNF como el Etanercept tienen estudios con conclusiones similares⁷¹. En el mismo sentido, el estudio FUTURE 5 demuestra una mejoría en la progresión radiográfica en tratamiento con Secukinumab (inhibidor IL-17) aunque en este caso la relaciona con la disminución de la actividad de la enfermedad⁷². Se objetiva una reducción de la progresión radiográfica tanto en pacientes sin anti-TNF previo como los que sí habían sido tratados, aunque presentan una mayor respuesta los pacientes “naive” a terapia biológica. Uno de los últimos tratamientos aprobados, el Upadacitinib, un inhibidor selectivo de JAK, en sus ensayos pivotales nos ofrece datos acerca de la inhibición de la progresión en pacientes con APs en comparación con metotrexato. Se evaluó la inhibición de la progresión del daño estructural articular utilizando la puntuación total de Sharp modificada (mTSS) y sus componentes, el índice de erosión y el de disminución del espacio articular, en las semanas 24/26 y la semana 48 en SELECT-EARLY y SELECT-COMPARE. El tratamiento con Upadacitinib tuvo como resultado una inhibición de la progresión del daño estructural articular significativamente mayor en comparación con placebo en combinación con MTX en el estudio SELECT-COMPARE y en monoterapia en comparación con MTX en el SELECT-EARLY⁷³.

La afectación periférica, debido a la afectación de la entesis, además de manifestarse como erosión puede aparecer en forma de neoformación ósea. Esto hace que las escalas para valorar el daño radiográfico en estos pacientes que previamente se utilizaban y que son de utilidad en la AR, resulten insuficientes.

2. Afectación axial

La afectación axial fue descrita por primera vez por Wright et al., que objetivaron cambios a nivel de las articulaciones sacroilíacas en pacientes con APs respecto a controles con artritis reumatoide⁷⁴. En su estudio se observó una incidencia significativamente mayor de erosión, esclerosis y anquilosis en las articulaciones sacroilíacas junto con una simetría de la enfermedad espinal con cambios unilaterales observados en el 21% de los pacientes con sacroilitis. En general, solo unos pocos estudios han evaluado la prevalencia de la afectación radiográfica axial en pacientes con APs. Según la clasificación utilizada, entre el 25-70% de los pacientes con APs presentan también dicha afectación en combinación con síntomas periféricos que confirman la APs⁷⁵, mientras que las cohortes de enfermedad precoz han notificado una prevalencia del 5-28% de pacientes con afectación axial junto con artritis periférica^{21,76}. Parte de la dificultad para evaluar los cambios espinales radiográficos es que los que podrían servir para confirmar los criterios de Nueva York (Figura 7) pueden tardar muchos años en desarrollarse⁷⁷. Además, los cambios degenerativos tienden a ser más frecuentes con la edad y la evaluación de los cambios también puede dar lugar a valoraciones falsamente positivas que sugieran afectación axial en APs. La afectación axial pura en pacientes con psoriasis es menos frecuente y se estima entre un 7-17%²¹.

Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA (1984)
Criterios clínicos:
Dolor lumbar ≥ 3 meses que mejora con ejercicio y no cede con reposo
Limitación de la movilidad de la columna lumbar en planos frontal y sagital
Reducción de la expansión torácica corregida por edad y sexo
Criterios radiológicos:
Sacroilitis bilateral grado 2 o \geq grado 3 unilateral
Espondiloartropatía definida: Criterio radiológico + 1 criterio clínico

Figura 7. Criterios de Nueva York modificados⁷⁷

Por ello, existe una gran variabilidad respecto a la prevalencia debido a que no existe una definición unánime acerca de la manifestación axial en APs. La enfermedad axial en estos pacientes presenta diferencias con la que aparece en los pacientes con EA. Desde un punto de vista de los síntomas, se ha demostrado que los criterios usados para definir dolor axial inflamatorio en la EA presentan una menor sensibilidad y especificidad en los pacientes con APs, ya que en estos pacientes presentan menor expresión clínica de esta afectación. Desde un punto de vista radiográfico, la osificación paravertebral, la forma del sindesmofito (grueso, marginal, paramarginal y de distribución asimétrica) y la sacroilitis radiográfica (marcadamente asimétrica) difiere de lo encontrado en pacientes con espondilitis.

También se observa que hay una disociación clínico-radiológica, este hecho se pone de manifiesto en que la intensidad del dolor no se correlaciona de forma lineal con el daño radiográfico. Estudios recientes concluyen que a medida que progresa el daño disminuyen los síntomas⁷⁸. Debido a estas circunstancias no se han realizado estudios de progresión radiográfica axial de la APs por lo que desconocemos los factores clínicos o analíticos que intervienen en esta progresión. Además, desconocemos si la afectación periférica influye en la presencia de enfermedad axial, o si el tipo o intensidad del daño radiográfico es igual en ambas localizaciones. Por ello, conviene estudiar factores que se asocian a la progresión en otras espondiloartropatías como la EA, en la que se ha objetivado que la presencia de sindesmofitos en el control inicial, el sexo masculino, el HLA-B27 positivo, el tiempo de evolución de la enfermedad y la elevación de reactantes de fase aguda de forma prolongada están relacionados con la progresión radiográfica⁷⁹⁻⁸¹. Respecto a la relación entre el HLA-B27 y la APs, la prevalencia de este es mucho más baja que en los pacientes con EA (40-50% vs 85-90%)^{82,83} y varía entre subgrupos.

En general, en la APs, se ha observado que el HLA-B27 es importante no solo para la susceptibilidad de la enfermedad con afectación axial sino también para la determinación de las características clínicas, incluida la aparición más temprana de

psoriasis y artritis, así como el género masculino, pero no con la gravedad o extensión de la espondilitis o deterioro funcional⁸⁴. El análisis preliminar en cohortes anteriores sugirió una diferencia en el fenotipo radiográfico en un pequeño número de pacientes con APs relacionada con el estado HLA-B27²¹, pero esto aún no se ha confirmado en una cohorte más grande. Se piensa que el HLA-B27 en la APs puede estar asociado con un fenotipo más típico similar al de EA de afectación axial y el cumplimiento de los criterios diagnósticos para EA. Por el contrario, actualmente no existen criterios de clasificación claros, como hemos comentado anteriormente, para los pacientes con APs HLA-B27 negativos con afectación axial. Este asunto es particularmente importante, ya que los nuevos criterios de clasificación, que pretenden abarcar todos los subgrupos de espondiloartropatías axiales⁸⁵, se basan en gran medida en HLA-B27, lo que podría excluir a estos pacientes con APs HLA-B27 negativos. En general, un hallazgo de HLA-B27 positivo parece estar asociado con la aparición de sacroilitis bilateral⁸⁰, así como con la espondilitis⁸⁶, lo que hace que sea más probable que esté relacionado con el fenotipo clásico de EA. En otras artropatías inflamatorias como la AR y la EA se han relacionado hábitos de vida con la progresión radiográfica y la respuesta al tratamiento. En la EA, el ejercicio se ha asociado a una mejoría de los síntomas y a una menor progresión radiográfica^{84,85,87}.

El enfoque adoptado en la última década por los estudios clínicos se basa en seguir la afectación principal, ya sea axial o periférica. Así, en los estudios diseñados para la aprobación de terapias biológicas se han utilizado los criterios ASAS⁸⁵ (Figura 8) o de Nueva York⁸⁸ para espondiloartritis axial o EA y para APs los criterios CASPAR. Como hemos comentado anteriormente, aproximadamente la mitad de los pacientes con APs también pueden tener afectación inflamatoria a nivel axial; a pesar de esto, esta condición incluye también a pacientes con pocos o ningún síntoma axial y, a diferencia de los pacientes con EA, la progresión radiográfica a largo plazo de los pacientes con enfermedad axial en la AP parece ser independiente de la movilidad raquídea⁸⁹. Sin embargo, dado que pueden desarrollarse cambios axiales en ausencia de compromiso

sacroilíaco, los datos disponibles no pueden abarcar todo el espectro de afectación de la APs^{90,91}.

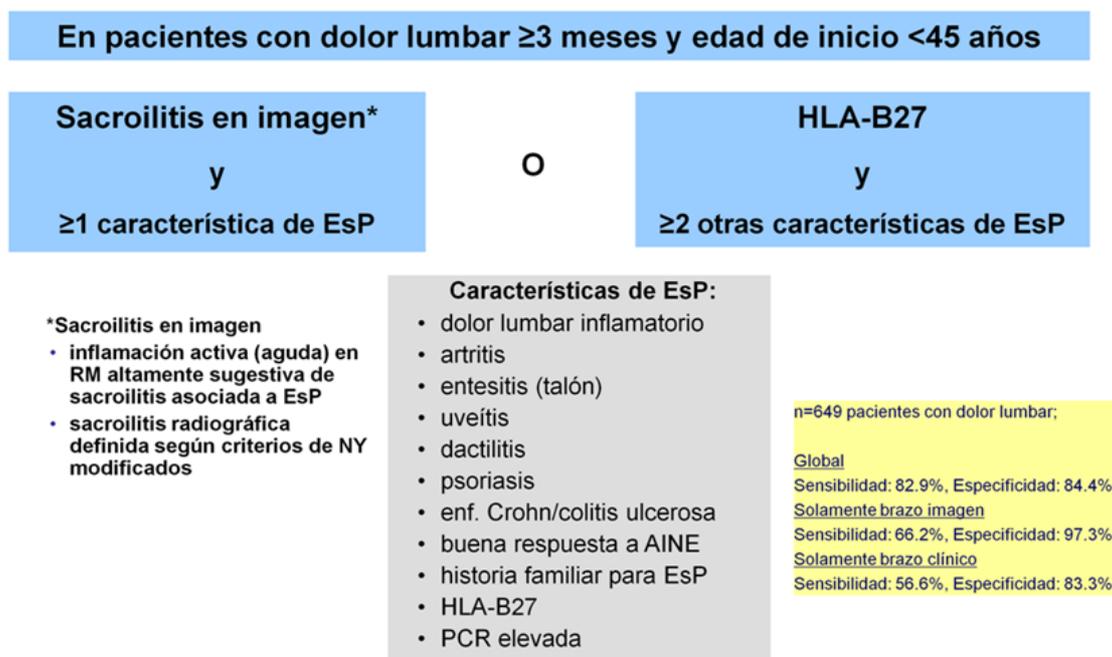


Figura 8. Criterios ASAS para espondiloartropatía axial

DAÑO EN LA ENTESIS

Como hemos mencionado previamente, el método de elección para medir el daño en la entesis es la ecografía. Se ha definido la entesitis como la pérdida de la arquitectura fibrilar normal y/o engrosamiento del ligamento o tendón en su inserción ósea (que puede contener ocasionalmente focos hiperecoicos sugestivos de calcificaciones), vista en dos planos perpendiculares, y que puede mostrar o no señal Doppler y o cambios óseos incluyendo entesofitos, erosiones o irregularidades⁹². Este daño en la entesis es el que se puede relacionar con la proliferación ósea característica de la APs.

Una característica importante que conduce a la discapacidad a largo plazo en este tipo de afectación no es la entesitis inflamatoria aguda en sí misma, sino que la

neoformación ósea postinflamatoria que comienza en la entesis posteriormente conduce a la formación de puentes óseos con fusión vertebral a varios niveles. Como ya hemos mencionado anteriormente, se han descrito como predictores de progresión radiográfica la presencia de sindesmofitos, el sexo, el hábito tabáquico y la actividad de la enfermedad en enfermedades como la EA. Sin embargo, recientemente también hay estudios que apoyan que la afectación a nivel de la entesis puede relacionarse con una mayor progresión radiográfica y podría constituir un marcador para la detección precoz de estos pacientes. En ellos se objetiva que este fenotipo que produce una mayor afectación a nivel de la entesis y a su vez una mayor progresión radiográfica es más frecuente en varones. A su vez, la afectación de la entesis en controles sanos también es más frecuente en varones, lo que habla de la posible diferencia de estrés biomecánico entre sexos puede estar también relacionada con la masa muscular, factores hormonales, ambientales y de otro tipo⁹³.

INSTRUMENTOS PARA EVALUAR LA EVOLUCIÓN

Actividad de la enfermedad:

- Periférico:
 - DAS28PCR: número de articulaciones dolorosas (0-44) + número de articulaciones tumefactas (0-44) + escala analógica visual del dolor (EVA) + PCR.
 - DAPSA: EVA del dolor + la EVA de la actividad de la enfermedad + número de articulaciones dolorosas (0-68) + número de articulaciones tumefactas (0-66).
 - MAE: Articulaciones dolorosas (≤ 1) + Articulaciones tumefactas (≤ 1) + afectación cutánea por PASI o BSA + EVA dolor (≤ 15) + EVA actividad global (≤ 20) + HAQ (≤ 0.5) + entesis dolorosas (≤ 1).
 - MASES

- Axial:
 - ASDAS-PCR
 - BASDAI⁹⁴

Movilidad de la columna: BASMI (2-6)

1. Expansión torácica
2. Schöber modificado
3. Distancias occipucio y trago – pared
4. Rotación cervical
5. Distancia intermaleolar
6. Flexión lateral

Funcionalidad:

- HAQ⁹⁵
- BASFI⁹⁶

Impacto de la enfermedad

- PSAID⁹⁷

Afectación radiológica:

- Periférico:
 - Ratingen^{98,99}
 - Steinbrocker^{98,99}
 - Sharpe modificado^{98,99}
 - Sharpe/Van der Heijde^{98,99}
- Axial:
 - PASRI¹⁰⁰
 - BASRI¹⁰¹
 - m-SASSS¹⁰²
- Entesis:

- MASEI¹⁰³

TRATAMIENTO

La APs supone un reto diagnóstico y terapéutico debido a la heterogenicidad de la clínica, ya que las distintas áreas no responden de la misma manera a la misma terapia. Aunque no se haya demostrado una relación directa de la afectación cutánea y la inflamación articular, deben tratarse simultáneamente ambas afectaciones. Si la afectación periférica es predominante, en forma de mono u oligoartritis, el tratamiento consiste en AINEs junto a tratamiento local con infiltraciones con corticoides. En caso de no haber respuesta o ser insuficiente, el tratamiento de elección son los FAMEs, prioritariamente el metotrexato ya que es el que mayor efecto tiene a nivel cutáneo^{104,105}. La sulfasalazina podría ser de utilidad en pacientes que no toleren el metotrexato, aunque tiene menor efecto a nivel cutáneo^{106,107}. Posteriormente, se han realizado estudios con otros FAME que podrían resultar de utilidad en el tratamiento de la APs en caso de fallo o intolerancia al metotrexato, resultando la leflunomida útil a nivel cutáneo y articular¹⁰⁸. En caso de no obtener respuesta satisfactoria con los tratamientos anteriores, estaría indicado el tratamiento con FAME biológicos que han demostrado influir sobre la progresión radiográfica en estos pacientes. Los fármacos biológicos utilizados en APs utilizan distintas dianas terapéuticas, citoquinas inflamatorias implicadas en la patogenia de la enfermedad.

Cuando la afectación predominante es axial, el tratamiento inicial son los AINEs y en caso de resultar ineficaces se indicaría tratamiento con FAME biológicos. La entesitis inicialmente se manejaría con AINEs e infiltraciones locales con corticoides y posteriormente con FAME biológicos o inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PD-4), ya que la terapia con FAME convencionales no ha demostrado evidencia de eficacia. Por último, al igual que sucede con la entesitis, en la dactilitis no existe evidencia de que el

tratamiento con FAMEs sea eficaz por lo que se indica tratamiento con FAME biológicos o inhibidor de la PD-4.

Las fármacos anti-TNF son los más utilizados, han mostrado eficacia en todas las áreas clínicas, así como en inhibir la progresión radiográfica. Tal y como hemos mencionado previamente, la vía IL-12 e IL-23 es de gran importancia en la patogenia de la APs, por lo que se utiliza el Ustekinumab que se dirige contra una subunidad que ambas interleucinas comparten. Es más efectivo en la piel que en la articulación ya que como se ha objetivado, existe más expresión de estas interleucinas a nivel cutáneo, mientras que el TNF predomina a nivel articular^{15,109}. Actuando en esta vía, recientemente se han aprobado el uso de Guselkumab^{110,111} y Risankizumab^{112,113}, inhibidores de IL-23, anteriormente utilizado en psoriasis. A diferencia del Ustekinumab, parece mantener buenos resultados a nivel cutáneo, pero con mejor respuesta a nivel articular y en los otros dominios de la enfermedad, sobre todo a nivel de la entesis y dactilitis. Esto parece que se relaciona con la interacción de la IL-23 en otras vías de activación de citoquinas en la APs. Su desarrollo clínico en la afectación axial está actualmente en curso con el estudio STAR (Guselkumab)¹¹⁴. El Secukinumab^{115,116} y el Ixekizumab¹¹⁷ se dirigen contra la IL-17, siendo eficaces en todas las áreas, incluyendo la afectación axial. El Secukinumab actualmente es el único que tiene ensayos dirigidos a todos los dominios de la enfermedad, incluida la afectación ungueal. Recientemente otro inhibidor de la IL-17, el Bimekizumab ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con psoriasis y según su desarrollo clínico, es probable que también esté disponible para artritis psoriásica próximamente¹¹⁸. Por último, el Apremilast, un inhibidor de la PD-4, tiene una eficacia similar al metotrexato a nivel cutáneo pero menor a nivel articular que el tratamiento con otros FAME biológicos, aunque es eficaz en dactilitis y entesitis¹¹⁹. Recientemente se han incorporado 2 pequeñas moléculas al tratamiento, los inhibidores JAK como Upadacitinib^{120, 121} y Tofacitinib¹²². Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten las señales de las citoquinas o de los factores de crecimiento implicados en una amplia variedad de procesos celulares, incluyendo las

respuestas inflamatorias, la hematopoyesis y el control inmunitario. Con todo este arsenal terapéutico para el tratamiento de la APs, según las recomendaciones de los expertos es conveniente individualizar el tratamiento en función de los dominios afectados por la enfermedad. En concreto, el grupo GRAPPA ha realizado estas recomendaciones de cara al tratamiento de la APs atendiendo al dominio afectado (Figura 9)¹²³.

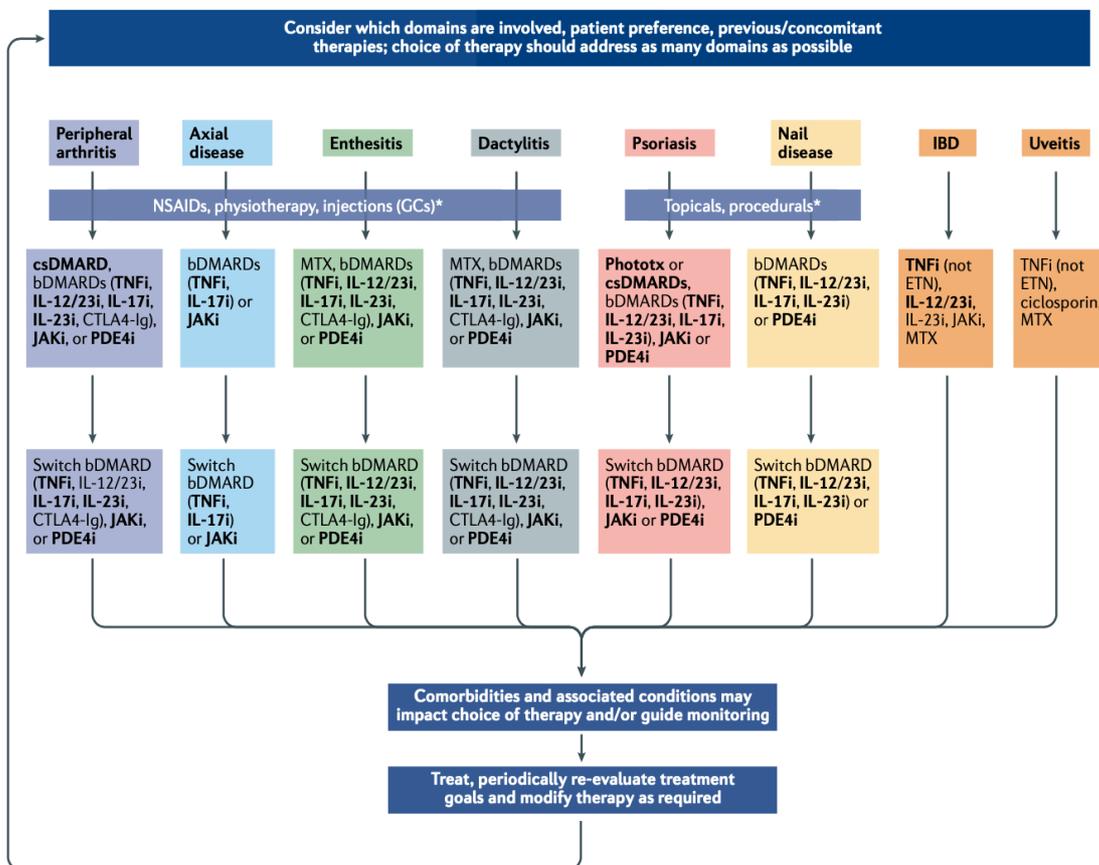


Figura 9. Recomendaciones GRAPPA para el tratamiento de la APs

PRONÓSTICO

El objetivo del tratamiento en la APs al igual que en cualquier artropatía inflamatoria es la remisión. Sin embargo, teniendo en cuenta que esto es difícil de conseguir, se considera que la MAE es un objetivo aceptable¹²³⁻¹²⁵. A pesar de las nuevas terapias dirigidas, aproximadamente un tercio de los pacientes se mantienen en MAE sostenida. La mayoría de estos pacientes se mantienen estables con el tratamiento, aunque existe una pequeña proporción de pacientes que lo modifican para tratar un área clínica determinada, siendo la afectación cutánea y la valoración global de la enfermedad, los parámetros más importantes en pacientes con MAE prolongada⁷². A pesar de la reducción del daño radiográfico, los pacientes que se mantienen en MAE prolongada tienen signos de progresión radiográfica ya que la MAE no es equivalente a la remisión y por lo tanto todavía podría quedar actividad inflamatoria^{123,125}.

A pesar de lo que se creía inicialmente, la APs es una enfermedad que tiene una gran capacidad destructiva a nivel articular, produciendo una alteración en la funcionalidad de los pacientes. Debido a la incapacidad que produce la destrucción articular, aproximadamente un 7% de los pacientes requieren de una cirugía musculoesquelética¹²⁶. Debido a la comorbilidad asociada y la actividad inflamatoria propia de la enfermedad, la APs se ha asociado a un incremento de la mortalidad respecto a la población general⁴⁶.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La progresión del daño articular es un proceso global que interconecta tanto a articulaciones periféricas como axiales y que puede tener relación con la alteración de la entesis. La progresión del daño articular en la APs se asocia a variables clínicas y analíticas, hábitos, comorbilidades y puede provocar limitaciones en la capacidad funcional de los pacientes.

OBJETIVOS

Primarios:

- Determinar la influencia de las características clínicas y analíticas de la APs sobre la progresión del daño radiográfico periférico.
- Determinar la influencia de las características clínicas y analíticas sobre la progresión radiográfica axial en pacientes con APs.
- Correlacionar la progresión del daño periférico con el axial en pacientes con APs.

Secundarios:

- Determinar el efecto clínico de la progresión radiográfica periférica en pacientes con APs.
- Determinar el efecto clínico de la progresión radiográfica axial en pacientes con APs.
- Correlacionar el daño radiográfico periférico y axial con las lesiones en la entesis.
- Determinar las características del daño periférico que se relacionan con la aparición del daño radiográfico axial.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo en el que participaron pacientes atendidos de forma consecutiva en el Hospital Universitario de Salamanca desde agosto de 2018 hasta diciembre de 2022, que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- edad mayor de 18 años
- diagnóstico de APs según los criterios *CASPAR*⁵
- haber dado su consentimiento, una vez informados de las características del estudio, para participar en el estudio y en la utilización de sus datos para publicación.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del citado hospital (Código CEIm: PI 2022 03 984).

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética (Código CEIm: PI 2022 03 984).

En los pacientes incluidos se recogieron las siguientes variables basales:

- Edad
- Género
- Tiempo de evolución de la enfermedad desde los primeros síntomas (en años).
- Forma clínica de la enfermedad. La forma clínica se clasificó en: periférica, axial o mixta. La manifestación axial se definió como lumbalgia inflamatoria definida por criterios ASAS y la presencia de sacroilitis bilateral grado 2-4 o unilateral 3-4, según los criterios de Nueva York modificados o la presencia de sindesmofito^{85, 88}.
- El número de entesitis obtenido por el Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score *Modified* (MASSES modificado) en el cual se valora las entesitis localizadas en las localizaciones costocondrales, espina iliaca, cresta iliaca, tendón de Aquiles, 5ª vértebra lumbar y fascia plantar¹²⁷.

- Presencia de dactilitis (presente o pasada).
- La gravedad de la psoriasis medida por el Psoriasis Area and Severity Index (PASI) que combina la valoración de la severidad de lesiones y el área afectada en una sola cifra entre los valores de 0 (ninguna enfermedad) a 72 (enfermedad máxima). El cuerpo se divide en cuatro secciones (miembros inferiores, 40%; tronco, 30%; miembros superiores, 20%; y cabeza, 10%). Para cada sección, se estima el porcentaje de área (A) de la piel implicada y después se transforma en una graduación de 0 a 6: -el 0% de área implicada, grado: 0-< el 10% de área implicada, grado: 1 -10-29% del área implicada, grado: 2 -30-49% del área implicada, grado: 3 -50-69% del área implicada, grado: 4 -70-89% del área implicada, grado: 5 -90-100% del área implicada, grado: 6 La severidad es estimada por cuatro parámetros: Picor (P), Eritema (E), Descamación (D) e Induración (I). Los parámetros de la severidad se miden en una escala de 0 a 4, de ninguno al máximo. La suma de los cuatro parámetros de la severidad está que calculada para cada sección de la piel, multiplicada por la estimación del área para esa sección y multiplicado en peso de la sección respectiva (0.1 para la cabeza, 0.2 para los brazos, 0.3 para el cuerpo y 0.4 para las piernas)¹²⁸.
- Presencia de onicopatía(presente o pasada).
- Tratamiento.
 - Tratamiento con Fármaco Modificador de la Enfermedad sintético convencional (FAMEsc).
 - Tratamiento con Fármaco Modificador de la Enfermedad sintético dirigido (FAMEsd).
 - Tratamiento con Fármaco Modificador de la Enfermedad biológico (FAMEb).
- Variables relacionadas con la obesidad.
 - Índice de masa corporal (IMC), el IMC se calculó dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros.

- Ratio cintura-cadera que surgió de dividir el perímetro de la cintura por el perímetro de su cadera.
- Hábito tabáquico
 - Se clasificó a los pacientes en fumador, exfumador y nunca fumador.
 - índice paquete año (IPA) se obtuvo por la fórmula: número de cigarrillos que fuma al día multiplicado por el ratio de años que lleva fumando dividido por 20.
- Actividad física
 - Se midió por el International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), este cuestionario consta de 7 ítems y proporciona información acerca del tiempo y la frecuencia que la persona emplea en realizar actividades vigorosas, moderadas, caminar o estar sentada. La actividad semanal se registra en Mets (Metabolic Equivalent of Task). Los valores Mets de referencia son: caminar: 3,3 Mets, actividad física moderada: 4 Mets, actividad física vigorosa: 8 Mets. Para obtener el número de Mets debemos multiplicar cada uno de los valores anteriormente citados (3,3, 4 u 8Mets) por el tiempo en minutos de la realización de la actividad en un día y por el número de días a la semana que se realiza¹²⁹.
- Actividad de las formas periféricas.
 - Se midió por el Clinical Disease Activity in Psoriatic Arthritis (cDAPSA). El cálculo del cDAPSA se realizó sumando el número de articulaciones tumefactas, el número de articulaciones dolorosas, la actividad de la enfermedad medida por una escala visual analógica (EVA) (0-10) y el dolor medido por una escala visual analógica (EVA) (0-10)¹³⁰.
- Funcionalidad de las formas periféricas.
 - Se midió por el Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). Este contiene 20 ítems divididos en 8 dominios: 1) Vestirse y afeitarse, 2) Levantarse, 3) Comer, 4) Caminar, 5) Higiene, 6) Alcanzar, 7)

Agarrar y 8) Actividades diarias comunes. Los pacientes puntúan el grado de dificultad que han tenido durante la última semana en una escala de 4 puntos, que tiene un rango desde 0 (sin dificultad) hasta 3 (imposible de realizar). El valor más alto en cada categoría se suma (0-24) y se divide por el número de categorías anotadas, arrojando una puntuación final que varía de 0 a 3⁹⁵.

- Actividad de las formas axiales.
 - Medimos el Ankylosing Spondylitis Diseases Activity Score (ASDAS- PCR). Este índice incorpora, además del valor de la proteína C reactiva (PCR), cuatro ítems autoinformados por el paciente como son el dolor de espalda (0-10 cm, escala analógica visual EVA), duración de la mañana rigidez (EVA), dolor/hinchazón periférica (EVA) y evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad (EVA)¹³¹.
 - Utilizamos el Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI). Este consta de 6 preguntas con una escala visual analógica (0-10) que incluyen los componentes de fatiga, dolor espinal, dolor/inflamación articular, dolor en las entesis y rigidez matutina⁹⁴.
- Funcionalidad de las formas axiales
 - Se midió por el Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) el cual mide la capacidad funcional mediante 10 preguntas que se responden a través de una EVN de 10 cm que va desde 0 (sin dificultad) a 10 (imposible de realizar). Las ocho primeras son relativas a actividades de capacidad física del paciente y las dos restantes a actividades de la vida diaria. El cálculo de este cuestionario se realiza a través del promedio de las 10 preguntas y el resultado va de 0 a 10, a mayor puntaje mayor discapacidad funcional⁹⁶.
- Impacto de la enfermedad

- Se midió con Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID-12). El PsAID evalúa 12 dominios de salud desde el dolor o actividad física hasta ansiedad y vergüenza. Cada dominio es evaluado mediante una escala numérica del 0 al 10. El puntaje final surge del promedio de los resultados de los 12 dominios y va del 0 al 10, valores más altos indican peor status⁹⁷.
- Movilidad axial
 - Se midió por el Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). Este índice considera 5 medidas: la extensión cervical mediante la distancia tragus-pared, la flexión lumbar por prueba de Schober, la rotación cervical mediante goniómetro, la flexión lumbar lateral y la abducción bilateral de caderas a través de la distancia intermaleolar. A cada medida se le aplica una fórmula aritmética que la lleva a un rango de 0 a 10 y luego se promedian los valores de las 5 medidas. El puntaje final va de 0 a 10, los valores mayores reflejan mayor limitación en la movilidad axial¹³².
- Determinaciones analíticas
 - PCR (mg/dl).
 - IL6. (IMMULITE and IMMULITE 1000 systems, which use a solid phase immunometric assay on a Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. Glyn Rhonwy, Llanberis, Gwynedd LL55 4EL UK).
 - TNF α (IMMULITE and IMMULITE 1000 systems, which use a solid phase immunometric assay on a Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. Glyn Rhonwy, Llanberis, Gwynedd LL55 4EL UK).
 - Leptina. (IBL International GmbH. ELISA Human Leptin ELISA Kit, EZHL-80SK; assay sensitivity=0.135 ng/ml \pm 2SD; intra-and interassay coefficients of variation were 3.7% and 4%, respectively, Linco Research, St. Charles, MO, USA). Debido a la relación de las

concentraciones séricas de leptina con la obesidad, realizamos el ratio leptina/IMC.

- Propéptido N-terminal del protocógeno tipo I (P1NP) como marcador de formación ósea. (Técnica de electroquimioluminiscencia por el método automático Elecsys. Roche).
- Beta crosslaps como marcador de resorción ósea. (técnica de electroquimioluminiscencia por el método automático Elecsys. Roche).
- HLA-B27(PCR-SSOr luminex).
- Valoración radiográfica de las manos y de los pies
 - Se realizó por dos métodos:
 - A) Método de Sharpe/van der Heijde modificado.

El Sharpe/van der Heijde modificado para la APs (SVHmod) es un método de lectura desglosado que evalúa erosiones e interlínea por separado. Las erosiones y la disminución del espacio se estudian en 21 áreas de cada mano y en 6 de cada pie. La escala de puntuación de las erosiones abarca del 0 al 5, según el siguiente baremo: 0= normal, 1= una erosión pequeña, 2= erosión grande que no sobrepasa la línea media, 3= erosión grande que sobrepasa la línea media, 4= erosión grande que no sobrepasa la línea media en ambos márgenes y 5= erosión grande que sobrepasa la línea media en ambos márgenes. La disminución del espacio se puntúa de 0 a 4, de la siguiente manera: 0= Normal, 1= Pinzamiento mínimo asimétrico con pérdida máxima del 25%, 2= Pinzamiento definido con pérdida del 50% del espacio normal, 3= Pinzamiento definido con pérdida del 50-99% del espacio normal (10 en pies)/subluxación y 4= Ausencia del espacio articular, evidencia presuntiva de anquilosis, o subluxación completa. Las puntuaciones máximas son de 320 para la erosión y 208 para la disminución del espacio^{98,99}.

B) Método de Ratingen.

Este método evalúa la erosión y la proliferación de 15 áreas de las manos y cinco áreas de los pies. La erosión se puntúa de 0 a 5, según el siguiente baremo: 0= normal, 1= una erosión definida con una interrupción de la cortical de 1 mm, pero con destrucción del 10% de la superficie articular total, 2= destrucción del 11-25%, 3= Destrucción del 26-50%, 4= Destrucción del 51-75% y 5= Destrucción > 75% de la superficie articular. La proliferación se puntúa de 0 a 4, de la siguiente manera: 0= Normal, 1= Proliferación ósea medida desde la superficie ósea original de 1–2 mm, crecimiento óseo claramente identificable y que no exceda el 25% 2= Proliferación ósea de 2–3 mm o crecimiento óseo entre 25 y 50%, 3= Proliferación ósea > 3 mm o crecimiento óseo mayor de 50% y 4= anquilosis. Las puntuaciones máximas son de 200 para la erosión y 160 para la proliferación⁹⁹.

- Valoración de la afectación axial
 - La afectación axial se midió por el método mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score). El método de puntaje mSASSS evalúa las esquinas anteriores desde el borde inferior desde la segunda vértebra cervical hasta el borde superior de la primera vértebra torácica lumbar y desde el borde inferior de la duodécima vértebra torácica T12 hasta el borde superior de la primera vértebra torácica. En estas localizaciones anatómicas, se les asigna un puntaje de 1 para la presencia de cuadratura, esclerosis, erosiones, un puntaje de 2 para sindesmofitos y un puntaje de 3 para la anquilosis. Las puntuaciones oscilan entre 0 y 72¹⁰².
 - Para la valoración de manifestación axial se valoró la sacroilitis radiográfica mediante los criterios de Nueva York modificados⁸⁵. Con la siguiente valoración: Grado 0: Normal, Grado 1: lesiones

sospechosas, Grado 2: Cambios mínimo, Grado 3: Alteraciones inequívocas, Grado 4: Alteraciones graves.

- Valoración ecográfica.
 - La valoración ecográfica se realizó por el MADrid Sonographic Enthesitis Index (MASEI). Este método, realizado en escala de grises y power-Doppler 2D-bilateral de las siguientes entesis: distal de tríceps y cuádriceps, tendón rotuliano proximal y distal, tendón de Aquiles y fascia plantar. En cada entesis se valoró la inflamación y el daño estructural de la enfermedad mediante la exploración de los siguientes parámetros: grosor (puntuación 0-1), estructura (puntuación 0-1), calcificaciones (puntuación 0-3), erosiones (puntuación 0 ó 3), bursas (puntuación 0-1) y la señal power-Doppler (puntuación 0 ó 3)¹⁰³.

Las lecturas ecográficas se realizaron con el ecógrafo (Esaote MyLab 70, Genoa, Italia) equipado con una sonda lineal (6–18 MHz). Los ajustes de Power Doppler se estandarizaron con una frecuencia de repetición de pulso de 750 Hz y un filtro de pared de 2.

Visitas de seguimiento

Se realizaron al año, a los dos años y los tres años.

- Al año se midió:
 - MASES.
 - Dactilitis.
 - PASI.
 - IPAQ.
 - En las formas periféricas el cDAPSA y PCR.
 - En las formas mixtas el cDAPSA, PCR y ASDAS-PCR.
 - En las formas axiales el ASDAS-PCR.

- A los dos años se midió:
 - MASES.
 - Dactilitis.
 - PASI.
 - IPAQ.
 - En las formas periféricas el DAPSA y PCR.
 - En las formas mixtas el cDAPSA, PCR y ASDAS-PCR.
 - En las formas axiales el ASDAS-PCR.
- A los tres años se midió:
 - Valoración radiográfica (axial y periférica).
 - Valoración ecográfica de la entesis.
 - Forma clínica.
 - MASES.
 - Dactilitis final.
 - PASI.
 - Cambio de tratamiento.
 - IPAQ.
 - PSAID.
 - En las formas periféricas el cDAPSA, PCR y HAQ.
 - En las formas mixtas el cDAPSA, PCR, ASDAS-PCR, HAQ, BASFI y BASMI.
 - En las formas axiales el ASDAS-PCR, BASFI y BASMI.
 - IL6.
 - TNF α .
 - Leptina, Leptina/IMC.
 - P1NP.
 - Beta cross laps.

Variables utilizadas en el análisis

Variables clínicas, actividad, funcionalidad, impacto y movilidad

Con la forma clínica al inicio y la forma clínica a los tres años detectamos las formas axiales incidentes, es decir pacientes que habían desarrollado una forma axial con las características antes mencionadas durante el desarrollo del estudio. La media del MASES, la dactilitis inicial y la dactilitis final (dactilitis previa al comienzo del estudio sumada a la presencia de dactilitis durante el estudio), la media del PASI, el IPA inicial, la media del IPAQ y el PSAID inicial, PSAID final y Δ PSAID.

En los pacientes con afectación periférica obtuvimos la media de las cuatro determinaciones del cDAPSA, junto con la media de los cuatro componentes que incluyen. Para la funcionalidad el HAQ inicial, HAQ final e Δ HAQ.

En las formas axiales; la media del ASDAS-PCR y BASDAI, el BASFI inicial, BASFI final e Δ BASFI y en la movilidad el Δ de BASMI.

En las formas mixtas, la media del cDAPSA y la media de sus componentes, la media del ASDAS-PCR y BASDAI para la actividad, el Δ HAQ y Δ BASFI para la funcionalidad y el Δ de BASMI para la movilidad.

Variables analíticas

La media de PCR, la media de IL6 y Δ de IL6, la media de TNF α y el Δ TNF α , la media de la leptina e Δ leptina, la media de la leptina/IMC y el Δ Leptina/IMC media, la media del P1NP y el Δ P1NP, la media del Beta crosslaps e Δ Beta crosslaps.

Variables radiográficas

Como variable principal establecimos la progresión radiográfica, es decir, la diferencia entre el daño radiográfico final y el inicial. El daño periférico medido por el SVHmod lo presentamos en tres variables (erosión, disminución del espacio y total), el medido por el método de Ratingen en tres variables (erosión, proliferación y total). De esta forma, obtuvimos las siguientes mediciones: SVHmod (erosión) inicial, Δ erosión SVHmod,

SVHmod (disminución del espacio) inicial, el Δ disminución del espacio SVHmod, el SVHmod inicial, el Δ SVHmod, Ratingen (erosión) inicial, el Δ erosión Ratingen, Ratingen (proliferación) inicio , Δ proliferación Ratingen, Ratingen inicial, Δ Ratingen.

En el daño axial utilizamos la presencia del sindemofito inicial y el Δ mSASSS.

En las formas periféricas separamos a los pacientes en dos grupos, aquellos que no habían tenido progresión ni por el método de SVHmod ni por el método de Ratingen (sin progresión) y el resto de los pacientes (con progresión).

En las formas axiales separamos a los pacientes en dos grupos, aquellos que tenían un Δ mSASS ≥ 2 unidades o habían desarrollado un nuevo sindesmofto (con progresión) y el resto de los pacientes (sin progresión).

Variables ecográficas (MASEI)

En las formas periféricas, de los componentes del MASEI únicamente utilizamos en el análisis el correspondiente a la calcificación, la erosión y el total debido al paralelismo que pudieran tener con las lesiones radiográficas (erosión, disminución del espacio/anquilosis, proliferación).

En las formas axiales, de los componentes del MASEI únicamente utilizamos en el análisis el correspondiente a la calcificación y el total debido al paralelismo que pudieran tener con las lesiones radiográficas (sindemofito).

En las formas mixtas, de los componentes del MASEI únicamente utilizamos en el análisis el correspondiente a la calcificación, la erosión y el total debido al paralelismo que pudieran tener con las lesiones radiográficas (erosión, disminución del espacio/anquilosis, proliferación y sindesmofto).

Dos reumatólogos experimentados en la visualización radiográfica ósea y en la realización de ecografía musculo esquelética fueron los encargados de realizar la valoración de las imágenes ecográficas y radiográficas escaneadas (Carlos Montilla y Esther Toledano).

La concordancia inter-observador medida por el índice Kappa-Cohen fue de 0,89 (I.C del 95%: 0,70-0,94; $p < 0,001$) para la valoración radiográfica y de 0.76 (IC del 95%: 0.609–0.873) para la valoración ecográfica.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentaron como media (M) y desviación estándar (DE). Las variables categóricas como número (N) y porcentaje (%). Las comparaciones entre dos grupos se analizaron mediante la prueba t de muestras independientes para variables continuas de distribución normal y la prueba de U de Mann Whitney cuando tenían una distribución anormal. Las comparaciones entre más grupos se analizaron por la prueba ANOVA de un factor para variables continuas de distribución normal y la prueba H de Kruskal-Wallis cuando tenían una distribución anormal. La comparación entre dos variables cualitativas se realizó mediante la prueba del test exacto de Fisher. Las correlaciones entre variables cuantitativas se realizaron por el método de Pearson para variables paramétricas o Spearman para variables no paramétricas. Consideramos la $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

Se realizaron correlaciones bivariadas entre el resultado de la progresión periférica (separada por método y por tipo de lesión) y axial con las variables basales, la media del MASES, la media de PASI, la media de la actividad de la enfermedad, Δ de la funcionalidad de las formas periféricas y axiales, Δ de la movilidad de las formas axiales, Δ PSAID y la media e Δ de las variables analíticas.

Las correlaciones que se realizaron entre el daño radiográfico y el MASEI fueron; en el daño radiográfico medido por SVHmod; la erosión inicial en la entesis con el Δ de la erosión radiográfica y el Δ de la erosión de la entesis con el Δ de la erosión radiográfica y la calcificación inicial en la entesis y el Δ de la disminución del espacio y el Δ de la calcificación de la entesis con el Δ de la disminución del espacio radiográfica. También se correlacionó Δ SVHmod con el Δ del MASEI.

Respecto al daño radiográfico medido por el método Ratingen; la erosión inicial en la entesis con el Δ de la erosión radiográfica y el Δ de la erosión de la entesis con el Δ de la erosión radiográfica y la calcificación inicial en la entesis y el Δ de la proliferación y el Δ de la calcificación de la entesis con el Δ de la proliferación del espacio radiográfica. También se correlacionó Δ del Ratingen con el Δ del MASEI total.

En las formas axiales, de los componentes del MASEI, utilizamos la calcificación al inicio relacionándola con el Δ mSASSS y el Δ del MASEI (calcificación) relacionado con el Δ mSASSS y el Δ del MASEI total con el Δ del mSASSS.

Se realizaron correlaciones bivariadas entre el daño radiográfico periférico inicial y la progresión radiográfica en cada uno de los componentes de los métodos utilizados.

Se realizaron correlaciones bivariadas entre la progresión periférica (total y separada por tipo de lesión) obtenida por cada uno de los métodos con la progresión axial.

Se realizaron sucesivas regresiones lineales escalonadas utilizando como variable dependiente la progresión radiográfica periférica (separada por método y por tipo de lesión) y axial y como variables independientes las que resultaron significativas en las correlaciones bivariadas o entre las comparaciones de dos o más grupos.

Para ver la potencia del efecto entre la correlación axial y periférica se realizó una regresión lineal escalonada utilizando como variable dependiente el incremento del mSASSS y como variables independientes las que resultaron significativas en las correlaciones bivariadas entre el Δ mSASSS y el Δ del daño periférico separados por total, tipo de lesión y método utilizado.

Respecto a la progresión periférica se realizó un análisis de regresión logística por el método intro utilizando como variable dependiente la progresión periférica (si/no) y como variables independientes las que fueron significativas al comparar las variables basales, de actividad, funcionalidad, analíticas, ecográficas y radiográficas en estos dos grupos.

Respecto a la progresión axial, se realizó un análisis de regresión logística por el método intro utilizando como variable dependiente la progresión axial (si/no) y como variables independientes las que fueron significativas al comparar las variables basales, de actividad, funcionalidad, analíticas, ecográficas y radiográficas en estos dos grupos.

Respecto a la forma axial incidente, se realizó un análisis de regresión logística por el método intro utilizando como variable dependiente forma axial incidente (si/no) y como variables independientes las que fueron significativas al comparar las variables basales, de actividad, funcionalidad, analíticas, ecográficas y radiográficas en estos dos grupos.

En todos los análisis se consideró la $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

El análisis estadístico se realizó usando el SPSS versión 20

RESULTADOS

Se reclutaron 189 pacientes, de los cuales 180 completaron el estudio. Los motivos de la discontinuación fueron (seis pérdidas de seguimiento, dos cambios de residencia y uno imposibilidad de realizar radiografía por embarazo).

1.Características basales de los pacientes

La edad media fue de 54,46 (DE:12,05) años, con 101 varones (56,1%). El tiempo medio de evolución de la enfermedad fué de 11.43 (DE:7,45) años. Ocho pacientes tenían una afectación axial (4,4%), 59 mixta (32,7%) y 113 periférica (62,7%). El 20% de los pacientes tenían HLA-B27 positivo. Respecto a los tratamientos, 92 (51.1%) estaban con FAMEsc; 52 (28,8%) con Metotrexato, 28 (15,5%) con Sulfasalazina y 12 (6,6%) con Leflunomida. Treinta y ocho (21,1%) pacientes estaban con FAMEb, de los cuales 31 con iTNF- α y 7 con tratamientos dirigidos a otras dianas. Tres pacientes estaban en tratamiento con FAMEsd (Apremilast). El resto de las características basales se resume en la Tabla 1

Tabla 1. Características basales

IMC(kg/m ²) (media, DE)	26,88+4,45
Ratio cintura cadera (media, DE)	0,91+0,10
Fumador/Ex fumador/Nunca fumador	52/84/44
IPA	21,65+22,14
IPAQ (mets) (media, DE)	610,30+528,4
MASES (media, DE)	2,65+3,75
Dactilitis inicial (si/no)	34/146
PASI (media, DE)	2,99+3,88
Onicopatía (si/no)	82/98

2.Características finales de los pacientes

Ocho pacientes tenían una afectación axial (4,44%), 64 mixta (35,56%) y 108 periférica (60,00%). Cinco pacientes presentaron una dactilitis incidente durante el tiempo de evolución del estudio. Respecto a los tratamientos, 99 (55.00%) estaban con FAMEsc; 59 (32.77%) con Metotrexato, 28 (15.5%) con Sulfasalazina y 12 (6.6%) con Leflunomida. Cuarenta y cinco (25,00%) pacientes estaban con FAMEb, de los cuales 33

con iTNF- α y 12 con tratamientos dirigidos a otras dianas. Seis pacientes estaban en tratamiento con FAMEsd (Apremilast).

3.Actividad de las formas con componente periférico.

La actividad de las formas con componente periférico medidas por cDAPSA, componentes del cDAPSA y PCR se exponen en la Tabla 2.

Tabla 2. Actividad de los pacientes con manifestaciones periféricas

	*
cDAPSA 0	10,53+7,43
cDAPSA 1	10,53+7,02
cDAPSA 2	9,01+7,27
cDAPSA 3	8,62+5,92
cDAPSA (media)	9,67+5,12
EVA DOLOR (media)	3,75+1,43
EVA ACTIVIDAD (media)	3,75+1,22
NAD (media)	1,64+1,04
NAT (media)	1,26+0,69
PCR 0 (mg/dL)	0,52+0,74
PCR1 (mg/dL)	0,80+3,04
PCR2(mg/dL)	0,49+0,71
PCR3(mg/dL)	0,41+0,54
PCR (mg/dL) (media)	0,53+2,40

* Media/Desviación estándar

4.Actividad de las formas con componente axial

La actividad de las formas con componente axial medida por ASDAS y BASDAI se expone en la tabla 3.

Tabla 3. Actividad de los pacientes con manifestaciones axiales

	*
ASDAS-PCR 0	1,61+0,94
ASDAS-PCR 1	1,62+0,93
ASDAS-PCR 2	2,15+1,50
ASDAS-PCR 3	2,20+1,51
ASDAS (media)	1,79+1,02
BASDAI 0	3,34+2,12
BASDAI 1	3,36+2,25
BASDAI 2	3,31+2,05
BASDAI 3	3,12+1,96
BASDAI (media)	3,18+1,97

5. Funcionalidad, movilidad e impacto de la enfermedad

En las formas con componente periférico, el HAQ al inicio fue de 0,56 (DE:0,56), el del final de 0,62 (DE:0,58) y el diferencial de 0,07 (DE:0,42).

En las formas con componente axial, el BASFI inicio fue de 2,66 (DE:2,35), el del final de BASFI 2,82 (DE:5,43) y el diferencial de 0,16 (3,18). La movilidad inicial fue de 0,71 (DE:1,17), la final 0,95 (DE:1,36) y el diferencial 0,24 (DE:0,70). Respecto al impacto de la enfermedad, el PSAID al inicio fue de 2,20 (DE:1,25), el PSAID final de 2,50 (DE:1,24) y el diferencial de 0,31 (DE:0,11).

6. Variables analíticas

Los resultados de las concentraciones séricas (inicio, final, media e incremento) de la IL-6, TNF α , Leptina, Leptina/IMC, β crosslaps y Péptido procolágeno 1 se exponen en la tabla 4.

Tabla 4. Variables analíticas

	*
IL6 (pg/mL) (inicial)	4,67+6,44
IL6 (pg/mL)(final)	5,69+7,33
IL6 (pg/mL) (media)	5,20+6,56
Δ IL6(pg/mL)	0,97+6,10
TNF α (pg/mL) (inicial)	38,93+129,21
TNF α (pg/mL) (final)	37,25+163,18
TNF α (pg/mL) (media)	39,12+117,83
Δ TNF α (pg/mL)	1,14+114,32
Leptina (ng/ml) (inicial)	17,73+18,56
Leptina (ng/ml) (final)	18,45+23,09

Leptina (ng/ml) (media)	18,76+20,24
Δ leptina(ng/ml)	0,63+13,66
Leptina/IMC (ng/ml) (inicial)	0,60+0,70
Leptina/IMC (ng/ml) (final)	0,62+0,60
Leptina/IMC (ng/ml)(media)	0,61+,1,21
Δ leptina/IMC(ng/ml)	0,00+0,46
β crosslaps (ng/ml) inicio	0,32+0,21
β crosslaps (ng/ml) final	0,32+0,22
β crosslaps (ng/ml) media	0,32+0,42
Δ β crosslaps(ng/ml)	-0,01+0,17
P1NP (ng/ml) (inicial)	50,63+27,85
P1NP (ng/ml) (final)	49,20+25,19
P1NP (ng/ml) (media)	50,10+48,71
Δ P1NP(ng/ml)	-1,93+21,02

* Media/Desviación estándar

7) Índice MASEI

El MASEI inicial fue de 11,04 (DE:7,38), el MASEI final de 11,10 (DE:7,59) y el incremento de MASEI 0,06 (DE:7,72).

8) Valoración del daño radiográfico.

La valoración del daño se hizo en los pacientes con componente periférico y axial.

8.1) Valoración del daño radiográfico periférico.

8.1.1) Valoración del daño radiográfico por SVHmod

La siguiente tabla muestra la valoración del daño radiográfico por el método de SVHmod.

Tabla 5. Daño radiográfico periférico medido por el método SVHmod

Mano 0	*
Erosión 0	1,60+3,03
Espacio 0	1,59+4,52
Pie 0	
Erosión 0	0,58+2,11
Espacio 0	0,83+2,70
Total 0 (Mano+Pie)	
Erosión 0	2,18+1,10
Espacio 0	2,43+5,97
Total 0 (Erosión + Espacio)	4,61+8,99
Mano 1	
Erosión 1	2,89+4,58
Espacio 1	3,25+7,45
Pie 1	
Erosión 1	1,35+2,16
Espacio 1	1,93+4,57
Total 1 (Mano+Pie)	
Erosión 1	4,21+6,72
Espacio 1	5,18+9,98
Total 1 (Erosión + Espacio)	9,39+14,91
Δ Erosión	2,02+3,71
Δ Espacio	2,75+4,51
Δ Total SVHmod	4,77+6,59

* Medía, desviación estándar.

8.1.2) Valoración del daño radiográfico por el método de Ratingen

La siguiente tabla muestra la valoración del daño radiográfico por el método de Ratingen.

Tabla 6. Daño radiográfico periférico medido por el método de Ratingen

Mano 0	*
Erosión 0	1,26+2,30
Proliferación 0	0,59+2,35
Pie 0	
Erosión 0	0,48+2,13
Proliferación 0	0,32+2,72
Total 0 (Mano+Pie)	
Erosión 0	1,74+3,21
Proliferación 0	0,92+3,59
Total 0 (Erosión + proliferacion)	2,67+6,20
Mano 1	
Erosión 1	2,37+3,18
Proliferación 1	1,17+3,78
Pie 1	
Erosión 1	1,11+2,13
Proliferación1	0,54+3,61
Total 1 (Mano+Pie)	
Erosión 1	3,48+5,01
Proliferación 1	1,71+5,28
Total 1 (Erosión + Espacio)	5,20+9,32
Δ Erosión	1,73+2,45
Δ Proliferación	0,79+2,22
Δ Ratingen Total	2,52+3,73

* Media, desviación estándar.

8.2) Valoración del daño radiográfico axial.

La siguiente tabla se expone la valoración radiográfica, mediante el mSASSS, de los pacientes con componente axial.

mSASSS cervical 0	0,95+2,73
mSASSS lumbar 0	1,58+4,05
mSASSS Total 0	2,53+5,36
mSASSS Cervical 1	1,62+2,33
mSASSS lumbar 1	2,15+6,26
mSASSS Total 1	3,77+8,14
Δ mSASSS total	1,22+1,67

Tabla 7. Daño radiográfico axial medido por el método de MSASSS

9) Relación de la progresión por el método de SVHmod con las variables clínicas, analíticas, ecográficas y radiográficas.

9.1) Relación de la erosión por el método de SVHmod con las variables clínicas, analíticas ecográficas y radiográficas.

9.1.1) Relación con las variables cónicas.

La relación de variables clínicas cuantitativas y la progresión de la erosión se describe en la tabla 8.

Tabla 8. Correlación de las variables basales, actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial con la progresión de la erosión medida por el método SVHmo.

	R	P
Edad	0,24	0,001
Tiempo de evolución de la enfermedad	0,17	0,02
IMC	0,05	0,49
Ratio cintura cadera	0,12	0,14
IPA	0,08	0,39
IPAQ (media)	0,02	0,97
MASES (media)	-0,01	0,89
PASI (media)	0,16	0,03
cDAPSA (media)	0,14	0,13
EVADOLOR (media)	0,06	0,40
EVAACTIVIDAD (media)	0,08	0,27
NAD (media)	0,01	0,88
NAT (media)	0,36	0,001
PCR (media)	0,28	0,002
HAQ (inicio)	0,08	0,24
HAQ (final)	0,21	0,004
Δ HAQ	0,16	0,03
PSAID (inicial)	0,05	0,50
PSAID (final)	0,13	0,09
Δ PSAID	0,16	0,04
Δ BASMI	0,12	0,12

La relación de variables clínicas cualitativas y la progresión de la erosión se describe en la tabla 9.

Tabla 9. Relación de las variables basales con la progresión de la erosión medida por el método SVHmod

	M(DE)	p
Género (h/m)	2,59+3,96/1,38+2,62	0,002
Fumador/Exfumador/No fumador	2,17+3,00/1,19+2,51/2,34+3,40	0,17
Dactilitis inicial (si/no)	2,87+5,09/1,20+2,49	0,009
Dactilitis final (si/no)	3,13+5,11/1,01+2,93	0,001
Periférica/ mixta (Inicial)	1,64+2,52/2,35+4,14	0,06
Periférica/ mixta (Final)	1,47+2,86/2,63+4,21	0,02
Onicopatía(si/no)	1,93+3,33/2,07+3,58	0,34
FAMEb (si/no)	2,12+2,90/1,98+3,75	0,09
FAMEs(si/no)	1,67+2,91/2,34+3,72	0,07
HLA-B27 (si/no)	2,45+3,62/1,76+3,36	0,29

9.1.2) Relación con las variables analíticas.

La relación de las variables analíticas con la progresión de la erosión se describe en la tabla 10.

Tabla 10. Relación de las variables analíticas con la progresión de la erosión medida por el método SVHmod

	r	p
IL6 (media)	0,42	0,001
Δ IL6	0,28	0,001
TNFα (media)	0,09	0,92
Δ TNFα	-0,05	0,95
Leptina (media)	0,10	0,25
Δ leptina	0,14	0,10
Leptina/IMC (media)	0,04	0,45
Δ leptina/IMC	0,10	0,30
β crosslaps (media)	0,00	0,94
Δ β crosslaps	0,02	0,81
P1NP (media)	-0,18	0,16
Δ P1NP	-0,03	0,65

9.1.3) Relación con las variables ecográficas y erosión radiográfica inicial por el método de SVHmod.

El MASEI (erosión) inicial no se correlacionó con el Δ SVHmod (erosión) (r:0,13; p=0,07). El Incremento de la erosión por MASEI no se correlacionó con el incremento de la erosión medida por el SVHmod (r:0,05; p=0,66).

El SVHmod(erosión) inicial se relacionó con Δ SVHmod (erosión) (r:0,16; p=0,04).

9.1.4) Análisis de regresión entre el incremento de erosión y las variables clínicas, analíticas, ecográficas y radiográficas que resultaron significativas.

En el análisis de regresión lineal, con la progresión de la erosión como variable dependiente y el género, la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, dactilitis (final), la forma periférica o mixta (final), PASI(media) , NAT (media) , PCR (media), IL6 (media), el Δ IL6 y la erosión (SVHmod inicial) inicial:

Dactilitis (final): β : 1,94, IC95%:0,82-2,07, $p < 0,001$, tiempo de evolución de la enfermedad β :0,09, IC95%:0,03-0,16, $p < 0,04$, IL6 (media) β :0,11, IC95%:0,07-3,19, $p < 0,01$ y NAT (media): β :0,21, IC95%:0,10-2,60, $p < 0,009$. R^2 :0,32.

9.2) Relación de la progresión de la disminución del espacio por método de SVHmod con las variables clínicas, analíticas, ecográficas y radiográficas.

9.2.1) Relación con las variables cónicas.

La relación de variables clínicas cuantitativas y la progresión de la disminución del espacio se describe en la tabla 11.

Tabla 11. Relación de las variables basales, actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial con la progresión de la disminución del espacio medida por el método de SVHmod

	r	p
Edad	0,23	0,007
Tiempo de evolución de la enfermedad	0,12	0,11
IMC	0,01	0,82
Ratio cintura cadera	0,11	0,15
IPA	0,11	0,24
IPAQ (media)	0,01	0,95
MASES (media)	0,01	0,94
PASI (media)	0,05	0,51
cDAPSA (media)	0,07	0,35
EVADOLOR (media)	0,02	0,76
EVAACTIVIDAD (media)	0,05	0,51
NAD (media)	0,01	0,85
NAT (media)	0,26	0,001
PCR (media)	0,31	0,001
HAQ (inicial)	0,10	0,15
HAQ (final)	0,16	0,03
Δ HAQ	0,08	0,29
PSAID (inicial)	0,01	0,89
PSAID(final)	0,04	0,56
Δ PSAID	0,09	0,23
Δ BASMI	0,10	0,17

La relación de variables clínicas cualitativas y la progresión de la disminución del espacio se describe en la tabla 12

Tabla 12. Relación de las variables basales con la progresión de la disminución del espacio medida por el método de SVHmod

	M(DE)	p
Género (h/m)	3,29+4,52/2,14+4,30	0,01
Fumador/Exfumador/No fumador	1,81+3,00/2,50+4,20/3,84+5,77	0,17
Dactilitis inicio (si/no)	3,57+5,52/2,00+3,78	0,03
Dactilitis final (si/no)	3,64+5,46/1,92+3,13	0,03
Periférica/ mixta(Inicial)	2,54+4,91/2,84+3,97	0,13
Periférica/ mixta (final)	2,20+4,27/3,28+4,87	0,03
Onicopatía(si/no)	2,61+4,45/2,87+4,58	0,89
FAMEb (si/no)	3,10+5,32/2,52+4,12	0,43
FAMEs(si/no)	2,23+4,67/3,20+3,86	0,005
HLA-B27 (si/no)	2,68+4,17/2,78+4,69	0,77

9.2.2) Relación con las variables analíticas.

La relación de las variables analíticas con la progresión de la disminución del espacio se describe en la tabla 13.

Tabla 13. Relación de las variables analíticas con la progresión de la disminución del espacio medida por el método de SVHmod

	r	p
IL6 (media)	0,39	0,001
Δ IL6	0,24	0,001
TNFα (media)	0,01	0,87
Δ TNFα	0,08	0,34
Leptina (media)	0,02	0,62
Δ leptina	0,09	0,27
Leptina/IMC (media)	0,02	0,81
Δ leptina/IMC	0,09	0,35
β crosslaps (media)	0,06	0,47
Δ β crosslaps	0,03	0,74
P1NP (media)	-0,11	0,19
Δ P1NP	-0,06	0,45

9.2.3) Relación con las variables ecográficas y radiográficas.

No encontramos correlación entre el MASEI (calcificación) inicial y el Δ SVHmod (disminución del espacio) ($r:0,19$; $p=0,10$), tampoco entre el diferencial del MASEI (calcificación) y el diferencial del SVHmod (disminución del espacio) ($r:0,02$; $p=0,84$).

El SVHmod (disminución del espacio) inicial no se relacionó con el Δ SVHmod (disminución del espacio) ($r:0,09$; $p=0,27$).

9.2.4) Análisis de regresión entre el incremento de la disminución del espacio y las variables clínicas, analíticas y radiográficas que resultaron significativas.

En el análisis de regresión lineal, con el Δ SVHmod (disminución del espacio) como variable dependiente y el sexo, la edad, la dactilitis final, las formas mixtas (final), el uso de FAMEsc, NAT (media), PCR (media), IL6 (media) y el Δ IL6:

PCR (media): $\beta:0,30$, IC95%:0,13-1,24, $p<0,01$, la IL6(media) $\beta:0,18$, IC95%:0,05-2,90 $p<0,02$. $R^2: 0,29$.

9.3) Relación de la progresión por método de SVHmod con las variables clínicas, analíticas, ecográficas y radiográficas.

9.3.1) Relación con las variables clínicas.

La relación de variables clínicas cuantitativas y la progresión total se describe en la tabla 14.

Tabla 14. Correlación de las variables basales, actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial con la progresión total medida por el método de SVHmod

	r	p
Edad	0,24	0,001
Tiempo de evolución de la enfermedad	0,17	0,02
IMC	0,05	0,49
Ratio cintura cadera	0,09	0,26
IPA	0,08	0,39
IPAQ (media)	0,03	0,97
MASES (media)	-0,01	0,89
PASI (media)	0,16	0,03
cDAPSA (media)	0,11	0,13
EVADOLOR (media)	0,06	0,40
EVAACTIVIDAD (media)	0,08	0,27
NAD (media)	0,01	0,88
NAT (media)	0,36	0,001
PCR (media)	0,28	0,002
HAQ (inicial)	0,08	0,24
HAQ (final)	0,21	0,004
Δ HAQ	0,16	0,03
PSAID (inicial)	0,05	0,50
PSAID (final)	0,13	0,09
Δ PSAID	0,13	0,05
Δ BASMI	0,12	0,12

La relación de variables clínicas cualitativas y la progresión total se describe en la tabla 15.

Tabla 15. Relación de las variables basales con la progresión total medida por el método de SVHmod

	M(DE)	p
Género (h/m)	5,88+6,46/3,58+6,76	0,001
Fumador/Exfumador/No fumador	3,98+5,63/3,79+5,17/6,18+8,77	0,39
Dactilitis inicio (si/no)	6,04+8,47/3,61+4,54	0,01
Dactilitis final (si/no)	6,72+8,32/2,93+4,91	0,001
Periférica/ mixta (inicial)	4,28+6,50/5,26+6,77	0,09
Periférica/ mixta (final)	3,67+6,04/5,91+7,31	0,01
Onicopatía(si/no)	4,56+6,33/4,92+6,84	0,59

FAMEb (si/no)	5,24+7,10/4,52+6,01	0,19
FAMEs (si/no)	3,90+6,90/5,57+6,31	0,01
HLA-B27 (si/no)	5,10+6,87/4,54+6,31	0,83

9.3.2) Relación con las variables analíticas.

La relación de las variables analíticas con la progresión total se describe en la tabla 16.

Tabla 16. Correlación de las variables analíticas con la progresión total medida por el método de SVHmod

	r	p
IL6 (media)	0,42	0,001
Δ IL6	0,28	0,001
TNFα (media)	0,09	0,92
Δ TNFα	-0,05	0,95
Leptina (media)	0,10	0,25
Δ leptina	0,14	0,25
Leptina/IMC (media)	0,04	0,63
Δ leptina/IMC	0,10	0,30
β crosslaps (media)	0,06	0,94
Δ β crosslaps	0,02	0,81
P1NP (media)	-0,11	0,16
Δ P1NP	-0,03	0,65

9.3.3) Relación con las variables ecográficas y radiográficas.

No encontramos correlación entre el MASEI inicial y el Δ SVHmod (r:0,16; p=0,21). No encontramos correlación entre el Δ MASEI y el Δ SVHmod (r:0,08; p=0,48).

La puntuación inicial del SVHmod no se relacionó con Δ SVHmod (r:0,13; p=0,09).

9.3.4) Análisis de regresión entre el incremento del daño total por método de SVHmod y las variables clínicas y analíticas que resultaron significativas.

En el análisis de regresión lineal, con Δ SVHmod como variable dependiente y el género, la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, la dactilitis final, la forma periférica o mixta (final), el uso de FAMEs, PASI(media), NAT(media), PCR (media), IL6 (media) y el Δ IL6:

Dactilitis final: β : 1,24, IC95%: 1,16-3,31, $p < 0,002$, NAT(media): β :0,47, IC95%:0,25-2,70, $p < 0,009$, IL-6(media): β :0,16, IC95%:0,03-3,30, $p < 0,02$ y el Δ IL-6: β :0,23, IC95%:0,15-2,31, $p < 0,01$. R^2 :0,40.

10. Relación de la progresión por el método de Ratingen con las variables clínicas, analíticas, ecográficas y radiográficas.

10.1) Relación de la progresión de la erosión con las variables clínicas, analíticas, ecográficas y radiográficas.

10.1.1) Relación con las variables clínicas.

La relación de variables clínicas cuantitativas y la progresión de la erosión se describe en la tabla 17.

Tabla 17. Correlación de las variables basales, actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial con la progresión de la erosión medida por el método de Ratingen

	R	p
Edad	0,22	0,004
Tiempo de evolución de la enfermedad	0,17	0,02
IMC	0,01	0,90
Ratio cintura cadera	0,01	0,90
IPA	-0,07	0,94
IPAQ (media)	-0,03	0,97
MASES (media)	-0,06	0,40
PASI (media)	0,14	0,06
cDAPSA (media)	0,09	0,23
EVADOLOR (media)	0,04	0,59
EVAACTIVIDAD (media)	0,06	0,42
NAD (media)	0,06	0,93
NAT (media)	0,33	0,001
PCR (media)	0,17	0,05
HAQ (inicial)	0,02	0,71
HAQ final	0,20	0,007
Δ HAQ	0,22	0,003
PSAID (inicial)	0,05	0,49
PSAID (final)	0,15	0,05
Δ PSAID	0,14	0,06
Δ BASMI	0,08	0,28

La relación de variables clínicas cualitativas y la progresión de la erosión se describe en la tabla 18.

Tabla 18. Relación de las variables basales con la progresión de la erosión medida por el método de Ratingen

	M(DE)	p
Género (h/m)	2,17+2,72/1,29+2,19	0,004
Fumador/Exfumador/No fumador	1,82+2,98/1,35+2,08/2,02+2,53	0,25
Dactilitis inicio (si/no)	2,17+2,77/1,30+2,09	0,12
Dactilitis final (si/no)	2,39+2,90/1,07+2,13	0,01
Periférica/ mixta (Inicial)	1,53+2,38/1,97+2,58	0,14
Periférica/ mixta (Final)	1,44+2,32/2,04+2,64	0,05
Onicopatía(si/no)	1,78+2,46/1,68+2,46	0,46
FAMEb (si/no)	1,94+2,42/1,53+2,46	0,17
FAMEs (si/no)	1,36+2,37/2,11+2,57	0,01
HLA-B27 (si/no)	2,09+2,80/1,37+2,11	0,53

10.1.2) Relación con las variables analíticas.

La relación de las variables analíticas con la progresión de la erosión se describe en la tabla 19.

Tabla 19. Correlación de las variables analíticas con la progresión de la erosión medida por el método de Ratingen

	r	p
IL6 (media)	0,41	0,001
Δ IL6	0,36	0,001
TNFα (media)	-0,02	0,76
Δ TNFα	-0,08	0,33
Leptina (media)	0,16	0,07
Δ leptina	0,14	0,07
Leptina/IMC (media)	0,15	0,12
Δ leptina/IMC	0,10	0,27
β crosslaps (media)	0,07	0,46
Δ β crosslaps	0,05	0,56
P1NP (media)	-0,02	0,84
Δ P1NP	-0,03	0,65

10.1.3) Relación con las variables ecográficas y radiográficas.

No encontramos correlación entre el MASEI erosión inicial y el Δ Ratingen (erosión) (r:0,12 p=0,09). No encontramos correlación entre el incremento de la erosión ecográfica y incremento de la erosión radiográfica (r:0,05; p=0,67).

El Ratingen (erosión) inicial se relacionó con Δ Erosión (r:0,16; p=0,03).

10.1.4) Análisis de regresión entre el incremento de la erosión y las variables clínicas, analíticas y radiográficas que resultaron significativas.

En el análisis de regresión lineal con Δ Ratingen(erosión) como variable dependiente y el género, la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, la dactilitis final, el tratamiento con FAMES, NAT (media), IL6 (media), Δ IL6 y la erosión inicial:

NAT(media): β :0,89, IC95%:0,40-3,37, $p < 0,002$, el Δ IL6 β :0,07, IC95%:0,01-2,12, $p < 0,01$, IL-6 (media) β :0,03, IC95%:0,005-2,89, $p < 0,02$ y dactilitis final β : 0,81 IC95%: 0,39- 2,71, $p < 0,004$, R^2 :0,18.

10.2) Relación de la proliferación con las variables clínicas, analíticas, ecográficas y radiográficas.

10.2.1) Relación con las variables clínicas.

La relación de variables clínicas cuantitativas y la progresión de la proliferación se describe en la tabla 20.

Tabla 20. Correlación de las variables basales, actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial con la progresión de la proliferación medida por el método de Ratingen

	r	p
Edad	0,18	0,01
Tiempo de evolución de la enfermedad	0,13	0,07
IMC	-0,02	0,80
Ratio cintura cadera	0,08	0,26
IPA	0,03	0,71
IPAQ (media)	-0,03	0,94
MASES (media)	0,07	0,35
PASI (media)	0,05	0,45
cDAPSA (media)	0,15	0,001
EVADOLOR (media)	0,10	0,16
EVAACTIVIDAD (media)	0,10	0,16
NAD (media)	0,16	0,03
NAT (media)	0,29	0,001
PCR (media)	0,08	0,38
HAQ (inicial)	0,13	0,08
HAQ (final)	0,14	0,08
Δ HAQ	0,02	0,74
PSAID (inicial)	0,01	0,85
PSAID (final)	0,10	0,18
Δ PSAID	0,11	0,17
Δ BASMI	0,07	0,33

La relación de variables clínicas cualitativas y la progresión de la proliferación se describe en la tabla 21.

Tabla 21. Relación de las variables basales con la progresión de la proliferación medida por el método de Ratingen

	M(DE)	p
Género (h/m)	0,99+1,46/0,59+2,83	0,03
Fumador/Exfumador/No fumador	1,00+2,60/0,44+0,97/0,95+3,12	0,80
Dactilitis inicio (si/no)	0,76+1,71/0,81+2,33	0,83
Dactilitis final (si/no)	0,81+1,82/0,79+2,57	0,28
Periférica/ mixta(Inicial)	0,59+1,54/0,99+2,93	0,59
Periférica/ mixta (final)	0,54+1,43/1,03+2,99	0,30
Onicopatía(si/no)	0,74+1,90/0,84+2,48	0,70
FAMEb (si/no)	1,11+4,07/0,47+1,48	0,77
FAMEs (si/no)	0,70+1,39/0,96+2,98	0,57
HLA-B27 (si/no)	0,88+1,77/0,70+2,63	0,29

10.2.2) Relación con las variables analíticas.

La relación de las variables analíticas con la progresión de la proliferación se describe en la tabla 22.

Tabla 22. Correlación de las variables analíticas con la progresión de la proliferación medida por el método de Ratingen

	r	p
IL6 (media)	0,12	0,10
Δ IL6	0,15	0,04
TNFα (media)	-0,06	0,46
Δ TNFα	-0,03	0,69
Leptina (media)	-0,52	0,56
Δ leptina	0,22	0,01
Leptina/IMC (media)	-0,10	0,29
Δ leptina/IMC	0,23	0,01
β crosslaps (media)	-0,03	0,69
Δ β crosslaps	0,03	0,68
P1NP (media)	-0,07	0,36
Δ P1NP	-0,02	0,98

10.2.3) Relación con las variables ecográficas y radiográficas.

No encontramos correlación entre MASEI calcificación inicial y el Δ Ratingen (r:0,12; p=0,29). Tampoco del incremento del MASEI calcificación y el incremento de Ratingen proliferación (r:0,10; p=0,38).

La proliferación radiográfica inicial no se correlacionó con el Δ de proliferación(r:0,06; p=0,40)

10.2.4) Análisis de regresión entre el incremento de la proliferación por el método de Ratingen y las variables clínicas y analíticas que resultaron significativas.

En el análisis de regresión lineal, con la Δ Ratingen (proliferación) como variable dependiente y el género, la edad, NAT(media), NAD(media), Δ IL6 y el Δ leptina y el Δ leptina/IMC.

NAT(media): β :0,37, IC95%:0,08-2,67, $p < 0,01$, el género masculino β : 0,53, IC95%: -0,10- 1,92, $p < 0,01$. R^2 :0,10.

10.3) Relación de la progresión periférica por método de Ratingen con las variables clínicas, analíticas, ecográficas y radiográficas.

10.3.1) Relación con las variables clínicas.

La relación de variables clínicas cuantitativas y la progresión total por el método de Ratingen se describe en la tabla 23.

Tabla 23. Correlación de las variables basales, actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial con la progresión total medida por el método de Ratingen

	r	p
Edad	0,25	0,001
Tiempo de evolución de la enfermedad	0,19	0,01
IMC	0,03	0,71
Ratio cintura cadera	0,07	0,32
IPA	0,06	0,95
IPAQ (media)	-0,03	0,67
MASES (media)	0,01	0,83
PASI (media)	0,15	0,04
cDAPSA (media)	0,10	0,16
EVA DOLOR (media)	0,05	0,48
EVA ACTIVIDAD (media)	0,06	0,40
NAD (media)	0,03	0,67
NAT (media)	0,37	0,001
PCR (media)	0,21	0,02
HAQ (inicio)	0,05	0,44
HAQ (final)	0,23	0,002
Δ HAQ	0,10	0,16
PSAID(inicio)	0,02	0,71
PSAID (final)	0,15	0,05
Δ PSAID	0,06	0,40
Δ BASMI	0,08	0,27

La relación de variables clínicas cualitativas y la progresión total por el método de Ratingen se describe en la tabla 24.

Tabla 24. Relación de las variables basales con la progresión total medida por el método de Ratingen

	M(DE)	p
Género (h/m)	3,19+3,23/1,84+4,23	0,001
Fumador/Exfumador/No fumador	2,82+4,81/1,77+2,44/2,97+4,05	0,26
Dactilitis inicio (si/no)	2,91+3,77/2,09+3,72	0,15
Dactilitis final (si/no)	3,20+3,82/1,88+3,66	0,01
Periférica/ mixta (inicial)	2,12+4,29/2,96+3,16	0,22
Periférica/ mixta (final)	1,98+4,22/3,08+2,09	0,15
Onicopatía(si/no)	2,32+3,56/2,52+3,90	0,44
FAMEb (si/no)	3,05+4,46/2,00+3,09	0,36
FAMEs (si/no)	2,06+2,80/3,07+4,55	0,02
HLA-B27 (si/no)	2,97+3,85/2,07+3,70	0,30

10.3.2) Relación con las variables analíticas.

La relación de las variables analíticas con la progresión de la proliferación se describe en la tabla 25.

Tabla 25. Correlación de las variables analíticas con la progresión total medida por el método de Ratingen

	r	p
IL-6 media	0,38	0,001
Δ IL-6	0,31	0,001
TNFα (media)	-0,02	0,81
Δ TNFα	-0,09	0,32
Leptina(media)	0,14	0,11
Δ leptina	0,13	0,12
Leptina/IMC (media)	0,09	0,32
Δ leptina/IMC	0,12	0,19
β crosslaps (media)	0,04	0,63
Δ β crosslaps	0,03	0,69
P1NP (media)	-0,03	0,71
Δ P1NP	-0,01	0,83

10.3.3) Relación con las variables ecográficas y radiográficas.

No encontramos correlación entre el MASEI inicial y el Δ Ratingen (r:0,08; p=0,32). No encontramos correlación entre el Δ MASEI total y Δ Ratingen (r:0,06; p=0,42).

La puntuación inicial del Ratingen no se relacionó con Δ Ratingen ($r:0,14$; $p=0,08$).

10.3.4) Análisis de regresión entre el incremento del daño radiográfico por el método de Ratingen y las variables clínicas y analíticas que resultaron significativas.

En el análisis de regresión lineal con Δ Ratingen como variable dependiente y el género, la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, la dactilitis final, PASI(media), el uso de FAMEs, NAT(media), IL6 (media) y el Δ IL6:

NAT (media): $\beta:1,11$, IC95%:0,43-2,79, $p<0,001$, el Δ IL6 $\beta:0,06$, IC95%:0,01-2,15, $p<0,001$, IL6 (media): $\beta:0,08$, IC95%:0,04-2,90 , $p<0,001$. $R^2:0,23$.

11) Análisis de los pacientes con progresión radiográfica periférica.

Creamos dos grupos, el compuesto por pacientes con un diferencial en el método de SVHmod y Ratingen igual a 0 (sin progresión) y el resto.

Los resultados se muestran en la tabla 26 y 27.

Tabla 26. Relación de las variables basales (I), actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial respecto a los pacientes con progresión radiográfica periférica

	Con progresión(n=143)	Sin progresión(n=29)	p
Edad (años)	55,66+12,80	49,76+11,30	0,01
T. evolución de la enfermedad (años)	11,32+7,25	10,68+8,40	0,26
IMC (kg/m ²)	26,98+4,31	26,59+5,12	0,39
Ratio cintura cadera	0,91+0,09	0,90+0,11	0,49
IPA	22,76+23,31	19,73+17,98	0,76
IPAQ (mets) (media)	601,32+774,42	591,51+796,97	0,74
MASES (media)	2,54+3,57	3,44+4,84	0,87
PASI (media)	3,44+4,84	2,54+3,57	0,002
cDAPSA (media)	9,85+5,15	9,33+5,06	0,36
EVADOLOR (media)	3,87+1,40	3,65+2,01	0,63
EVAACTIVIDAD (media)	3,89+1,46	3,60+1,12	0,54
NAD (media)	1,64+1,04	1,62+1,07	0,94
NAT (media)	1,35+0,72	0,85+0,48	0,001
PCR (media)	0,79+2,72	0,47+0,53	0,75
HAQ (inicio)	0,56+0,56	0,56+0,55	0,83
HAQ (final)	0,65+0,59	0,49+0,49	0,20
Δ HAQ	0,10+0,40	-0,07+0,46	0,02
PSAID(inicio)	3,22+2,33	3,31+2,15	0,79
PSAID (final)	3,29+2,27	3,04+2,00	0,70
Δ PSAID	0,37+2,11	-0,03+2,12	0,35

Δ BASMI	0,27+0,72	0,07+0,37	0,20
IL6(pg/mL)(media)	6,00+9,47	2,90+2,88	0,04
Δ IL6(pg/mL)(media)	1,31+6,68	-0,33+2,13	0,03
TNF α (pg/mL) (media)	39,52+83,23	45,79+205,43	0,70
Δ TNF α (pg/mL)	1,34+48,05	1,19+52,45	0,32
Leptina(η g/ml) (media)	18,82+39,30	15,97+48,10	0,35
Δ leptina(η g/ml)	0,08+14,73	0,72+15,53	0,31
Leptina/IMC(η g/ml) (media)	0,31+1,19	1,28+1,56	0,59
Δ leptina(η g/ml)/IMC	-0,05+0,48	0,04+0,59	0,58
β crosslaps(η g/ml) (media)	0,29+0,44	0,13+0,25	0,28
Δ β crosslaps	-0,01+0,18	-0,01+0,18	0,58
P1NP (ng/ml) (media)	49,55+50,97	51,09+33,33	0,75
Δ P1NP(ng/ml)	-1,05+21,22	-1,83+21,90	0,47
Δ MASEI total	0,05+6,14	0,08+5,22	0,26
Δ MASEI (erosión)	1,03+4,36	1,00+2,36	0,73
Δ MASEI (calcificación)	0,46+3,43	0,13+2,13	0,74
SVHmod (inicial)	5,00+7,65	3,76+5,76	0,05
Ratingen (inicial)	3,76+8,34	1,99+4,12	0,04

Tabla 27. Relación de las variables basales (II) respecto a los pacientes con progresión radiográfica periférica

	Con progresión	Sin progresión	p
Género (M/F)	85/58	10/19	0,01
Fumador/exfumador/No fumador	34/67/42	6/13/10	0,84
Dactilitis (Si/No)	31/112	2/27	0,06
Dactilitis final (Si/No)	36/107	2/27	0,03
Afectación (periférico/mixta) (Inicial)	90/53	23/6	0,09
Afectación (periférico/mixta) (final)	85/58	23/6	0,04
Onicopatía(Si/No)	71/72	10/19	0,13
FAMEb(Si/No)	29/114	4/25	0,41
FAMEs (Si/No)	109/34	22/7	0,10
HLA-B27 (positivo/negativo)	23/120	6/23	0,87

En el análisis de regresión logística por el método intro, incluyendo como variable dependiente la progresión radiográfica y variables independientes al género, edad, PASI (media), NAT (media), IL6 (media), Δ IL6, la dactilitis final, la forma clínica (final) y el Ratingen (Inicial):

NAT: OR: 1,62; IC95%: 0,13-0,95; $p < 0,03$. R^2 de Nagelkerke: 0,27.

12) Relación de la progresión axial por el mSASSS con las variables clínicas, analíticas, ecográficas y radiográficas

12.1 Relación con las variables clínicas.

La relación de variables clínicas cuantitativas y la progresión axial por mSASSS se describe en la tabla 28.

Tabla 28. Correlación de las variables basales, actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial con la progresión del daño axial medida por el método de mSASSS.

	r	p
Edad	0,03	0,78
Tiempo de evolución de la enfermedad	0,09	0,46
IMC	0,07	0,57
Ratio cintura cadera	0,02	0,85
IPA	0,10	0,41
IPAQ (media)	-0,03	0,67
MASES (media)	0,06	0,61
PASI (media)	0,15	0,22
ASDAS (media)	0,05	0,97
BASDAI (media)	0,05	0,67
cDAPSA (media)	0,05	0,64
EVADOLOR (media)	0,05	0,64
EVAACTIVIDAD (media)	0,04	0,71
NAD (media)	-0,01	0,41
NAT (media)	0,04	0,72
PCR (media)	0,18	0,18
BASFI (inicio)	0,07	0,53
BASFI (final)	0,20	0,10
Δ BASFI	0,25	0,03
HAQ (inicio)	0,05	0,68
HAQ (final)	0,01	0,91
Δ HAQ	0,01	0,91
PSAID (inicio)	0,01	0,90
PSAID (final)	0,07	0,59
Δ PSAID	0,12	0,35
Δ BASMI	0,07	0,56

La relación de variables clínicas cualitativas y la progresión del daño axial se describe en la tabla 29.

Tabla 29. Relación de las variables basales con la progresión del daño axial medida por el método de MSASSS

	M(DE)	p
Género (h/m)	1,61+1,84/0,61+0,67	0,001
Fumador/Exfumador/No fumador	1,41+1,95/1,21+1,66/1,05+1,55	0,76
Dactilitis inicio (si/no)	0,75+1,22/1,32+1,75	0,22
Dactilitis final (si/no)	0,69+1,19/1,35+1,75	0,13
Sindesmofito inicial (si/no)	1,88+1,89/0,30+0,57	0,001
Sindesmofito inicial (no, 1,2,>2)	0,72+1,13/0,91+1,70/2,32+2,41/1,91+1,62	0,03
Axial/ mixta (Inicial)	1,16+1,32/1,30+1,78	0,15
Onicopatía (si/no)	1,15+1,73/1,28+1,64	0,50
FAMEb (si/no)	0,53+0,99/1,37+1,76	0,06
FAMEsc (si/no)	1,38+1,49/1,25+2,01	0,58
HLA-B27 (si/no)	1,04+1,91/1,29+1,59	0,16

12.2) Relación con las variables analíticas.

La relación de las variables analíticas con la progresión axial se describe en la tabla 30.

Tabla 30 Correlación de las variables analíticas con la progresión del daño axial medida por el método de MSASSS

	r	p
IL-6 (media)	0,10	0,40
Δ IL-6	0,01	0,89
TNFα (media)	0,08	0,59
Δ TNFα	0,23	0,13
Leptina (media)	-0,27	0,03
Δ leptina	-0,43	0,001
Leptina/IMC (media)	-0,26	0,04
Δ leptina/IMC	-0,46	0,001
β crosslaps (media)	0,07	0,65
Δ β crosslaps	-0,12	0,46
P1NP (media)	0,09	0,95
Δ P1NP	0,11	0,44

12.3) Relación con las variables ecográficas.

No encontramos correlación entre el MASEI (calcificación) inicial y el Δ mSASSS (r:0,13; p=0,27) ni entre el Δ MASEI (calcificación) con Δ mSASSS (r:0,15; p=0,20).

12.4) Análisis de regresión entre el incremento de la progresión axial por el mSASSS y las variables clínicas, analíticas y radiográficas que resultaron significativas.

En el análisis de regresión lineal por pasos, incluyendo Δ mSASSS como variable dependiente y el sexo, leptina (media), el Δ leptina, leptina/IMC (media), el Δ leptina/IMC y la presencia de sindesmofito inicial.

El sexo masculino β : 1,12, IC95%: 0,40-2,70, $p < 0,01$, ratio leptina/IMC (media) β : -0,77, IC95%: -0,35- -3,18, $p < 0,01$ y la presencia de sindesmofito inicial: β : 1,31, IC95%: 0,53-2,09, $p < 0,001$. R^2 : 0,37.

12.5) Comparación de la progresión Axial y periférica.

En relación con el daño radiográfico periférico, no encontramos asociación del Δ mSASSS con Δ SVHmod (r : 0,23; p =0,05), tampoco con la SVHmod (erosión) (r : 0,20; p =0,09) aunque si con el Δ SVHmod (espacio) (r : 0,30; p =0,009). Del mismo modo, no hubo correlación con el Δ Ratingen (r : 0,22; p =0,05), ni con el Ratingen (erosión) (r : 0,19; p =0,10), aunque si con el Δ Ratingen (proliferación) (r : 0,41; p =0,001).

En el análisis de regresión lineal incluyendo Δ mSASSS como variable dependiente y Δ SVHmod (espacio) y el Δ Ratingen (proliferación):

SVHmod(espacio) β : 0,13, IC95%: 0,01-0,20, $p < 0,04$, Ratingen (proliferación) β : 0,62, IC95%: 0,24-1,01, $p < 0,002$. R^2 : 0,21.

13) Análisis de los pacientes con progresión radiográfica axial.

Se consideró progresión radiográfica axial a aquellos pacientes con $MSASS \geq 2$ o que tuvieran la aparición de un nuevo sindesmofito. Los resultados se muestran en las tablas 31 y 32.

Tabla 31. Relación de las variables basales (I), actividad, funcionalidad, impacto de la enfermedad y movilidad axial respecto a los pacientes con progresión radiográfica axial

	Sin progresión (N=52)	Con progresión (N=15)	p
Edad (años)	50,02+10,74	53,87+10,02	0,21
Tde volución de la enfermedad (años)	12,34+8,09	10,19+12,69	0,34
IMC (kg/m ²)	26,35+3,62	26,49+4,29	0,88
Ratio cintura cadera	0,96+0,11	0,89+0,08	0,07
IPA	4,96+21,26	7,96+17,31	0,23
IPAQ(mets) (media)	646,05+654,95	548,51+577,59	0,08
MASES (media)	1,70+2,05	2,06+3,15	0,73
PASI (media)	4,01+5,01	2,10+1,83	0,56
ASDASPCR (media)	1,58+0,78	1,48+0,84	0,76
BADAI (media)	3,17+1,86	3,20+2,39	0,94
cDAPSA (media)	9,25+5,04	8,50+4,65	0,60
EVADOLOR (media)	3,25+1,94	2,90+1,88	0,55
EVAACTIVIDAD (media)	3,14+1,87	2,81+1,68	0,59
NAD (media)	1,55+0,85	1,41+0,93	0,33
NAT (media)	1,30+0,70	1,36+0,51	0,66
PCR (media)	0,45+0,63	0,33+0,28	0,81
HAQ (inicial)	0,59+0,57	0,34+0,51	0,19
HAQ (final)	0,59+0,57	0,40+0,49	0,23
Δ HAQ	0,11+0,41	0,05+0,19	0,86
BASFI (inicial)	2,66+2,35	2,66+2,78	0,61
BASFI(final)	2,69+2,20	3,22+2,76	0,15
Δ BASFI	0,03+0,74	0,67+0,74	0,001
PSAID (inicial)	2,70+2,31	2,96+2,13	0,69
PSAID (final)	3,09+2,26	2,64+2,00	0,72
Δ PSAID	0,78+1,64	0,33+1,15	0,52
Δ BASMI	0,34+0,81	0,46+0,91	0,64
IL6 (pg/mL)(media)	10,58+9,09	11,16+8,92	0,98
Δ IL6(pg/mL)	2,16+7,14	0,55+5,12	0,19
TNFα(pg/mL) (media)	106,87+386,10	44,67+84,75	0,91
Δ TNFα(pg/mL)	31,70+199,47	1,58+4,39	0,25
Leptina(ηg/ml) (media)	41,06+56,65	21,21+21,07	0,18
Δ leptina(ηg/ml)	1,56+4,22	0,36+2,73	0,03
Leptina/IMC(ηg/ml) (media)	0,21+0,20	0,08+0,27	0,01
Δ leptina/IMC(ηg/ml)	1,47+1,75	0,74+0,70	0,15
β crosslaps(ng/ml) (media)	0,67+0,31	0,49+0,14	0,11
Δ β crossLaps(ng/ml)	-0,04+0,16	-0,10+0,18	0,36
P1NP (ng/ml)(media)	102,20+39,08	90,33+25,08	0,51
Δ P1NP(ng/ml)	0,11+21,70	-0,31+22,98	0,66
Δ MASEI (total)	1,38+8,41	0,80+10,31	0,88
Δ MASEI (erosión)	0,46+3,33	0,60+3,96	0,87
Δ MASEI (calcificación)	0,32+3,69	0,93+4,44	0,45
Δ SVHmod (espacio)	2,22+3,74	3,32+4,46	0,17
Δ SVHmod(total)	1,66+4,24	1,86+6,45	0,47
Δ Ratingen (proliferación)	0,41+0,71	0,90+1,43	0,19
Δ Ratingen (total)	2,19+2,78	2,62+3,08	0,78

Tabla 32. Relación de las variables basales (II) respecto a los pacientes con progresión radiográfica axial

	Sin progresión (52)	Con progresión(15)	p
Género (M/F)	32/20	14/1	0,01
Fumador/exfumador/No fumador	9/32/11	4/8/3	0,71
Dactilitis (Si/No)	11/41	1/14	0,19
Dactilitis final (Si/No)	12/40	1/14	0,15
Afectación (Axial/mixta)	8/45	0/14	0,12
Sindesmofito inicial (Si/No)	25/27	14/1	0,002
Onicopatía (Si/No)	24/28	7/8	0,97
FAMEb (Si/No)	12/40	3/12	0,60
FAMEs (Si/No)	11/41	3/12	0,93
HLA-B27 (positivo/negativo)	17/35	5/10	0,94

En el análisis de regresión logística por el método intro, incluyendo como variable dependiente la progresión radiográfica axial y como variables independientes el género, la presencia del sindesmofito, el Δ leptina y leptina/IMC(media) obtuvimos:

Sindesmofito: OR: 1,49; IC95%: 0,02-0,99; $p < 0,03$, R^2 de Nagelkerke: 0,33.

14) Factores asociados a desarrollar manifestación axial en pacientes con afectación periférica.

Durante el tiempo de duración del estudio cinco pacientes con afectación periférica presentaron criterios de afectación axial añadida (tres desarrollaron sindesmofito y dos sacroilitis). Las diferencias entre estos pacientes y los que continuaron con manifestaciones periféricas se exponen en la tabla 33.

Tabla 33. Relación de las variables basales, actividad, determinaciones analíticas, daño radiográfico periférico y de la entesis respecto a los pacientes que desarrollan manifestaciones axiales en la evolución

	Axial incidente(N=5)	Periférica(N=108)	
Edad (años)	58,60+10,43	52,51+11,38	0,33
T. evolución la enfermedad (años)	9,00+4,84	10,31+6,29	0,71
Género (H/M)	5/0	49/59	0,01
T FAMEb(si/no)	0/5	19/89	0,26
T FAMEs(si/no)	5/0	61/47	0,07
Fumador/ExF /N fumador	1/2/2	30/45/33	0,88
IPA	7,66+1,52	14,20+21,84	0,20
IPAQ(Mets) (media)	708,23+1284,19	595,23+756,90	0,78
IMC (IMC)	28,27+4,94	26,51+4,83	0,47
Cintura/cadera	0,96+0,10	0,91+0,10	0,10
Dactilitis inicial (si/no)	2/3	16/92	0,19
Dactilitis final (Si/No)	2/3	16/92	0,19
MASES (media)	2,60+2,79	3,14+4,37	0,98
cDAPSA (media)	9,90+6,76	10,03+5,18	0,86
EVA dolor(media)	3,59+1,95	3,45+2,31	0,90
EVA actividad(media)	3,49+1,88	3,45+2,13	0,99
NAT (media)	1,23+0,71	1,20+0,99	0,92
NAD (media)	1,70+1,12	1,80+1,42	0,85
PASI(media)	7,78+4,87	2,92+3,82	0,02
Onicopatía (si/no)	2/3	48/60	0,85
IL-6(pg/mL) (media)	20,05+27,21	10,11+11,91	0,67
Δ IL-6(pg/mL)	-0,54+11,41	0,53+5,35	0,56
TNF (pg/mL)(media)	17,14+8,02	50,54+120,23	0,81
Δ TNF(pg/mL)	-3,18+3,96	4,48+60,51	0,16
Leptina(ng/ml) (media)	57,98+44,40	34,92+38,97	0,15
Δ leptina(ng/ml)	8,50+18,33	-1,45+15,90	0,13
Leptina/IMC(ng/ml) (media)	1,90+1,71	1,23+1,20	0,44
Δ leptina/IMC(ng/ml)	0,47+0,61	-0,08+0,56	0,06
Bcrosslasps(ng/ml) (media)	0,63+0,56	0,67+0,42	0,66
Δ Bcrosslasps(ng/ml)	0,17+0,31	0,009+0,211	0,34
P1NP (media)	94,64+53,10	101,35+48,78	0,79
Δ P1NP	7,73+9,92	0,27+19,62	0,24
Δ HAQ	-0,35+0,77	-0,10+0,44	0,32
HLAB27(positivo/negativo)	0/5	13/95	0,35
Δ MASEI	1,600+4,15	-0,75+7,06	0,26
MASEI (calcificación) (Inicial)	5,60+10,18	3,64+2,45	0,21
Δ SVHmod (espacio)	7,84+10,05	2,66+4,27	0,009
Δ SVHmod (erosión)	2,66+2,72	1,84+2,66	0,17
Δ SVHmod (total)	10,51+9,03	4,51+6,32	0,01
Δ Ratingen (proliferación)	6,94+2,69	3,66+0,80	0,07
Δ Ratingen (Total)	8,83+3,43	5,45+4,12	0,12

En el análisis de regresión logística por el método intro, definiendo las formas axiales incidentes como variable dependiente y el sexo masculino, el Δ SVHmod (espacio) y el

PASI(media) obtuvimos: PASI(media) OR: 1,25 (IC95%:1,01-1,56; p<0,03) y el Δ SVHmod (espacio) OR: 1,13 (IC95%:1,00-1,29; p<0,04). **R² de Nagelkerke: 0,32.**

DISCUSIÓN

A) Progresión del daño radiográfico periférico

La inflamación, representada por el NAT, la PCR, la dactilitis o los niveles de IL6, influyó sobre el daño articular periférico. Esta relación fue más consistente en la erosión que en la disminución del espacio articular o proliferación ósea.

Actualmente hay muchos métodos validados que miden el daño radiográfico periférico en APs. La elección del SVHmod para la APs se debió a que es el más utilizado en evaluar la eficacia de los fármacos biológicos, demostrando una buena sensibilidad y reproducibilidad. Por otro lado, utilizamos el método Ratingen debido a que mide la proliferación ósea articular que es la lesión radiográfica más específica de la enfermedad, es por ello que forma parte de los criterios CASPAR de clasificación. Al utilizar los dos métodos logramos evaluar las tres lesiones elementales que se producen en los pacientes con APs (erosión, disminución del espacio/anquilosis y proliferación ósea).

Nuestros resultados fueron similares a los encontrados en la literatura. Gladmann D., et al ⁴⁸ realizaron un subanálisis de los datos del estudio ADEPT (Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial) en el que se objetivó que la PCR elevada al inicio resultó en el único predictor independiente de progresión radiográfica. Esta asociación se observó predominantemente en el grupo de pacientes tratados con placebo. Otro trabajo relevante es el de Touma Z., et al ⁴⁹ con un seguimiento a 290 pacientes diagnosticados de APs con al menos diez años de seguimiento. En este tiempo, el 87,6% de los pacientes tuvieron erosiones. Aunque el método utilizado fue diferente al utilizado en nuestro trabajo (Steinbrocker), las características basales entre ambos estudios fueron similares en cuanto a la distribución del sexo (58,3% de hombres) y de la forma clínica (40,6% con compromiso mixto). Al analizar las características del grupo que presentaron erosiones, estos presentaban un mayor número de NAT junto con más daño clínico previo. Por otro lado, una mayor duración de la psoriasis al inicio disminuía el riesgo de progresión radiográfica. Este estudio resulta de utilidad ya que al

igual que el nuestro, pretendió caracterizar a los pacientes con progresión radiográfica. Aunque nuestro trabajo utilizó un medio más discriminativo, es decir que no hubiera aumento del daño ni por el método de Sharp-van der Heijde modificado ni por el método de Raitingén también obtuvimos que los pacientes con progresión tuvieron un mayor número de NAT. En nuestro trabajo, aunque la erosión previa si influía en el análisis univariante sobre el desarrollo de progresión radiográfica no encontramos significación cuando se comparaba con otros procesos inflamatorios. El método de medida diferente, la lectura paralela de las radiografías y la diferencia del tiempo de evolución entre ambas radiografías pueden ser la causas de la diferencia de ambos resultados.

Simon P et al⁵¹, en un estudio con 53 pacientes en el que midieron el daño radiográfico mediante el método de Raitingén encontraron un mayor daño radiográfico en los pacientes que presentaron un incremento del NAT (69,2% frente a 30,8%; $p < 0,001$), esta relación no se encontró en los incrementos de PCR o del PASI. También obtuvo una menor progresión los pacientes tratados con inhibidores del TNF respecto a los tratados con FAMEsc (0% frente a 20,8%; $p < 0,009$).

El trabajo de Queiro R., et al⁵⁰ también resulta interesante para el análisis de los factores de progresión radiográfica periférica en APs. En un estudio con 71 pacientes, en el que analizó la progresión radiográfica (definida como erosiones, disminución del espacio articular, subluxación/anquilosis de articulaciones periféricas) en un periodo de 10 años. El debut poliarticular, el sexo femenino y el HLA-B27 negativo constituyeron factores de mayor progresión, pero en el análisis multivariable solo el debut poliarticular se mantuvo como único factor independiente de progresión radiográfica. Aunque el periodo de tiempo de seguimiento en nuestro estudio fue sustancialmente menor, coincidimos con el estudio de Queiró en que los pacientes con mayor progresión radiográfica tuvieron una peor capacidad funcional.

De entre todos los artículos revisados, el que presenta una metodología y objetivos más similares al nuestro sería el de Bond SJ., et al⁵² en el que también pretendieron analizar los predictores de daño radiográfico en la afectación periférica de la APs, para ello incluyeron de forma prospectiva 625 pacientes incluidos durante un periodo de 26 años. Se realizó una evaluación radiográfica de manos, pies y axial, aunque esta última no se tuvo en cuenta en el análisis de los datos. El periodo de seguimiento entre radiografías fue de 2 años, utilizando el método de Steinbrocker modificado para su valoración. A nivel de progresión radiográfica, cabe destacar, que la duración de la artritis en la primera visita fue un predictor de progresión en pacientes que no tenían daño basal, pero una vez que el paciente tiene una articulación dañada, el poder predictivo de la duración de la artritis no resultó significativo. Los únicos factores que tuvieron significación estadística en el análisis multivariante fueron el NAT, lo que coincidiría con nuestros resultados y con los de estudios previos.

Respecto a la IL6, existen muchos trabajos que describen la relación de esta citoquina con la progresión radiográfica en pacientes con AR^{64,65}. Tal y como sucede en la APs, en los pacientes con AR la persistencia de la actividad inflamatoria, reflejada mediante los reactantes de fase aguda (PCR y VSG) y el NAT, fue predictora de una mayor progresión radiográfica. En nuestro estudio, los niveles séricos de IL6 fueron muy relevantes en la progresión de la disminución del espacio y de la erosión. Hasta el momento, no hay estudios publicados que describan esta relación. Se conoce el papel de la IL6 en la patogenia de la APs, la combinación de TGF- β e IL6 es necesaria para inducir la producción de IL17 en células T nativas a través del factor nuclear ROR γ que induce la transcripción de IL17 y la expresión del receptor de IL23 (IL23R). Sin embargo, se ha observado que no sólo la combinación de IL6 y TGF- β es crucial para la diferenciación de Th17, otras combinaciones como IL1 β , IL6 e IL23 son factores inductores de Th17 de forma autónoma. En este caso, la IL6 ejerce sus acciones a través del factor STAT3, induciendo la transcripción de IL23R e IL23; ésta junto con IL1 β son capaces de inducir la diferenciación de IL17. Esta vía alternativa es la que se considera patológica y

responsable de la patogénesis de esta enfermedad. Desde un punto de vista clínico se han encontrado mayores concentraciones séricas de IL6 en pacientes con APs con respecto a pacientes con osteoartritis y sujetos sanos¹³⁴. Además, los niveles séricos de IL6 se han correlacionado con la actividad de la enfermedad medida por el NAT, la VSG y la PCR¹³⁵. En el mismo sentido, la disminución de los niveles de IL-6 en el líquido sinovial, tras tratamiento con un inhibidor de TNF- α , se ha relacionado con una mejoría clínica¹³⁶. Un estudio previo de nuestro grupo sugirió que el polimorfismo IL6 (-174 G/C) mostraba una fuerte tendencia a asociarse con el patrón periférico de APs⁶².

Aunque se ha descrito una fuerte correlación entre las concentraciones de IL6 y la PCR, mediada por la liberación hepática de reactantes de fase aguda inducida por la IL-6, no se han encontrado muchos estudios que relacionen la IL6 con otros parámetros clínicos de inflamación (NAT o entesitis)¹³⁷. En un estudio sueco, los niveles de IL6 se relacionaron con el NAT. Sin embargo, hay que poner en duda estos hallazgos debido a que la clasificación utilizada para la APs fueron los criterios de Moll y Wright, además los autores obtuvieron unas mayores concentraciones de IL6 entre los pacientes con afectación articular asociada a factor reumatoide¹³⁸. La mayor expresión de IL6 en la sinovial de pacientes con APs fue motivo para pensar que la inhibición de la IL6 podría resultar útil en el tratamiento de la APs. Sin embargo, estos resultados no se han confirmado en la práctica clínica. Efectivamente, en la mayoría de los pacientes tratados con Tocilizumab, la inhibición de la IL6, si bien se correlacionó con una disminución de los niveles de PCR, no siempre se produjo una disminución de la actividad clínica de los pacientes¹³⁸⁻¹⁴⁰. Recientemente, en un estudio aleatorizado, el bloqueo de IL6 con clazakizumab mostró eficacia en las manifestaciones articulares, medidas tanto por la respuesta ACR20 (con la dosis de 100mg; 52,4 vs 29,3; $p < 0,039$) como por el NAT y/o NAD. Hubo una respuesta discreta en la disminución del número de entesis afectadas y en la resolución de dactilitis. No hubo mejoría en los parámetros cutáneos¹⁴¹. En este estudio, no se realizó el análisis de la progresión radiográfica.

En nuestro estudio, la dactilitis influyó en la presencia de erosión. Hay varios estudios que encuentran resultados similares. Brockbank et al., publicaron un incremento de la progresión radiográfica en los pacientes con dactilitis (50 % frente a 38%, $p < 0,001$)¹⁴². En el registro sueco de APs precoz (SwePsA), Theander E., et al⁵⁴ concluyeron que el sexo masculino podría ser un predictor de daño precoz y tal y como sucede en nuestro trabajo, la presencia de daño radiográfico basal y el desarrollo de dactilitis podrían intervenir como predictores de daño radiográfico. La tenosinovitis y entesitis no se relacionaron con una mayor progresión radiográfica además, como era de suponer, los pacientes en remisión (sin NAD, NAT y PCR/VSG normales) tras 5 años de seguimiento presentaron un menor daño radiográfico acumulado. Debido a estos resultados, la presencia de dactilitis se ha considerado, en la mayoría de las guías de práctica clínica, como un factor de mal pronóstico por lo que se debe intensificar el tratamiento.

B) Progresión del daño radiográfico axial.

No hay un consenso unánime para definir las manifestaciones axiales en los pacientes con APs. Esta circunstancia ha propiciado una gran variabilidad de esta forma clínica entre las distintas series publicadas. En nuestro estudio, contabilizamos 67 pacientes con manifestaciones axiales (32,8%), ocho con manifestaciones axiales y 57 con manifestaciones mixtas. Estas cifras entran dentro del intervalo de estas series. Hay escasos estudios de progresión en pacientes con APs y manifestación axial. En 2017, Jadon DR et al, estimaron que la progresión del daño axial fue de 0,6 u/año, ligeramente superior a la obtenida en nuestro trabajo (0,4 u/año-datos no mostrados-). En el mismo estudio, el 40% de los pacientes con APs y manifestación axial tenían un HLA-B27 positivo, similar a lo hallado en nuestra población (32,8%). En ambos trabajos hubo un predominio del género masculino (63% y 68,6% respectivamente). A la vista de estos resultados, podemos asumir que nuestra población fue similar a las estudiadas anteriormente tanto en la proporción de pacientes con esta manifestación como en las características clínicas de estos pacientes y en la progresión mostrada.

Como hemos mencionado anteriormente, hay una escasa producción científica sobre esta manifestación por lo que compararemos nuestros resultados con los obtenidos en pacientes con EA. Es cierto que las manifestaciones axiales de la APs difieren, en términos generales, bastante respecto a la afectación axial en la EA. Efectivamente, los pacientes con APs y afectación axial presentan una menor expresión clínica, lo que conduce en muchas ocasiones al infra-diagnóstico. En el estudio de Jadon DR, un 25 % de los pacientes con APs periférica tenían manifestaciones axiales radiográficas sin presentar lumbalgia inflamatoria¹⁴³. Por otro lado, a nivel radiográfico, existen varias diferencias respecto a las encontradas en pacientes con EA (presencia de osificación paravertebral, la forma del sindesmofito y la afectación de las sacroilíacas). Para que esta comparación fuera más verosímil utilizamos el mSASSS, que se utiliza de manera habitual en los pacientes con EA, en lugar del *Psoriatic arthritis spondylitis radiology index* (PASRI), método del daño axial específico de los pacientes con APs. De la misma forma, definimos la progresión como se establece en los pacientes con EA, es decir, pacientes con un mSASSS mayor o igual de dos unidades o que han formado un nuevo sindesmofito. A diferencia de lo encontrado en los estudios con EA y debido a la menor progresión de los pacientes con APs, aumentamos el periodo de seguimiento a tres años en lugar de los dos que habitualmente se utilizan en pacientes con EA.

En nuestro estudio encontramos que el género masculino, la media del ratio leptina/IMC y la presencia de sindesmofito inicial se correlacionaron con una mayor progresión.

En la mayoría de los estudios con pacientes con EA se obtuvo que la presencia del sindesmofito fue el mejor predictor de progresión radiográfica^{144,145}.

Otras características clínicas también se han relacionado con la progresión en pacientes con EA (sexo masculino, el HLA-B27 positivo, el tiempo de evolución de la enfermedad y la elevación de reactantes de fase aguda de forma prolongada se correlacionaron con mayor progresión radiográfica)⁷⁹⁻⁸¹. En el trabajo de Atagunduz P, et al⁷⁹ se

determinaron factores clínicos y demográficos que pudieran estar en relación con progresión radiográfica. Mediante un estudio prospectivo en el que se midió, por un solo observador, la progresión del daño definida por BASRI. Obtuvieron que la mayoría de los pacientes con progresión radiográfica fueron hombres y pacientes con HLA-B27 positivo. En sentido contrario, encontraron que los pacientes con manifestaciones periféricas tuvieron menos progresión axial. Aunque las manifestaciones articulares de la APs son muy diferentes tanto en la frecuencia y localización como en el tipo de articulación afectada que en la EA, en nuestro estudio encontramos unos resultados diferentes, ya que obtuvimos que los pacientes con manifestaciones periféricas tuvieron una mayor tendencia de progresión axial (mSASSS ≥ 2 con formación de nuevo sindesmofito) que los pacientes con manifestaciones axiales (23,7% vs 0 %, $p = 0,12$). Posiblemente, si este grupo hubiera sido más numeroso habríamos alcanzado la significación estadística. Estos aspectos serán tratados con una mayor profundidad en el siguiente apartado.

En nuestro estudio una pequeña proporción de pacientes con manifestaciones periféricas desarrolló una afectación axial. Estos pacientes tuvieron más afectación cutánea y un mayor daño radiográfico en el espacio articular. En un estudio similar al nuestro, Chandran V et al⁸² describieron la aparición de manifestaciones axiales en 28 pacientes de una cohorte de 206. La tasa de aparición fue superior a la encontrada en nuestro estudio (cinco pacientes en tres años). Esta discrepancia pudo deberse a la diferente catalogación de forma axial. Así es, los autores la definieron como psoriasis junto con sacroilitis bilateral ≥ 2 o unilateral ≥ 3 y lumbalgia inflamatoria o cervicalgia de más de tres meses de evolución que mejora con el ejercicio, pero no se alivia con el reposo) o limitación en la movilidad de la columna (restricción cualitativa de la movilidad cervical, prueba de Schöber < 5 con expansión torácica de < 5 cm. En este estudio, el daño radiográfico medido por el método de Steinbrocker, sobre todo a nivel de la anquilosis, se relacionó con la aparición axial. Estos resultados son muy relevantes debido a que podrían reflejar que el mismo proceso patológico se daría en

las articulaciones periféricas y axiales. Estos resultados son similares a los nuestros. Esta circunstancia no se reprodujo con la proliferación ósea. En nuestro estudio también se observó que los pacientes con una psoriasis más grave presentaron mayor posibilidad de desarrollar manifestaciones axiales. En el estudio de Chandran V., et al⁸² se obtuvo una relación entre la onicopatía y la presencia de manifestaciones axiales, el autor justificó esta asociación por la afectación de la entesis que podía justificar ambas manifestaciones. Nosotros no encontramos esta asociación (40,0% frente 44,4%, $p=0,85$). En el estudio de Chandran V. et al, el HLA-B27 no se comportó como un factor predictor para el desarrollo de una forma axial incidente. Tampoco obtuvimos que el HLA-B27 fuera un factor predictor hacia una forma axial (33,3% frente a 32,69%, $p=0,94$). En la revisión de la bibliografía sobre el papel del HLA-B27 en la progresión axial en los pacientes con EA encontramos datos contradictorios; como comentamos anteriormente, Atagunduz P., et al⁷⁹ si obtuvieron diferencias entre los pacientes con progresión y la presencia del HLA-B27. Ramiro et al, en un grupo de 195 pacientes con EA seguidos durante 10 años no encontraron correlación (1,03 frente a 0,70, $p=0,05$). Separando a los pacientes por el sexo, si obtuvieron en hombres asociación entre la progresión y el HLA-B27 (1,18 frente a 0,69, $p<0,04$)¹⁴⁴. En una cohorte de pacientes belgas seguidos durante dos años, Boonen A et al tampoco encontraron asociación entre el daño axial incidente (presencia de sindesmofitos) y el HLA-B27¹⁴⁷.

En nuestro trabajo los niveles de leptina se correlacionaron de forma inversa con la progresión radiográfica. Los datos publicados de esta asociación son escasos y discordantes. Kim KJ, et al, en un estudio transversal encontraron niveles altos de leptina en pacientes con EA y presencia de sindesmofito¹⁴⁶. Posteriormente, Park JH., et al, en un estudio prospectivo de 20 pacientes con EA seguidos durante dos años, midieron la progresión radiográfica por mSASSS. Siete pacientes presentaron un $mSASSS \geq 2$. Estos pacientes presentaron un incremento en las concentraciones de leptina y leptina/IMC respecto al grupo que no progresó (1,6 frente a -0,2 y 0,05 frente

a 0, respectivamente). Los valores también se correlacionaron con la progresión (r:0,52, p<0,01 y r: 0,56, p<0,01, respectivamente)¹⁴⁷.

Más recientemente, en un estudio prospectivo, Hartl et al., compararon 29 pacientes con EA que habían tenido progresión radiográfica con 91 que no la tuvieron. Los criterios de progresión fueron los mismos que utilizamos en nuestro estudio, es decir, un mSASSS ≥ 2 o la formación de un nuevo sindesmofito. Los niveles de leptina fueron mayores tanto en los que no progresaron por mSASSS (17.5 ± 16.0 frente a 13.4 ± 12.8 , p<0,04) como en los que no formaron sindesmofito (13.4 ± 12.8 frente a 11.7 ± 9.8 , p<0,03). Estos resultados se mantuvieron ajustándolos por la toma de AINE o el hábito tabáquico⁶⁰. Los autores concluyeron que el aumento de los niveles de leptina, que habitualmente se encuentran en el sexo femenino, podían ser una de las causas del menor daño radiográfico axial de las pacientes con EA. El posible mecanismo patogénico, sobre el que se apoya ambos resultados, se basa en el comportamiento dual que puede tener la leptina en el metabolismo óseo. En efecto, en modelos animales, la leptina incrementa la formación ósea por la diferenciación de las células madre a osteoblastos además la leptina, como hormona asociada a la grasa, se asociaría a la progresión ósea como componente de la infiltración grasa, detectada por resonancia magnética nuclear, que conduce a la formación del sindesmofito. En sentido contrario, la leptina, al unirse a su receptor hipotalámico, activa los osteoclastos mediante su unión con el receptor activador del factor nuclear kappa-B (NFkB)^{148,149}.

A diferencia con lo publicado en los pacientes con EA, no encontramos asociación entre el tabaco y la progresión radiográfica. Ramiro et al., concluyeron que los pacientes que fumaban tuvieron a los dos años una mayor progresión (mSASSS ≥ 2)¹⁵⁰. En el mismo sentido, Poddubnyy et al., publicaron que los pacientes que fumaban más de 10 cigarrillos al día tuvieron una mayor progresión, no solo por presentar un mSASSS ≥ 2 (OR: 3,48 IC: 95%: 1,06-11,42) sino por la formación de un nuevo sindesmofito (OR: 3,53 IC: 95%: 1,25-9,98)¹⁵¹. La discordancia de resultados con nuestro estudio podría deberse al

menor número de pacientes incluidos en nuestro trabajo, a los distintos métodos de medidas utilizados para medir la exposición al tabaco o por las diferencias entre ambas entidades.

En modelos con animales se ha descrito que, además del proceso inflamatorio, el estrés mecánico puede tener un papel en la progresión axial. En nuestra serie, no encontramos que la actividad física influyera sobre la progresión. Ramiro et al, en la cohorte OASIS, compararon la progresión radiográfica en pacientes con trabajo físico y sedentario ajustándola por la actividad inflamatoria medida por ASDAS PCR. El resultado fue que la relación entre el ASDAS PCR y la progresión radiográfica dependía significativamente del tipo de trabajo ($P=0,01$), de tal forma que un aumento de una unidad ASDAS-PCR condujo a un aumento de 1,2 unidades mSASSS en trabajadores con actividad física, pero solo de 0,2 unidades mSASSS en trabajadores sedentarios¹⁵⁰. Es posible que la diferencia con nuestros resultados resida en el modo de medir la actividad física. No encontramos relación entre los niveles séricos de IL6 o TNF y la progresión radiográfica. Estos resultados concuerdan con los resultados publicados por Park JH y colaboradores¹⁵¹.

En nuestro estudio no encontramos influencia de las concentraciones séricas de β crossLaps y/o P1NP en la progresión radiográfica. Debido a que la patogenia del daño radiográfico de la EA se caracteriza por la sucesión de inflamación, erosión y formación ósea se ha intentado relacionar esta enfermedad con biomarcadores de formación y resorción ósea. Por este motivo, añadimos la determinación de β crossLaps y P1NP dentro de los parámetros analíticos a realizar. En un estudio transversal, Arends S et al¹⁵², encontraron relación entre la presencia de sindesmofitos y las concentraciones séricas de estos marcadores. Las distintas características del estudio (longitudinal frente a transversal) y que los autores solo analizaron la presencia del sindemofito, en lugar de utilizar otros métodos como el mSASSS, pueden explicar las diferencias de los resultados en ambos estudios.

En relación a la influencia de la progresión del daño axial sobre las medidas de funcionalidad (BASFI), movilidad (BASMI) o impacto de la enfermedad (PSAID), encontramos que el incremento del BASFI se relacionó con el incremento del daño axial ($r:0,25$; $p<0,03$) además los pacientes con progresión tuvieron un mayor BASFI ($0,77\pm 0,74$ frente a $0,03\pm 0,74$, $p<0,001$). El incremento del daño axial no tuvo repercusión sobre la movilidad del paciente medida por BASMI. Estos resultados concuerdan con la mayoría de los estudios publicados en los pacientes con EA^{144,145,150}. No encontramos relación entre el incremento de la progresión axial y el PSAID. Hasta que sepamos no hay estudios que comparen la progresión axial y el PSAID.

C) Relación entre el daño radiográfico periférico y axial.

En nuestro estudio, hay varios resultados que nos hacen pensar que la progresión periférica y axial pueden estar conexas. Así es, la progresión de la disminución del espacio y la proliferación de las articulaciones periféricas se relacionaron con la progresión axial además las manifestaciones axiales en las formas mixtas influyeron en una mayor progresión del daño periférico, en sentido contrario, aunque no dio resultados estadísticamente significativos, obtuvimos una tendencia en los pacientes del grupo de afectación mixta hacia la progresión ($mSASSS\geq 2$ ó formación de un sindesmofito) que el grupo con manifestación axial. Como comentamos anteriormente, debido a las características exclusivas de la APs, es decir, participación relativamente frecuente de afectación mixta y diferencias marcadas de las características clínicas y radiográficas, tanto de las manifestaciones periféricas como axiales, no podemos extrapolar estos resultados a otras enfermedades como la EA. Como hemos comentado anteriormente, la dificultad de homogeneizar la definición de afectación axial ha provocado una escasa producción científica en este tipo de pacientes. Efectivamente, solo encontramos un estudio que correlacione el daño radiográfico axial y periférico en APs. En un estudio retrospectivo de 140 pacientes con

formas poliarticulares de APs, se compararon la afectación radiográfica periférica con la axial, definida con la presencia de sacroilitis radiográfica y/o sindesmofitos. El daño radiográfico periférico se midió por el método de Larsen, que categoriza la erosión de las articulaciones de las manos y de los pies en seis grados dependiendo el tamaño de esta. Noventa pacientes tuvieron afectación axial. Al igual que en nuestro estudio, la presencia de erosiones se relacionó con la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad. En este estudio también hubo correlación entre el grado de sacroilitis y el tiempo de evolución de la enfermedad. En nuestro trabajo no encontramos relación entre el daño radiográfico a nivel raquídeo y el tiempo de evolución de la enfermedad. Tanto la presencia de la erosión como el número de éstas se relacionaron con la afectación axial. La gravedad del daño periférico se correlacionó con el grado de afectación de las sacroiliacas, sobre todo a nivel de la afectación de las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y metatarsfalángicas. Por otro lado, cuando separaron a los pacientes según el tiempo de evolución de la enfermedad, se encontró que la presencia de erosiones se producía mayoritariamente en los cinco primeros años, mientras que el daño a nivel de las sacroilíacas aparecía en etapas más tardías. A la vista de estos resultados, los autores concluyeron que la afectación axial y periférica estaban cohesionadas y que la afectación periférica grave podía predecir la aparición de manifestaciones axiales. Estos resultados tienen cierto paralelismo con los nuestros. Efectivamente, en nuestro estudio también encontramos correlación entre progresión axial y la periférica, aunque esta se obtuvo mediante la formación de hueso (tendencia a la anquilosis o proliferación) no debida a la erosión..

D) Relación del daño radiográfico periférico y/o axial con la afectación de la entesis.

La entesitis es una manifestación clínica muy característica dentro del grupo de las espondiloartritis en general, y de la APs en particular. De acuerdo con el modelo sinovio-entesis de McGonagle, la entesis es el lugar inicial de la inflamación musculoesquelética en la APs. Por este motivo, su valoración podría servir de marcador de las formas más graves de enfermedad y de forma alternativa podría jugar un papel sobre

el desarrollo del daño articular de la APs¹⁵⁴. Un trabajo de Polachek A et al, trató de dar respuesta a estas cuestiones. En un estudio transversal se correlacionó el daño de la entesis con la afectación periférica y axial¹⁵⁵. Para la valoración de la entesis y del daño axial se utilizó el MASEI y el mSASSS respectivamente, el daño radiográfico periférico se valoró por el método de Steinbrocker modificado. El MASEI se separó en dos apartados, el daño óseo que incluía la erosión y la calcificación y el proceso inflamatorio que se medía por el grosor del tendón, la alteración de la eco-estructura, la señal Power-Doppler y la bursitis retrocalcánea. Los autores encontraron correlación del MASEI tanto para el daño periférico como axial. Estos resultados no concuerdan con los obtenidos en nuestro trabajo. Esta diferencia puede deberse a que la metodología utilizada fue diferente. En nuestro estudio, utilizamos exclusivamente las lesiones de la entesis que podían extrapolarse al daño óseo, es decir, la erosión y la calcificación para compararla con la erosión, la anquilosis y la proliferación en el daño periférico. En el daño axial, utilizamos la calcificación como lesión de la entesis que podía correlacionarse con la formación del sindesmofito. En ninguna de las dos localizaciones encontramos concordancia entre la progresión de éstas y la progresión del daño en la entesis. El daño de la entesis inicial tampoco fue predictor de una mayor afectación, periférica o axial, ni de la aparición de manifestaciones axiales en pacientes con afectación periférica.

E) Fortalezas

Hasta que sepamos es el primer trabajo que ha estudiado de manera conjunta la relación entre la progresión radiográfica y ecográfica asociada a la afectación articular, axial y de la entesis en pacientes con APs. También se han medido variables que pudieran haber tenido efecto sobre esta relación, como la actividad clínica, la gravedad de la psoriasis, los hábitos de los pacientes (tabaco, ejercicio) y las comorbilidades (obesidad), variables analíticas que pudieran detectar esta progresión (P1NP ó Bcross laps) y la repercusión de esta en los pacientes.

Otra fortaleza ha sido la metodología del estudio. Efectivamente, son escasos los estudios longitudinales realizados sobre el daño radiográfico en esta enfermedad. En la mayoría de los casos, los conocimientos previos se extraen de estudios de carácter transversal. Además, la lectura tanto radiográfica como ecográfica fue pareada, lo que dotó de mayor credibilidad a los resultados.

F) Debilidades

La falta de consenso en la definición de las manifestaciones axiales en APs trae consigo que nuestra catalogación pudiera tener puntos debatibles. Sabemos que la definición ASAS de dolor lumbar inflamatorio no es tan sensible en los pacientes con APs que en los pacientes con EA. A pesar de ello, a día de hoy es la más adecuada en términos de sensibilidad y especificidad. Por otro lado, el hecho de utilizar solo la radiografía en lugar de añadir otras pruebas de imagen más sensibles como la resonancia magnética nuclear, pudo discriminar a un subtipo de pacientes. Por este motivo excluimos a estos de pacientes con el fin de homogeneizar la muestra y con ello darle más potencia a nuestras conclusiones.

Es posible que nos haya faltado investigar de manera más específica la conexión entre las lesiones óseas periféricas y axiales. Es decir, priorizando la formación ósea (la anquilosis de las articulaciones periféricas y el sindesmofito) esto hubiera evitado los sesgos impuestos por las medidas del daño axial (por ejemplo: la puntuación del mSASSS que incluye elementos muy inespecíficos como la cuadratura de las vértebras). A nuestro modo de ver, este subgrupo de pacientes “formadores de hueso” son la base de futuras investigaciones básicas y epidemiológicas.

Es posible que aumentando el número de determinaciones analíticas en el seguimiento de nuestro estudio (IL6, TNF α , leptina, P1NP ó β cross laps), nuestros resultados hubieran sido más concluyentes.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los objetivos planteados en este trabajo de Tesis Doctoral y como consecuencia de los resultados obtenidos y su discusión, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

- El proceso inflamatorio persistente influye en la progresión radiográfica de las articulaciones periféricas. Esta relación parece ser más potente en la erosión que en la formación ósea.
- El daño estructural previo, el sexo masculino y los niveles de leptina se relacionan con la progresión radiográfica axial.
- Es posible que haya una conexión entre el daño óseo periférico y axial sobre todo a nivel de la formación ósea.
- La progresión del daño periférico o axial tiene repercusión sobre la funcionalidad de los pacientes.
- Las alteraciones de las entesis no parecen tener utilidad como predictor de la progresión del daño periférico o axial ni de la aparición de manifestaciones axiales en pacientes con APs periférica.
- La extensión de la psoriasis y la tendencia a la anquilosis de las articulaciones periféricas pueden tener efecto en el desarrollo de las manifestaciones axiales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wright V: Psoriasis and arthritis. *Ann Rheum Dis* 1956;15:348.
2. Gladmann DD: Criteria for psoriatic arthritis. *Baillières Clin Rheumatol* 1995; 9:319.
3. O'Neill T, Silman AJ: Historical background and epidemiology. *Baillières Clin Rheumatol* 1994; 8:245.
4. Wright V, Moll JMH: Psoriatic arthritis. *Seronegative Polyarthrititis*. Amsterdam, North Holland, 1976; 169.
5. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-73.
6. McInnes IB. Psoriatic arthritis: embracing pathogenetic and clinical heterogeneity? *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(4 Suppl 98):9-11.
7. Moll JMH, Wright V: Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973; 32:181.
8. Eastmond CJ: Genetics and HLA antigen. *Baillières Clin Rheumatol* 1994; 8:263.
9. Farber EM, Noll ML: Genetics of psoriasis: Twin studies. In Farber EM, Cox AJ (eds): *Psoriasis: Proceedings of the International Symposium*. Stanford, Calif., Stanford University Press, 1971, p 7.
10. Winchester R, Giles J, Jadon D, Haroon M, McHugh N, FitzGerald O. Implications of the diversity of class I HLA associations in psoriatic arthritis. *Clin Immunol* 2016;172:29-33.
11. Martin MP, Nelson G, Lee J-H, et al: Susceptibility to Psoriatic Arthritis: Influence of activating Killer Immunoglobulin-like Receptor genes in the absence of their corresponding HLA ligands. *J Immunol* 2002;169:2818-2822.
12. Morrison IM, Reeve AE: A catalogue of imprinted genes and parent of origin effect in humans and animals. *Hum Mol Genet* 1998; 7:1599-1604.
13. Rahman P, Gladman DD, Schentag CT, Petronis A: Excess paternal transmission in PsA. *Arthritis Rheum* 1999;41:1228-1231.

14. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007;13:156–63.
15. Belasco J, Louie JS, Gulati N, Wei N, Nogales K, Fuentes-Dunculan J, et al. Comparative genomic profiling of synovium versus skin lesions in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:934-44.
16. Espinoza LR, Jara LJ, Espinoza CG, et al: There is an association between human immunodeficiency virus infection and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:257-263.
17. Vasey FB: Etiology and pathogenesis of psoriatic arthritis. In Gerber LH, Espinoza LR (eds): *Psoriatic Arthritis*. Orlando, Fla., Grune & Stratton, 1985, p 45-60.
18. Moll JMH, Wright V. *Psoriatic Arthritis*. *Sem Arthritis Rheum* 1973;3:51-78.
19. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, et al: Psoriatic arthritis: Outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 33:834, 1994.
20. Gladman DD: Natural history of psoriatic arthritis. *Baillières Clin Rheumatol* 1994;8:379-385.
21. Torre Alonso JC, Perez AR, Castrillo JMA, et al: Psoriatic arthritis (PA): A clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991;30:245-250.
22. Helliwell P, Marchesoni A, Peters M, et al: A reevaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis. *Br J Rheumatol* 1991;30:339-346.
23. Lambert JB, Wright V: Psoriatic spondylitis: A clinical and radiological description of the spine in psoriatic arthritis. *QJ Med* 1977;46:411-15.
24. Hanly J, Russell ML, Gladman DD: Psoriatic spondyloarthropaty: A long term prospective study. *Ann Rheum Dis* 1988;47:386-391.
25. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al: Psoriatic arthritis: Clinical and laboratory analysis of 220 patients. *QJ Med* 1987;62:127-131.

26. Scarpa R, Oriente P, Pulino A, et al: Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol* 1984;23:246-251.
27. Trabace S, Cappellacci S, Ciccarone P, et al: Psoriatic arthritis: a clinical, radiological and genetic study of 58 Italian patients. *Acta DermVenereol (Stockh)* 1994;106:69-70.
28. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O: Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:133-39.
29. Marsal S, Armadans-Gil L, Martínez M, et al: Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38:332-337.
30. Isik A, Koca SS, Ozturk A, Mermi O. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:872–8.
31. Barlow JH, Macey SJ, Struthers GR. Gender, depression and ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res* 1993;6:45–51.
32. Martindale J, Smith J, Sutton CJ, Grennan D, Goodacre L, Goodacre JA. Disease and psychological status in ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2006;45:1288–93.
33. Freire M, Rodríguez J, Möller I, Valcárcel A, Tornero C, Díaz G, Armendáriz Y, Paredes S. Prevalencia de síntomas de ansiedad y de depresión en pacientes con artritis psoriásica en consultas de reumatología. *Reumatol Clin* 2011; 7:20–26.
34. McDonough E, Ayearst R, Eder L, Chandran V, Rosen CF, Thavaneswaran A, Gladman DD Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol* 2014; 41:887–896.
35. Gniadecki R, Robertson D, Molta CT, Freundlich B, Pedersen R, Li W, Boggs R, Zbrozek AS Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26:1436–1443.
36. Meesters JJJ, Petersson IF, Bergman S, Haglund E, Jacobsson LTH, Bremander A. Sociodemographic and disease-related factors are associated with patient-

- reported anxiety and depression in spondyloarthritis patients in the Swedish SpAScania cohort. *Clin Rheumatol* 2014 33:1649–1656.
37. Lamb RC, Matcham F, Turner MA, Rayner L, Simpson A, Hotopf M, Barker JNWN, Jackson K, Smith CH. Screening for anxiety and depression in people with psoriasis: a cross-sectional study in a tertiary referral setting. *Br J Dermatol* 2017; 176:1028–1034.
38. Torre-Alonso JC, Gratacós J, Rey-Rey JS, Valdazo de Diego JP, Urriticoechea-Arana A, Daudén E et al. Development and validation of a new instrument to measure health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: the VITACORA-19. *J Rheumatol* 2014; 41:2008–2017.
39. Skougaard M, Jørgensen T, Ribbjerg-Madsen S, et al. In psoriatic arthritis fatigue is driven by inflammation, disease duration, and chronic pain: an observational danbio registry study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:98-99.
40. Atzeni F, Boccassini L, Di Franco M, Alciati A, Marsico A, Cazzola M, et al. Chronic widespread pain in spondyloarthritis. *Reumatismo* 2014;66:28-32.
41. Gladman DD, Anhorn KB, Schachter RK, et al: HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986;13:586-592.
42. Picco P, Gattorno M, Marchese N, Vignola S, Sormani MP, Barabino A, et al. Increased gut permeability in juvenile chronic arthritides. A multivariate analysis of the diagnostic parameters. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:773-8.
43. Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A, D'Armiento FP, Astarita C, Mazzacca G, et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *J Rheumatol*. 2000;27:1241-6.
44. Grilington FM, Skinner MA, Birchall NM, Tan PLI: Gamma delta positive T cells from patients with psoriatic and rheumatoid arthritis respond to streptococcal antigen. *J Rheumatol* 1993;20:983-987.

45. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early sinovitis clinic experience. *Rheumatology* 2003;42:1460-8.
46. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998;41:1103-10.
47. Gladman DD, Farewell VT. Progression in psoriatic arthritis: role of time varying clinical indicators. *J Rheumatol* 1999;26:2409-13.
48. Gladman DD, Mease PJ, Choy EH, Ritchlin CT, Perdok RJ, Sasso EH. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. *Arthritis Res Ther* 2010;12:113-120.
49. Touma Z, Thavaneswaran A, Chandran V, Pellett F, Cook RJ, Gladman DD. Clinical and Demographic Characteristics of Erosion-free and Erosion-present Status in Psoriatic Arthritis in a Cohort Study. *J Rheumatol* 2016;43:1057-62.
50. Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinturé-Eguren T, López-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:68-70.
51. Simon P, Pfoehler C, Bergner R, Schreiber M, Pfreundschuh M, Assmann G. Swollen joint count in psoriatic arthritis is associated with progressive radiological damage in hands and feet. *Clin Exp Rheum* 2012;30:45-50.
52. Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD: Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Ann Rheum Dis* 2007, 66:370-376.
53. Lindqvist UR, Alenius GM, Husmark T, Theander E, Holmström G, Larsson PT. The Swedish early psoriatic arthritis register- 2-year followup: a comparison with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:668-73.
54. Theander E, Husmark T, Alenius G-M, Larsson PT, Teleman A, Geijer M. et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year followup. Results

- from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis* 2014;73:407-13.
55. Rydell E, Forslind K, Nilsson J, Jacobsson LTH, Turesson C. Smoking, body mass index, disease activity, and the risk of rapid radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2018;20:82-91.
56. Saevarsdottir S, Rezaei H, Geborek P, Petersson I, Ernestam S, Albertsson K, Forslind K, van Vollenhoven RF; SWEFOT study group. Current smoking status is a strong predictor of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 ;74:1509-14.
57. Neumann E, Frommer K, Vasile M, Muller-Ladner U. Adipocytokines as driving forces in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63:1159–1169.
58. Palmer G, Gabay C (2003) A role for leptin in rheumatic diseases? *Ann Rheum Dis* 62:913–915.
59. Xue Y, Jiang L, Cheng Q, Chen H, Yu Y, et al. Adipokines in Psoriatic Arthritis Patients: The Correlations with Osteoclast Precursors and Bone Erosions. *PLoS ONE* 2012; 7: e46740-46.
60. Hartl A, Sieper J, Syrbe U, Listing J, Hermann KG, Rudwaleit M, et al. Serum levels of leptin and high molecular weight adiponectin are inversely associated with radiographic spinal progression in patients with ankylosing spondylitis: results from the ENRADAS trial. *Arthritis Res Ther* 2017;19:140-144.
61. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, Cappuccio J, Osterland CK, Looney RJ Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998; 25:1544–52.
62. Cubino N, Montilla C, Usategui-Martín R, Cieza-Borrela C, Carranco T, Calero-Paniagua I, Quesada A, Cañete JD, Queiro R, Sánchez MD, Hidalgo C, Martínez O, Del Pino-Montes J, Díaz-Álvarez A, González-Sarmiento R. Association of IL1B (-511 A/C) and IL6 (-174 G > C) polymorphisms with higher disease activity and clinical pattern of psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2016;35:1789-94.

63. Ogata A, Kumanogoh A, Tanaka T. Pathological role of interleukin-6 in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 36:713-18.
64. Fardellone P, Séjourné A, Paccou J, Goëb V. Bone remodelling markers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:484280.
65. Garnero P, Landewe R, Boers M, et al. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2847–2856.
66. Szentpetery A, McKenna MJ, Murray BF, et al. Periarticular bone gain at proximal interphalangeal joints and changes in bone turnover markers in response to tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2013;40:653–662.
67. Chopin F, Garnero P, le Henanff A, et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2008;67:353–357.
68. Karsdal MA, Schett G, Emery P, et al. IL-6 receptor inhibition positively modulates bone balance in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy: biochemical marker analysis of bone metabolism in the tocilizumab RADIATE study (NCT00106522). *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:131–139.
69. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2010;62:33–43.
70. Landewé R, Ritchlin CT, Aletaha D, Zhang Y, Ganz F, Hojnik M, Coates LC. Inhibition of radiographic progression in psoriatic arthritis by adalimumab independent of the

- control of clinical disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 1;58(6):1025-1033.
71. Van der Heijde D, Mease PJ, Landewé RBM, Rahman P, Tahir H, Singhal A, Boettcher E, Navarra S, Zhu X, Ligozio G, Readie A, Mpofu S, Pricop L. Secukinumab provides sustained low rates of radiographic progression in psoriatic arthritis: 52-week results from a phase 3 study, FUTURE 5. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:1325-1334.
72. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. *Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. J Rheumatol* 2006;33:712–21.
73. McInnes IB, Kato K, Magrey M, Merola JF, Kishimoto M, Pacheco-Tena C, Haaland D, Chen L, Duan Y, Zueger P, Liu J, Lippe R, Pangan AL, Behrens F. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *RMD Open*. 2021 ;7(3):e001838.
74. Wright V: Psoriatic arthritis. A comparative radiographic study of rheumatoid arthritis and arthritis associated with psoriasis. *Ann Rheum Dis* 1961; 20: 123-32.
75. Gladman DD: Axial disease in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 455-60.
76. Yang Q, Qu L, Tian H et al. : Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1409-14.
77. Coates LC, Conaghan PG, Emery P et al.: Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3150-5.
78. Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5 Suppl 93):S31-5.
79. Atagunduz P, Aydin SZ, Bahadir C, Erer B, Direskeneli H. Determinants of early radiographic progression in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010 ;37:2356-61.

80. X. Baraliakos, J. Listing, A. von der Recke, J. Braun. The Natural Course of Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis - Evidence for Major Individual Variations in a Large Proportion of Patients. *J Rheumatol* 2009; 32: 997-1002.
81. D. Poddubnyy, H. Haibel, J. Listing, E. Märker-Hermann, H. Zeidler, J. Braun, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1388-1398
82. Chandran V, Tulusso DC, Cook RJ, Gladman DD: Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37: 809-15.
83. Helliwell PS, Wright V: Psoriatic arthritis: clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA (Eds.) *Rheumatology (Oxford)*. London: Mosby; 1998: 6.21.21-26.21.28.
84. Queiro R, Sarasqueta C, Belzunequi J, González C, Figueroa M, Torre-Alonso JC: Psoriatic spondyloarthropathy: a comparative study between HLA-B27 positive and HLA-B27 negative disease. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31: 413-8.
85. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R et al.: The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 777-83.
86. Castillo-Gallego C, Aydin SZ, Emery P, McGonagle DG, Marzo-Ortega H: Magnetic resonance imaging assessment of axial psoriatic arthritis: extent of disease relates to HLA-B27. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2274-8.
87. Montilla C, Diaz-Alvarez A, Calero-Paniagua I, Collantes-Estevez E, Font P, Almodovar R, et al. Ankylosing spondylitis without axial progression: analysis of associated factors. *J Rheumatol* 2014;41:2409-12.
88. 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.

89. Hanly JG, Mitchel MJ, Barnes DC, MacMillan L: Early recognition of saroilitis by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography. *J Rheumatol* 1994; 21: 2088-95.
90. Khan M, Shcentag C, Gladman DD: Clinical and radiological changes during psoriatic arthritis disease progression. *J Rheumatol* 2003; 30: 1022-6.
91. Taylor WJ, Marchesoni A, Arreghini M, Sokoll K, Helliwell PS: A comparison of the performance characteristics of classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 575-84.
92. Wakefield R.J, Balint P.V, Szkudlarek M., E. Filippucci, M. Backhaus, M.A. D'Agostino, OMERACT 7 Special Interest Group, et al. *J Rheumatol* 2005; 32: 2485-2487
93. Aydin SZ, Can M, Alibaz-Oner F, et al. A relationship between spinal new bone formation in ankylosing spondylitis and the sonographically determined Achilles tendon enthesophytes. *Rheumatol Int.* 2016;36:397-404.
94. Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaifsford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-2285.
95. Ranza R, Marchesoni A, Calori G, et al. The Italian version of the Functional Disability Index of the Health Assessment Questionnaire. A reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;**11**:123-8.
96. Calin A, Garrel 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;21:2281-2285.
97. Gossec L, De Wit M, Kiltz U, Braun J, Kalyoncu U, Scriver R, et al; EULAR PsAID Taskforce. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis

- Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1012–9.
98. Van der Heijde DM. *How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method*. *J Rheumatol* 1999; 26:743–745.
99. Van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, et al. *Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods*. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl. II):R61–64.
100. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, D'Angelo S, Spadaro A, Parsons WJ, Cauli A, Salvarani C, Mathieu A, Porter G, Helliwell PS. *Psoriatic arthritis spondylitis radiology index: a modified index for radiologic assessment of axial involvement in psoriatic arthritis*. *J Rheumatol* 2009;36:1006-11.
101. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. *The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new validated approach to disease assessment*. *Arthritis Rheum* 1998;41:2263–70.
102. Creemers MCW, Franssen MJAM, Van't Hof MA, Gribnau FWJ, Van de Putte LBA, Van Riel PLCM. *Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system*. *Ann Rheum Dis* 2005;64:127–9.
103. De Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S et al. *Validity of entheses ultrasound assessment in spondyloarthropathy*. *Ann Rheum Dis* 2009;68:169-74.
104. Wilkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al: *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis*. *Arthritis Rheum* 1984;27:376-381.
105. Espinoza LR, Zakraoni L, Espinoza CG, et al: *Psoriatic arthritis: Clinical response and side effects of methotrexate therapy*. *J Rheumatol* 1992; 19:872-80.
106. Clegg DO, Rea DJ, Mejias E, et al: *Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis*. *Arthritis Rheum* 1996;39:2013-19.
107. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M: *Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study*. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-624.

108. Kaltwasser P, Nash P, Gladman D, et al: A double blind placebo-controlled trial of the efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis: Results from the TOPAS trial. Presented at the American College of Rheumatology Annual Meeting. New Orleans, October 29, 2002.
109. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, Brodmerkel C, Li S, Wang Y, Mendelsohn AM, Doyle MK; PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013; 382:780-9.
110. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, Xu XL, Sheng S, Agarwal P, Zhou B, Zhuang Y, Ritchlin CT; DISCOVER-1 Study Group. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395: 1115-1125.
111. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, Sheng S, Agarwal P, Zhou B, Zhuang Y, van der Heijde D, McInnes IB; DISCOVER-2 Study Group. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1126-1136.
112. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, McCasland L, White D, Lu W, Wang Z, Soliman AM, Eldred A, Barcomb L, Behrens F. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81:225-231.
113. Östör A, Van den Bosch F, Papp K, Asnal C, Blanco R, Aelion J, Lu W, Wang Z, Soliman AM, Eldred A, Padilla B, Kivitz A. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 52-week results from the KEEPSAKE 2 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62:2122-2129.

114. Gladman DD, Mease PJ, Bird P, Soriano ER, Chakravarty SD, Shawi M, Xu S, Quinn ST, Gong C, Leibowitz E, Poddubnyy D, Tam LS, Helliwell PS, Kavanaugh A, Deodhar A, Østergaard M, Baraliakos X. Efficacy and safety of guselkumab in biologic-naïve patients with active axial psoriatic arthritis: study protocol for STAR, a phase 4, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Trials* 2022;23:743.
115. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, Tahir H, Rech J, Hall S, Geusens P, Pellet P, Delicha EM, Pricop L, Mpofu S; FUTURE 1 study group. Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Psoriatic Arthritis: Final 5-year Results from the Phase 3 FUTURE 1 Study. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2:18-25.
116. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Conaghan PG, Gottlieb AB, Richards H, Pricop L, Ligozio G, Patekar M, Mpofu S; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.*2015;386:1137-46.
117. Combe B, Tsai TF, Huffstutter JE, Sprabery AT, Lin CY, Park SY, Kronbergs A, Hufford MM, Nash P. Ixekizumab, with or without concomitant methotrexate, improves signs and symptoms of PsA: week 52 results from Spirit-P1 and Spirit-P2 studies. *Arthritis Res Ther* 2021;23:41-49.
118. McInnes IB, Asahina A, Coates LC, Landewé R, Merola JF, Ritchlin CT, Tanaka Y, Gossec L, Gottlieb AB, Warren RB, Ink B, Assudani D, Bajracharya R, Shende V, Coarse J, Mease PJ. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet.* 2023;401:25-37.
119. Kavanaugh A, Gladman DD, Edwards CJ, Schett G, Guerette B, Delev N, Teng L, Paris M, Mease PJ. Long-term experience with apremilast in patients with psoriatic

- arthritis: 5-year results from a PALACE 1-3 pooled analysis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:118.
120. McInnes IB, Kato K, Magrey M, Merola JF, Kishimoto M, Pacheco-Tena C, Haaland D, Chen L, Duan Y, Zueger P, Liu J, Lippe R, Pangan AL, Behrens F. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *RMD Open.* 2021;7:e001838.
121. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, Van den Bosch F, Tsuji S, Dokoupilova E, Keiserman M, Wang X, Zhong S, McCaskill RM, Zueger P, Pangan AL, Tillett W. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:312-320.
122. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, Papp KA, Gomez-Reino JJ, Kanik KS, Wang C, Wu J, Menon S, Hendrikx T, Ports WC. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther* 2018 ;5:567-582.
123. L. Coates, R. Cook, K. Lee, V. Chandran, D. Gladman. Frequency, predictors, and prognosis of sustained minimal disease activity in an observational psoriatic arthritis cohort. *Arthritis Care Res* 2010; 62 :970-976
124. Kavanaugh A, Fransen J. Defining remission in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 Suppl 43: S83–7.
125. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed target for treatment. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 48–53.
126. Zangger P, Gladman DD, Bogoch ER: Musculoskeletal surgery in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:725-30.
127. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van ver Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:127–32.

128. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238-44.
129. Craig C, Marshall A, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Pratt M, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12- country Reliability and Validity. *Med Sci Sports* 2003; 35: 1381-95.
130. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1441-7.
131. Lukas C., Landewé R., Sieper J., Dougados M., Davis J., Braun J., van der Linden S., van der Heijde D. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:18–24.
132. Jenkinson T, Mallorie P, Whitelock H, Kennedy L, Garrett S, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis. The Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.
133. Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, Tato CM, McGeachy MJ, Konkel JE, Ramos HL, Wei L, Davidson TS, Bouladoux N, Grainger JR, Chen Q, Kanno Y, Watford WT, Sun HW, Eberl G, Shevach EM, Belkaid Y, Cua DJ, Chen W, O'Shea JJ. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF- β signalling. *Nature* 2010; 467: 967-71.
134. Chandran V, Abij F, Perruccio AV, Gandhi R, Li R, Cook RJ, Gladman DD Serum-based soluble markers differentiate psoriatic arthritis from osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78:796–801.
135. G.-M. Alenius, C. Eriksson, S. Rantapää Dahlqvist. Clinical and Experimental Rheumatology 2009. Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:120-3.
136. Flocco U, Sfriso P, Roux-Lombard P, Scagliori E, Cozzi L Lunardi F et al. Synovial effusion and synovial fluid biomarkers in psoriatic *arthritis* to assess intraarticular

- tumor necrosis factor- α blockade in the knee joint. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 148-151.
137. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
138. A W R van Kuijk, P Reinders-Blankert, T J M Smeets, B A C Dijkmans, P P Tak. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1551–1557.
139. Ogata A, Umegakib N, Katayamab I, Kumanogoha A, Tanaka T. Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab. *Joint Bone Spine* 2012; 79 : 85–87.
140. Hughes M, Chinoy H. Successful use of tocilizumab in a patient with psoriatic arthritis. *Rheumatology Oxford* 2013;52:1728-1729.
141. Mease PJ, Gottlieb AB, Berman A, Drescher E, Xing J, Wong R, Banerjee S. The Efficacy and Safety of Clazakizumab, an Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody, in a Phase IIb Study of Adults With Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 ;68:2163-73.
142. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman dd. Dactylitis in psoriatic arthritis: A marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005;64:188-90.
143. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:701-7
144. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2007;66:633-8.

145. Boonen A, vander Cruyssen B, de Vlam K, Steinfeld S, Ribbens C, Lenaerts J, et al. Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome. *J Rheumatol* 2009;36:1249-55.
146. Kim KJ, Kim JY, Park SJ, Yoon H, Yoon CH, Kim WU, et al. Serum leptin levels are associated with the presence of syndesmophytes in male patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2012;31:1231-8.
147. Park JH, Lee SG, Jeon YK, Park EK, Suh YS, Kim HO. Relationship between serum adipokine levels and radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e 7854.
148. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinol* 1999;140:1630-8.
149. Luo XH, Guo LJ, Xie H, Yuan LQ, Wu XP, Zhou HD, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res.* 2006;21: 1648-56.
150. Ramiro S, Landewé R, van Tubergen A, Boonen A, Stolwijk C, Dougados M, et al. Life style factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis. *RMD Open.* 2015;1:e000153.
151. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant level and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1388-98.
152. Arends S, Spoorenberg A, Efte M, Bos R, Leijnsma MK, Bootsma H et al. Higher bone turnover is related spinal radiographic damage and low bone mineral density in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis. *Plos One* 2014; 9:e99685.

153. Larsen A, Dale K, Eke M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol.(Stockh)*1977; 18:481-491.
154. McGonagle D, Lories RJU, Tan AL, Benjamin M. The concept of a “Synovio-Entheseal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2482-92.
155. Polachek A, Cook R, Chandran V, Gladman DD and Eder L. The association between sonographic damage in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 189-195.