

VNIVERSIDAD D SALAMANCA

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina



Tesis doctoral

**Espondiloartritis y su relación con las fracturas
vertebrales y la densidad mineral ósea**

María Dolores Sánchez González

Febrero 2016



VNIVERSIDAD D SALAMANCA

El Dr. D. Javier del Pino Montes, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca y Jefe del Servicio de Reumatología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

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

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado "Espondiloartritis y su relación con las fracturas vertebrales y la densidad mineral ósea" que presenta la Licenciada en Medicina, Doña María Dolores Sánchez González, 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 diciembre de 2015.

A blue ink signature of Dr. D. Javier del Pino Montes, consisting of a large, stylized initial 'J' followed by a horizontal line.

Fdo: Dr. D. Javier del Pino Montes

A blue ink signature of Dr. D. Carlos Alberto Montilla Morales, featuring a complex, cursive script.

Fdo: Dr. D. Carlos Alberto Montilla Morales

A mis padres
A mis abuelos
A Álex y a Mara

“Non temete i momenti difficili. Il meglio scaturisce da lì”

“No temas a las dificultades: lo mejor surge de ellas”

Rita Levi - Montalcini

“L’humanité a besoin aussi des rêveurs, pour qui le développement d’une tâche est si captivant qu’il est impossible pour eux de consacrer leur attention à leur propre avantage”

“La humanidad también necesita soñadores, para quienes el desarrollo de una tarea sea tan cautivador que les resulte imposible dedicar su atención a su propio beneficio”

Marie Curie

Agradecimientos

A veces con las palabras no somos capaces de transmitir con la suficiente intensidad todo lo que queremos comunicar, pero a pesar de ello, me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han hecho posible que este trabajo haya podido realizarse.

En primer lugar, dar las gracias al Dr. Carlos Montilla Morales por su inspiración, ánimo, entusiasmo y apoyo a lo largo de todo el proceso. Gracias a su orientación en el planteamiento y el desarrollo, en el análisis de los resultados y en creer siempre que podría ser posible. Sin ti, esta tesis no existiría.

Gracias al Dr. Javier del Pino Montes por su estímulo constante, por la confianza que ha depositado en mí, por sus sugerencias y sabias correcciones y por su ayuda para que este proyecto llegase a su fin.

Muchas gracias al Dr. Ricardo Ruano Pérez, por su inestimable ayuda en la interpretación densitométrica, en la búsqueda de pacientes control y de densitometrías perdidas. Su apoyo fue fundamental para que este trabajo pudiese seguir adelante.

Muchas gracias a la Dra. Mercedes Sánchez Barba por su empatía, cercanía y comprensión, por su gran capacidad para transformar la materia estadística más compleja en algo sencillo.

Muchísimas gracias a todo el Servicio de Reumatología de Salamanca. Gracias a Susana y Cristina, por vuestros ánimos, confianza y sobre todo por vuestra amistad. Sois un ejemplo personal y profesional. También gracias a Olga y Ruth por su cercanía y disposición. A nuestros residentes, algunos ya adjuntos, Tatiana, Ismael, Alba, Laura y Guadalupe por ser un incentivo constante para intentar mejorar. Gracias a Pilar y Nuria por todo vuestro cariño, apoyo, disposición y ayuda durante todos estos años. También a Miryam y a Nuria, que igualmente me demostraron su solicitud y ánimo. Muchas gracias a Mercedes por su cariño, sus palabras de aliento y por su ayuda para conseguir todas las historias, teléfonos e información necesaria. Gracias también a Inés por su disponibilidad y ayuda.

Gracias al Dr. González Sarmiento y a todo el equipo de investigación de la Facultad de Medicina, en especial a Ricardo Usategui Martín, por las reuniones conjuntas en las que tanto hemos aprendido, y por sus sabios consejos.

Gracias a la Dra. Emilia Fernández por todas sus enseñanzas en el campo de la Dermatología, por su ejemplo, cariño, sabiduría y empatía.

A la Dra. Mercedes González por todo lo aprendido en Pediatría, por su claridad, constancia, cercanía y apoyo.

A todos los pacientes que han participado en este proyecto y que lo han hecho realidad. Gracias por su colaboración anónima a nuestro trabajo de investigación.

Gracias a Pilar González Quintas por su compañía y complicidad durante tantas tardes de recogida de datos.

Muchísimas gracias a todo el Servicio de Reumatología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada: los años de mi formación como residente de Reumatología siempre los guardaré con muchísimo cariño por todo lo aprendido tanto a nivel profesional, como sobre todo personal.

Durante esa época agri dulce en mi vida, tuve la suerte de conocer a personas maravillosas que siempre guardaré en mi corazón, que supieron inclinar la balanza hacia el lado positivo de forma permanente. Gracias a ellas he podido conseguir tantas cosas y ser mejor persona. Si no fuese por vosotras, no estaría aquí.

Gracias a la Dra. Consuelo Modesto por su generosidad y enseñanzas, por descubrirme que “el camino de los mil pasos empieza con un solo paso”. Gracias a todo el Servicio de Reumatología del Hospital Vall d’ Hebrón por su acogida y su afecto, por hacer mi estancia tan agradable.

A los doctores Rocío Maldonado y Enrique Faugier del Departamento de Reumatología pediátrica y a todos los rotantes que coincidieron conmigo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez por su hospitalidad y facilidades, por todo lo aprendido. También mil gracias a Jorge Reyes por ser tan buen anfitrión y por todas sus atenciones.

A mis amigos, por estar a mi lado y apoyarme, por todos los buenos momentos que hemos pasado juntos, y por hacer los malos más llevaderos. Por todo el camino recorrido juntos y por las nuevas experiencias que nos quedan por vivir.

A toda mi familia, Sánchez González y García Matilla, por su amor incondicional y sus siempre acertados consejos. Por su comprensión, ayuda, apoyo y por enseñarme tantas cosas. En especial a mis abuelos por cuidarme siempre, a mis padres por ser los mejores que nadie puede tener, a mi compañero de vida por ser mi complemento y por todas las horas robadas y a mi niña, porque con su sonrisa nos ilumina y nos trae la felicidad. “Si te empeñas en volar, al final te saldrán alas”.

Índice

Abreviaturas	5
Tablas y figuras	11
INTRODUCCIÓN	19
CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS ESPONDILOARTRITIS	21
ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA)	23
Epidemiología.....	23
Etiopatogenia	24
Genética	27
Manifestaciones clínicas	27
Diagnóstico.....	30
Tratamiento.....	35
Factores de mal pronóstico.....	39
Instrumentos para recoger la evolución en la historia clínica	39
OSTEOPOROSIS Y ESPONDILOARTRITIS.....	49
DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LA EA.....	53
REMODELACIÓN ÓSEA Y METABOLISMO DEL CALCIO EN LA EA	54
FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS EN LA EA	57
FISIOPATOLOGÍA DE LA BAJA DMO EN LA EA	59
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	61
Hipótesis.....	63
Objetivos	63
PACIENTES Y MÉTODOS	65
Pacientes y Métodos.....	67
Análisis estadístico	71
RESULTADOS	73

EA vs controles	81
Fracturas en EA	84
EA con tratamiento anti - TNF α	95
Relación de marcadores de formación/resorción y vitamina D con actividad de la enfermedad.....	97
EA vs EApRx	99
EA vs APsA	107
DISCUSIÓN	113
CONCLUSIONES	133
BIBLIOGRAFÍA	137

Abreviaturas

Abreviaturas

AINE	antiinflamatorio no esteroideo
ARTS – 1	aminopeptidasa 1 del retículo endoplásmico
APs	artritis psoriásica
APsA	artritis psoriásica con afectación axial
ASAS	Sociedad internacional para la valoración de la espondiloartropatía (Assesment in SpondyloArthritis international Society)
ASDAS	Puntuación de la actividad de la enfermedad para la espondilitis anquilosante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
AZA	azatioprina
BASDAI	Índice de Bath de actividad de la enfermedad en la espondilitis anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
BASFI	índice funcional de Bath para la espondilitis anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)
BASMI	Índice metrológico de Bath para la espondilitis anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)
BASRI	Índice radiológico de Bath para la espondilitis anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index)
BMD	bone mineral density (densidad mineral ósea)
BMP	bone morphogenetic proteins (proteínas morfogenéticas óseas)
COX – 2	ciclooxigenasa 2
CTX	telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1. También denominado β - Crosslaps
DXA	densitometría ósea por absorciometría de rayos X de doble energía (dual energy X – ray absorptimetry)
EA	espondilitis anquilosante
EAI	espondiloartritis relacionadas con enfermedad inflamatoria intestinal
EAJ o ARE	espondiloartropatía de inicio juvenil o artritis relacionada con entesitis

Abreviaturas

EApRx	espondiloartropatía pre - radiológica
EAre	artritis reactiva
EspA	espondiloartropatías o espondiloartritis
EspAI	espondiloartropatía indiferenciada
ESSG	European Spondyloarthropaty Study Group (Grupo europeo de estudio de la espondiloartropatía)
EULAR	European League Against Rheumatism (Liga europea contra el reumatismo)
EVA	escala analógico visual
FA	fosfatasa alcalina
FATR	fosfatasa alcalina tartrato resistente
FAME	fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
FUR	fecha de la última regla
HCLQ	hidroxicloroquina
HLA	antígeno leucocitario humano (Human Leukocyte antigen)
IL	interleucina
IL 23R	receptor de la interleucina 23
IMC	índice de masa corporal
LFN	leflunomida
MTX	metotrexate
NAD	número de articulaciones dolorosas
NAT	número de articulaciones tumefactas
OMS	Organización mundial de la salud
OP	osteoporosis
OPG	osteoprotegerina

Abreviaturas

P1NP	propéptido aminoterminal del procolágeno de tipo 1
PCR	proteína C reactiva
PTH	parathormona u hormona paratiroidea
QTC	Quantitative Computed Tomography (tomografía computarizada cuantitativa)
RANK	receptor NF – κ B
RANKL	ligando del receptor NF – κ B
RFA	reactantes de fase aguda
RM	resonancia magnética
Rx	radiografía
STIR	Short Tau Inversión Recovery (recuperación de la inversión de tau corta)
SSZ	sulfasalazina
TAC	tomografía axial computarizada
Th – 17	T - helper cell 17 (célula T colaboradora 17)
TNF	Tumour Necrosis Factor (factor de necrosis tumoral)
TNF – α	Tumour Necrosis Factor Alpha (factor de necrosis tumoral alfa)
vs	versus
VGP	valoración general del paciente
VSG	velocidad de sedimentación globular

Tablas y figuras

Índice de tablas

- Tabla 1:** Criterios modificados de Nueva York.
- Tabla 2:** Gradación de la sacroilitis radiológica.
- Tabla 3:** Criterios CASPAR.
- Tabla 4:** Criterios del grupo GRAPPA.
- Tabla 5:** BASRI.
- Tabla 6:** Distribución de los pacientes en función del tipo de EspA.
- Tabla 7:** Distribución de las variables sexo y tiempo de evolución de la enfermedad.
- Tabla 8:** Presencia o ausencia de fracturas.
- Tabla 9:** Media, desviación estándar y significación del contraste t de Student para las distintas variables en pacientes con EA y controles.
- Tabla 10:** Hábitos tóxicos y distribución por sexo en EA y controles.
- Tabla 11:** Presencia o ausencia de fracturas en pacientes con EA y su relación con las variables edad, tiempo de duración de la enfermedad, consumo de lácteos, actividad física total, BASDAI y BASFI más cercanos a DXA1 y BASMI de 11 puntos.
- Tabla 12:** Presencia o ausencia de fracturas en pacientes con EA y su relación con IMC, DMO de columna y cadera en DXA1, VSG y PCR más cercanas a DXA1, ASDASVSG y ASDAS PCR más cercanas a DXA 1.
- Tabla 13:** Presencia o ausencia de fracturas en pacientes con EA y su relación con niveles de vitamina D, BASRI espinal, de caderas y total.
- Tabla 14:** Presencia o ausencia de fracturas en pacientes con EA y su relación con la exposición al tabaco, al alcohol y HLA B27.
- Tabla 15:** Análisis de regresión logística binaria.

- Tabla 16:** Evolución de pacientes con EA tras tratamiento con anti – TNF α .
- Tabla 17:** Correlación de marcadores de formación, resorción y vitamina D con actividad de la enfermedad.
- Tabla 18:** Media, desviación estándar y significación del contraste t de Student para las distintas variables en pacientes con EA y EApRx.
- Tabla 19:** Media, desviación estándar y significación del contraste t de Student para las variables IMC, DMO de columna y cadera, VSG y PCR, ASDAS VSG y ASDAS PCR más cercanas a DXA 1, en pacientes con EA y EApRx.
- Tabla 20:** Pacientes con EA y EApRx, y su relación con la exposición al tabaco, al alcohol y con la presencia o ausencia de fracturas.
- Tabla 21:** Media, desviación estándar y significación del contraste t de Student para las distintas variables en pacientes con EA y APsA.
- Tabla 22:** Media, desviación estándar y significación del contraste t de Student para las variables DMO de columna y cadera, VSG y PCR más cercanas a DXA 1, ASDAS VSG y ASDAS PCR más cercanas a DXA 1y BASFI espinal en pacientes con EA y APsA.
- Tabla 23:** Pacientes con EA y APsA, y su relación con la exposición al tabaco, al alcohol y la distribución por sexo en ambos grupos.
- Tabla 24:** Las fracturas en APsA tienen relación con ASDAS PCR.

Índice de figuras

- Figura 1:** Clasificación de las espondiloartritis.
- Figura 2:** Datos de 1993 a 1998; duración de la enfermedad ≤ 5 años. Base de datos Nacional de los German Collaborative Arthritis Centres.
- Figura 3:** El retraso medio en el diagnóstico es de 9 años.
- Figura 4:** Infiltrado de osteoclastos en la superficie entre hueso y cartílago en pacientes con EA y artritis de cadera.
- Figura 5:** Daño estructural en EA.
- Figura 6:** Evolución postural de la EA.
- Figura 7:** Espondiloartropatía pre – radiológica.
- Figura 8:** Criterios ASAS de clasificación para la espondiloartritis axial.
- Figura 9:** Tratamiento de la espondiloartritis axial.
- Figura 10:** Algoritmo de evaluación de la terapia con anti TNF- α en la afectación axial.
- Figura 11:** ASDAS: puntos de corte seleccionados para estados de actividad de la enfermedad y puntuaciones de mejoría.
- Figura 12:** BASFI.
- Figura 13:** EVA de dolor espinal con descriptores numéricos de 0 a 10.
- Figura 14:** Expansión torácica.
- Figura 15:** Schöber modificado.
- Figura 16:** Distancia occipucio – pared y trago – pared.
- Figura 17:** Rotación cervical.
- Figura 18:** Flexión lateral de la columna.

- Figura 19:** Distancia intermaleolar.
- Figura 20:** BASMI según la escala de 0 -10 (puntuación de 0 a 11 puntos).
- Figura 21:** BASMI según la escala de 3 puntos.
- Figura 22:** Valoración general del paciente con descriptores numéricos de 0 a 10.
- Figura 23:** Número de articulaciones inflamadas (0 – 44).
- Figura 24:** Índice MASES para valoración de entesopatía.
- Figura 25:** BASDAI.
- Figura 26:** Sindesmofitos en columna lumbar de paciente con EA.
- Figura 27:** Clasificación de las fracturas vertebrales según el método semicuantitativo de Genant.
- Figura 28:** Vías de formación y resorción ósea en pacientes con EA.
- Figura 29:** A) Fractura vertebral en T12 en una columna con cambios leves causados por EA. B) Fractura vertebral en columna con anquilosis avanzada.
- Figura 30:** Distribución de los pacientes según la variable sexo, segmentada por clasificación en relación a la enfermedad.
- Figura 31:** Representación gráfica de la edad media de duración de la enfermedad, segmentada por clasificación en relación a la enfermedad.
- Figura 32:** Distribución del número total de fracturas según la vértebra afectada.
- Figura 33:** Fracturas vertebrales incidentes.
- Figura 34:** Prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con EspA.
- Figura 35:** Valores medios de DMO de columna y cadera en la primera DXA para EA y controles.
- Figura 36:** Valores medios de DMO de columna y cadera en la primera DXA para EA con y sin presencia de fractura.
- Figura 37:** Valores medios de BASRI espinal, de caderas y total para EA con y sin presencia de fractura.

- Figura 38:** Medias de edad y tiempo de evolución de la enfermedad en pacientes con EA y EApRx.
- Figura 39:** Medias de BASFI más próximo a DXA 1 y BASMI de 11 puntos en pacientes con EA y EApRx.
- Figura 40:** Media de PCR más cercana a DXA 1 en pacientes con EA y EApRx.
- Figura 41:** Fragilidad ósea en EA.

Introducción

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica más común en varones en la que, probablemente como resultado de una respuesta inmune, se produce una inflamación en las articulaciones sacroiliacas, vertebrales y otras adyacentes. Es frecuente que los pacientes también tengan inflamación en las entesis (inserción del tendón o del ligamento en el hueso), en las articulaciones periféricas y en el ojo; los pulmones, las válvulas cardíacas y los riñones se afectan ocasionalmente.

El inicio de los síntomas (sobre todo el dolor lumbar y la rigidez) suele ser en la juventud. Con el paso del tiempo, la EA puede causar fusión vertebral, con la consiguiente limitación funcional y de la movilidad del paciente. No hay hasta el momento un tratamiento curativo, si bien los fármacos y la fisioterapia pueden mejorar considerablemente el dolor y la inflamación, pudiendo alcanzarse la remisión de la enfermedad. A este respecto, debemos destacar la elevada eficacia de los agentes bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa (antiTNF – α) en el tratamiento de la enfermedad¹.

El diagnóstico puede retrasarse con frecuencia, ya que los síntomas al inicio son muy inespecíficos y los cambios radiológicos de las articulaciones sacroiliacas se hacen visibles solo tras años de inflamación. Se propone utilizar el término “espondiloartritis axial” para incluir tanto a los pacientes con EA como a aquellos con EA pre – radiológica. Un diagnóstico y tratamiento precoces minimizan e incluso previenen el dolor y la discapacidad.

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS ESPONDILOARTRITIS

Con el término “espondiloartropatías” o “espondiloartritis” (EspA), se designan genéricamente un grupo de enfermedades que incluyen (Fig. 1) la espondilitis anquilosante (EA), la artritis reactiva (EARe), las artritis relacionadas con las enfermedades inflamatorias intestinales (EAElI) - enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa- la artritis psoriásica con afectación axial (APsA), las EspA indiferenciadas (EspAI) y la EA de inicio juvenil o artritis relacionada con entesitis (EAJ o ARE)².

Las EspA son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten ciertas características³: agregación familiar, mecanismos patogénicos, asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 y con infecciones del tracto gastrointestinal o genitourinario, afectación de la entesis tanto en articulaciones periféricas como en la columna vertebral, síntomas y signos. Se caracterizan por provocar una inflamación crónica de las entesis y otras estructuras con tendencia a producir anquilosis ósea. Las características clínicas más típicas y frecuentes son: sacroilitis, entesitis, iritis, oligoartritis, psoriasis e inflamación intestinal.

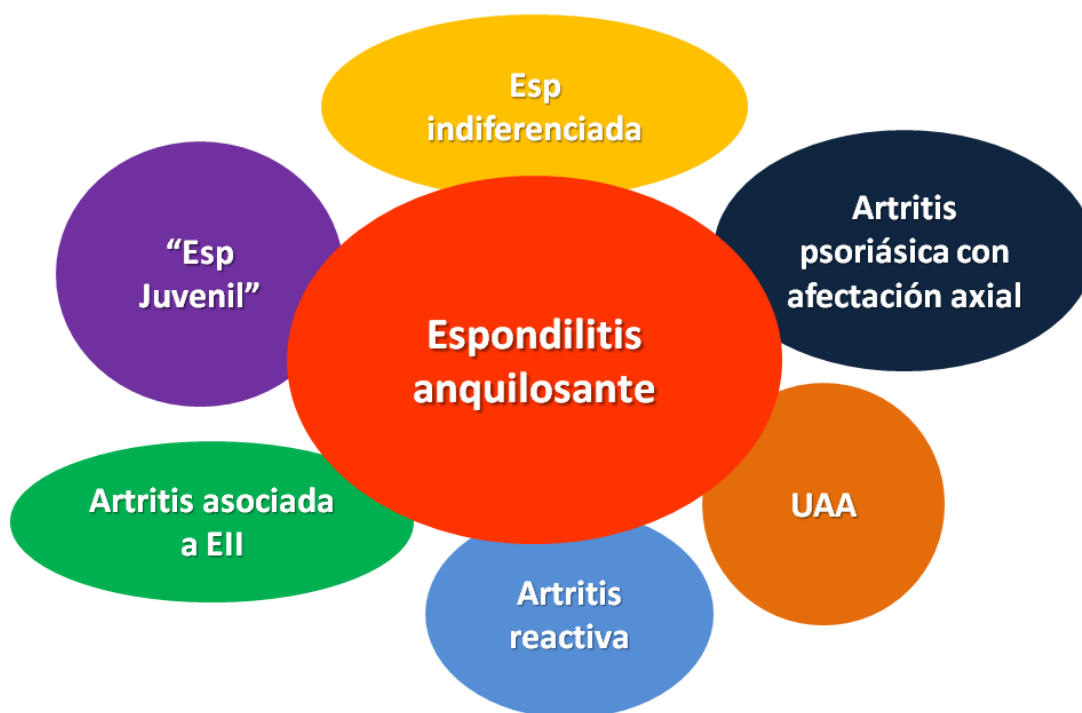


Fig. 1: Clasificación de las espondiloartritis.

Todas las entidades incluidas en las EspA pueden evolucionar a EA, especialmente en aquellos pacientes HLA B27 positivos. Los subgrupos de EspA también pueden dividirse en pacientes con EspA de predominio axial y pacientes con EspA de predominio periférico, con un solapamiento de ambos grupos del 20-40% de los casos⁴.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA)

Su nombre proviene de las raíces griegas *angkylos*, que quiere decir rigidez o fusión, y *spandylos*, que significa vértebra.

La EA es la enfermedad más frecuente y característica del grupo de las EspA, y la que más estrechamente se relaciona con el HLA-B27. Es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de etiología desconocida, que afecta primariamente al esqueleto axial (articulaciones sacroiliacas y columna vertebral) y a las entesis, y cuya lesión más característica es la sacroilitis^{1,5}.

Puede afectar también a las articulaciones periféricas, en especial a las de miembros inferiores como las caderas, las rodillas y los pies. Además, pueden aparecer manifestaciones extraarticulares, como la uveítis, la psoriasis o la EII.

En Europa, la prevalencia de la EA se sitúa en torno a un 0,3 - 1,8 %, lo que equivaldría al menos a medio millón de pacientes con EA en España⁶.

Epidemiología

La EA puede iniciarse a cualquier edad, aunque es más frecuente en la segunda o tercera décadas de la vida (el comienzo después de los 45 años es excepcional)^{4,7}. Hasta un 20% de los pacientes tienen menos de 20 años (Fig. 2) cuando experimentan los primeros síntomas⁸. Los pacientes con HLA B27 positivo son aproximadamente diez años más jóvenes que los HLA B27 negativos cuando comienza la enfermedad⁹.

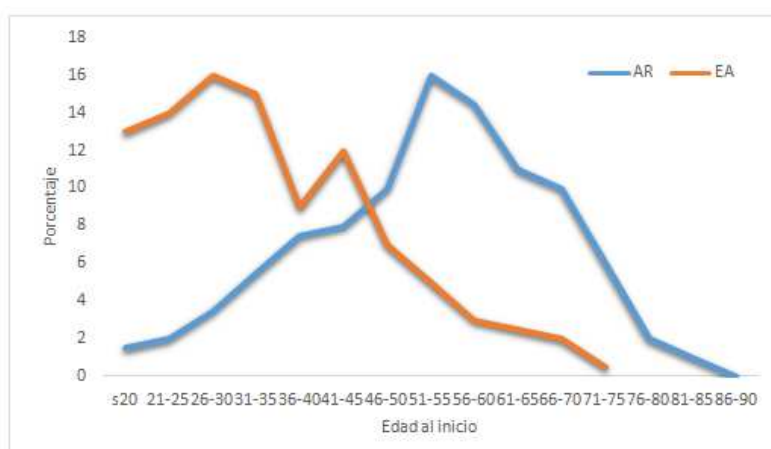


Fig. 2: Datos de 1993 a 1998; duración de la enfermedad \leq 5 años. Adaptada de Base de datos Nacional de los German Collaborative Arthritis Centres¹⁰.

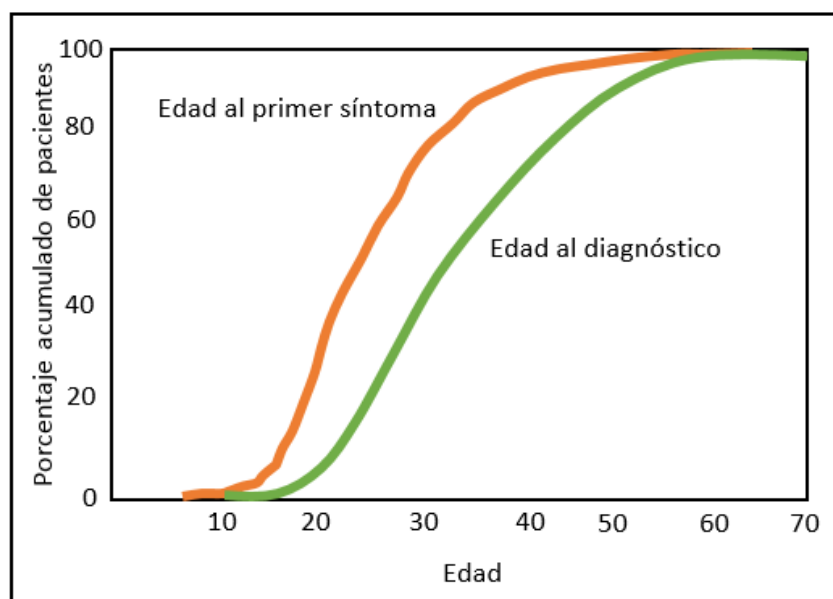


Fig. 3: El retraso medio en el diagnóstico es de 9 años. Adaptado de Feldtkeller et al⁸.

Es más frecuente en varones jóvenes que en mujeres, con una razón de aproximadamente 2:1. Las mujeres desarrollan cambios radiográficos crónicos más tarde que los hombres, por lo que en el pasado la relación varones: mujeres era mucho más elevada (3-5:1), que la que se acepta actualmente.

Hay una clara correlación entre la prevalencia de HLA B27 y la de EA: a mayor prevalencia de HLA B27, mayor prevalencia de EA. La prevalencia en Europa está entre el 0,1 y el 1,4%¹¹.

El HLA B27 es positivo en el 90-95% de los pacientes con EA y en el 80-90% de los pacientes con EA pre – radiológica (EA_{pr}). Este porcentaje disminuye hasta el 60% en los pacientes con APsA o EAEII y en las EspA de predominio periférico (menos del 50% son HLA B27 positivo).

Etiopatogenia

En 1973, Brewerton et al. publicaron un artículo acerca de la fuerte asociación entre HLA B27 y EspA¹², lo que supuso un gran avance en la investigación sobre la patogenia de la enfermedad, pero a día de hoy aún no se ha aclarado el papel funcional de esta

molécula en el proceso patogénico. Una posibilidad sería la interacción entre el HLA B27 y una infección bacteriana subclínica¹³. Estudios recientes con RM e investigaciones anatomopatológicas sugieren como principal diana de la respuesta inmune la superficie de contacto entre hueso y cartílago, incluida la entesis¹⁴. También se ha demostrado que la presencia de infiltrados mononucleares y de osteoclastos depende de la presencia de cartílago en la superficie articular en los pacientes con EA (Fig. 4)¹⁵.

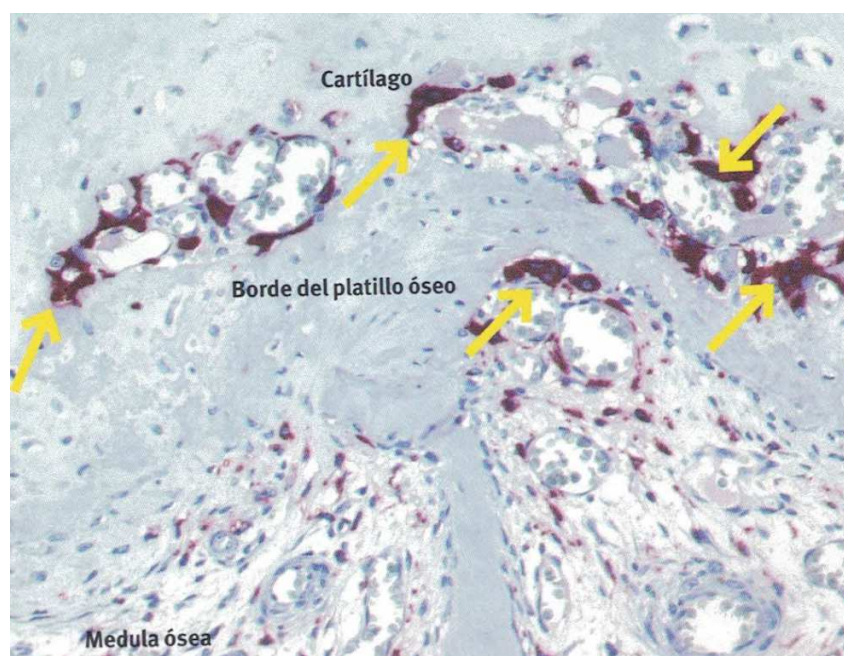


Fig. 4: Infiltrado de osteoclastos en la superficie entre hueso y cartílago en pacientes con EA y artritis de cadera. Adaptado de Appel et al¹⁵. Los osteoclastos aparecen señalados con flechas.

Se ha conjeturado que las bacterias podrían desencadenar una respuesta autoinmune frente a antígenos derivados del cartílago como el colágeno o los proteoglicanos, posiblemente mediada por el HLA B27, aunque esta hipótesis aún no se ha comprobado. Sería necesario para desencadenar esta respuesta un componente microtraumático en el cartílago o en el hueso, ya que en la EA se afectan predominantemente las zonas sometidas a más presión.

La EA se caracteriza, además de por la inflamación, por la neoformación de hueso, sobre todo en el esqueleto axial en forma de sindesmofitos. Se ha visto que la inflamación produce una osteítis, seguida de una erosión en el hueso y en el cartílago, que posteriormente se rellenan de tejido fibroso que más tarde se osifica. Así pues, sería necesaria una inflamación previa que produjese una erosión, con la posterior formación de hueso. (Fig. 5)¹⁶. La entesopatía afecta tanto a entesis periféricas como axiales. En el esqueleto axial, las entesis más frecuentemente afectadas son las que se encuentran en los isquiones, crestas y espinas ilíacas, articulaciones sacroiliacas, interapofisiarias y costoesternales y en los cuerpos vertebrales. Las periféricas afectan fundamentalmente a las extremidades inferiores: calcáneo (entesis de la fascia plantar y el tendón de Aquiles), huesos del tarso, cabezas de primer y quinto metatarsianos, tuberosidad anterior de la tibia y trocánter mayor. En la fase crónica se pueden formar entesofitos, puentes interóseos y anquilosis ósea¹⁷.

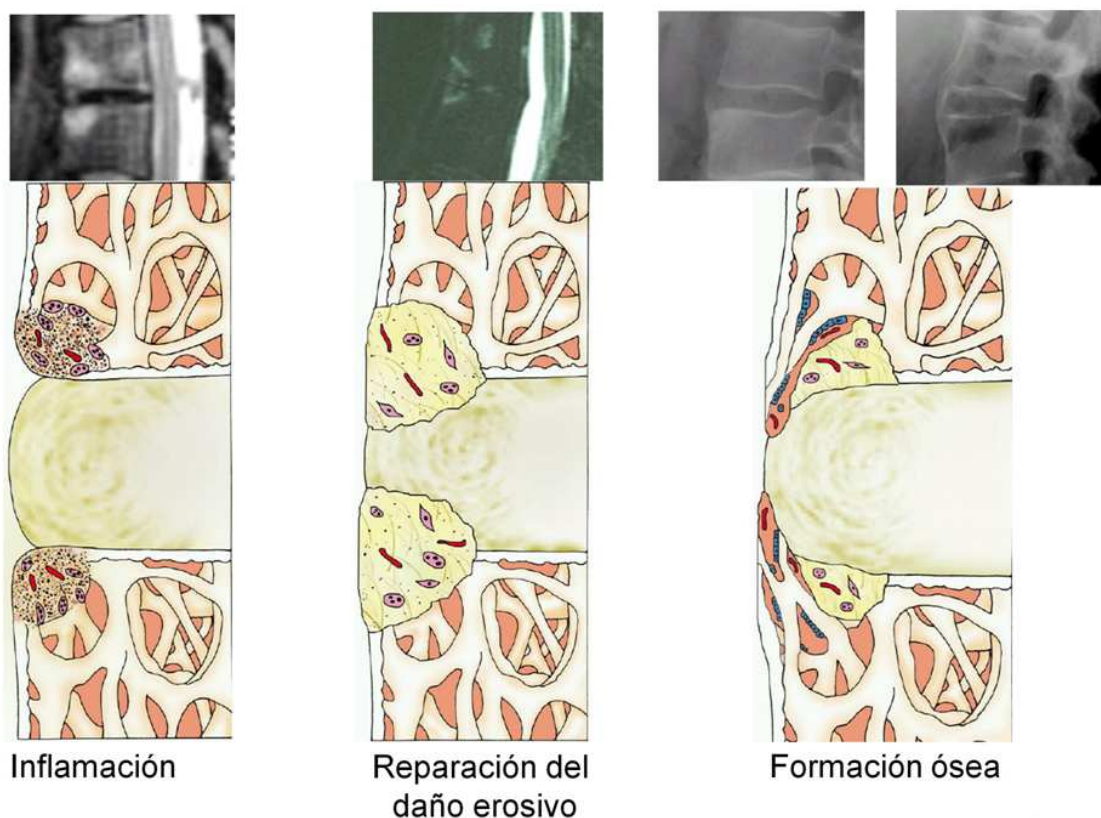


Fig. 5: Daño estructural en EA. Adaptado de Appel et al¹⁶.

Genética

La susceptibilidad para padecer EA está genéticamente determinada en más del 90% de los casos, sin que haya un único factor asociado, sino factores ambientales ubicuos¹⁸.

El HLA B27 tiene una influencia clara, siendo la asociación genética más firme. También se ha demostrado asociación con otros *loci* como el receptor de la interleucina 23 (IL 23R), que participa en la vía de células Th- 17 y con la aminopeptidasa 1 del retículo endoplásmico (ARTS - 1). Según la fracción de riesgo poblacional atribuible, la contribución relativa de estos genes a la susceptibilidad para EA sería del 90% para el HLA B27, del 26% para el ARTS – 1 y del 9% para el IL – 23R¹⁹. El HLA B60 también incrementaría el riesgo de desarrollar EA, pero se necesitan más estudios para esclarecer su aportación, al igual que sucede con la IL – 1A y el citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Aproximadamente el 5% de individuos HLA B27 positivo desarrollan EA. El riesgo de desarrollar la enfermedad en un familiar de primer grado es del 8%²⁰.

Manifestaciones clínicas

El síntoma inicial más característico es el **dolor lumbar inflamatorio**, que presenta unas características altamente sugestivas²¹:

- inicio antes de los 45 años
- comienzo insidioso
- persiste más de 3 meses
- rigidez matutina de más de 30 minutos de duración
- empeora con el reposo y mejora con el ejercicio físico
- mejoría con antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

En el 75% de los pacientes, la lumbalgia inflamatoria es el primer síntoma de la enfermedad, y será también el más frecuente durante la evolución. Al inicio puede ser un dolor leve, agravándose con la evolución de la enfermedad.

La **rigidez lumbar matutina** constituye la segunda manifestación más frecuente. También puede aparecer tras periodos largos de inactividad, o tras posturas mantenidas.

Con la progresión de la enfermedad, pueden aparecer sindesmofitos y osificación de las carillas articulares, que condicionan una restricción de la movilidad de la columna vertebral. En pacientes con una duración de la enfermedad de más de 20 años, se objetivan osteofitos en la radiografía en más del 60% de casos²². En el seguimiento de los pacientes, se debe medir la movilidad de la columna (maniobras de flexión lateral, test de Schöber modificado, distancias occipucio y trago – pared, rotación cervical y expansión torácica). Los pacientes con EA pueden presentar contracturas en flexo de las articulaciones de la cadera y de la rodilla, que unidas a la restricción de la movilidad de la columna dan como resultado la adopción de una postura característica de los pacientes con una enfermedad avanzada. (Fig. 6).

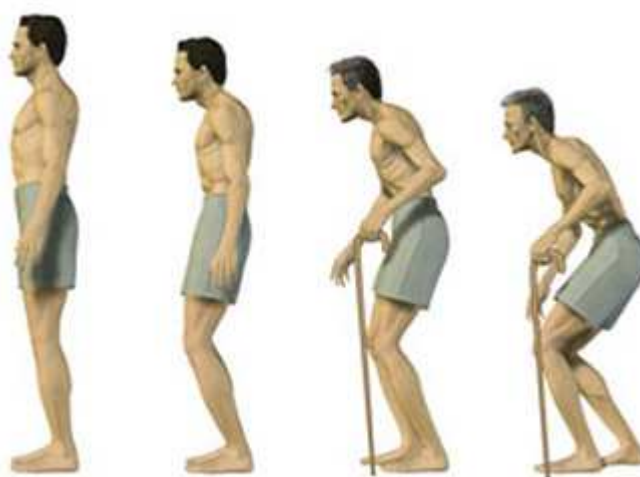


Fig. 6: Evolución postural de la EA.

El cansancio o **astenia** puede aparecer hasta en un 63% de pacientes, de forma aislada o asociado a síntomas generales como anorexia, pérdida de peso y fiebre.

Aproximadamente un 40% de los pacientes desarrollarán **artritis periférica**, de predominio oligoarticular y asimétrica en grandes articulaciones de las extremidades inferiores como la cadera y la rodilla²³.

Las **entesitis** son muy frecuentes en la EA. Cursan con dolor local, especialmente en las inserciones calcáneas del tendón de Aquiles y la fascia plantar. Otras posibles localizaciones son la inserción rotuliana del cuádriceps femoral - origen e inserción del ligamento rotuliano - la inserción de los peroneos, el tibial posterior, los trocánteres, la tuberosidad isquiática y las espinas ilíacas. Se asocian frecuentemente con bursitis y sinovitis en las zonas adyacentes. La talalgia puede ser incluso la primera manifestación de la EA; es persistente y resistente al tratamiento, y en ocasiones muy invalidante²³.

La **dactilitis** o “dedo en salchicha” es muy característica de las EspA; se produce por tenosinovitis del flexor de los dedos de las manos o de los pies y puede acompañarse de artritis, entesitis y edema del tejido celular subcutáneo. Es muy característica de la artritis psoriásica, donde aparece hasta en la mitad de casos. En la EA puede estar presente en un 12,6% de casos²⁴.

Dentro de las **manifestaciones extrarticulares**, podemos destacar la **uveítis** como la más frecuente, ya que afecta hasta un 30% de los pacientes con EA²⁵. Su prevalencia aumenta con la duración de la enfermedad, y es mayor en los pacientes con HLA-B27 positivo²⁶. Las uveítis son agudas (89%), anteriores (91%), unilaterales (87%), y producen reducción en la agudeza visual permanente hasta en el 4% de los casos. El 50% son recurrentes. La positividad del HLA-B27 puede considerarse como un marcador pronóstico, puesto que se asocia a una mayor frecuencia de brotes, fenómenos inflamatorios y complicaciones oculares, que aparecen hasta en un 65% de los casos (sinequias posteriores, cataratas, glaucoma, cronificación de la uveítis y

edema macular quístico (EMQ), que es la principal causa de pérdida visual). Debe realizarse un tratamiento intensivo y enérgico.

Otras manifestaciones extrarticulares son la **afectación intestinal**, que aparece en forma de lesiones en la mucosa intestinal y las **lesiones cutáneas**, cuyo máximo exponente es la psoriasis.

Diagnóstico

Según los criterios modificados de Nueva York (Tabla 1), la característica clave para el diagnóstico de EA hasta ahora ha sido la detección de sacroilitis radiológica de grado 2 bilateral o de grado 3-4 unilateral (Tabla 2), además de cumplir un criterio clínico. Los cambios radiológicos en la columna no se incluyen en estos criterios, ya que los sindesmofitos suelen aparecer de forma más tardía en el curso de la enfermedad.

1. Criterios clínicos

- a) Dolor lumbar y rigidez > 3 meses de duración que mejora con el ejercicio pero no se alivia con el reposo
- b) Limitación de movimientos de la columna lumbar en el plano sagital y frontal
- c) Limitación de la expansión torácica con respecto a los valores normales corregidos para edad y sexo (< 2,5cm)

2. Criterio radiológico

- a) Sacroilitis bilateral de al menos grado 2 o unilateral grado 3-4

Tabla 1: **Criterios modificados de Nueva York**²⁷. Se establece el diagnóstico de EA si se cumple el criterio radiológico y al menos uno de los clínicos.

Criterios de NY	Grados de sacroilitis	Descripción
Grado 0	Normal	Normal
Grado 1	Sospechosa	Cambios sospechosos con sacroilitis
Grado 2	Sacroilitis mínima	Mínimos cambios (irregularidad de la cortical, pequeñas erosiones o esclerosis sin pinzamiento del espacio articular)
Grado 3	Sacroilitis moderada	Cambios definitorios (presencia de erosiones, esclerosis a ambos lados, pinzamiento del espacio articular o anquilosis parcial)
Grado 4	Anquilosis	Sacroilitis severa con anquilosis completa

Tabla 2: Gradación de la sacroilitis radiológica²⁸.

Dado que el retraso diagnóstico (Fig. 3) puede alcanzar los diez años, por el escaso grado de sospecha entre médicos no reumatólogos y por la importante frecuencia de dolor de espalda crónico en las consultas de Atención primaria, es importante aumentar el nivel de alerta e incorporar medios de despistaje efectivos que nos permitan el inicio de un tratamiento lo más pronto posible. Sería importante poder llegar al diagnóstico de forma precoz, antes de que se produzca una afectación radiológica (que indica cambios crónicos y daño óseo secundario a inflamación). Por ello se ha introducido el concepto de espondiloartropatía pre - radiológica (EApRx) o espondiloartropatía axial no radiológica, donde la inflamación activa de las articulaciones sacroiliacas puede visualizarse mediante RM, aunque todavía no aparezcan cambios radiológicos típicos (Fig. 7)⁴.

La imagen característica de actividad sería la presencia de edema óseo o de osteítis 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 suficiente²⁹. 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.

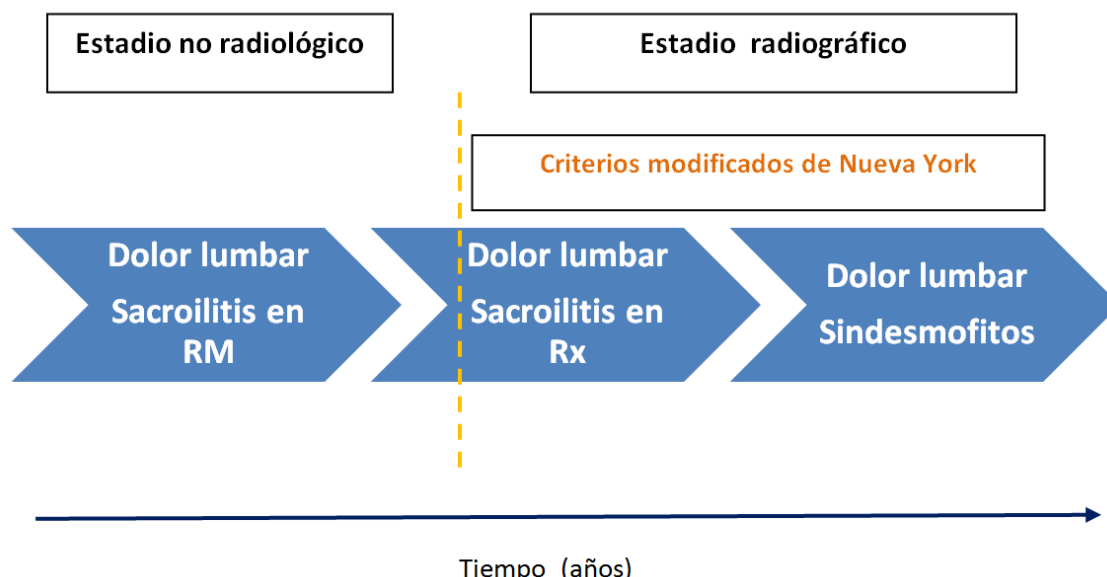


Fig. 7: Espondiloartropatía pre – radiológica. Adaptada de Rudwaleit et al⁴.

Con el objetivo de alcanzar un diagnóstico lo más precoz posible, se han desarrollado nuevos criterios de clasificación de las EspA (Fig. 8). La sacroilitis continúa siendo una parte importante en el diagnóstico, pudiendo detectarse en Rx simple o mediante RM; además deben estar presentes características típicas de las EspA. Por otro lado, se podría llegar al diagnóstico de EspA en ausencia de imagen, siempre que el HLA B27 fuese positivo y se cumpliesen otros dos criterios clínicos.

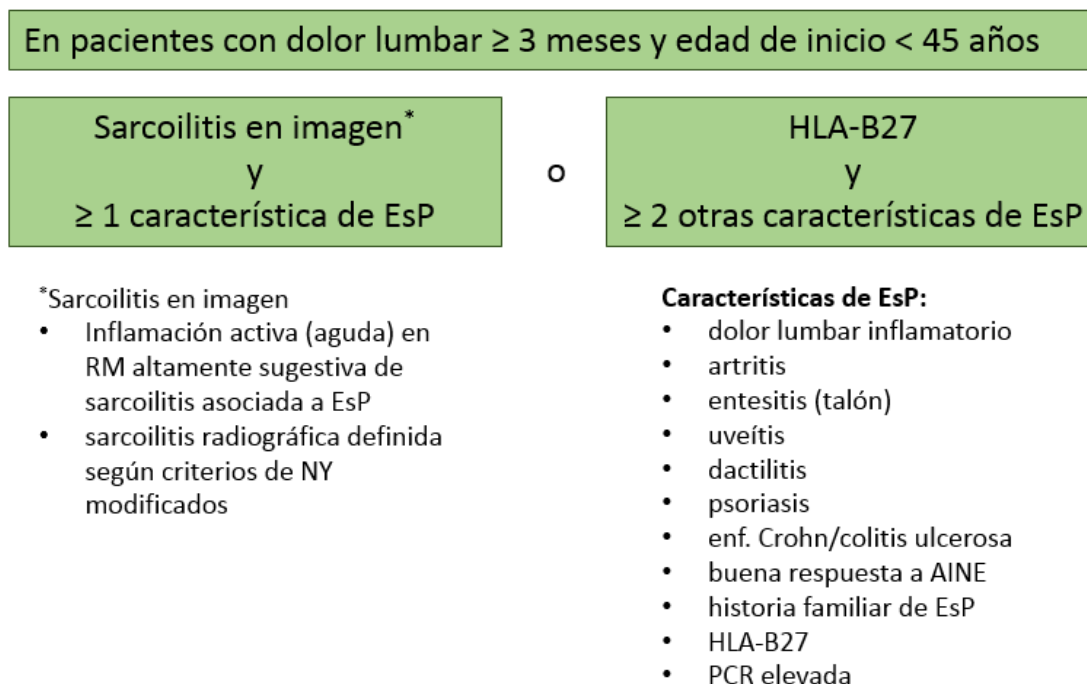


Fig. 8: Criterios ASAS de clasificación para la espondiloartritis axial. Adaptado de Rudwaleit et al.³⁰

En lo que respecta a la artritis psoriásica con afectación axial (APsA), utilizaremos los criterios CASPAR (Classification criteria for psoriatic arthritis) para el diagnóstico de la enfermedad con afectación periférica (Tabla 3), y los criterios del grupo GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) para el diagnóstico de afectación axial de la Aps (Tabla 4), donde deben cumplirse dos de los criterios para poder llegar al diagnóstico.

Enfermedad inflamatoria articular (periférica, espinal o entesítica) con 3 o más puntos obtenidos de las siguientes categorías:	
Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis	
Presencia actual definida como psoriasis en la piel o cuero cabelludo evaluado por un reumatólogo o dermatólogo	2
La historia personal es la historia de psoriasis obtenida del paciente, dermatólogo, médico de cabecera, reumatólogo u otro personal médico cualificado	1
La historia familiar es la historia de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado referido por el paciente	1
Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicolisis, <i>pitting</i> e hiperqueratosis, observados en la exploración actual	1
Factor reumatoide negativo, determinado por cualquier método excepto el látex, preferible ELISA o nefelometría. Los valores serán los del laboratorio final de referencia	1
Historia actual de dactilitis, definida como inflamación de todo el dedo o una historia de dactilitis recogida por un reumatólogo	1
Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación (manos y pies): osificación mal definida (excluidos osteofitos)	1

Tabla 3: Criterios CASPAR³¹.

Dolor lumbar inflamatorio

Edad de inicio < 45 años, duración > 3 meses, rigidez matutina > 30 minutos, inicio insidioso, mejoría con el ejercicio, dolor alternante en nalgas

Limitación funcional

Limitación en la movilidad cervical, dorsal o lumbar en el plano sagital y frontal. Nótese las diferencias con la EA, por ejemplo que habitualmente la limitación de movimiento es menor y más asimétrica

Radiológico

Sacroilitis unilateral \geq grado 2 en radiografía simple, presencia de sindesmofitos, en RM de sacroiliacas: edema de médula ósea, erosiones o disminución del espacio articular

Tabla 4: Criterios del grupo GRAPPA³².

Tratamiento

El tratamiento no farmacológico, con educación sanitaria, ejercicio, fisioterapia y rehabilitación, puede aplicarse en todas las fases de la enfermedad. Cuando existen manifestaciones axiales los AINE son la base del tratamiento del dolor y la rigidez. Si el riesgo gastrointestinal está aumentado, pueden utilizarse AINE no selectivos asociados a un gastroprotector o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX – 2).

Se ha visto que el tratamiento continuo con AINE podría detener la neoformación de sindesmofitos en la columna^{33, 34}. La probabilidad de efectos secundarios gastrointestinales o cardiovasculares graves en menores de 60 años es de \leq 1% cuando se trata durante un año a dosis plenas. El riesgo de efectos secundarios hepáticos o renales también es aceptable³⁵, por lo que los pacientes con EA activa deben ser

tratados con AINE a dosis suficiente y si es preciso, continua³⁴. El papel de los COX – 2 es controvertido, ya que en modelos animales la inhibición del efecto reparador de fracturas es indiscutible, pero la relevancia clínica de este efecto sigue debatiéndose^{36, 37}. No hay duda de la inhibición que ejercen sobre la formación de hueso en humanos.

Pueden utilizarse para el tratamiento del dolor otros analgésicos como el paracetamol o los opiáceos.

Los corticoides sistémicos o los FAME no han demostrado ser eficaces en las manifestaciones axiales de las EspA³⁸.

Si a pesar del tratamiento con AINE la enfermedad se mantiene activa, debe tratarse con anti - TNF α ^{39, 40} (Fig. 9), con valoraciones periódicas de la actividad que nos harán modificar o mantener la pauta terapéutica (Fig. 10). Para valorar la actividad de la enfermedad, debemos tener en cuenta el dolor, la inflamación y la valoración general del paciente. Podemos emplear el ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) como índice de valoración de la actividad (Fig. 11). Este índice se calcula con los valores de dolor espinal, VGP, dolor/inflamación periféricos, duración de rigidez matutina y PCR/VSG.

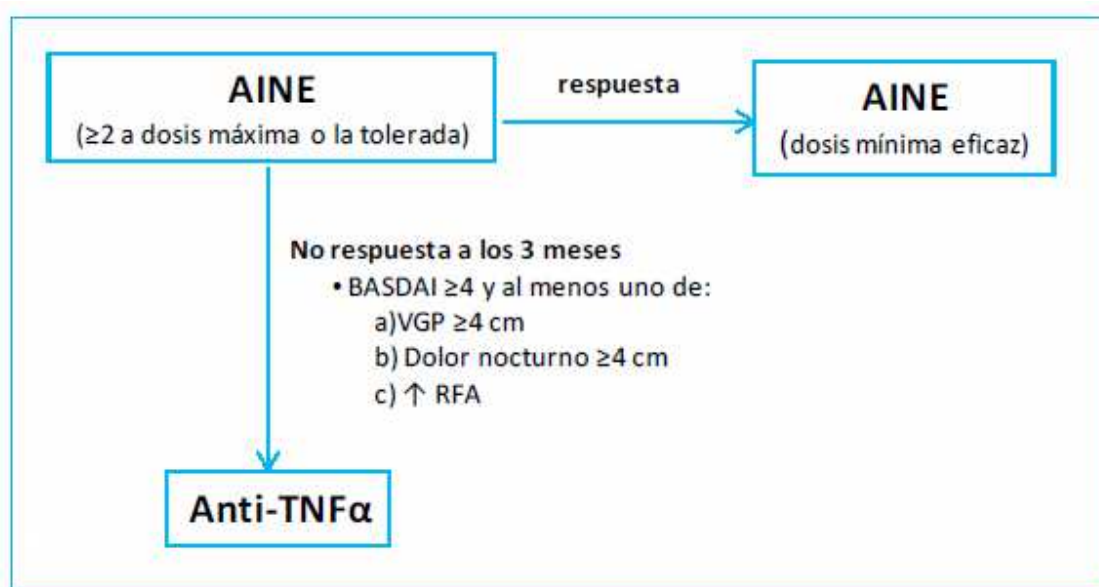


Fig. 9: Tratamiento de la espondiloartritis axial.

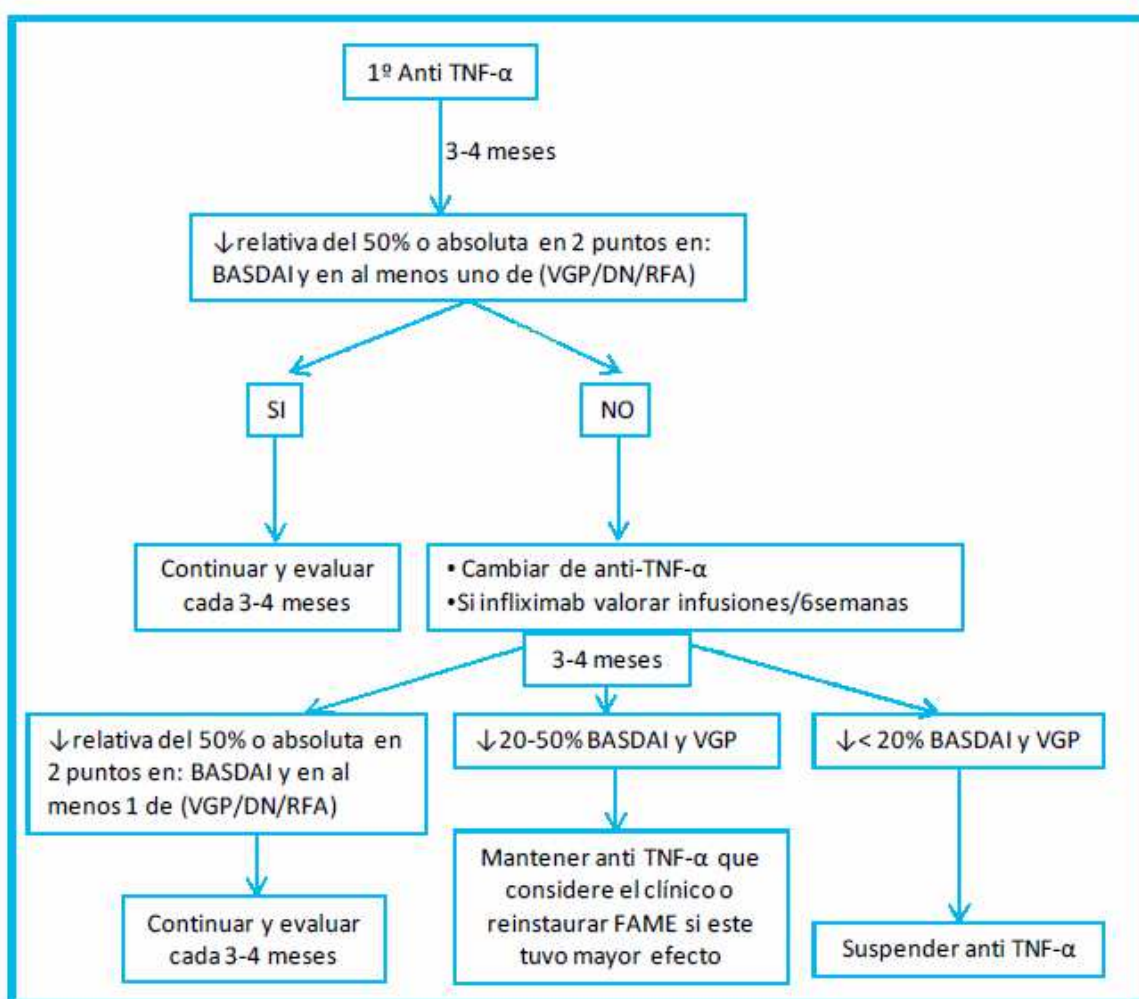


Fig. 10: Algoritmo de evaluación de la terapia con anti TNF-α en la afectación axial.

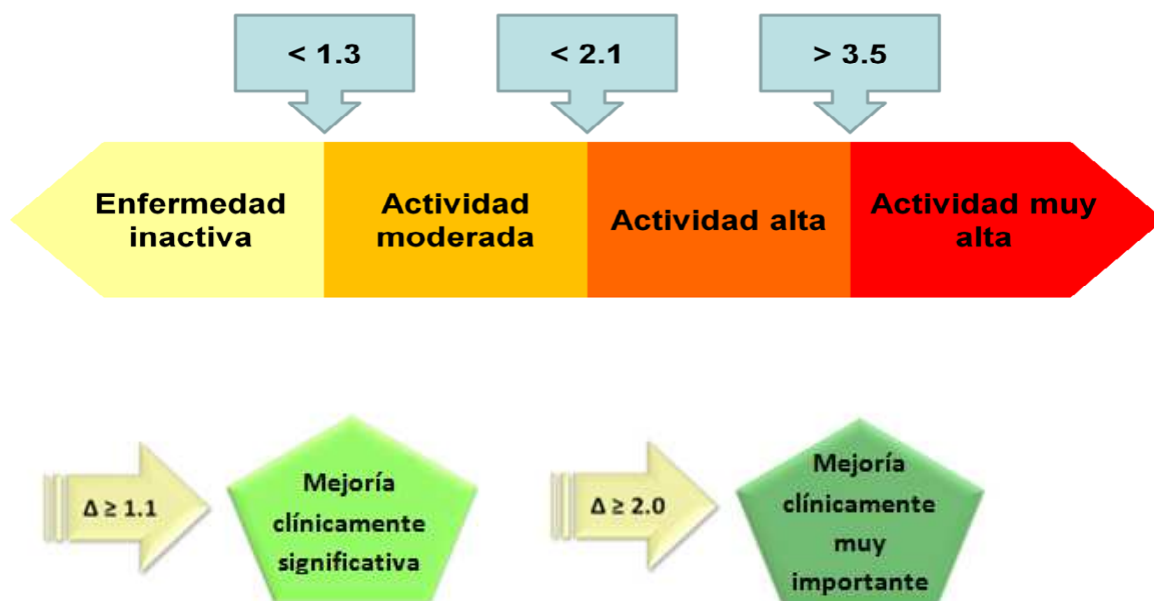


Fig. 11: ASDAS⁴¹: puntos de corte seleccionados para estados de actividad de la enfermedad y puntuaciones de mejoría.

La terapia biológica con anti - TNF α ha demostrado ser eficaz, mejorando los signos y síntomas de la enfermedad, además de normalizar los reactantes de fase aguda y disminuir la inflamación en la columna y las articulaciones sacroilíacas. Sin embargo, puede que la aparición de sindesmofitos no se detenga completamente^{42, 43}, aunque desde el punto de vista clínico, la funcionalidad y la movilidad mejoran con el tratamiento⁴⁴. En pacientes con APs se ha visto formación de osteofitos en articulaciones metacarpofalángicas a pesar del tratamiento con metotrexate y anti - TNF α ⁴⁵.

Cuando predominan los síntomas periféricos (artritis, entesitis), puede considerarse el tratamiento con sulfasalazina e infiltraciones locales de corticoides como paso previo a la terapia biológica⁴⁶.

Debe considerarse el reemplazamiento de la articulación en pacientes con afectación avanzada de la cadera, dolor refractario y discapacidad, aunque se trate de pacientes jóvenes⁴⁷. La cirugía de columna es útil en pacientes seleccionados⁴⁸.

Factores de mal pronóstico

Los factores predictivos de mala evolución o mal pronóstico⁴⁹ (en relación con la pérdida de función, daño estructural y mortalidad, entre otros), pueden clasificarse en:

- sociodemográficos, socioeconómicos y laborales⁵⁰: sexo masculino, edad temprana de inicio, presencia de artritis periférica, tabaquismo, bajo nivel educacional /situación socioeconómica baja, práctica habitual de una actividad que requiera esfuerzo físico intenso, actividad física escasa, escaso apoyo social
- marcadores genéticos⁵¹: HLA-B27, HLA-B60, gen del TNF α , gen del citocromo p450, alelos HLA-B*4100, DRB1*0804, DQA1*0401, DQB1*0603, DRB1*0801 y DPB1*0202
- dependientes de la enfermedad: BASDAI y BASFI elevados, número elevado de articulaciones tumefactas, dactilitis, elevación de los reactantes de fase aguda, afectación precoz de grandes articulaciones (caderas, rodillas), presencia de manifestaciones extraarticulares (uveítis anterior)
- dependientes del tratamiento: mala respuesta a AINE, retraso en el inicio del tratamiento con FAME
- psicológicos: depresión

No existe ningún parámetro que por sí solo permita estimar el pronóstico. De todos ellos, el más importante es la inflamación articular mantenida.

Instrumentos para recoger la evolución en la historia clínica

En la historia clínica del paciente con EspA debemos recoger una serie de dominios, que podemos valorar con los instrumentos que se describen a continuación⁵².

- Funcionalidad: BASFI (Fig. 12)
- Dolor: EVA de la última semana (Fig. 13)

Introducción

- Movilidad de la columna⁵³: expansión torácica, Schöber modificado, distancias occipucio y trago – pared, rotación cervical, distancia intermaleolar, flexión lateral o BASMI (Figs. 14 – 21)
- Valoración global del paciente: EVA de la actividad global de la enfermedad en la última semana (Fig. 22).
- Articulaciones periféricas y entesis: número de articulaciones inflamadas (sobre 44 articulaciones valoradas) y valoración de entesitis (Fig. 23 y Fig.24)
- Rigidez: preguntas 5 y 6 sobre rigidez del BASDAI (Fig. 25)
- Reactantes de fase aguda: VSG y PCR
- Fatiga: pregunta 1 sobre fatiga del BASDAI (Fig. 25)
- Actividad de la enfermedad: podemos calcular el índice de actividad ASDAS⁵⁴ con los siguientes parámetros: dolor espinal (pregunta 2 del BASDAI), valoración global del paciente, dolor e inflamación periféricas (pregunta 3 del BASDAI), duración de la rigidez matutina (pregunta 6 del BASDAI) y PCR (mg/l) o VSG.
- Afectación radiológica: BASRI (Tabla 5).

Por favor, marque con una **X** el recuadro que mejor representa su respuesta a estas actividades, mientras más a la izquierda quiere decir que le resulta FÁCIL realizar esa actividad y mientras más a la derecha significa que le resulta DIFÍCIL o incluso IMPOSIBLE, realizar dicha actividad. Todas las preguntas se refieren a la **ÚLTIMA SEMANA**:

1. Ponerse los calcetines (o medias) sin ayuda

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil										Imposible
2. Recoger un bolígrafo del suelo sin ayuda, inclinándose hacia delante (doblando la cintura)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil										Imposible
3. Coger de una estantería un objeto situado por encima de su cabeza, sin ayuda

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil										Imposible
4. Levantarse de una silla sin apoyar las manos ni utilizar ninguna otra ayuda

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil										Imposible
5. Estar acostado sobre su espalda y levantarse del suelo sin ayuda

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil										Imposible
6. Estar a pie firme durante 10 minutos, sin apoyarse en nada, y no tener molestias

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil										Imposible
7. Subir 12-15 escalones poniendo un pie en cada escalón, sin agarrarse al pasamanos y sin usar bastón o muletas

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil										Imposible
8. Mirarse un hombro girando solo el cuello (sin girar el cuerpo)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil										Imposible
9. Realizar actividades que supongan esfuerzo: ejercicios, deporte, jardinería

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil										Imposible
10. Realizar actividades que requieran dedicación plena todo el día (en casa o en el trabajo)

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

Fig. 12: BASFI⁵⁵.

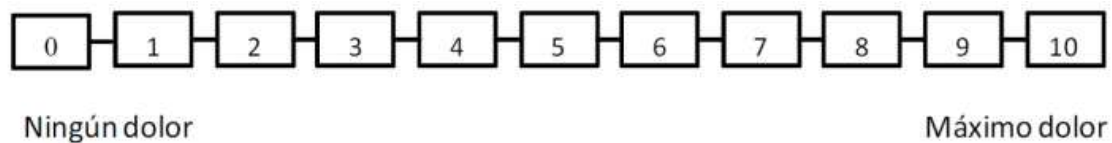


Fig. 13: EVA de dolor espinal⁵⁶ con descriptores numéricos de 0 a 10.

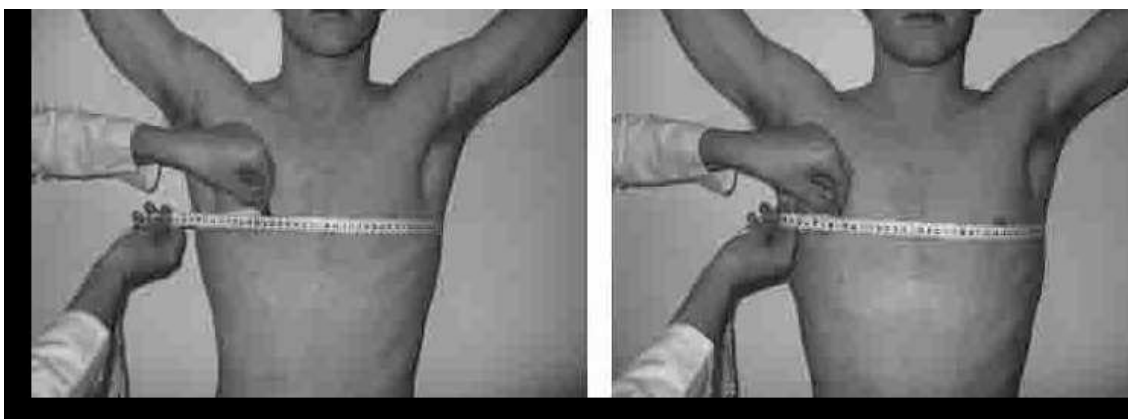


Fig. 14: Expansión torácica.

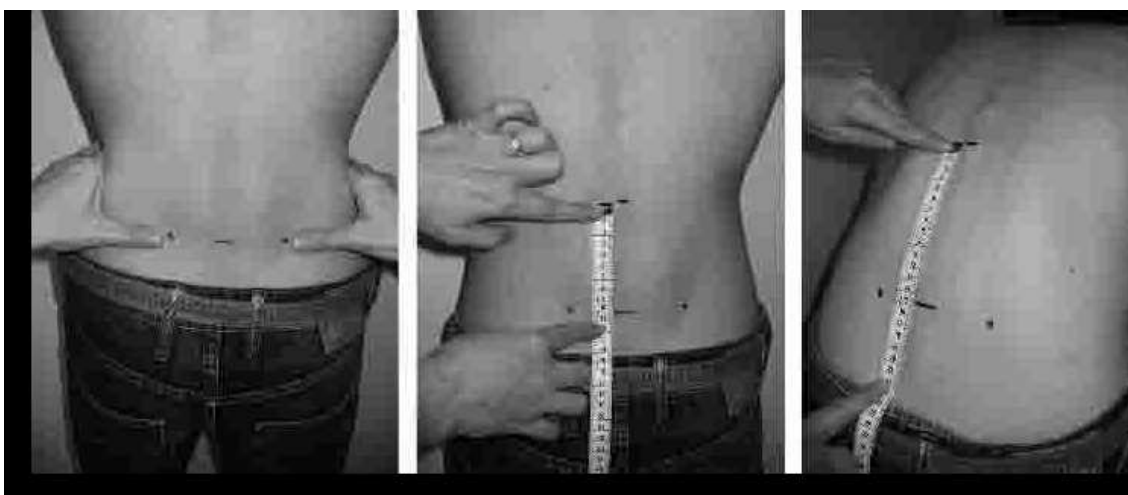


Fig. 15: Schöber modificado.

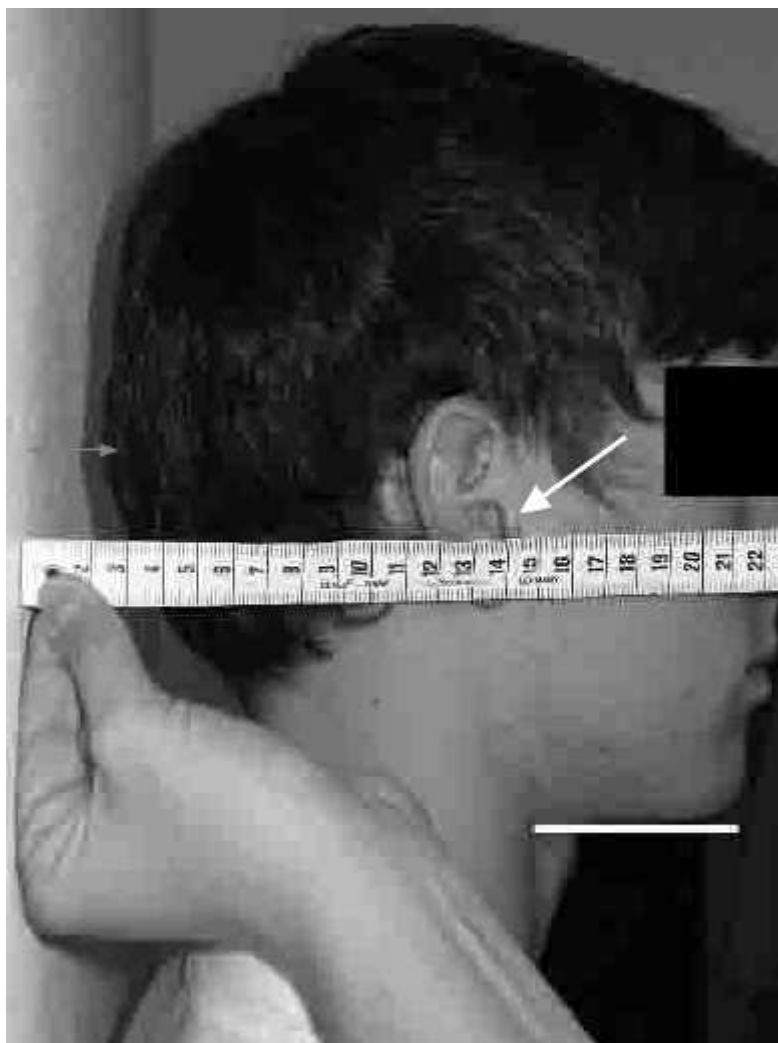


Fig. 16: Distancia occipucio – pared (flecha gris) y trago – pared (flecha blanca).

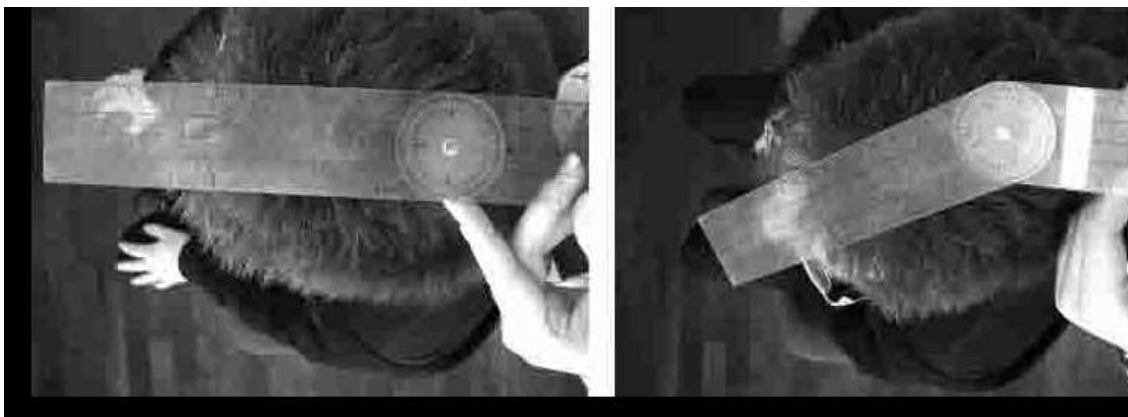


Fig. 17: Rotación cervical.

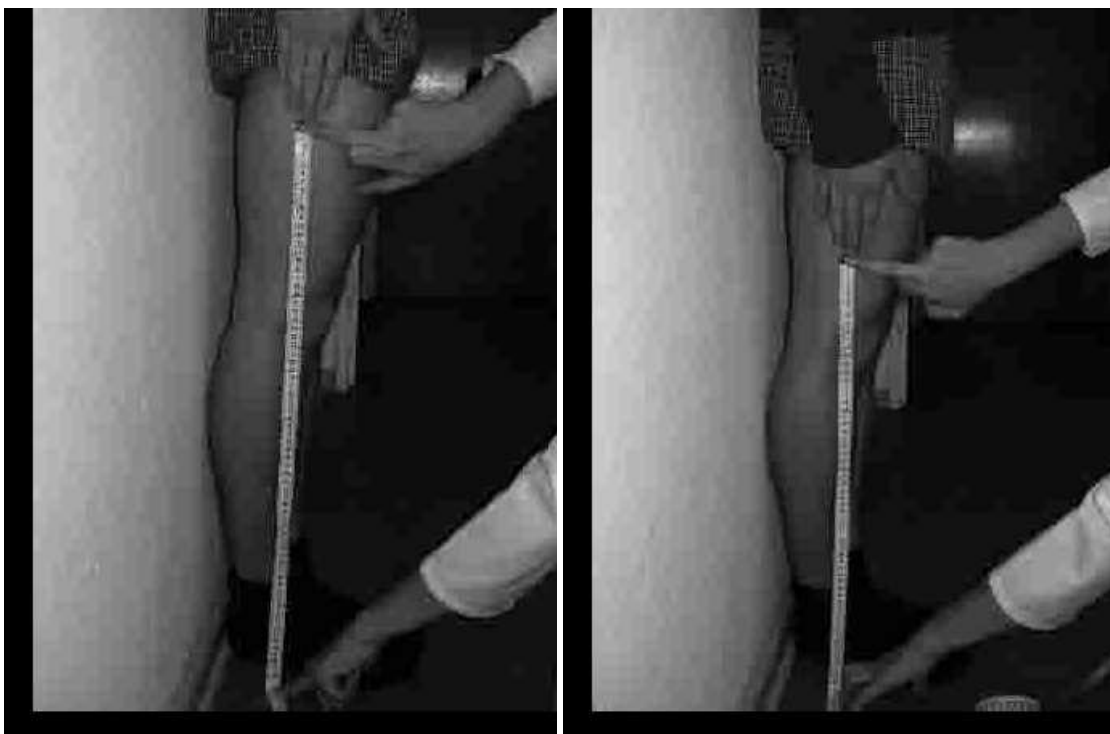


Fig. 18: Flexión lateral de la columna.



Fig. 19: Distancia intermaleolar.

Puntuación	Flexión lateral columna (cm)	Distancia trago pared (cm)	Test de Schöber (cm)	Distancia intermaleolar (cm)	Rotación cervical (grados)
0	≥20 cm	≤10 cm	≤7,0 cm	≥120 cm	≥85°
1	18-20 cm	10-12,9 cm	6,4-7,0 cm	110-119,9 cm	76,6-85°
2	15,9-17,9 cm	13-15,9 cm	5,7-6,3 cm	100-109,9 cm	68,1-76,5°
3	13,8-15,8 cm	16-18,9 cm	5,0-5,6 cm	90-99,9 cm	59,6-68°
4	11,7-13,7 cm	19-21,9 cm	4,3-4,9 cm	80-89,9 cm	51,1-59,5°
5	9,6-11,6 cm	22-24,9 cm	3,6-4,2 cm	70-79,9 cm	42,6-51°
6	7,5-9,5 cm	25-27,9 cm	2,9-3,5 cm	60-69,9 cm	34,1-42,5°
7	5,4-7,4 cm	28-30,9 cm	2,2-2,8 cm	50-59,9 cm	25,6-34°
8	3,3-5,3 cm	31-33,9 cm	1,5-2,1 cm	40-49,9 cm	17,1-25,5°
9	1,2-3,2 cm	34-36,9 cm	0,8-1,4 cm	30-39,9 cm	8,6-17°
10	≤1,2 cm	≥37 cm	≥0,7 cm	≤30 cm	≤8,5°

Fig. 20: BASMI⁵⁷ según la escala de 0 -10 (puntuación de 0 a 11 puntos).

	0	1	2
	LEVE	MODERADO	GRAVE
Flexión lateral lumbar (cm)	>10 cm	5-10 cm	<5 cm
Distancia trago-pared (cm)	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Test de Schöber (cm)	>4 cm	2-4 cm	<2 cm
Distancia intermaleolar (cm)	>100 cm	70-100 cm	<70 cm
Rotación cervical (grados)	>70°	20-70°	<20°

Fig. 21: BASMI⁵⁷ según la escala de 3 puntos.

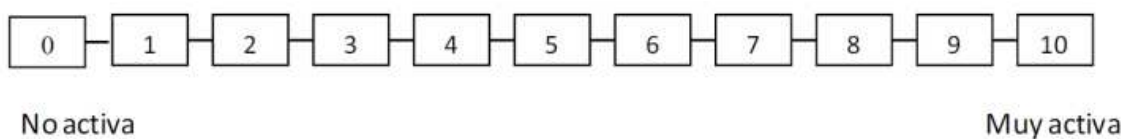


Fig. 22: Valoración general del paciente con descriptores numéricos de 0 a 10.

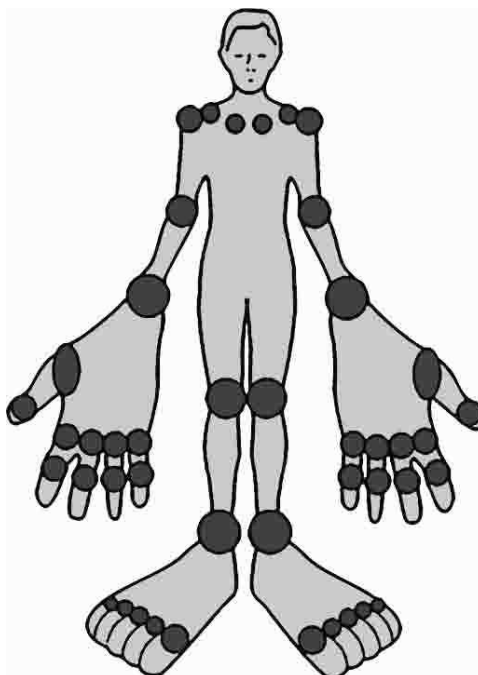


Fig. 23: Número de articulaciones inflamadas (0 – 44).

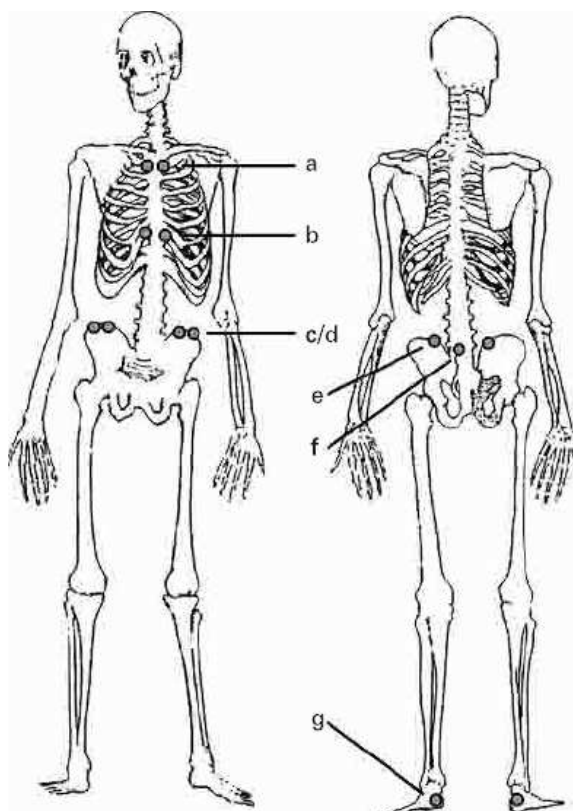


Fig. 24: Índice MASES para valoración de entesopatía⁵⁸.

Introducción

Por favor, marque con una X el recuadro que representa su respuesta.

Las siguientes preguntas se refieren a cómo se ha sentido usted en la **ÚLTIMA SEMANA**.

- Fatiga** 1. ¿Cuánta fatiga o cansancio ha tenido usted?
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Ninguna Muchísima
- Dolor espinal** 2. ¿Cuánto dolor ha tenido usted en cuello, espalda o caderas debido a su espondilitis?
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Ninguno Muchísimo
- Artritis periférica** 3. ¿Cuánto dolor o inflamación ha tenido usted en las otras articulaciones (sin contar cuello, espalda y caderas)?
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Ninguno Muchísimo
- Entesitis** 4. ¿Cuánto malestar ha tenido usted en las partes de su cuerpo que le duelen al tocarlas o presionarlas?
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Ninguna Muchísima
- Intensidad de la rigidez matutina** 5. ¿Cuánta rigidez matutina ha tenido usted al despertarse?
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Ninguna Muchísima
- Duración de la rigidez matutina** 6. ¿Cuánto tiempo le dura la rigidez matutina desde que se levanta?
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 0 horas media hora 1 hora 1 hora y media 2 horas o más

$$\text{Puntuación BASDAI} = \frac{A+B+C+D+\left(\frac{E+F}{2}\right)}{5}$$

Fig. 25: BASDAI⁵⁹.

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

BASRI total = BASRI espinal + caderas (máx. 16 puntos)

Tabla 5: BASRI⁶⁰.

OSTEOPOROSIS Y ESPONDILOARTRITIS

La osteoporosis (OP) es una patología ósea sistémica caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del hueso, con el consiguiente aumento de la fragilidad del mismo, lo que conlleva un incremento del riesgo de fractura. Se prefiere utilizar el término “resistencia ósea”, que viene determinada por la densidad del hueso y su calidad. La densidad mineral ósea (DMO) mide la cantidad de calcio que tiene el hueso por unidad de volumen (g/cm^2), y la calidad vendrá determinada por las trabéculas óseas; su grosor y distribución espacial condicionarán la resistencia.

En 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó la DMO como normal, osteopenia u osteoporosis según la T – score derivada de las medidas de DMO⁶¹. La osteoporosis es una complicación común en las EspA, con una incidencia entre el 18.7% y el 62%, y no es infrecuente observar osteopenia o fracturas vertebrales osteoporóticas⁶². Los pacientes con EspA tienen mayor frecuencia de osteoporosis y de fracturas vertebrales^{63, 64}. La mayoría de estudios publicados han mostrado una pérdida significativa de masa ósea en cuello femoral y especialmente en columna vertebral en fases precoces de la enfermedad⁶⁵ y en pacientes varones⁶⁶ con EA poco evolucionada, a edades más tempranas^{67, 68}.

En EA avanzada, son característicos los sindesmofitos (Fig. 26), relacionados con formación ósea. Los sindesmofitos se desarrollan a partir de una lesión inflamatoria previa, como se muestra por estudios clínicos prospectivos utilizando imágenes de RM de columna⁶⁹. Aunque la formación ósea parece ser la piedra angular de la enfermedad, la EA también se asocia con osteoporosis sistémica^{70,71}, que no puede relacionarse, como en el caso de pacientes con otra enfermedad inflamatoria como la artritis reumatoide, con el hecho de ser mujeres, de edad más avanzada o con el empleo de corticoides. En la EA coexiste el exceso de resorción con el exceso de formación ósea⁷².



Fig. 26: Sindesmofitos en columna lumbar de paciente con EA.

En la EA se ha demostrado un descenso de los valores de densidad mineral ósea (DMO) desde los primeros años^{73, 74} como consecuencia de varios factores, entre los que destacan el proceso inflamatorio y la reducción de la actividad física⁷⁵. Esta situación se invierte con la evolución de la enfermedad, debido al incremento de masa ósea que se atribuye a la osificación de las entesis. En la APs también se han observado valores bajos de DMO lumbar y femoral⁷⁶.

Distintos estudios han confirmado además un incremento significativo del número de fracturas vertebrales en estos pacientes con EA respecto a la población control⁷⁷⁻⁸⁰. También hay evidencia de un aumento del riesgo de fracturas no vertebrales⁸¹, aunque otros autores solo las asocian a EAII⁸². La prevalencia de fracturas vertebrales clínicas en la literatura varía entre el 10-30%^{67, 83-87}, estando incrementada de forma significativa respecto a individuos sanos de la misma edad y sexo. La localización de las

fracturas vertebrales sería sobre todo dorsal baja y lumbar, y es excepcional su localización cervical o las fracturas no vertebrales⁸⁸. La presencia de fracturas vertebrales conllevaría en estos pacientes mayor dolor, deformidad vertebral y discapacidad física, y se relacionaría claramente con la edad y especialmente con el tiempo de evolución y la gravedad de la enfermedad^{67, 83}.

Ralston et al.⁸³ cifran la prevalencia de fracturas vertebrales en un 14% y en un trabajo de cohortes de Cooper et al.⁸⁴ se establece que existe un mayor riesgo de fracturas vertebrales en pacientes con EA que en la población general.

La definición de fractura vertebral, mediante el análisis cualitativo subjetivo de los autores está sujeta a una gran variabilidad de resultados. Por ello se han desarrollado diversos métodos morfométricos cuantitativos y semicuantitativos para una mejor definición de fractura vertebral^{89, 90}. Estos métodos cuantifican la deformidad vertebral según la medición de la altura vertebral en distintos puntos del marco vertebral, lo que permite una valoración objetiva de los resultados (Fig. 27)^{91, 92}.

Con la utilización de métodos morfométricos se han publicado algunos trabajos que confirman la presencia de una mayor prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con EA^{67, 85}.

La aparición de fracturas vertebrales en relación a traumatismos mínimos con compresión del canal medular es una complicación muy grave en los estadios más avanzados de las EspA^{83, 86, 93}. A pesar de estos datos, llama la atención la escasa relevancia concedida a este problema en comparación con la artritis reumatoide.

El tratamiento de esta complicación se limita al tratamiento del dolor generado por las fracturas vertebrales. Sin embargo, su asociación con la actividad inflamatoria ha abierto nuevas perspectivas terapéuticas. Los bisfosfonatos podrían constituir una interesante opción terapéutica, pero su uso en estos pacientes sigue siendo irregular y ocasional⁹⁴⁻⁹⁶.

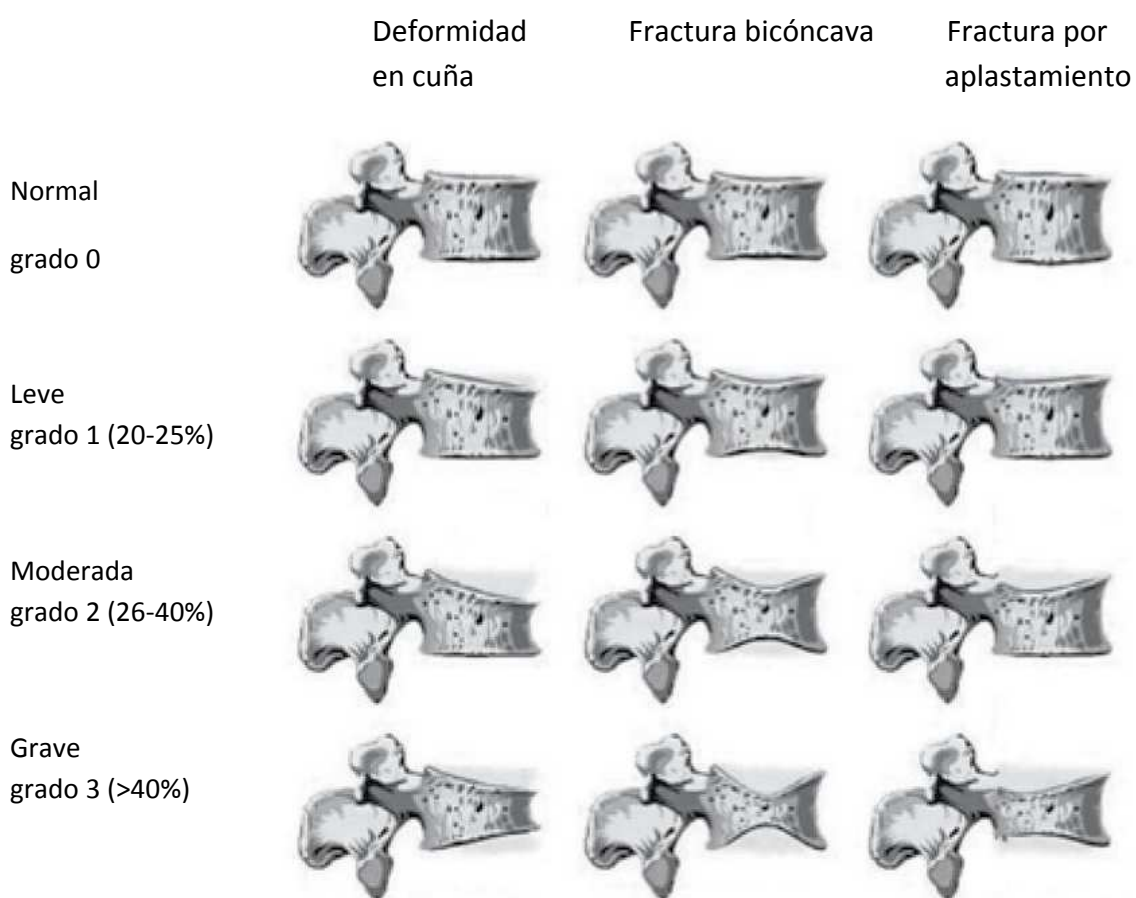


Fig. 27: Clasificación de las fracturas vertebrales según el método semicuantitativo de Genant⁹².

El riesgo de fractura se ha visto disminuido en pacientes con EA que tomaban AINE (OR=0,65; IC 95% 0,50 – 0,84); no está claro si este efecto se produce por un mecanismo metabólico óseo directo o indirecto a través de una mejoría en la actividad física permitida por el alivio del dolor⁷². Diversos trabajos⁹⁷⁻⁹⁹ han observado que las terapias anti - TNF α también parecen ser eficaces en el tratamiento de esta complicación, probablemente gracias a la capacidad de estos tratamientos de bloquear la actividad inflamatoria de la enfermedad y con ello reequilibrar el proceso de remodelación ósea^{42, 100-102}. La administración de esta terapia biológica estaría ligada, no obstante, al control de la actividad inflamatoria de la EA y no al tratamiento de la osteoporosis¹⁰³.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LA EA

Densidad mineral ósea

Se dispone de numerosas técnicas para evaluar la densidad ósea (DMO). La absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) se ha demostrado segura, apropiada, exacta y reproducible, y en la actualidad es la técnica más utilizada. La DMO medida mediante DXA constituye la base de la definición de osteoporosis de la OMS y es un conocido factor de predicción de fractura, con un aumento del riesgo en un múltiplo de 1,5 – 3 o más por cada desviación estándar en mujeres postmenopáusicas^{104, 105}. La mayoría de pacientes con EA son varones, y aunque los datos al respecto son limitados, se ha sugerido que los criterios de DMO utilizados para diagnosticar la OP en mujeres¹⁰⁶ son igualmente aplicables en varones¹⁰⁷.

Otra técnica que se puede utilizar es la tomografía computarizada cuantitativa (QCT)¹⁰⁸, ya que los sindesmofitos pueden causar artefactos en la medida de la DMO lumbar¹⁰⁹. La prevalencia de baja DMO en columna lumbar aumenta con la QCT, por lo que suele utilizarse la DXA como método estándar en EA¹¹⁰, ya que además permite una medida fiable de DMO en cadera¹¹¹.

Densidad mineral ósea en la EA

Numerosos estudios han demostrado que la DMO lumbar, de la cadera o corporal total es menor en la EA comparada con la de los controles^{68, 112, 113}. La prevalencia de osteopenia en los pacientes (definida como una puntuación T entre -1 y -2,5) oscila entre el 22% y el 72% en cadera y el 18% al 32% en columna lumbar, mientras que la osteoporosis (definida como una puntuación T inferior a -2,5) oscila entre el 0% y el 31% en cadera y el 6% y el 27% en columna lumbar^{112, 114-116}.

La pérdida de masa ósea aparece de forma temprana en el curso de la enfermedad. En algunos pacientes con enfermedad avanzada la DXA es incapaz de demostrar la disminución en la DMO lumbar, que puede ser normal o estar incluso aumentada, debido a la neoformación ósea.

Determinantes de la DMO en la EA

Parece probable una intervención de la **inflamación** en la pérdida de hueso. En la mayoría de estudios transversales no se pudo demostrar una correlación, ya que la medición de DMO refleja la pérdida ósea durante varios años, mientras que los parámetros inflamatorios informan de la inflamación en el momento de la medición. Se han realizado estudios longitudinales, que demostraron un aumento de la pérdida ósea en pacientes con EA e inflamación persistente^{73, 88}.

La **disminución de la movilidad raquídea** también puede desempeñar un papel en la pérdida de hueso vertebral.

REMODELACIÓN ÓSEA Y METABOLISMO DEL CALCIO EN LA EA

Remodelación ósea

Se han publicado resultados contradictorios. La concentración sérica de **osteocalcina** (parámetro de formación ósea) estaba disminuida o fue normal^{115, 117}. La **fosfatasa alcalina ósea** (otro marcador de formación) se ha visto disminuida, normal o elevada^{115, 117, 118}. En estos mismos estudios se objetivó que los marcadores de resorción ósea están elevados o son normales. Los marcadores de resorción están positivamente relacionados con los parámetros de inflamación. La relación entre marcadores de formación e inflamación es menos evidente.

Así pues, la remodelación ósea es normal en la EA inactiva, y se caracteriza por un desacoplamiento de la resorción con la formación ósea, parece que con al menos un aumento de la resorción, en la EA activa.

Metabolismo del calcio

La ingesta dietética de calcio parece ser normal. Se han encontrado concentraciones normales de calcio y fósforo en las muestras de suero y de calcio en las de orina^{114, 119, 120}. Los valores séricos de 25 – hidroxivitamina D también fueron normales,

al igual que la PTH en casi todos los estudios. El gen receptor de la vitamina D puede contribuir a las diferencias en la DMO de pacientes con EA. Estos polimorfismos están asociados a la actividad inflamatoria¹²¹.

La rata transgénica HLA B27 es un modelo de EA que desarrolla espondilitis, artritis periférica, lesiones gastrointestinales y de la piel. También presenta fragilidad ósea, relacionada con una disminución significativa en el volumen de hueso, número de trabéculas y grosor trabecular. Los niveles séricos de CTX, RANKL y OPG no cambian en estas ratas a lo largo de los meses de evolución de la enfermedad durante varios meses; no se conoce si estos parámetros podrían estar elevados en la fase temprana de la enfermedad. Sin embargo, tienen un mayor ratio RANKL- osteoprotegerina ARNm, lo que sugiere la implicación de este sistema en la pérdida de masa ósea sistémica. Los niveles séricos de P1NP y osteocalcina no cambian, pero el nivel de ARNm de osteocalcina en el hueso se incrementa¹²².

Los niveles séricos de RANKL y el ratio RANKL/OPG están aumentados en pacientes con EA y tienen relación con la DMO y los cambios radiológicos. El desequilibrio entre RANKL y OPG puede estar involucrado en la patogenia de la osteoporosis en EA¹²³.

Existen datos de que la calcificación de entesis de articulaciones periféricas tiene un mecanismo endocondral. Se ha descrito que durante el proceso inflamatorio hay un reclutamiento de condrocitos que serían la base de la calcificación. Sin embargo, pueden existir otros mecanismos ya que no se ha podido confirmar en los modelos experimentales de inflamación axial^{124, 125}. Las células mesenquimales experimentan una diferenciación condrogénica para ser condrocitos hipertróficos y el cartílago se convierte en hueso progresivamente a través de la actividad de los osteoblastos (Fig. 28). Las vías subyacentes a este fenómeno incluyen proteínas morfogenéticas óseas (BMP) y de la vía de señalización Wnt¹²⁶⁻¹²⁸. En el modelo de ratones DBA / 1 (que desarrollan artritis y anquilosis de la articulación, pero no anquilosis en la columna vertebral), se expresan diferentes BMP durante el proceso de anquilosis. Este proceso se inhibe por la sobreexpresión de un antagonista de BMP¹²⁹. Aunque los niveles de BMP en tejido sinovial parecen ser similares en EA y AR,

la ausencia de neoformación ósea en esta última obliga a buscar alguna otra hipótesis complementaria. En este sentido algunos autores han encontrado que durante el estrés al que se ve sometida la entesis inflamada se producen microfracturas trabeculares óseas y se generan BMP. El proceso de reparación de las microfracturas junto con las BMP contribuye a la calcificación de la entesis¹²⁷. La expresión de esclerostina se modifica en los pacientes con EA, lo que sugiere una alteración específica de la función de los osteocitos¹³¹.

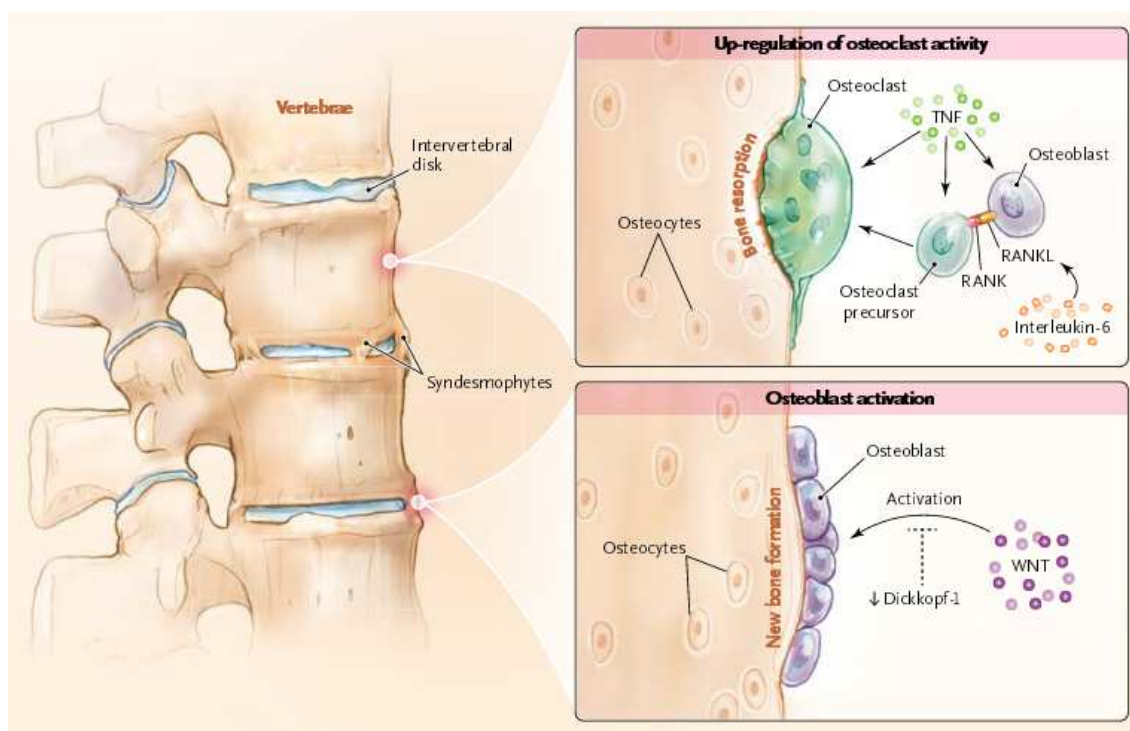


Fig. 28: Vías de formación y resorción ósea en pacientes con EA. Tomada de Fisher et al¹³².

La esclerostina es un inhibidor de la actividad osteoblástica inducida por las BMP por su acción bloqueante de la vía Wnt y comparte características con DKK1, otro antagonista de la vía Wnt¹³³. Diarra et al.¹³⁴ modificaron las características de la artritis utilizando anti-DKK: los ratones tratados con anti-DKK presentaron formación ósea, que estaba ausente en los controles. A diferencia de lo observado en otros procesos inflamatorios, los niveles séricos de DKK1 son muy bajos en pacientes con EA, lo que

apoya el concepto de una actividad de señalización Wnt en la EA¹³⁵. El bloqueo de DKK1 promueve anquilosis de las articulaciones sacroiliacas en un modelo animal de espondiloartropatía¹³⁶. Sin embargo estos resultados no se han podido confirmar por otros autores que encontraron elevados los niveles séricos de DKK1¹³⁷, y estos niveles se incrementaron después de la administración de anti - TNF α . Más allá de estas diferencias en los niveles séricos, el proceso tisular de la unión de DKK1 al receptor podría estar reducido en pacientes con EA¹³⁴.

El proceso de neoformación ósea es poco conocido y probablemente multifactorial. Se ha descrito que existe una relación entre este fenómeno de formación de hueso y la inflamación: BMP puede ser inducida por TNF α y otras citocinas proinflamatorias¹³⁸, pero la producción de DKK (y el consecuente descenso en la vía Wnt) también se estimula por TNF α .

FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS EN LA EA

Prevalencia de fracturas osteoporóticas en la EA

Como hemos mencionado anteriormente, la OP es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una baja DMO y un deterioro de la microarquitectura ósea, que conduce a una fragilidad del hueso y a un aumento del riesgo de fractura. La DMO medida por DXA es un conocido factor de riesgo de fractura en la población general, pero la observación de una disminución de DMO no es suficiente para afirmar que la prevalencia de OP es mayor en una determinada población con EA mientras no se demuestre un aumento de las fracturas. La presencia de neoformación ósea, como los sindesmofitos, podría cambiar los parámetros biomecánicos y la resistencia del hueso, y así la relación entre DMO y fracturas. Varios estudios han evaluado la prevalencia de fracturas osteoporóticas en la EA, con la obtención de distintos resultados, ya que hay diferencias en los diseños, la población estudiada y la definición de fractura. Los estudios que obtuvieron la máxima prevalencia de fractura, utilizaron métodos morfométricos^{67, 83, 85, 86, 139}.

Parece que la EA aumenta el riesgo de fracturas, al menos el de las debidas a compresión vertebral, comparado con la población general. No se observó un aumento de riesgo de fractura femoral, si bien esta suele aparecer en individuos de mayor edad que las fracturas vertebrales (Fig. 29).

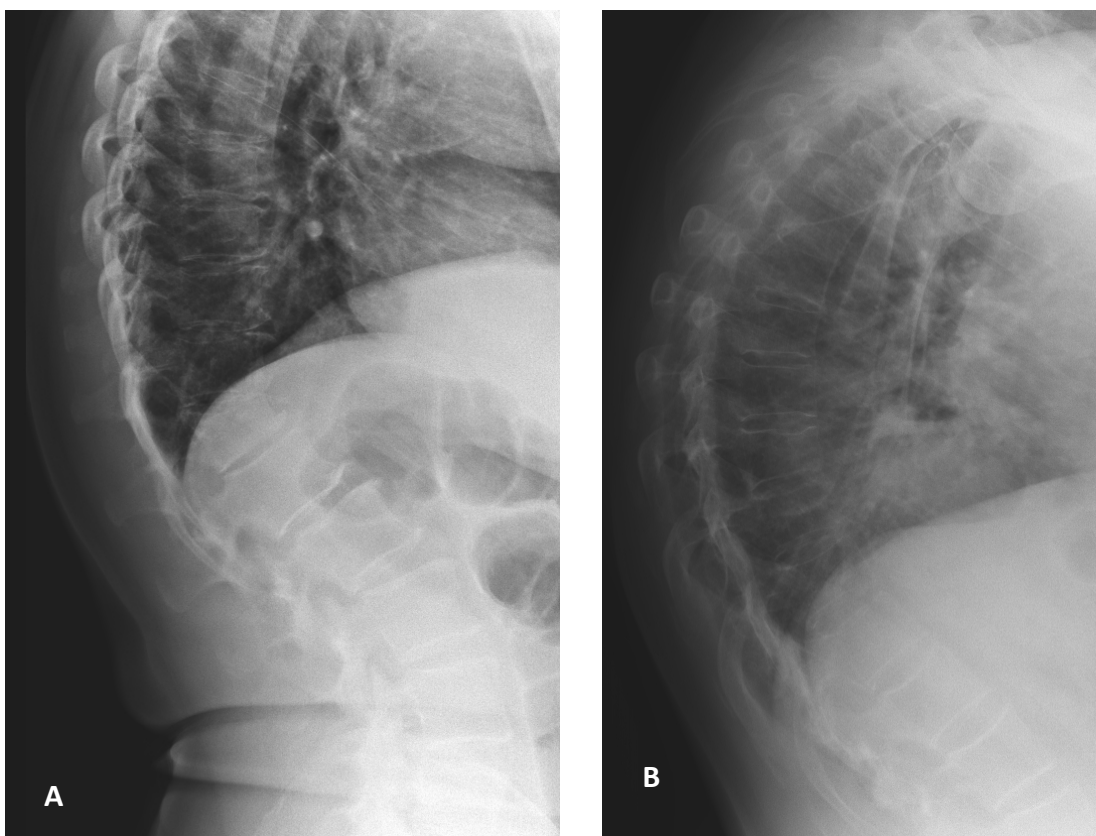


Fig. 29: A) Fractura vertebral en T12 en una columna con cambios leves causados por EA. B) Fractura vertebral en columna con anquilosis avanzada.

Determinantes del riesgo de fractura

Como la DMO está relacionada con las fracturas en la población general y está disminuida en la EA, podríamos suponer que el aumento del riesgo de fractura vertebral en la EA está correlacionado con la disminución de la DMO. Se ha visto una mayor asociación de fracturas vertebrales en relación con una baja DMO en cuello

femoral y vértebras lumbares donde se determinó una DMO volumétrica¹⁴⁰. Sin embargo, esto no se confirma en otros estudios que evaluaron DMO y fracturas^{83, 84}.

Esto podría deberse a una sobrevaloración de la DMO lumbar, pero en pacientes con ausencia de sindesmofitos, no hubo diferencia de la DMO entre los pacientes con y sin fracturas. La disminución de la movilidad y la debilidad muscular, como otros factores de riesgo de fractura, podrían disminuir la proporción de riesgo relacionado con la DMO. Los métodos morfométricos también pueden sobrevalorar la prevalencia de fracturas, además de que la población general estudiada para establecer la relación entre DMO y fracturas es mayor que la estudiada en EA.

Manifestaciones clínicas

Las fracturas vertebrales osteoporóticas producen un dolor agudo, que puede persistir durante años, dificultando las actividades de la vida diaria. Puede aparecer pérdida de talla y aumento de la cifosis dorsal. Las fracturas de cadera se asocian con un aumento de la discapacidad y de la mortalidad^{141, 142}.

En los pacientes con EA, puede ocurrir que muchas fracturas sintomáticas reciban un diagnóstico erróneo, al atribuir el dolor a la propia enfermedad. No se conocen las consecuencias a largo plazo de las fracturas osteoporóticas en la EA. Podrían intervenir en la cifosis y en la restricción vertebral de algunos pacientes¹⁴³. Se han descrito fracturas por insuficiencia en pelvis y pies. Las fracturas transvertebrales, se deben principalmente a la pérdida de las propiedades amortiguadoras de la columna, siendo la columna cervical el punto más susceptible¹⁴⁴.

FISIOPATOLOGÍA DE LA BAJA DMO EN LA EA

Se han propuesto muchos posibles factores como la inmovilidad, la menor absorción intestinal de calcio y vitamina D^{120, 145, 147}, el estado hormonal, el tratamiento con AINE y la liberación de citocinas inflamatorias.

Las moléculas asociadas con la inflamación sistémica, como la IL -1 y el TNF α , estimulan la resorción ósea, principalmente mediante la inducción del activador del ligando del receptor NF - κ B (RANKL) ^{147,148}. En ratones TNF transgénicos, la osteoprotegerina (inhibidor del RANKL) bloquea la pérdida de hueso mediada por TNF¹⁴⁹. Se ha demostrado un aumento de la expresión de TNF α soluble y de ARN mensajero (mARN) de TNF α en suero y en articulaciones sacroiliacas de pacientes con EA¹⁵⁰, al igual que se objetivó un aumento de DMO seis meses después del inicio del tratamiento con infliximab (inhibidor de TNF α) en pacientes con EA⁹⁷.

En pacientes con EAprX, se ha visto una ausencia de progresión radiológica tras el tratamiento con terapia anti - TNF α ¹⁰², si bien se ha objetivado una significativa pérdida de DMO en columna lumbar al comparar con pacientes con dolor lumbar mecánico pareados por edad y sexo. Tras realizar RM, los pacientes con EAprX con lesiones inflamatorias, tenían menor DMO tanto en columna como en cadera¹⁵¹.

En cuanto a la artritis psoriásica, no se han observado diferencias significativas en la DMO entre pacientes y población general^{76, 152-154}, si bien la presencia de OP fue mayor en pacientes postmenopáusicas que en varones y mujeres premenopáusicas. La frecuencia de fracturas clínicas fue del 13%, fundamentalmente en pacientes postmenopáusicas. La afectación articular de los pacientes estudios era periférica (oligo o poliarticular) ^{152, 155}. No obstante, sí se ha objetivado sobreexpresión de TNF α y RANKL en pacientes con APs^{156, 157}, y una disminución de la osteoclastogénesis y de los marcadores de resorción ósea, así como un aumento de DMO después del tratamiento con inhibidores de TNF α ¹⁵⁷.

En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, la DMO no está disminuida al inicio del diagnóstico si la comparamos con población general. El desarrollo de OP en estos pacientes parece estar en relación con la actividad y la evolución de la enfermedad, además de con los tratamientos prescritos¹⁵⁸⁻¹⁶⁰. El riesgo de fractura (vertebral y no vertebral) está incrementado en pacientes con EAEl, asociado al uso de corticoides, malabsorción subclínica e inflamación sistémica⁷².

Hipótesis y Objetivos

Hipótesis

Los pacientes con espondiloartritis presentan una disminución de la densidad mineral ósea y más riesgo de fracturas, en relación con la actividad inflamatoria de la enfermedad. Esta relación puede modificarse si se reduce la inflamación mediante el uso de tratamientos biológicos bloqueantes del TNF α .

Objetivos

- **Primarios:**
 - Comparar la densidad mineral ósea (DMO) de un grupo de pacientes con espondiloartritis con un grupo control.
 - Medir la incidencia de fractura en pacientes con espondiloartritis.
- **Secundarios:**
 - Relacionar la presencia de fractura y la osteoporosis densitométrica con factores de riesgo de osteoporosis, niveles de vitamina D, actividad, movilidad raquídea, daño estructural y funcionalidad de la enfermedad.
 - Medir la influencia del tratamiento con inhibidores del TNF α en la densidad mineral ósea.
 - Relacionar los marcadores de formación, resorción y niveles de vitamina D con la actividad de la enfermedad.
 - Comparar la DMO y la presencia de fractura en pacientes con EA con la obtenida en pacientes con EA pre-radiológica.
 - Comparar la DMO y la presencia de fractura en pacientes con EA con la obtenida en pacientes con APsA.

Pacientes y Métodos

Pacientes y Métodos

La selección de los pacientes se llevó a cabo en las consultas externas del Servicio de Reumatología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA).

Los controles fueron reclutados tanto en las consultas externas de Reumatología, como en el Servicio de Medicina Nuclear del CAUSA.

Pacientes:

- Grupo de Espondiloartritis
- Grupo de Controles (de edad y sexo similares a los pacientes con EspA)

Para valorar la influencia del tratamiento anti - TNF α se seleccionaron aquellos pacientes que habían recibido terapia biológica y se habían realizado dos densitometrías con al menos dos años de separación.

Criterios de inclusión:

- pacientes diagnosticados de EA y EAEl según los criterios de Nueva York modificados
- pacientes diagnosticados de EA pre-radiológica según los criterios ASAS
- pacientes diagnosticados de Aps por los criterios CASPAR, con afectación axial (GRAPPA)
- Controles: pacientes en los que se confirmó que no presentaban lumbalgia inflamatoria crónica ni diagnóstico de enfermedad o tratamientos que influyeran en el metabolismo fosfocálcico o la densidad mineral ósea de columna lumbar o de cadera
- tener al menos una densitometría ósea
- tener al menos una radiografía lateral de la columna dorso-lumbar

Criterios de exclusión:

- pacientes con enfermedades o tratamientos que influyan en el metabolismo fosfocálcico
- mujeres postmenopáusicas

Variables:

Se recogieron los siguientes datos:

- **epidemiológicos:** nombre del paciente, número de historia clínica, teléfono, fecha de nacimiento (a partir de la cual se calculó la edad), sexo
- **clínicos:** tipo de espondiloartritis (EA, APsA, EAEII o EApRx) o paciente control, FUR (clasificando a las pacientes en pre o postmenopáusicas), antecedentes familiares de fractura, afectación de la espondiloartritis (axial, periférica o mixta), inicio de la sintomatología y duración de la enfermedad, fecha de la última revisión y duración del seguimiento en nuestras consultas
- **hábitos tóxicos:**
 - tabaco: fumador de >10 cigarrillos diarios, ex - fumador, no fumador
 - alcohol: bebedor (considerado si ingería ≥ 2 unidades de alcohol al día en mujeres y ≥ 3 unidades de alcohol al día en hombres, siendo cada unidad de alcohol equivalente a una media de 8 g) , ex - bebedor, no bebedor
- **dietéticos:** consumo de lácteos en unidades, siendo una unidad 200 -250 ml de leche o equivalente (2 yogures, 2-3 lonchas de queso o una porción individual de queso fresco de 125 mg)
- **actividad física:** horas de actividad física basal (dormido o acostado – se multiplicaban x 1), sedentaria (sentado o de pie – x 1,1), ligera (paseo – x

1,5), moderada (natación, huerto, hogar -x 2,4), fuerte (levantar peso, construcción - x5) y total (suma de toda la actividad física diaria).

- **tratamientos:** AINE (continuo o a demanda), corticoides, antirresortivos, FAME (MTX, LFN, SSZ, HCLQ, AZA), tratamiento con anti - TNF α y fecha de inicio del mismo. El tratamiento con corticoides o antirresortivos excluía al paciente del estudio. Se recogieron los tratamientos en el momento de la realización de las DXA (1 y 2).
- **exploración física:** NAD, NAT, Schöber y Schöber modificado, distancia dedo - suelo, expansión torácica, distancia occipucio - pared, distancia trago - pared, flexión lateral, rotación cervical, distancia intermaleolar, peso y altura. Cálculo de BASMI de 3 y 11 puntos, de ASDAS (VSG y PCR) y de IMC como variables compuestas. Respecto al IMC se clasificó a los individuos como de bajo peso (IMC < 18,5; delgadez severa si IMC < 16, delgadez moderada si IMC 16 - 19,99, delgadez leve si IMC 17- 18,49), peso normal (IMC 18,5 - 24,99), con sobrepeso (IMC 25 - 29,99; preobeso si IMC 25 - 29,99) y con obesidad (IMC > 30; obesidad leve si IMC 30 - 34,99, obesidad media si IMC 35 - 39,99, obesidad mórbida si IMC >40) ¹⁶¹.
- **pruebas complementarias:**
 - **analíticas:** VSG y PCR -en el momento más cercano a la DXA 1 y a la DXA 2-, CTX, PTH, P1NP, vitamina D
 - **genéticas:** HLA B27
 - **Rx de columna cervical, dorsal, lumbar, sacroiliacas y caderas:** fecha de primera y de última Rx, número de Rx, tiempo entre Rx, afectación Rx de columna cervical - lumbar - caderas y cálculo de BASRI. Presencia o ausencia de fracturas en la Rx basal (fracturas prevalentes) y a lo largo del tiempo (fracturas incidentes) de T4 a L4, número y clasificación del tipo de fractura vertebral según el

método semicuantitativo de Genant^{91, 92} (fractura vertebral leve o grado 1 si hay una pérdida de altura vertebral del 20-25%, moderada o grado 2 si la disminución en la altura vertebral está entre el 26-40% y grave o grado 3 cuando la vértebra ha perdido >40% de su altura), valoradas por dos observadores independientes. También se recogieron las fracturas extravertebrales.

- **DXA:** se realizaron DXA (Hologic QDR 4500A, Waltham, Massachusetts, EEUU) donde se recogieron T-score de columna y cadera, Z- score de columna y cadera, DMO de columna y cadera (en g/cm²). Se analizó en función de estos datos si los pacientes tenían osteopenia, osteoporosis o si la DXA era normal, según la clasificación de la OMS¹⁶². En un gran número de pacientes se realizaron dos DXA, separadas al menos 2 años (DXA 1 y DXA 2) para ver evolución. En el caso de que el paciente se hubiese realizado más de 2 DXA, se tomaban los valores de la inicial y de la final.

- **cuestionarios:** BASDAI y BASFI en el momento más cercano a DXA 1 y DXA 2

En los pacientes control, se recogieron los datos procedentes de las densitometrías y el resto de variables se extrajeron tras la revisión de las historias clínicas.

Todos los pacientes fueron debidamente informados de la naturaleza y objetivos del estudio, y dieron su consentimiento.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio analítico, longitudinal ambispectivo, dentro de la práctica clínica habitual. Para el análisis estadístico de los datos se empleó el programa informático IBM SPSS STATISTICS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Para el análisis descriptivo de los datos, se calcula la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría para cada variable cualitativa y las variables continuas se describen en términos de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar). Las variables categóricas fueron sometidas a pruebas de Chi-cuadrado, y las variables cuantitativas mediante pruebas de T-Student/ANOVA (paramétricas) o U-Mann-Whitney/Kruskal-Wallis (no paramétricas). Las influencias de cada variable se midieron mediante pruebas de Regresión Lineal Simple. Finalmente se ponderaron los pesos de las mismas mediante la Regresión Lineal y Logística Binaria, método hacia adelante o pasos sucesivos condicional (forward step).

Se considera la existencia de significación estadística cuando hallamos un p-valor menor a 0,05. Cuando utilizamos la correlación de Pearson de dos colas se alcanza la significación si el p-valor es menor de 0,01.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 394 pacientes (232 con EA, 94 con APsA, 23 con EAEII y 45 con EApRx) y 126 controles (Tabla 6).

PACIENTES	n	%
Espondilitis anquilosante (EA)	232	58,9%
Artritis psoriásica con afectación axial (APsA)	94	23,9 %
Espondiloartropatía asociada a EII (EAEII)	23	5,8 %
Espondiloartitis pre-radiológica (EApRx)	45	11,4%
Controles	126	24,2%

Tabla 6: Distribución de los pacientes en función del tipo de EspA.

De los 232 pacientes con EA, el 65,1% eran varones frente a un 34,9% de mujeres, con una edad media de 49,5 años. El tiempo medio de duración de la enfermedad fue de 15 años. En cuanto a los pacientes con APsA, había un 67% de varones frente a un 33% de mujeres, con una duración media de la enfermedad de 12,9 años. Los pacientes con EAEII eran predominantemente mujeres (52,2% frente a 47,8%), con una duración media de la enfermedad de 9,7 años. En los pacientes con EApRx también predominaba el sexo femenino (64,4% vs 35,6%), con una duración media de la enfermedad de 10,5 años. Los controles eran de predominio masculino (69,8% frente a 30,2%) al igual que en el grupo de pacientes con EA (Fig. 30, Fig. 31 y Tabla 7).

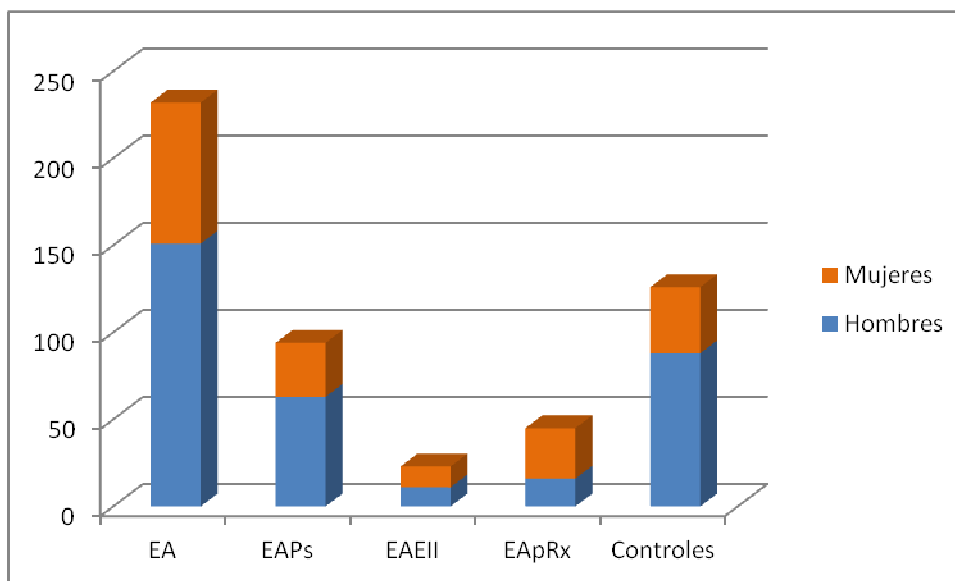


Fig. 30: Distribución de los pacientes según la variable sexo, segmentada por clasificación en relación a la enfermedad.

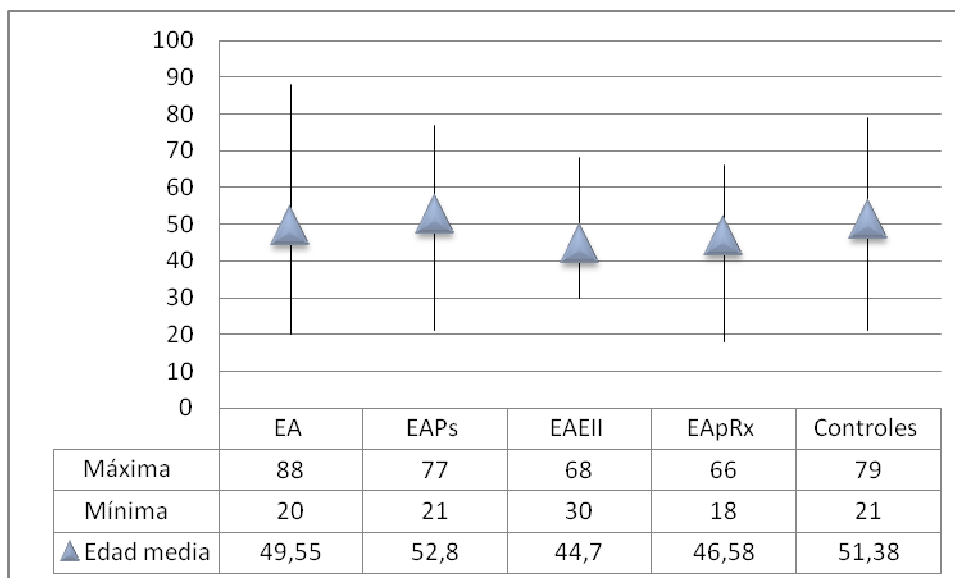


Fig. 31: Representación gráfica de la edad media de duración de la enfermedad, segmentada por clasificación en relación a la enfermedad.

		Sexo		Edad	Tiempo de evolución de la enfermedad
		hombre	mujer		
EA	n	151	81	49,55 (20-88)	15,1 (1,3 – 53,2)
	%	65,1%	34,9%		
APsA	n	63	31	52,8 (21-77)	12,9 (0,4 – 50,5)
	%	67%	33%		
EAEII	n	11	12	44,7 (30-68)	9,7 (1,1-34,2)
	%	47,8%	52,2%		
EApRx	n	16	29	46,58 (18-66)	10,5 (1-40)
	%	35,6%	64,4%		
Controles	n	88	38	51,38 (21-79)	
	%	69,8%	30,2%		

Tabla 7: Distribución de las variables sexo y tiempo de evolución de la enfermedad.

En cuanto a la presencia de fracturas (Tabla 8), en los pacientes con EA vemos que están presentes en el 18,4% de casos (42 pacientes). Este porcentaje es superior en los pacientes con APsA (25,5% de casos) y en los pacientes con EAEII (30,4%). En cambio, los pacientes con EApRx solo presentan fractura en el 11,6% de casos.

En los individuos control, aparecen fracturas solamente en el 1,6%. Este cálculo se hizo observando las radiografías de columna del último año (86,9%) o en su defecto por el informe sobre la radiografía que constaba en la historia clínica (13%).

Más adelante analizaremos en detalle los pacientes con EA, APSA y EApRx.

Los pacientes con EAEII tienen mayor riesgo de fractura (tanto vertebral como no vertebral) asociado a varios factores, como el uso de corticoides, la malabsorción subclínica y la inflamación sistémica⁷².

		Fracturas	
		sí	no
EA	n	42	186
	%	18,4	81,6
APsA	n	24	70
	%	25,5	74,5
EAEII	n	7	16
	%	30,4	69,6
EApRx	n	5	38
	%	11,6	88,4
Controles	n	2	121
	%	1,6	98,4

Tabla 8: Presencia o ausencia de fracturas.

De los 78 pacientes que presentan fracturas, en 32 casos esta fractura es incidente (es decir, aparece a lo largo del seguimiento). Hay un total de 111 fracturas, 38 de ellas incidentes.

En la estimación de las fracturas según el método semicuantitativo de Genant^{91, 92}, se evaluaron las vértebras dorsales y lumbares (desde T4 a L4). Además se objetivaron fracturas vertebrales incidentes a otros niveles en tres pacientes con EA: uno presentó fractura de C5 -C6 -C7, otro tuvo fractura de C6, el tercero presentó fracturas en T1 y T2. Así mismo, dos pacientes sufrieron fracturas no vertebrales: un paciente con EAII se fracturó la cadera izquierda y una paciente con EApRx sufrió fractura de Colles y pie (en este caso asociada a un traumatismo de baja intensidad).

En la Fig. 32 se muestra la distribución del número de fracturas según la vértebra afectada, teniendo en cuenta el grado de la clasificación de Genant: leve o grado 1 (20-25%), moderada o grado 2 (26-40%) y grave o grado 3 (>40%).

Podemos ver que la vértebra más frecuentemente afectada es T7, seguida de T8 y T9. La mayor parte de las fracturas son de grado 1.

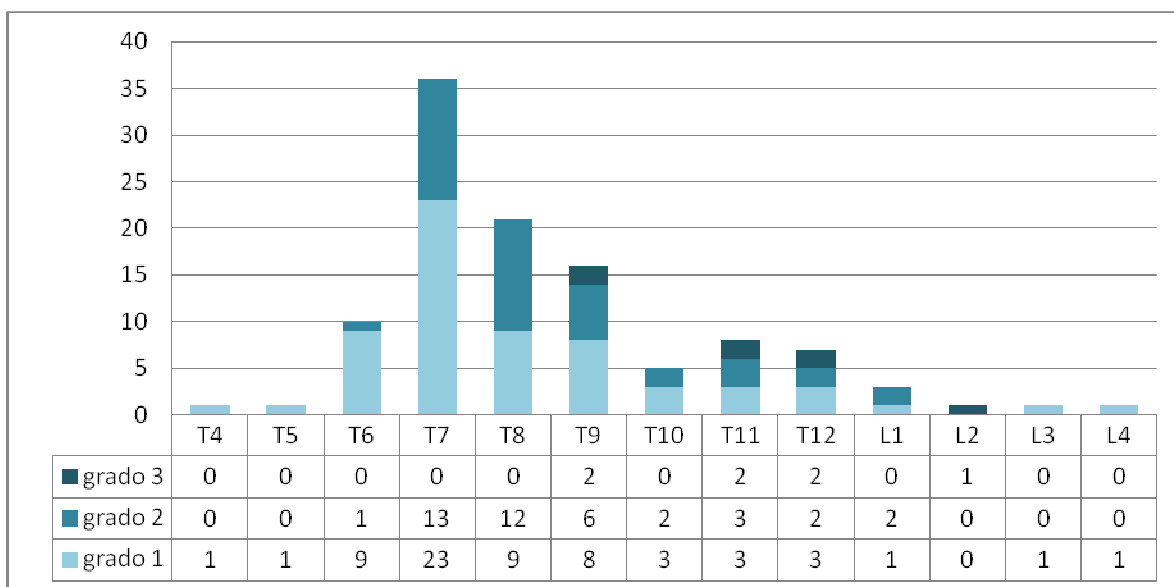


Fig. 32: Distribución del número total de fracturas según la vértebra afectada.

Si nos centramos en las fracturas incidentes (Fig. 33), T7 continúa siendo la vértebra más frecuentemente afectada, seguida de T9 y T12. La mayor parte de las fracturas siguen siendo de grado 1.

Resultados

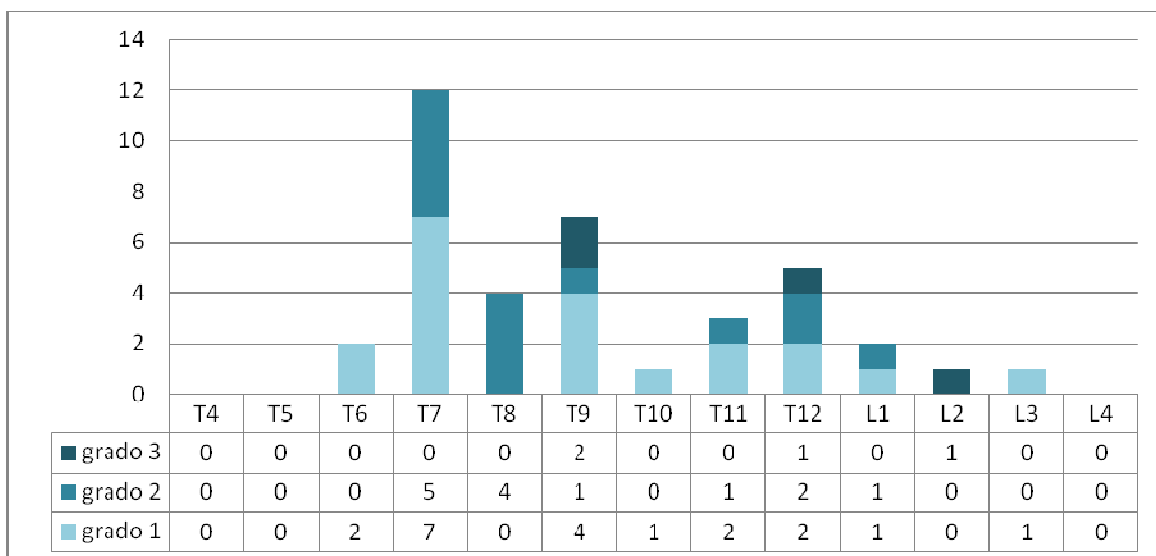


Fig. 33: Fracturas vertebrales incidentes.

En la figura 34, representamos la prevalencia de fracturas vertebrales en los pacientes con espondiloartritis al final del estudio: el número total de pacientes con fractura (total VFX), según la localización de las mismas (torácica o lumbar); en color más claro se representan los pacientes con una fractura vertebral (1 VFX), en azul más oscuro los pacientes con más de una vértebra fracturada (>1 VFX).

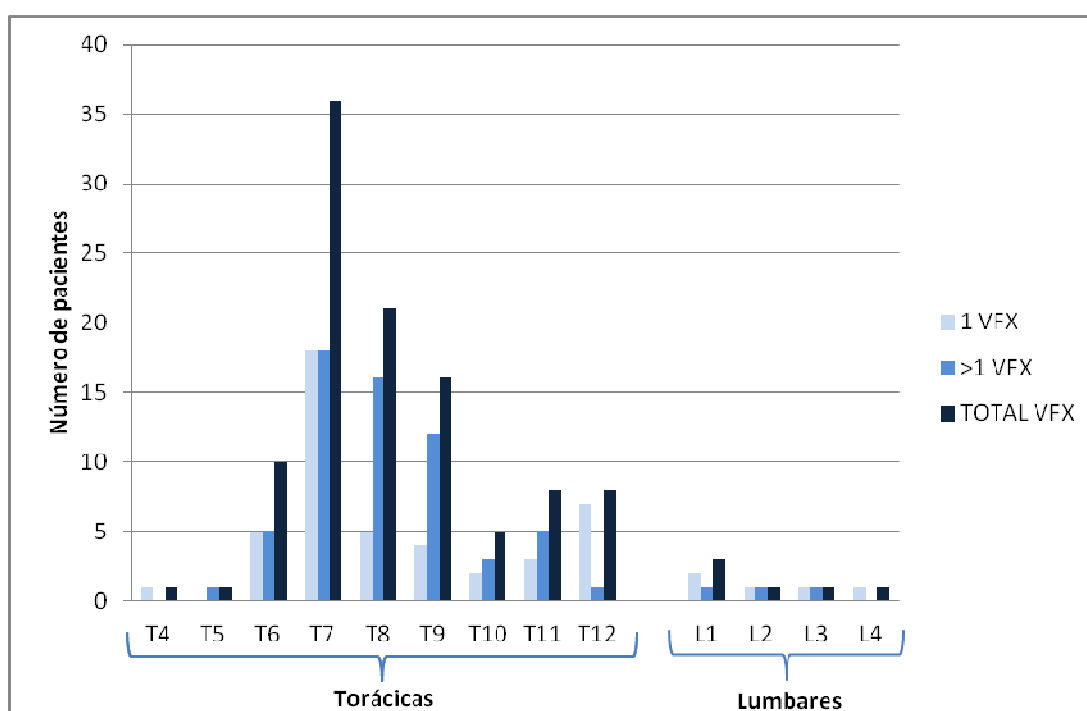


Fig. 34: Prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con EspA.

EA vs controles

En la siguiente tabla (Tabla 9) se presentan los resultados encontrados para las distintas dimensiones, tanto para el grupo de pacientes con EA, como para el grupo control.

		n	media	DS	p - valor
consumo de lácteos (nº raciones)	EA	212	2,495	1,1900	0,97
	Control	63	2,500	1,2378	
edad	EA	232	49,55	12,682	0,07
	Control	126	51,38	6,763	
IMC	EA	227	26,0940	3,98141	0,06
	Control	125	26,8873	3,34454	
DMO col DXA 1	EA	227	0,99779	0,155505	0,0001
	Control	123	1,06733	,127012	
DMO cad DXA 1	EA	226	0,90311	0,137199	0,0001
	Control	123	0,97002	0,140687	

Tabla 9: Media, desviación estándar y significación del contraste t de Student para las distintas variables en pacientes con EA y controles.

Para la variable **consumo de lácteos**, vemos que los valores medios son similares en EA y controles, con un número de raciones en ambos grupos de 2,5 diarias; las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas. Lo mismo sucede para la variable **edad**, que se sitúa en ambos grupos en torno a los 50 años, sin que haya diferencias estadísticamente significativas.

El **IMC** también es equiparable en ambos grupos, correspondiendo a un sobrepeso (preobeso), sin que existan diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la variable **DMO de columna en la primera DXA**, debe mencionarse que los valores medios son más bajos para los pacientes con EA que para el grupo control y las diferencias encontradas son **estadísticamente significativas** (p – valor $< 0,0001$) (Fig. 34).

Lo mismo sucede para la **DMO de cadera en la primera DXA**; hay **diferencias altamente significativas** (p – valor $< 0,0001$), con DMO más altos en el grupo control respecto al de los pacientes con EA (Fig. 35).

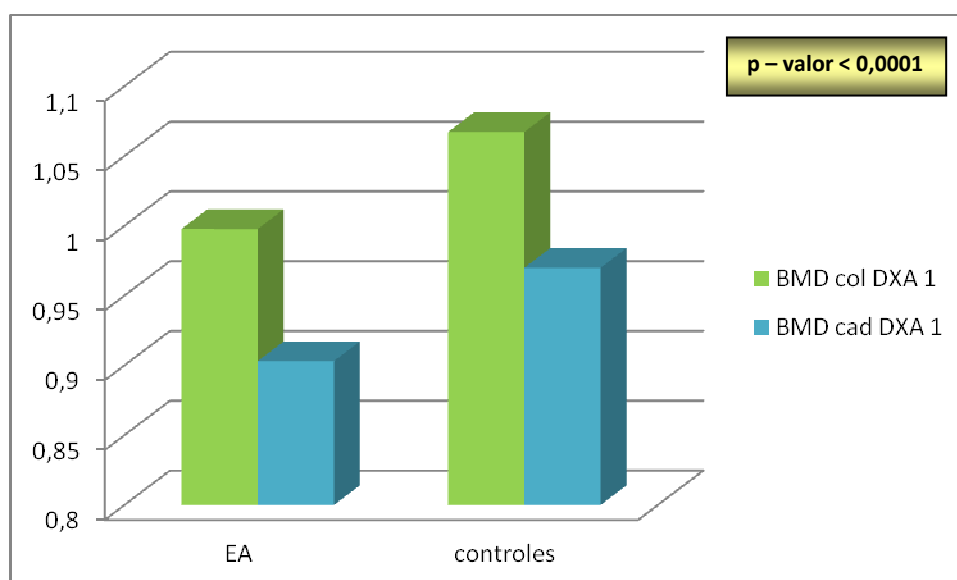


Fig. 35: Valores medios de DMO de columna y cadera en la primera DXA para EA y controles.

En la siguiente tabla (Tabla 10) se presentan los resultados encontrados en cuanto a hábitos tóxicos y distribución por sexo para los grupos de pacientes con EA y control.

Como puede verse, en cuanto al **hábito tabáquico** la mayoría de individuos son no fumadores: 111 individuos en el grupo de EA y 43 en el grupo control. Hay 55 fumadores de más de 10 cigarrillos al día en el grupo EA frente a 26 en el grupo control. Los resultados son, por tanto, similares en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas.

		EA	Control	total	p - valor
exposición al tabaco	fumador <10	26	10	36	0,18
	fumador >10	55	26	81	
	ex - fumador	28	22	50	
	no fumador	111	43	154	
	total	220	101	321	
sexo	hombre	151	88	239	0,36
	mujer	81	38	119	
	total	232	126	358	
exposición al alcohol	bebedor	52	23	75	0,13
	no bebedor	160	65	225	
	ex - bebedor	1	3	4	
	total	213	91	304	

Tabla 10: Hábitos tóxicos y distribución por sexo en EA y controles.

La distribución por **sexo** también es semejante en ambos grupos, con predominio de los varones sobre las mujeres 151 frente a 81 y 88 frente a 38 en los grupos EA y control respectivamente, sin que haya diferencias estadísticamente significativas. Esto refleja la homogeneidad entre ambos grupos en cuanto a la distribución por sexo.

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al **consumo de alcohol**: en ambos grupos predominan los individuos no bebedores (160 pacientes con EA no bebedores del total de 213 pacientes en los que se recoge esta dimensión y 65 controles no bebedores del total de 91 en los que consta este dato).

Fracturas en EA

A continuación presentamos los resultados encontrados al analizar la presencia de fracturas en pacientes con EA y su posible relación con las distintas variables (Tabla 11 y Tabla 12).

En cuanto a la variable **edad**, podemos observar una mayor presencia de fracturas en los pacientes de más edad (55,73 frente a 48,44), de forma **estadísticamente significativa** (p - valor $< 0,001$).

No encontramos resultados estadísticamente significativos respecto al **tiempo de duración de la enfermedad**; los pacientes con EA con fracturas tienen 16 años de duración media de la enfermedad, mientras que en los pacientes EA sin fracturas la duración media de la enfermedad es de 15 años.

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en el **consumo de lácteos**: con presencia o ausencia de fracturas, los pacientes con EA consumen de media 2,4 y 2,5 raciones diarias respectivamente.

Respecto a la **actividad física total**, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes EA con y sin fractura. La actividad física total que reflejan los datos obtenidos nos pone de manifiesto el predominio de actividad física ligera y actividades sedentarias en los pacientes con EA.

El **BASDAI más cercano a la primera DXA** como indicativo de la actividad de la EA en ese momento, nos habla de una mayor actividad de la enfermedad en los pacientes en los que hay fracturas (4,41 vs 3,46) sin que las diferencias encontradas sean estadísticamente significativas.

Lo mismo sucede en cuanto al **BASFI más cercano a la primera DXA** como indicador de la funcionalidad: tiene un valor más elevado – con la consiguiente menor funcionalidad- en los pacientes que presentan fracturas (4,06 vs 3,46) sin que haya diferencias estadísticamente significativas.

	fracturas	n	media	DS	p - valor
edad	sí	41	55,73	11,526	0,001
	no	187	48,44	12,545	
tiempo de duración de la enfermedad	sí	41	16,0000	11,19116	0,57
	no	186	15,0059	10,15946	
consumo de lácteos (nº de raciones)	sí	39	2,449	1,1050	0,74
	no	170	2,518	1,2157	
actividad física total	sí	37	28,8473	4,99085	0,93
	no	163	28,9291	5,46581	
BASDAI más próximo a DXA 1	sí	38	4,4179	2,26218	0,19
	no	181	3,4676	2,52099	
BASFI más próximo a DXA 1	sí	38	4,0611	2,63583	0,192
	no	181	3,4676	2,52099	
BASMI 11 puntos	sí	36	4,306	1,5722	0,006
	no	174	3,430	1,7336	

Tabla 11: Presencia o ausencia de fracturas en pacientes con EA y su relación con las variables edad, tiempo de duración de la enfermedad, consumo de lácteos, actividad física total, BASDAI y BASFI más cercanos a DXA1 y BASMI de 11 puntos.

Aparecen diferencias **estadísticamente significativas** en el **BASMI de 11 puntos más cercano a la primera DXA**. La movilidad de la columna en los pacientes con EA y fracturas es menor si la comparamos con la de los pacientes en los que no aparecen fracturas (BASMI 4,3 vs 3,4), con un p – valor 0,006.

Podemos observar que el **IMC** es mayor (27,5 vs 25,7) en los pacientes con EA en los que aparecen fracturas. Todos los pacientes estarían dentro de la clasificación de la OMS¹⁶¹ en el grupo de sobrepeso (preobeso), sin embargo el peso de los pacientes con ausencia de fractura está más cercano al peso normal. Las diferencias en cuanto al IMC son **estadísticamente significativas** (p – valor 0,01).

La **DMO de columna en la primera DXA** es mayor en los pacientes con EA que no presentan fracturas frente a aquellos que sí las tienen (Fig. 36); esta diferencia casi alcanza la significación estadística (p – valor 0,06).

En la **DMO de cadera en la primera DXA** (Fig. 35), las cifras también son más altas en los pacientes con EA que no presentan fracturas (0,912 g/cm² vs 0,854 g/cm²), y en este caso las diferencias sí son **estadísticamente significativas** (p – valor 0,01).

Tanto la **VSG** como la **PCR** en las determinaciones **más cercanas a la primera DXA** tienen cifras más altas en los pacientes con EA que presentan fracturas (20 vs 16,6 mm y 0,78 vs 0,65 mg/dl respectivamente), pero estas diferencias no alcanzan la significación estadística.

Lo mismo sucede con el **ASDAS VSG** y el **ASDAS PCR más cercanos a la primera DXA**: en ambos casos son más elevados en los pacientes con EA y fracturas (1,98 vs 1,94 en el caso del ASDAS VSG y 1,90 vs 1,78 en el ASDAS PCR) pero sin que estas diferencias alcancen la significación estadística. En ambos grupos de pacientes, los ASDAS indicarían una actividad moderada.

	fracturas	n	media	DS	p - valor
IMC	sí	40	27,5499	4,56328	0,01
	no	184	25,7575	3,80520	
DMO columna DXA 1	sí	40	0,95548	0,172936	0,06
	no	184	1,00602	0,15162	
DMO cadera DXA 1	sí	39	0,85456	0,172343	0,01
	no	184	0,91220	0,127305	
VSG más cercana a DXA 1	sí	41	20	15,754	0,18
	no	185	16,67	14,362	
PCR más cercana a DXA 1	sí	41	0,7861	0,99113	0,45
	no	185	0,6578	0,99257	
ASDAS VSG más cercano a DXA 1	sí	38	1,987	0,6072	0,89
	no	179	1,944	1,9980	
ASDAS PCR más cercano a DXA 1	sí	38	1,905	0,8279	0,67
	no	178	1,784	1,7384	

Tabla 12: Presencia o ausencia de fracturas en pacientes con EA y su relación con IMC, DMO de columna y cadera en DXA1, VSG y PCR más cercanas a DXA1, ASDASVSG y ASDAS PCR más cercanas a DXA 1.

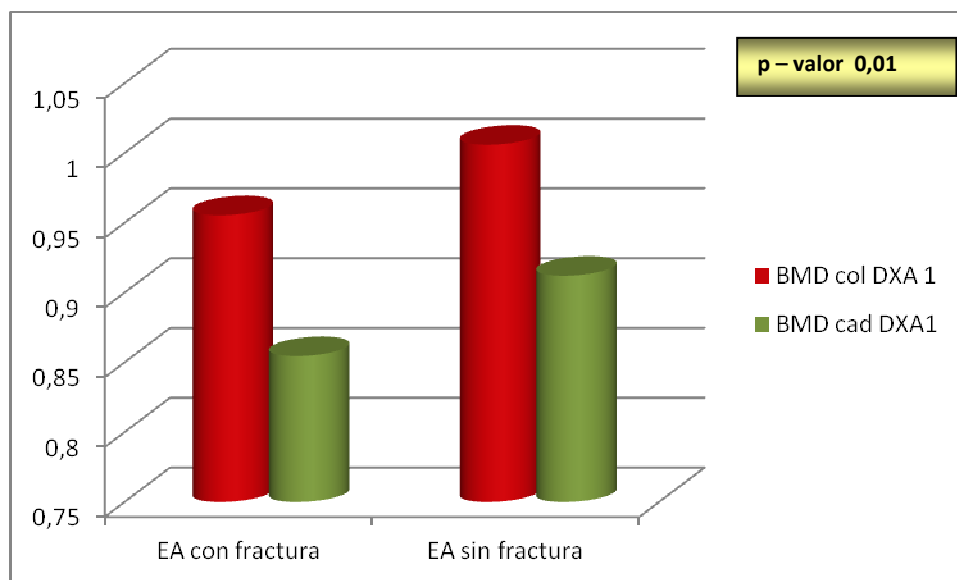


Fig. 36: Valores medios de DMO de columna y cadera en la primera DXA para EA con y sin presencia de fractura.

En cuanto a los niveles de **vitamina D**, son semejantes en los pacientes con EA con y sin fractura, en ambos casos por debajo de 30 ng/ml, que serían los niveles más recomendables¹⁶³. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

El **BASRI espinal** (Tabla 13 y Fig. 37) refleja un daño moderado en las radiografías de columna cervical, lumbar y sacroiliacas (oscila entre 2 y 12) en ambos grupos, pero en los pacientes con EA en los que objetivamos fracturas vertebrales hay mayor afectación (8,12 vs 7,21), con diferencias **estadísticamente significativas**.

El **BASRI de caderas** se correspondería con una afectación sin cambios definidos o con estrechamiento focal del espacio articular en ambos grupos, sin que encontremos diferencias estadísticamente significativas.

	fracturas	n	media	DS	p - valor
vitamina D	sí	38	23,8289	8,69352	0,91
	no	162	24,0444	11,27709	
BASRI espinal	sí	41	8,12	1,926	0,007
	no	174	7,21	1,919	
BASRI caderas	sí	41	1,37	1,067	0,05
	no	184	1,05	0,931	
BASRI total	sí	41	9,4878	2,57023	0,007
	no	174	8,2759	2,56787	

Tabla 13: Presencia o ausencia de fracturas en pacientes con EA y su relación con niveles de vitamina D, BASRI espinal, de caderas y total.

El **BASRI total**, es un reflejo de las dos variables anteriores, ya que corresponde a la suma de BASRI espinal y BASRI de caderas. Su puntuación máxima sería 16, por lo que en ambos grupos de pacientes observamos una afectación radiológica moderada, sobre todo a expensas del daño radiológico espinal; esta afectación es mayor en el grupo de pacientes con EA y fracturas vertebrales, de forma **estadísticamente significativa** (p – valor 0,007).

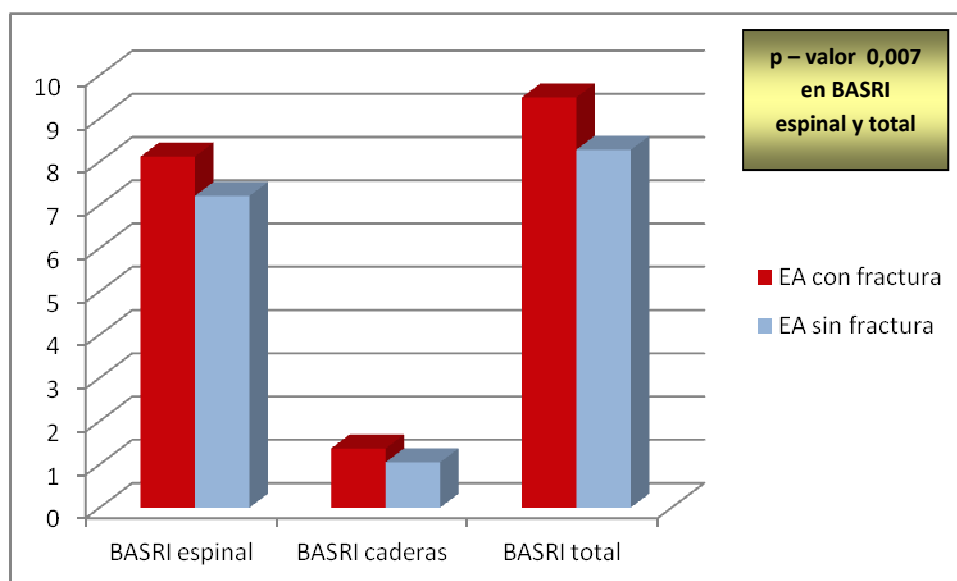


Fig. 37: Valores medios de BASRI espinal, de caderas y total para EA con y sin presencia de fractura.

Respecto al **hábito tabáquico** (Tabla 14), no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos; vemos que en el grupo de pacientes sin fracturas el 50% de los pacientes son no fumadores, así como el 41% de los que sí presentan fracturas. Dentro de los pacientes que no presentan fracturas, el 25% de pacientes son fumadores de >10 cigarrillos diarios.

El 77% de los pacientes con EA que no presentan fracturas en su evolución no consumen alcohol, al igual que el 66% de los pacientes con EA que presentan fracturas. No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la **exposición al alcohol** entre ambos grupos.

La mayoría de pacientes EA son HLA 27 positivo, sin que haya diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con y sin fracturas.

		fracturas			
		sí	no	total	p - valor
exposición al tabaco	fumador <10	6	20	26	0,14
	fumador >10	8	46	54	
	exfumador	9	19	28	
	no fumador	16	93	109	
	total	39	178	217	
exposición al alcohol	bebedor	13	38	51	0,31
	no bebedor	26	132	158	
	exbebedor	0	1	1	
	total	39	171	210	
HLA B27	positivo	25	109	134	0,63
	negativo	16	74	90	
	no determinado	0	4	4	
	total	41	187	228	

Tabla 14: Presencia o ausencia de fracturas en pacientes con EA y su relación con la exposición al tabaco, al alcohol y HLA B27.

		p - valor	OR	95% C. I. para EXP (B)	
				Inferior	Superior
	edad	0,306	1,020	0,982	1,060
	BASMI 11	0,658	1,072	0,788	1,457
	IMC	0,016	1,136	1,024	1,260
	DMO cad	0,016	0,023	0,001	0,499
	BASRI esp	0,935	0,974	0,518	1,832
	BASRI tot	0,901	1,030	0,644	1,649
	Constante	0,103	0,053		

Tabla 15: Análisis de regresión logística binaria.

Al realizar un análisis de regresión logística binaria salieron significativas las variables IMC y DMO de cadera. Los OR superiores a 1 indican riesgo de fractura; las inferiores son factores de protección. Se puede observar que un aumento del DMO cadera en un punto indica una probabilidad 0,023 veces mayor a que se pueda producir una fractura, es decir, sería un factor de protección. Sin embargo, un aumento en un punto del IMC indica una probabilidad de 1,136 veces mayor de fractura, es decir, es más probable que se produzca este evento.

De todas formas, el IMC y la DMO de cadera solo explican el 12% de fracturas. Es necesario investigar otros factores influyentes o causales.

EA con tratamiento anti - TNF α

Dentro de los pacientes con EA que estaban con tratamiento anti – TNF α , en 50 pacientes realizamos al menos dos densitometrías óseas con un mínimo de dos años de separación (Tabla 16).

		media	n	DS	p - valor
Par 1	DMO columna DXA 1	0,97750	50	0.140294	0.005
	DMO columna DXA 2	1,01180	50	0.155873	
Par 2	DMO cadera DXA 1	0,87396	49	0,130184	0,07
	DMO cadera DXA 2	0,88829	49	0,129705	
Par 3	ASDAS VSG más cercano a DXA 1	2,432	50	3,5937	0,25
	ASDAS VSG más cercano a DXA 2	1,858	50	0,7826	
Par 4	ASDAS PCR más cercano a DXA 1	2,204	50	2,9575	0,07
	ASDAS PCR más cercano a DXA 2	1,460	50	0,8023	
Par 5	BASDAI más próximo a DXA 1	4,5072	50	2,24823	0,001
	BASDAI más próximo a DXA 2	3,5340	50	2,23941	

Tabla 16: Evolución de pacientes con EA tras tratamiento con anti – TNF α .

Encontramos diferencias **estadísticamente significativas** en la **DMO de columna** (p – valor 0,005) de los pacientes tratados con anti- TNF α , siendo mayor la DMO en la segunda densitometría (1,01 vs 0,97).

La **DMO de cadera** casi alcanza la significación estadística (p – valor 0,07); también es ligeramente superior el valor de la DMO en la segunda densitometría (0,89 vs 0,87).

En cuanto al **ASDAS VSG**, es menor en los pacientes tratados con anti- TNF α tras dos años de tratamiento. Pasamos de una actividad alta (considerada como un ASDAS entre 2,1 y 3,5) a una actividad moderada (ASDAS entre 1,3 y 2,1), pero estas diferencias no son estadísticamente significativas.

El **ASDAS PCR** también es menor tras dos años de tratamiento biológico: 1,46 vs 2,20 (se reduce la actividad de la enfermedad, pasando de alta a moderada, como en el ASDAS VSG). Estas diferencias están cerca de alcanzar la significación estadística (p – valor 0,07).

El **BASDAI** más próximo a la segunda densitometría es menor que el más cercano a la primera densitometría (3,53 vs 4,51 respectivamente), y en este caso sí encontramos diferencias **estadísticamente significativas**.

Relación de marcadores de formación/resorción y vitamina D con actividad de la enfermedad

		Crosslaps fecha cercana a DXA1	PINP	vitamina D	VSG cercana a DXA 1	PCR cercana a DXA 1	ASDAS VSG cercano a DXA 1	ASDAS PCR cercano a DXA 1	BASDAI más próximo a DXA 1
Crosslaps fecha cercana a DXA1	Correlación de Pearson	1	,599**	-,035	-,016	,005	-,063	-,077	-,024
	Sig. (bilateral)		,000	,630	,815	,938	,369	,276	,731
	N	210	193	192	209	209	203	203	204
PINP	Correlación de Pearson	,599**	1	-,111	,026	-,030	-,054	-,095	,012
	Sig. (bilateral)	,000		,129	,714	,677	,458	,190	,867
	N	193	196	187	195	195	192	192	194
vitamina D	Correlación de Pearson	-,035	-,111	1	,030	,062	,133	,125	,020
	Sig. (bilateral)	,630	,129		,669	,385	,063	,081	,781
	N	192	187	201	200	200	196	196	197
VSG cercana a DXA 1	Correlación de Pearson	-,016	,026	,030	1	,590**	,259**	,212**	,000
	Sig. (bilateral)	,815	,714	,669		,000	,000	,002	,997
	N	209	195	200	230	229	221	220	222
PCR cercana a DXA 1	Correlación de Pearson	,005	-,030	,062	,590**	1	,112	,308**	,008
	Sig. (bilateral)	,938	,677	,385	,000		,098	,000	,906
	N	209	195	200	229	230	220	220	222
ASDAS VSG cercano a DXA 1	Correlación de Pearson	-,063	-,054	,133	,259**	,112	1	,937**	,324**
	Sig. (bilateral)	,369	,458	,063	,000	,098		,000	,000
	N	203	192	196	221	220	221	220	221
ASDAS PCR cercano a DXA 1	Correlación de Pearson	-,077	-,095	,125	,212**	,308**	,937**	1	,412**
	Sig. (bilateral)	,276	,190	,081	,002	,000	,000		,000
	N	203	192	196	220	220	220	220	220
BASDAI más próximo a DXA 1	Correlación de Pearson	-,024	,012	,020	,000	,008	,324**	,412**	1
	Sig. (bilateral)	,731	,867	,781	,997	,906	,000	,000	
	N	204	194	197	222	222	221	220	223

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Tabla 17: Correlación de marcadores de formación, resorción y vitamina D con actividad de la enfermedad.

No encontramos correlación entre propéptido aminoterminal del procolágeno de tipo **(PINP)** como marcador de formación, **B-Crosslaps** como marcador de resorción ni la **vitamina D** con las variables que hemos utilizado para evaluar la actividad de la enfermedad (ASDAS VSG, ASDAS PCR y BASDAI), ni con los reactantes de fase aguda PCR y VSG (Tabla 17).

Aunque no era el objetivo del estudio, sí hallamos correlación entre VSG y PCR (ambos como reactantes de fase aguda), ASDAS VSG y ASDAS PCR (como medida de actividad), y entre PCR y VSG con ASDAS PCR.

También se correlaciona ASDAS VSG y ASDAS PCR con BASDAI, todas ellas medidas de actividad, lo que nos confirma la consistencia de los datos recogidos en nuestro estudio.

EA vs EApRx

En las Tablas 18 y 19 podemos ver el esquema del análisis de las distintas variables en los pacientes con EA y EApRx.

Al comparar los pacientes con EA y los que tienen una enfermedad pre – radiográfica (EApRx) encontramos que con respecto a la **edad** (Fig. 37), los pacientes con EA son de media 5 años mayores que los pacientes con EApRx (49,5 vs 44,2) y esta diferencia es **estadísticamente significativa**.

El **tiempo de evolución de la enfermedad** también es de media 5 años mayor (Fig. 38) en el grupo de pacientes con EA (15 años vs 10 años en el grupo de EApRx); es razonable que los pacientes con EA tengan un mayor tiempo de evolución de la enfermedad, ya que el diagnóstico de las EApRx busca ser lo más precoz posible, antes de que exista un daño radiológico irreversible. Estas diferencias son **estadísticamente significativas**.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la **actividad física total** realizada por ambos grupos de pacientes: en ambos casos se trata de una actividad física ligera o sedentaria.

Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas en el **BASDAI más cercano a la primera densitometría**, aunque resaltaremos que los pacientes con EA tienen un BASDAI de 3,98, menor que el de los pacientes con EApRx (4,11).

En cuanto al **BASFI más próximo a la primera densitometría**, es mayor en los pacientes con EA (3,55 vs 2,73), lo que refleja una mayor limitación funcional en estos pacientes, y en este caso las diferencias sí son **estadísticamente significativas** (Fig. 39).

Lo mismo sucede con el **BASMI de 11 puntos** (Fig. 39): es superior en los pacientes con EA (3,55 vs 2,41). Esto evidencia una mayor limitación de la movilidad en los pacientes con EA, que es coherente con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad y una mayor afectación de la funcionalidad. Las diferencias encontradas son **estadísticamente significativas** (p – valor 0,001).

		n	media	DS	p - valor
edad	EA	232	49,55	12,682	0,03
	EApRx	45	44,24	10,832	
tiempo de evolución de la enfermedad	EA	231	15,1359	10,26640	0,004
	EApRx	45	10,5289	7,13113	
actividad física total	EA	203	29,0803	5,91698	0,60
	EApRx	39	28,5592	4,32390	
BASDAI más próximo a DXA 1	EA	223	3,9866	2,31481	0,74
	EApRx	44	4,1120	2,34405	
BASFI más próximo a DXA 1	EA	223	3,5527	2,5341	0,02
	EApRx	44	2,7345	2,07040	
BASMI 11 puntos	EA	213	3,559	1,7326	0,001
	EApRx	37	2,416	0,7991	

Tabla 18: Media, desviación estándar y significación del contraste t de Student para las distintas variables en pacientes con EA y EApRx.

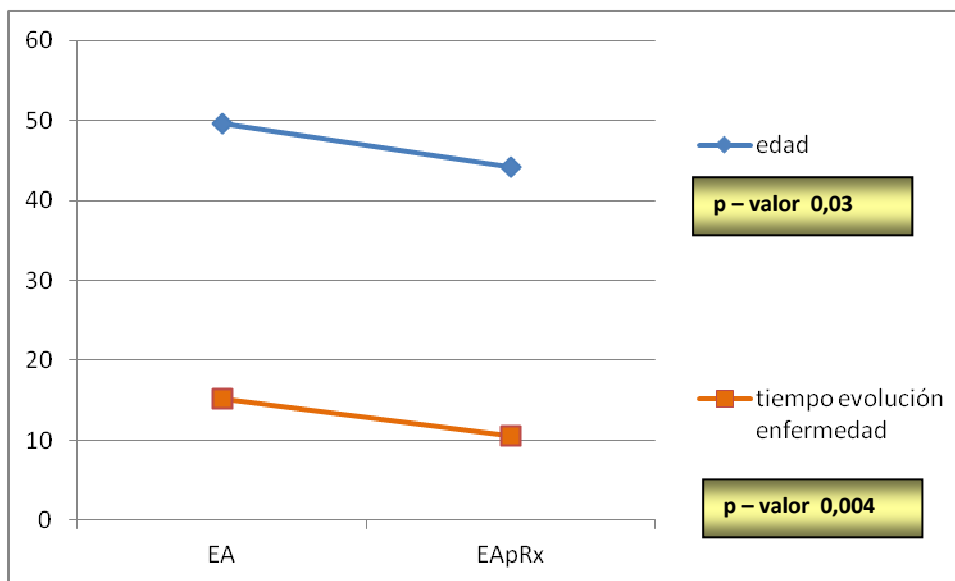


Fig. 38: Medias de edad y tiempo de evolución de la enfermedad en pacientes con EA y EApRx.

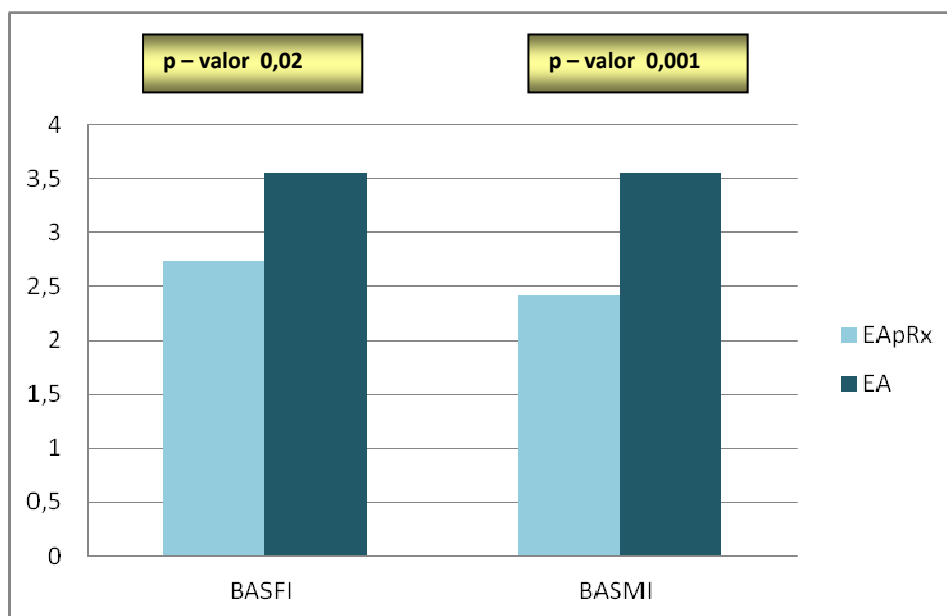


Fig. 39: Medias de BASFI más próximo a DXA 1 y BASMI de 11 puntos en pacientes con EA y EApRx.

El **IMC** es superior en los pacientes con EA (26,09) al compararlo con los pacientes con EApRx (24,10), y esta diferencia es **estadísticamente significativa**. Los pacientes con EA tendrían un estado nutricional que según la clasificación de la OMS¹⁶¹ correspondería al grupo de sobrepeso (preobeso). Los pacientes con EApRx tendrían un peso normal.

		n	media	DS	p - valor
IMC	EA	227	26,0940	3,98141	0,002
	EApRx	45	24,1056	3,60689	
DMO columna DXA 1	EA	227	0,9979	0,155505	0,60
	EApRx	45	1,01064	0,129076	
DMO cadera DXA 1	EA	226	0,90311	0,137199	0,78
	EApRx	45	0,90916	0,113242	
VSG más cercana a DXA 1	EA	230	17,14	14,559	0,85
	EApRx	45	16,71	13,292	
PCR más cercana a DXA 1	EA	230	0,6796	0,98397	0,01
	EApRx	45	0,3044	0,41704	
ASDAS VSG más cercano a DXA 1	EA	221	1,946	1,8169	0,79
	EApRx	44	1,845	0,7089	
ASDAS PCR más cercano a DXA 1	EA	220	1,807	1,6067	0,27
	EApRx	44	1,539	0,6872	

Tabla 19: Media, desviación estándar y significación del contraste t de Student para las variables IMC, DMO de columna y cadera, VSG y PCR, ASDAS VSG y ASDAS PCR más cercanas a DXA 1, en pacientes con EA y EApRx.

La **DMO de columna en la primera DXA** es similar en los pacientes con EA y EApRx (0,99 vs 1,01 respectivamente), sin que encontremos diferencias estadísticamente significativas.

Lo mismo ocurre con la **DMO de cadera en la primera DXA**: en pacientes con EA y con EApRx tiene un valor de 0,90, sin que haya diferencias entre ambos grupos.

En cuanto a la **VSG más cercana a la primera DXA**, es más alta en los pacientes con EA (17,1 vs 16,7), pero esta diferencia no es estadísticamente significativa. En ambos grupos, los valores de VSG estarían dentro de la normalidad.

La **PCR más cercana a la primera densitometría** (Fig. 40) es mayor en los pacientes con EA (0,68 mg/dl) y está por encima del rango de valores normales (0 – 0,5 mg/dl). En los pacientes con EApRx, el valor medio de la PCR es de 0,30 mg/dl, por tanto dentro de los valores normales. Las diferencias encontradas son **estadísticamente significativas** (p – valor 0,01).

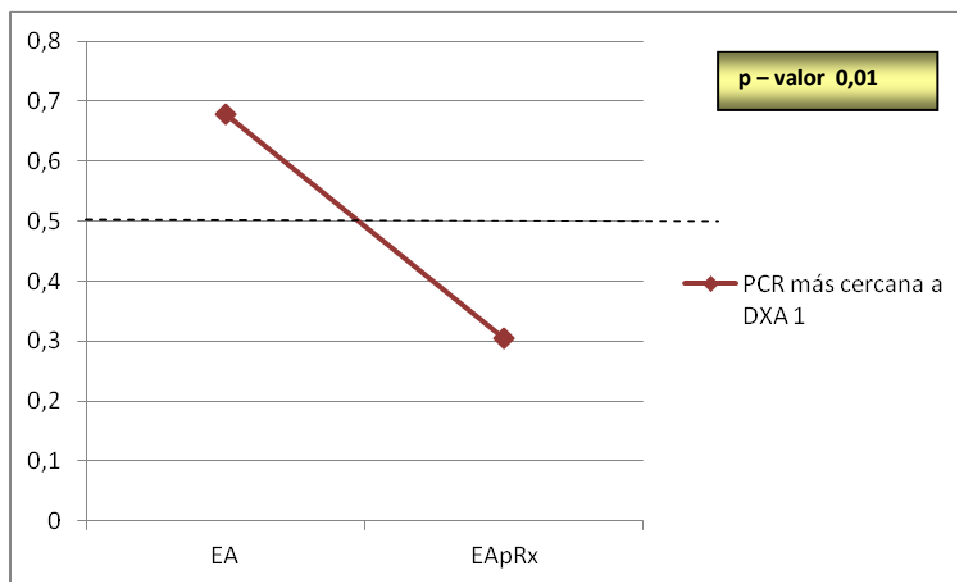


Fig. 40: Media de PCR más cercana a DXA 1 en pacientes con EA y EApRx.

Tanto el **ASDAS VSG** como el **ASDAS PCR más cercanos a la primera DXA** son más altos en los pacientes con EA que en los pacientes con EApRx (1,95 vs 1,85 y 1,81 vs 1,54 respectivamente) pero las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas.

		EA	EApRx	total	p - valor
exposición al tabaco	fumador <10	26	7	33	0,34
	fumador >10	55	5	60	
	exfumador	28	5	33	
	no fumador	111	22	133	
	total	220	39	259	
exposición al alcohol	bebedor	52	7	59	0,65
	no bebedor	160	31	191	
	exbebedor	1	0	1	
	total	213	38	251	
fracturas	sí	42	5	47	0,39
	no	186	38	224	
	total	228	43	271	

Tabla 20: Pacientes con EA y EApRx, y su relación con la exposición al tabaco, al alcohol y con la presencia o ausencia de fracturas.

Respecto al **hábito tabáquico**, vemos que en los dos grupos más del 50% de los individuos son no fumadores. En los pacientes con EA, un 25% fuma más de 10 cigarrillos al día; el 17,9% de los pacientes con EApRx fuma menos de 10 cigarrillos diarios. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes (Tabla 20).

En cuanto al **consumo de alcohol**: más del 75% de pacientes con EA son no bebedores, y más del 80% en los pacientes con EApRx. Un 24,4% de los pacientes con EA son bebedores (consumían ≥ 2 unidades de alcohol al día en mujeres y ≥ 3 unidades de alcohol al día en hombres, siendo cada unidad de alcohol equivalente a una media de 8 g) y un 18,4% de los pacientes con EApRx, pero no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Se objetivan **fracturas vertebrales** en el 18,4% de los pacientes con EA y en el 11,6% de los pacientes con EApRx, sin que haya diferencias estadísticamente significativas.

EA vs APsA

A continuación (Tabla 21 y Tabla 22) analizaremos los resultados obtenidos al comparar diversas variables en los pacientes con EA y APsA.

Vemos que la **edad** es superior en los pacientes con APsA (53,6 vs 49,5), si bien esta diferencia no alcanza la significación estadística.

En cuanto al **tiempo de evolución de la enfermedad**, en los pacientes con EA es superior (2 años más), sin que tampoco haya diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

La **actividad física total** es levemente superior en el grupo de pacientes con EA (29,1 vs 27,2), sin que esta diferencia sea significativa desde el punto de vista estadístico. En ambos casos, refleja una actividad ligera/sedentaria.

El **BASDAI más próximo a la primera DXA** es mayor en los pacientes con EA que en los pacientes con APsA (3,98 vs 3,46 respectivamente), sin que pueda considerarse una diferencia estadísticamente significativa (p – valor 0,41).

Sucede lo mismo con el **BASFI más cercano a la primera DXA**: es mayor (lo que refleja más limitación funcional) en los pacientes con EA respecto a los pacientes con APsA (3,55 vs 2,6), sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa.

El **BASMI de 11 puntos** también es similar en ambos grupos, con una puntuación de 3,5 (p – valor 0,95).

Por lo que respecta al **IMC**, observamos que es mayor en los pacientes con APsA (27,3 vs 26,1), aunque ambos grupos de pacientes se clasificarían con un estado nutricional de sobrepeso (preobeso), sin que existan diferencias estadísticamente significativas.

		n	media	DS	p- valor
edad	EA	232	49,55	12,682	0,24
	APsA	15	53,60	15,928	
tiempo de evolución de la enfermedad	EA	231	15,1359	10,26640	0,51
	APsA	15	13,3467	9,26197	
actividad física total	EA	203	29,0803	5,91698	0,26
	APsA	14	27,2929	2,22277	
BASDAI más próximo a DXA 1	EA	223	3,9866	2,31481	0,41
	APsA	14	3,4621	2,81124	
BASFI más próximo a DXA 1	EA	223	3,5527	2,53419	0,19
	APsA	14	2,6393	2,61710	
BASMI 11 puntos	EA	213	3,559	1,7326	0,95
	APsA	14	3,586	2,3579	
IMC	EA	227	26,0940	3,98141	0,25
	APsA	15	27,3160	5,01435	

Tabla 21: Media, desviación estándar y significación del contraste t de Student para las distintas variables en pacientes con EA y APsA.

		n	media	DS	p- valor
DMO columna DXA 1	EA	227	0,99779	0,155505	0,65
	APsA	15	1,01533	0,178522	
DMO cadera DXA 1	EA	226	0,90311	0,137199	0,54
	APsA	14	0,88021	0,130798	
VSG más cercana a DXA 1	EA	230	17,14	14,559	0,69
	APsA	15	18,67	17,158	
PCR más cercana a DXA 1	EA	230	0,6796	0,98397	0,98
	APsA	15	0,6760	1,11073	
ASDAS VSG más cercano a DXA 1	EA	221	1,946	1,8169	0,74
	APsA	14	1,786	0,7113	
ASDAS PCR más cercano a DXA 1	EA	220	1,807	1,6067	0,66
	APsA	14	1,621	0,8920	
BASRI espinal	EA	215	7,39	1,949	0,43
	APsA	15	7,80	2,597	

Tabla 22: Media, desviación estándar y significación del contraste t de Student para las variables DMO de columna y cadera, VSG y PCR más cercanas a DXA 1, ASDAS VSG y ASDAS PCR más cercanas a DXA 1 y BASFI espinal en pacientes con EA y APsA.

La **DMO de columna en la primera densitometría** es mayor en los pacientes con APsA (1,01 vs 0,99); esto puede deberse a que en la APsA los sindesmofitos que se forman suelen ser más grandes y asimétricos que en la EA, lo que podría producir un artefacto en la medida de la densidad mineral densitométrica. Sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas.

La **DMO de cadera en la DXA 1** es similar en ambos grupos, sin que encontremos diferencias estadísticamente significativas (p – valor 0,54).

Dentro de los reactantes de fase aguda más cercanos a la primera DXA tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas: la **VSG** es ligeramente superior en los pacientes con APsA (18,6 vs 17,1), pero ambos valores están dentro de los considerados como normales (1 – 25); la **PCR** es de 0,67 en ambos grupos de pacientes, levemente por encima de los valores normales (0 – 0,5 mg/dl).

Tanto el **ASDAS VSG** como el **ASDAS PCR más cercanos a la primera DXA** alcanzan una puntuación mayor en los pacientes con EA al compararlos con los pacientes con APsA (1,9 vs 1,7 y 1,8 vs 1,6 respectivamente), pero sin que existan diferencias estadísticamente significativas. En ambos casos, los pacientes tendrían una actividad moderada.

Respecto al **BASRI espinal**, observamos que es superior en los pacientes con APsA, pero sin que encontremos diferencias estadísticamente significativas. En ambos grupos, correspondería a un daño moderado.

En cuanto a la **exposición al tabaco**, más del 50% de los pacientes de ambos grupos son no fumadores (Tabla 23). En los pacientes con APsA, un 26,6% son exfumadores. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al hábito tabáquico.

Respecto al **sexo** de los pacientes, a pesar de que en EA hay un claro predominio masculino, y en la APsA el 53% son mujeres, las diferencias tampoco son estadísticamente significativas.

En relación al **consumo de alcohol** vemos que más del 80% de los pacientes con APsA y más del 75% de los pacientes con EA eran no bebedores. En los pacientes con EA, un 24% se declaran bebedores, al igual que un 20% de los pacientes con APsA. No encontramos diferencias estadísticamente significativas (p – valor 0,89).

		EA	APsA	total	p - valor
exposición al tabaco	fumador <10	26	1	27	0,37
	fumador >10	55	2	57	
	ex - fumador	28	4	32	
	no fumador	111	8	119	
	total	220	15	235	
sexo	hombre	151	7	158	0,17
	mujer	81	8	89	
	total	232	15	247	
exposición al alcohol	bebedor	52	3	55	0,89
	no bebedor	160	12	172	
	ex - bebedor	1	0	1	
	total	213	15	228	

Tabla 23: Pacientes con EA y APsA, y su relación con la exposición al tabaco, al alcohol y la distribución por sexo en ambos grupos.

		p - valor	OR	95% C. I. para EXP (B)	
				Inferior	Superior
	ASDAS PCR	0,043	0,076	0,006	0,921
	Constante	0,047	140,298		

Tabla 24: Las fracturas en APsA tienen relación con ASDAS PCR.

Los pacientes con ASDAS PCR con puntuaciones bajas tienen una probabilidad de 0,076 veces más a tener fracturas que los pacientes con ASDAS PCR elevado.

Discusión

Las espondiloartritis (EspA) son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten ciertas características³: agregación familiar, mecanismos patogénicos, asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 y con infecciones del tracto gastrointestinal o genitourinario, afectación de la entesis tanto en articulaciones periféricas como en la columna vertebral, síntomas y signos.

La espondilitis anquilosante (EA) es la enfermedad más frecuente y característica del grupo de las EspA, y la que más estrechamente se relaciona con el HLA-B27. Es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de etiología desconocida, que afecta primariamente al esqueleto axial (articulaciones sacroiliacas y columna vertebral) y a las entesis, y cuya lesión más característica es la sacroilitis^{1, 5}.

En Europa, la prevalencia de la EA se sitúa en torno a un 0,3 - 1,8 %, lo que equivaldría al menos a medio millón de pacientes con EA en España⁶.

Se caracteriza por dolor lumbar inflamatorio y rigidez de más de 3 meses de duración. Otros síntomas importantes son la restricción de movimiento de la columna vertebral lumbar y la limitación de la expansión torácica. Los primeros síntomas suelen aparecer en la segunda o tercera décadas de la vida. Es más frecuente en varones jóvenes que en mujeres, con una razón de aproximadamente 2:1. El HLA B27 es positivo en el 90-95% de los pacientes con EA y en el 80-90% de los pacientes con EA pre – radiológica (EApreRx). Este porcentaje disminuye hasta el 60% en los pacientes con APsA o EAell y en las EspA de predominio periférico (menos del 50% son HLA B27 positivo).

Las características radiológicas típicas de la EA son la sacroilitis y los sindesmofitos, que aparecen a lo largo de la evolución, aunque no se desarrollan en todos los pacientes.

La osteoporosis (OP) es una patología ósea sistémica caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del hueso, con el consiguiente aumento de la fragilidad del mismo, lo que conlleva un incremento del riesgo de fractura. Se prefiere utilizar el término “resistencia ósea”, que viene determinada por la densidad del hueso

y su calidad. La densidad mineral ósea (DMO) mide la cantidad de calcio que tiene el hueso por unidad de volumen (g/cm^2), y la calidad vendrá determinada por las trabéculas óseas; su grosor y distribución espacial condicionarán la resistencia.

La osteoporosis es una complicación común en las EspA, con una incidencia entre el 18.7% y el 62%, y no es infrecuente observar osteopenia o fracturas vertebrales osteoporóticas⁶². Los pacientes con EspA tienen mayor frecuencia de osteoporosis y de fracturas vertebrales^{63, 64}. La mayoría de estudios publicados han mostrado una pérdida significativa de masa ósea en cuello femoral y especialmente en columna vertebral en fases precoces de la enfermedad⁶⁵ y en pacientes varones⁶⁶ con EA poco evolucionada, a edades más tempranas^{67, 68}.

Las nuevas opciones de tratamiento en las EspA con los fármacos anti – TNF α y la posibilidad de un diagnóstico precoz, han mejorado la calidad de vida y el pronóstico de la enfermedad.

El conocimiento de la prevalencia de disminución de la DMO en estos pacientes es limitado, a pesar del hecho de que una disminución de la DMO aumenta el riesgo de fracturas.

Se han realizado muy pocos estudios en población caucásica, por lo que nos pareció interesante analizar, dentro de nuestra práctica clínica habitual, las características de nuestros pacientes con EspA, su grado de actividad (para lo que además de los índices clásicos se han utilizado nuevas medidas de actividad como el ASDAS), la posible afectación de la densidad mineral ósea y la incidencia de fracturas.

Para ello, se procedió al reclutamiento de los pacientes en las consultas externas del Servicio de Reumatología del CAUSA y de los controles, tanto en las consultas externas de Reumatología, como en el Servicio de Medicina Nuclear del CAUSA.

Se incluyeron en el estudio 394 pacientes (232 con EA, 94 con APsA, 23 con EAEII y 45 con EApRx) y 126 controles (Tabla 6).

De los 232 pacientes con EA, el 65,1% eran varones frente a un 34,9% de mujeres, lo que coincide con publicaciones previas⁹. La media de edad de nuestros pacientes fue de 49,5 años, con un tiempo de duración de la enfermedad de 15 años.

En cuanto a los pacientes con APsA, había un 67% de varones frente a un 33% de mujeres, con una duración media de la enfermedad de 12,9 años. Hemos tenido en cuenta los pacientes con afectación axial o mixta, descartando aquellos con afectación exclusivamente periférica. En nuestra serie de pacientes, hay predominio del sexo masculino, como es característico en las artritis psoriásicas cuando el predominio es axial¹⁶⁴.

Los pacientes con EAEl eran predominantemente mujeres (52,2% frente a 47,8%), con una relación cercana a 1:1, como se describe en la literatura que corresponde a las manifestaciones extraintestinales de las ElI con afectación articular axial¹⁶⁵. La duración media de la enfermedad fue de 9,7 años. En el análisis posterior por subgrupos, no se incluyeron pacientes con espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal por el sesgo que puede tener la influencia de la enfermedad intestinal y su tratamiento en la densidad mineral ósea.

En los pacientes con EApRx también predominaba el sexo femenino (64,4% vs 35,6%), con una duración media de la enfermedad de 10,5 años. Estos datos también son congruentes con lo descrito en la literatura, con un predominio femenino y un diagnóstico más precoz de la enfermedad⁹.

Los controles eran de predominio masculino (69,8% frente a 30,2%) al igual que en el grupo de pacientes con EA: estaban pareados por edad y sexo.

Respecto a la presencia de fracturas, en los pacientes con EA aparecen en el 18,4% de casos (42 pacientes). En la literatura, la prevalencia de fracturas en pacientes con EA varía de forma evidente en los distintos estudios (en parte, por las diferencias en los métodos de reclutamiento): desde un 0 – 1,4% encontrado por Toussirot et al.¹¹², 14% según Ralston et al.⁸³, 16,7% en el caso de Mitra et al.⁸⁵, 31% en el estudio de Vosse et al.⁸⁶ hasta el 58% de Geusens et al.⁷⁷ por mencionar algunos ejemplos.

En nuestros pacientes, el porcentaje de fractura es superior en los pacientes con APsA (25,5%) y en los pacientes con EAElI (30,4%). En cambio, los pacientes con EApx solo presentan fractura en el 11,6% de casos.

En los individuos control, aparecen fracturas solamente en el 1,6%. Para evaluar la presencia de fracturas en los controles, se procedió a la revisión de las radiografías realizadas en el año previo a la inclusión en el estudio. De los 126 controles incluidos, se evaluó la presencia de fractura en 123 individuos, que tenían solicitada una radiografía de columna dorso – lumbar en el último año que nos permitiese objetivar una posible fractura (en el 86,9% de casos), o constaba reflejado en la historia clínica la presencia o ausencia de fractura vertebral o no vertebral (en el 13%).

De los 78 pacientes que presentan fracturas, en 32 casos esta fractura es incidente (es decir, aparece a lo largo del seguimiento). Del total de 111 fracturas, 38 de ellas eran incidentes.

Establecer un diagnóstico de fractura vertebral en estos pacientes es difícil por varias razones. En primer lugar, solamente en un tercio de los casos hay signos y síntomas típicos de fractura aguda⁸⁴ e incluso cuando hay estos síntomas de fractura aguda, muchas veces el dolor se atribuye únicamente a la actividad de la enfermedad, sin tener en cuenta en el diagnóstico diferencial que ese dolor de espalda puede estar causado por una fractura. En segundo lugar, las fracturas del cuerpo vertebral a veces no se detectan en la radiografías¹⁶⁶, bien sea por la baja calidad de la imagen (en columna dorsal hay interposición de partes blandas, costillas, etc lo que dificulta la detección de fracturas dorsales) o por la variabilidad en la definición de fractura vertebral¹⁶⁷, ya que no hay un patrón oro para el diagnóstico. Y en tercer lugar, aparte del cuerpo vertebral, pueden verse también afectadas otras partes de las vértebras como el arco dorsal y sus pedículos (muy raras en la osteoporosis postmenopáusica y difíciles de diagnosticar debido a su ubicación¹⁶⁸) o el hueso recién formado en los componentes osteoligamentosos (en forma de sindesmofitos, transdiscal o interespinal) aún más difíciles de diagnosticar¹⁶⁹. Además, no hay datos sobre la

prevalencia de deformidades vertebrales o fracturas en población adulta joven, lo que hace que sea difícil interpretar los datos en pacientes con EspA menores de 50 años.

En nuestro estudio, estimamos las fracturas según el método semicuantitativo de Genant^{91, 92} ya que es el método más empleado para la valoración de la radiografía convencional; se evaluaron las vértebras dorsales (de T4 a T12) y lumbares (desde L1 a L4). Encontramos que la vértebra más frecuentemente afectada fue T7, seguida de T8 y T9. La mayor parte de las fracturas eran de grado 1 (disminución de la altura vertebral en un 20-25%). Dentro de las fracturas incidentes, T7 continuaba siendo la vértebra más frecuentemente afectada, seguida de T9 y T12. Ghozani et al.¹¹⁶ describen como niveles más afectados T8-L2; Kang et al.⁸⁹ sitúan la mayor afectación en L1 seguida de T12, si bien solo analizan desde T12 a L4. También encuentran que la mayor parte de fracturas son de grado 1. Geusens et al.¹⁷⁰ en un estudio realizado en la práctica clínica habitual muy recientemente, encuentran que tras analizar radiografías y DXA de 390 pacientes consecutivos con espondiloartritis (EA, APsA, EAII y EspAI) el 11,8% (46 pacientes) presentaban fracturas vertebrales, en el 93,5% de casos en la región torácica, y el 44,5% tenían múltiples fracturas. Atribuyen una mayor frecuencia de fracturas en la región torácica probablemente a factores biomecánicos relacionados con la neoformación ósea y los sindesmofitos; además de la carga (altura corporal, peso, fuerza muscular, movimientos de flexión), a la curvatura espinal y a la heterogeneidad de la DMO entre vértebras¹⁷¹.

En vista de la relación entre fracturas vertebrales y afectación radiológica (BASRI en nuestro caso, mSASSS en este y otros estudios^{116, 170}) la mayor rigidez de la columna vertebral en EspA podría contribuir al riesgo de fractura vertebral. Vosse et al.¹⁷² encontraron una correlación entre el índice de SASSS modificado y el acúñamiento de vértebras dorsales y la hipercifosis. La formación de sindesmofitos de forma segmentaria o generalizada (columna en “caña de bambú”) transforma la columna en una estructura rígida con osteoporosis intravertebral (como se ha visto con tomografía computarizada en diversos estudios^{108, 110, 173}), con la consiguiente disminución de la competencia biomecánica.

Este aumento de la rigidez supone que ante un mínimo traumatismo, el paciente puede sufrir una fractura vertebral¹⁷⁴. Además, el riesgo de fractura está aumentado en los pacientes con EA debido a la baja densidad mineral ósea en pacientes con una enfermedad con poco tiempo de evolución, con independencia de la movilidad espinal y los niveles de ejercicio⁶³. La pérdida ósea se ha asociado con fracturas vertebrales en los pacientes con EA^{116, 140} y es posible que esta pérdida ósea trabecular de forma prematura en la columna vertebral y la rigidez heterogénea del hueso aumenten el riesgo de fractura⁷⁷.

Hasta la fecha, varios estudios han examinado la prevalencia de fracturas vertebrales morfométricas en EA y los factores de riesgo asociados: el sexo masculino, la edad, la baja densidad mineral ósea, la duración de la enfermedad, una alta actividad de la enfermedad, afectación de articulaciones periféricas, etc^{77, 84, 87, 90, 111, 116, 140}.

Otros autores han descrito que el aumento de PCR y la presencia de fracturas vertebrales previas condicionan la aparición de nuevas fracturas⁸⁹. En nuestra serie, como hemos mencionado con anterioridad, el número total de pacientes con fractura tiene un predominio de afectación de las vértebras torácicas (T6 – T9); tanto los pacientes con una fractura vertebral como aquellos con más de una vértebra fracturada tienen con más frecuencia fracturas en T7, T8 y T9.

La osteoporosis es una complicación importante en la EA, incluso en los hombres jóvenes con enfermedad temprana, y es más prevalente en la columna vertebral en comparación con el fémur. Vasdev et al. indican que la DMO espinal es la localización más sensible para la definición de OP en EA¹⁷⁴. Al confrontar los **pacientes con EA y el grupo control**, en nuestro estudio encontramos diferencias estadísticamente significativas en la densidad mineral ósea (DMO en g/cm²) tanto en columna lumbar como en cadera. Se ha descrito que la pérdida de densidad mineral ósea sugiere EspA en pacientes con dolor inflamatorio¹⁷⁵. En comparación con los individuos control, se ha visto que los pacientes con EA presentan una DMO más baja, tanto en columna como en cadera¹⁷⁶, lo que coincidiría con nuestros resultados. No encontramos

diferencias en cuanto a la edad, el IMC, el consumo de lácteos ni los hábitos tóxicos (exposición al tabaco y al alcohol).

Al analizar el grupo de pacientes con **EA en relación con la presencia de fracturas**, vemos que en nuestra serie, los pacientes que sufren más fracturas vertebrales son aquellos con mayor edad, como está descrito por Donnelly et al.⁶⁷ y Ralston et al.⁸³. Por el contrario, en nuestra serie la presencia de fracturas en los pacientes con EA no se relaciona con el tiempo de evolución de la enfermedad, como describen estos mismos autores, ni con la actividad física. Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al consumo de lácteos.

Nuestros pacientes EA con fractura tienen una mayor actividad de la enfermedad (tanto en el BASDAI como en el ASDAS PCR y el ASDAS VSG), pero tampoco encontramos que este factor influya de manera significativa en la presencia de fracturas.

También los reactantes de fase aguda (PCR y VSG) alcanzan unos niveles más elevados en los pacientes con EA y fracturas, pero las diferencias no alcanzan la significación estadística. Los niveles de PCR están asociados con la actividad de la enfermedad⁷³; una reducción de los niveles de PCR se correlaciona con el aumento de la DMO tanto en la cadera como en la columna lumbar de pacientes con EA¹⁷⁷.

La DMO de columna en la primera DXA es mayor en nuestros pacientes con EA que no presentan fracturas frente a aquellos que sí las tienen, y lo mismo sucede con la DMO de cadera en la primera DXA (en este caso las diferencias son estadísticamente significativas).

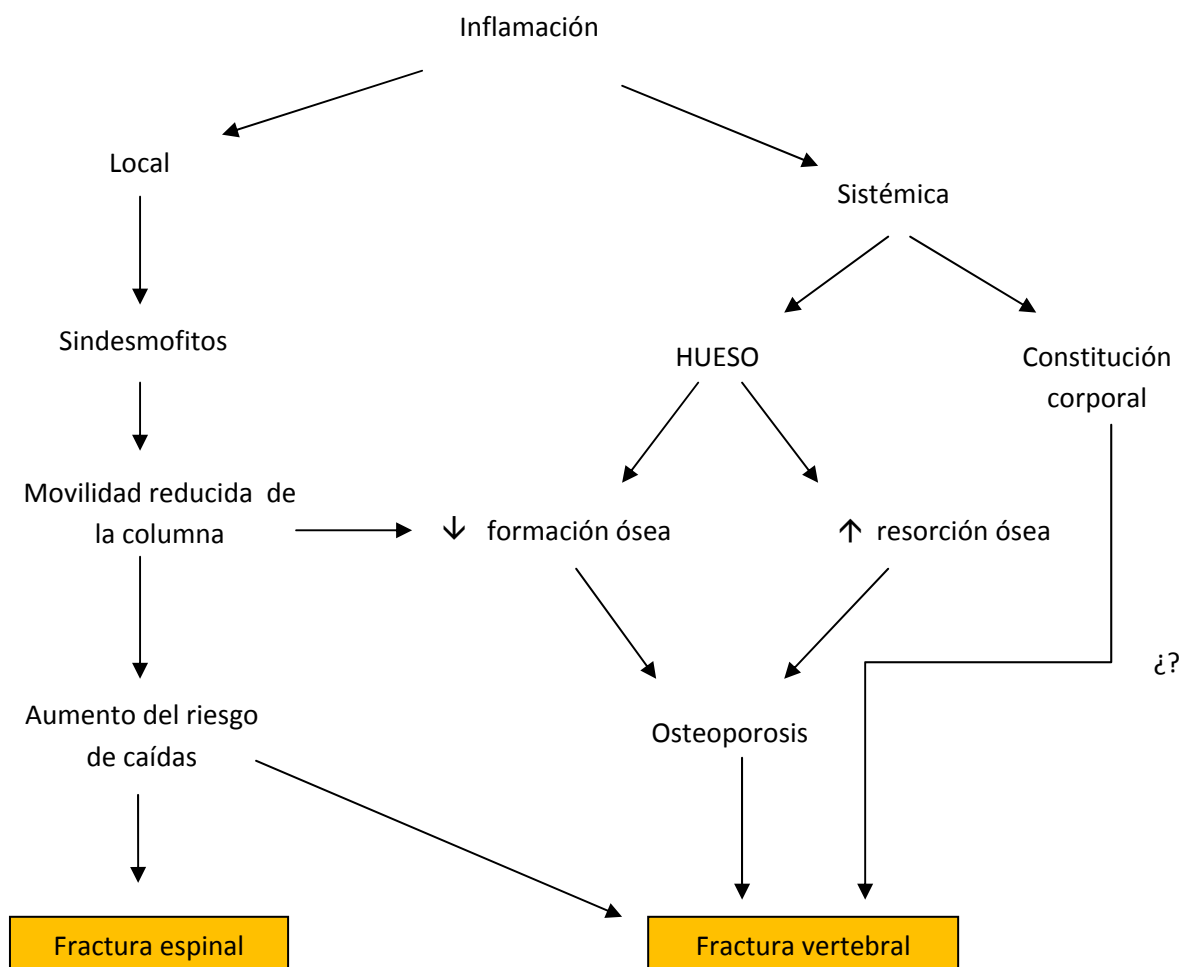


Fig. 41: Fragilidad ósea en EA ¹⁷⁸.

La funcionalidad de nuestros pacientes EA con fracturas es menor, según los resultados obtenidos en el BASFI más cercano a la primera DXA; también el BASMI de 11 puntos apoya una mayor limitación de la movilidad en estos pacientes (en este caso de forma estadísticamente significativa respecto a los que no presentaban fractura) lo que podría llevar a una mayor inmovilidad que contribuyese a una disminución de DMO⁷⁵ y a un aumento del riesgo de fractura.

En los pacientes con EA en los que aparecen fracturas, el IMC es significativamente mayor que en los que no objetivamos fracturas. Todos los pacientes estarían dentro de la clasificación de la OMS¹⁶¹ en el grupo de sobrepeso (preobeso), sin embargo el peso

de los pacientes con ausencia de fractura está más cercano al peso normal. Este dato resulta llamativo, ya que entre los factores de riesgo de osteoporosis¹⁷⁹ se encuentra el bajo peso: los pacientes con menores índices de masa corporal muestran mayor riesgo de fracturas¹⁸⁰. Como veremos más adelante cuando hablemos de los pacientes con APsA, los pacientes con un peso más elevado responden peor a los tratamientos y alcanzan con más dificultad una mínima actividad de la enfermedad. Esto mismo podría suceder en los pacientes con EA. El aumento de peso también podría estar relacionado con una menor movilidad de los pacientes, como acabamos de desarrollar en el párrafo anterior.

Como otros factores de riesgo clásicos de osteoporosis, con un efecto dependiente de la dosis (a mayor exposición mayor riesgo), podemos mencionar el alcohol y el tabaco. El tabaquismo es un factor de riesgo para la progresión radiográfica¹⁸¹ y se asocia con fracturas vertebrales en pacientes con EA¹¹⁰. En nuestros pacientes, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos; vemos que en el grupo de pacientes sin fracturas el 50% de los pacientes son no fumadores, así como el 41% de los que sí presentan fracturas. Tampoco encontramos un consumo habitual de alcohol en nuestra serie: el 77% de los pacientes con EA que no presentan fracturas en su evolución no consumen alcohol, al igual que el 66% de los pacientes con EA que presentan fracturas.

En cuanto a los niveles de vitamina D, encontramos que en ambos grupos de pacientes están por debajo de los 30 ng/ml recomendables¹⁶³ (otros autores consideran como deficientes los niveles de vitamina D por debajo de 50ng/ml¹⁴⁵ o de 42 ng/ml^{20, 146}), sin que encontremos relación con un mayor riesgo de fractura, pero sí puede jugar un papel en la disminución de la DMO¹⁴⁵.

Según el BASRI espinal y total, nuestros pacientes tienen una afectación radiológica moderada, con un daño radiológico mayor en la región espinal. La puntuación es mayor en los pacientes con EA y fracturas. Ya hemos comentado anteriormente la presencia en la literatura de otros estudios^{116, 170} que también han encontrado una

relación entre fracturas vertebrales y afectación radiológica, lo que apoyaría este hallazgo.

La mayoría de pacientes EA son HLA 27 positivo, como es característico en más del 90% de pacientes con la enfermedad¹², sin que haya diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con y sin fracturas.

Al realizar el análisis estadístico, el IMC y la DMO de cadera solo explicarían el 12% de fracturas, por lo que debe de haber otros factores implicados que debemos investigar.

El tratamiento médico de la EA ha mejorado de forma relevante en los últimos años. Los AINE pueden reducir el riesgo de fractura clínica en los pacientes con EA⁸², en parte porque un uso continuo de AINE disminuye la formación sindesmofitos y evita la rigidez progresiva de la columna vertebral, haciendo que los pacientes sean menos vulnerables a fracturas vertebrales³³. Los efectos en la reparación de fracturas se han demostrado en modelos murinos³⁷. Los resultados del estudio de Kang et al.⁸⁹ sugieren que la terapia antiinflamatoria puede prevenir la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en pacientes con EA, hayan o no presentado fracturas vertebrales previas.

En España, los datos del Registro de Espondiloartropatías de la Sociedad Española de Reumatología (REGISPONSER)¹⁶⁴ de 2006 mostraron que el 95% de los pacientes tomaba AINE y de ellos el 61% los consumía de forma continuada. En nuestros pacientes, el consumo de AINES fue mayoritariamente a demanda (en el 66.7% de los casos). Respecto a la disminución en la DMO de nuestros pacientes, no encontramos diferencias en cuanto a la posología de los AINE. Tampoco hallamos diferencias en la incidencia de fracturas según la toma de AINES.

Los inhibidores de TNF α reducen significativamente síntomas como el dolor de espalda y la entesitis¹, pero aún se desconoce si consiguen disminuir las complicaciones óseas, como la progresión radiográfica de la enfermedad^{42, 43} o la incidencia de fracturas vertebrales¹⁸². Aunque no está claro su papel en cuanto a la pérdida de DMO¹⁰³, es razonable pensar que al controlar el dolor permitirán una mejor

movilidad de los pacientes y al disminuir los reactantes de fase aguda y la inflamación deberían evitar la pérdida de DMO, influyendo en el remodelado óseo, como ha quedado reflejado en varios estudios⁹⁷⁻¹⁰¹, incluso después de la exclusión de pacientes que presentaban sindesmofitos prevalentes o incidentes¹⁸³. La osteoclastogénesis y la actividad de los osteoclastos se ven estimuladas por el TNF, que también inhibe la apoptosis de los osteoclastos. Por otro lado, el exceso de TNF inhibe el proceso de formación de hueso, y la esclerostina se sobreexpresa en ratones transgénicos TNF α ¹⁸⁴. Los cambios en el remodelado óseo en pacientes tratados con TNF α se asemejan a los esperados con un tratamiento con actividad antirresortiva. Hacen falta más estudios al respecto para el efecto de los tratamientos anti – TNF α sobre la calidad ósea y el riesgo de fracturas¹⁸⁵.

Dentro de nuestra serie, seleccionamos un subgrupo de cincuenta pacientes con EA que estaban en **tratamiento con anti – TNF α** a los que se había realizado al menos dos densitometrías óseas con un mínimo de dos años de separación. La DXA (Hologic QDR 4500A, Waltham, Massachusetts, EEUU) tiene un error de precisión media de 1% para la columna vertebral y la cadera. Los resultados se registraron en g / cm², Z-score y T - score. Las T – score > -1 fueron consideradas normales, entre -1 y -2.5 se clasificaron como osteopenia, y < -2.5 como osteoporosis, de acuerdo con la clasificación de la OMS¹⁶².

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la DMO de columna, alcanzando niveles mayores en la segunda DXA, tras al menos dos años de tratamiento anti - TNF α . La DMO de cadera también era superior en la segunda densitometría, pero sin alcanzar la significación estadística. Estos resultados pueden explicarse porque el metabolismo óseo del hueso trabecular (que predomina en las vértebras) es más activo que en el hueso cortical (cadera). Los cambios relacionados con su mejoría como resultado del tratamiento, son más precoces en la densidad ósea de la columna. Un análisis a más largo plazo probablemente pueda traducirse en un incremento de la DMO de la cadera.

En cuanto a los parámetros que hemos empleado para valorar la actividad de la enfermedad, debemos señalar que tanto el ASDAS VSG como el ASDAS PCR y el BASDAI presentaron puntuaciones más bajas en los pacientes tras dos años de tratamiento biológico con inhibidores del TNF α , si bien solo encontramos significación estadística en el BASDAI. En todos los casos, se objetiva una disminución de la actividad, que coincidiría como hemos expuesto anteriormente con lo descrito en la literatura.

Al analizar la **relación de los marcadores de formación** (PINP), **de resorción** (B - Crosslaps) y de la **vitamina D** con las variables de **actividad de la enfermedad** (ASDAS VSG, ASDAS PCR y BASDAI) y con los **reactantes de fase aguda** (VSG y PCR), no encontramos correlación. Estos mismos resultados fueron descritos por Vasdev et al.¹⁷⁴; en su estudio la DMO no fue influenciada por los índices de actividad de la enfermedad, los marcadores inflamatorios o la duración total de la enfermedad. En la literatura encontramos resultados dispares; la relación entre marcadores de formación e inflamación ofrece cierta contradicción (hay estudios en los que están dentro de los valores normales o están disminuidos^{115, 117}, mientras que en otros aparecen aumentados¹¹⁸), pero entre los marcadores de resorción e inflamación parece haber una relación positiva (a más inflamación, más resorción). Lo que parece es que hay una disregulación entre la formación y la resorción ósea, con un estímulo de la resorción producida por las moléculas asociadas a la inflamación sistémica. La osteoclastogénesis y los marcadores de resorción disminuirían tras el tratamiento con fármacos inhibidores del TNF α ¹⁸⁶.

Al comparar los pacientes con **EA** y los que tienen una **enfermedad pre – radiográfica (EApRx)** encontramos que los pacientes con EA son de media cinco años mayores que los pacientes con EApRx, lo que a priori parece lógico, ya que el diagnóstico en los pacientes de EApRx es más precoz (antes de que se haya establecido un daño radiológico). También el tiempo de evolución de la enfermedad es menor.

Ambos grupos de pacientes realizan una actividad física ligera o sedentaria; lo que sí destaca es una mayor limitación funcional medida por BASFI en los pacientes con EA. El

BASMI también es mayor en los pacientes con EA, de forma estadísticamente significativa. Estos datos han sido objetivados también por Baraliakos et al.¹⁸⁷; describen que dentro de las diferencias entre los pacientes con EA y EApRx están el grado de limitación de la movilidad y de la función (en nuestro estudio medido por BASMI y BASFI respectivamente) y el mayor porcentaje de pacientes con marcadores objetivos de actividad inflamatoria elevados (en nuestro caso ASDAS). También encuentran una proporción inversa en el ratio varón : mujer entre EA y EApRx, igual que sucede en nuestra serie (65,1% de varones con EA y 64,4% de mujeres con EApRx). La actividad de la enfermedad (medida por ASDAS PCR y ASDAS VSG) es mayor en los pacientes con EA; en cambio el BASDAI es ligeramente superior en los pacientes con EApRx, sin que en ninguno de los casos haya diferencias estadísticamente significativas en la actividad de la enfermedad. Estos datos ya se habían descrito en una cohorte alemana de pacientes con espondiloartritis¹⁸⁸, donde se realizaba un seguimiento durante dos años de pacientes sin tratamiento anti – TNF α y encontraban que los pacientes con EA y EApRx tenían un BASDAI similar, pero los pacientes con EA presentaban mayores puntuaciones en ASDAS y BASFI, y la movilidad era superior en los pacientes con EApRx. Podemos pensar que cuando en la valoración de la actividad intervienen parámetros objetivos, como sucede en el caso del ASDAS, esa medida es más fiable que cuando depende exclusivamente de la subjetividad del paciente, aunque revisando las publicaciones al respecto ambos índices han demostrado ser igualmente válidos en la evaluación de la actividad de la enfermedad¹⁸⁹, si bien parece que el ASDAS responde mejor en aquellos pacientes con PCR elevada¹⁹⁰ y los perfiles de los pacientes con ASDAS elevado respecto a los que tienen BASDAI elevado son diferentes (los pacientes con ASDAS elevado tenían mejor respuesta al tratamiento con inhibidores del TNF α)¹⁹¹, por lo que harán falta más estudios al respecto. En nuestra muestra, los pacientes con EA tienen reactantes de fase aguda más elevados, sobre todo a expensas de la PCR (la VSG está dentro de la normalidad en ambos grupos, aunque su valor es superior en los pacientes con EA, y la PCR está elevada en los pacientes EA, mientras que en los pacientes con EApRx es normal).

El IMC es superior en los pacientes con EA (preobeso) al compararlo con los pacientes con EApRx (peso normal), de forma estadísticamente significativa. Esta diferencia podría deberse a una mayor movilidad de los pacientes con EApRx, entre otros factores.

No encontramos diferencias en la DMO de columna ni en la DMO de cadera entre los pacientes con EA y EApRx. En cambio, sí habría diferencias entre EApRx y el grupo control, como ya había sido objetivado previamente por Akgöl et al.¹⁵¹, quienes describieron que al comparar pacientes con EApRX con pacientes con dolor lumbar mecánico pareados por edad y sexo, los primeros tenían una significativa pérdida de DMO en columna lumbar. Tras realizar RM, los pacientes con EApRX con lesiones inflamatorias, tenían menor DMO tanto en columna como en cadera; la inflamación en la RM estaba estrechamente asociada a una baja masa ósea en pacientes aún en una etapa muy temprana de la enfermedad.

En ambos grupos de pacientes, predominan los individuos no fumadores (más del 50%) y no bebedores (> 75% en los casos), por lo que estos hábitos no influirían como factor de riesgo en la pérdida de densidad mineral ósea.

Aunque encontramos fracturas vertebrales en el 18,4% de los pacientes con EA y en el 11,6% de los pacientes con EApRx, esta diferencia no es estadísticamente significativa entre ambos grupos, pero sí con el grupo control, que solamente presenta fracturas en el 1,6% de casos (dos pacientes). Debido a este riesgo de fractura debería incorporarse al manejo de estos pacientes la detección precoz de la baja masa ósea y establecer las medidas preventivas necesarias para reducir el riesgo de fractura.

En nuestra serie, al comparar los pacientes con EA y aquellos con APsA, vemos que los pacientes con artritis psoriásica con afectación axial son cinco años mayores; ya se había descrito previamente como una característica diferencial entre EA y afectación axial de la artritis psoriásica que los pacientes con APsA debutan a una edad más tardía¹⁹². El tiempo de evolución de la enfermedad es ligeramente superior en los pacientes con EA, sin que haya diferencias significativas.

En ambos grupos, los pacientes realizan una actividad ligera/sedentaria, sin que haya diferencias entre grupos. La actividad de la enfermedad (medida en ambos casos por el BASDAI) es mayor en los pacientes con EA, al igual que la puntuación del BASFI como reflejo de una mayor limitación funcional, si bien en ambas escalas las diferencias no son estadísticamente significativas. En cuanto a la movilidad, la puntuación del BASMI también es similar en ambos grupos. Se ha visto, al igual que en la EA, que en la APsA la movilidad espinal se correlaciona con la progresión radiográfica^{193, 194}.

Por lo que respecta al IMC, observamos que es mayor en los pacientes con APsA (sobrepeso – preobeso). Cada vez hay más publicaciones en cuanto a la influencia de la obesidad en una mayor dificultad para conseguir una buena respuesta al tratamiento (mínima actividad inflamatoria) en artritis psoriásica¹⁹⁵, y también se ha descrito una mejoría de la enfermedad con la pérdida de peso¹⁹⁶.

Podemos observar que la DMO de columna es mayor en los pacientes con APsA, siendo comparable a la objetivada en los controles. En la literatura, en la mayoría de artículos no se han observado diferencias significativas en la DMO entre pacientes con artritis psoriásica y población general^{76, 152-154}; la presencia de OP fue mayor en pacientes postmenopáusicas que en varones y mujeres premenopáusicas. Frediani et al.¹⁵⁵ encuentran desmineralización en más de 2/3 de los pacientes con APs sin afectación axial. Esta desmineralización no estaba relacionada con los índices de inflamación o duración de la enfermedad, pero sí con la edad y el número de años desde la menopausia. Respecto a la EA, los sindesmofitos que se forman en la APsA son de mayor tamaño y suelen asimétricos, lo que podría artefactar la medida de la DMO en columna. De todas formas, en nuestros pacientes las diferencias en la DMO tanto de columna como de cadera no han resultado significativas. Datos recientes del análisis de la microarquitectura ósea mediante tomografía computarizada de alta resolución indican que la estructura ósea está alterada en el esqueleto apendicular de pacientes con APs. Es muy probable que estas alteraciones se encuentren también en la columna vertebral¹⁹⁷.

Los reactantes de fase aguda permanecen similares en ambos grupos de pacientes: la VSG se mantiene dentro del rango normal y la PCR está ligeramente elevada. En los dos grupos de pacientes, la actividad de la enfermedad sería moderada medida tanto por ASDAS VSG como por ASDAS PCR.

En cuanto al BASRI espinal, en nuestra serie tiene una mayor puntuación en los pacientes con APsA, sin que las diferencias encontradas sean significativas. El daño radiográfico observado en la APsA tiene unas características diferenciales respecto a la afectación radiológica en la EA: la sacroilitis suele ser asimétrica, hay sindesmofitos no marginales, sindesmofitos asimétricos, osificación paravertebral y la columna cervical está frecuentemente afectada¹⁹⁸. De hecho se ha propuesto un nuevo índice para evaluar el daño radiológico en pacientes con artritis psoriásica y afectación axial (PASRI)^{199, 200}.

En ambos grupos, más del 50% de pacientes son no fumadores, y en el grupo de APsA, un 26,6% son exfumadores. Tampoco encontramos un hábito enólico en nuestros pacientes: más del 80 % son no bebedores.

En los pacientes con APsA, la frecuencia de fracturas vertebrales fue del 25,5%, muy superior al descrito en otros estudios, donde la frecuencia de fracturas clínicas fue del 13%, fundamentalmente en pacientes postmenopáusicas. Hay que destacar que en estos pacientes la afectación articular de los pacientes era periférica (oligo o poliarticular)¹⁵².

Encontramos que en los pacientes con APsA la presencia de fracturas tiene relación directa con los valores de ASDAS PCR: ante una mayor actividad de la enfermedad medida por ASDAS PCR, los pacientes con APsA tienen más fracturas. Se ha descrito en la literatura que hay una relación entre la pérdida de DMO y la actividad de la enfermedad¹⁵⁷. Van der Weijden et al.²⁰¹ encontraron una mayor presencia de fracturas en pacientes con psoriasis y afectación axial, así como niveles más elevados de RFA en el grupo de pacientes que presentaba fracturas.

En este estudio hemos analizado las complicaciones metabólicas óseas (pérdida de masa ósea y fracturas) en un grupo de pacientes con espondiloartritis en relación con diversas variables clínicas de la enfermedad inflamatoria y factores de riesgo de fractura. Nuestro estudio tiene algunas limitaciones; la primera es el diseño del estudio dado que algunos datos no han sido recogidos de forma prospectiva. Otra limitación es sin duda la heterogeneidad de la muestra tanto en cuanto al tipo de enfermedad incluida como a las diferencias en la evolución de la enfermedad, el daño radiológico y el tratamiento empleado. Hemos intentado solventar estas dificultades analizando cada grupo de pacientes por separado según el tipo de EspA y estableciendo subgrupos de tratamiento. Al ser una serie de pacientes reclutados dentro de la práctica clínica habitual, siempre existen sesgos por pérdida de información o falta de seguimiento. A pesar de ello consideramos que este estudio puede ser de utilidad, ya que ofrece la oportunidad de conocer cuáles son las complicaciones metabólicas óseas de este tipo de pacientes en la práctica clínica habitual. Puede servir como base a nuevas perspectivas de investigación y aporta información de interés para el seguimiento de nuestros pacientes con espondiloartritis.

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**:

Primera. Los pacientes con EA presentan una **menor densidad mineral ósea** tanto en columna lumbar como en cadera si los comparamos con controles. Esto representa un riesgo incrementado de fracturas en este grupo de pacientes.

Segunda. Las fracturas son frecuentes en estos pacientes, especialmente las **fracturas vertebrales** morfométricas. Existe una relación entre la fractura vertebral y una reducción de la DMO de cadera y un mayor IMC.

Tercera. Los pacientes con EA en tratamiento con anti - TNF α presentan un aumento de la **DMO de columna** en la evolución densitométrica, indicando que se revierte la pérdida ósea de forma más evidente en el hueso trabecular.

Cuarta. No encontramos correlación entre la actividad de la enfermedad y los marcadores de formación/resorción ósea, ni con los niveles de vitamina D.

Quinta. Los hallazgos en la DMO y en la presencia de fracturas son similares en el grupo de pacientes con EA y en los pacientes con **EApRx**.

Sexta. A pesar de que no encontramos diferencias en la disminución de la DMO, los pacientes con APsA presentaron mayor número de fracturas que los pacientes con EA. La presencia de fractura en estos pacientes se correlacionó con la actividad de la enfermedad medida por el ASDAS PCR.

Bibliografía

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379–1390.
2. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*. 2002 Jun 18;136(12):896–907.
3. van der Linden S, Van der Heijde D. Classification of spondyloarthropathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt M, Weissman MH, eds. *Reumatology*. Edinburgh: Mosby (Elsevier) 2003:1149-51.
4. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1000–8.
5. Khan MA. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Dec;20(6 Suppl 28):S6–10.
6. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*. 1998 Jan;41(1):58–67.
7. Khan MA, van der Linden SM. Ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990 Aug;16(3):551–79.
8. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol*. 2000 Jul;12(4):239–47.
9. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar;60(3):717–27.

10. Zink A, Listing J, Klindworth C, Zeidler H, German Collaborative Arthritis Centres. The national database of the German Collaborative Arthritis Centres: I. Structure, aims, and patients. *Ann Rheum Dis*. 2001 Mar;60(3):199–206.
11. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Jun;20(3):401–17.
12. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet*. 1973 Apr 28;1(7809):904–7.
13. Sieper J, Braun J, Kingsley GH. Report on the Fourth International Workshop on Reactive Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Apr;43(4):720–34.
14. Maksymowych WP. Ankylosing spondylitis--at the interface of bone and cartilage. *J Rheumatol*. 2000 Oct;27(10):2295–301.
15. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, Köhler D, Zacher J, Stein H, et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow. *Arthritis Rheum*. 2006 Jun;54(6):1805–13.
16. Appel H, Sieper J. Spondyloarthritis at the crossroads of imaging, pathology, and structural damage in the era of biologics. *Curr Rheumatol Rep*. 2008 Oct;10(5):356–63.
17. Ramírez González R, Soto Abraham MV, Ugalde Viteli A, et al. Identification of the best sites for the histopathological study of tarsitis in patients with spondyloarthropathies. *Reumatol Clin*. 2006 Jul;2(4):164–7.
18. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*. 1997 Oct;40(10):1823–8.

19. Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* 2007 Nov;39(11):1329–37.
20. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2000 Nov;59(11):883–6.
21. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):784–8.
22. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Haibel H, Brandt J, Sieper J, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):910–5.
23. Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, Mielants H, de Vlam K, Lenaerts J, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis.* 2007 Aug;66(8):1072–7.
24. Casasola-Vargas JC, Flores-Alvarado DE, Huerta-Sil G, Espinoza Villalpando J, Bernard-Medina AG, Rodríguez-Amado J, et al. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): México. *Reumatol Clínica.* 2008 Nov 30;4:56–62.
25. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):955–9.

26. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol.* 2005 Aug;50(4):364–88.
27. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):361–8.
28. Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Ann Rheum Dis.* 1973 Jul;32(4):354–63.
29. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis.* 2009 Oct;68(10):1520–7.
30. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):777–83.
31. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665–73.
32. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke W-H, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Sep;68(9):1387–94.
33. Wanders A, Heijde D van der, Landewé R, Béhier J-M, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun;52(6):1756–65.

34. Kroon F, Landewé R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1623–9.
35. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):929–38.
36. Aspenberg P. Avoid cox inhibitors after skeletal surgery! *Acta Orthop Scand*. 2002 Oct;73(5):489–90.
37. Aspenberg P. Drugs and fracture repair. *Acta Orthop*. 2005 Dec;76(6):741–8.
38. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar;66(3):419–21.
39. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*. 2002 May 2;346(18):1349–56.
40. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Sep;62(9):817–24.
41. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):47–53.
42. Krieckaert CLM, Lems WF. Biologicals and bone loss. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Aug;4(4):245–7.
43. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8

- years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr;73(4):710–5.
44. Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep 15;59(9):1270–8.
45. Finzel S, Kraus S, Schmidt S, Hueber A, Rech J, Engelke K, et al. Bone anabolic changes progress in psoriatic arthritis patients despite treatment with methotrexate or tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1176–81.
46. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1995 May;38(5):618–27.
47. Sweeney S, Gupta R, Taylor G, Calin A. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: outcome in 340 patients. *J Rheumatol*. 2001 Aug;28(8):1862–6.
48. Van Royen BJ, De Gast A. Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis. A structured review of three methods of treatment. *Ann Rheum Dis*. 1999 Jul;58(7):399–406.
49. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1994 Oct;21(10):1883–7.
50. Lee W, Reveille JD, Davis JC, Leach TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2007 May;66(5):633–8.

51. Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, Leach TJ, Davis JC, Reveille JD, et al. Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009 Jul 15;61(7):859–66.
52. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1–44.
53. Castro Villegas M del C, Batlle Gualda E. Metrología en espondiloartritis. *Reumatol Clínica.* 2010 Mar;6:11–7.
54. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):18–24.
55. Calin A, Jones SD, Garrett SL, Kennedy LG. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *Br J Rheumatol.* 1995 Aug;34(8):793–4.
56. Ferraz MB, Quaresma MR, Aquino LR, Atra E, Tugwell P, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1990 Aug;17(8):1022–4.
57. van der Heijde D, Landewé R, Feldtkeller E. Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. *Ann Rheum Dis.* 2008 Apr;67(4):489–93.
58. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Feb;62(2):127–32.
59. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2286–91.

60. Castrejón Fernández I, Sanz Sanz J. Radiografía convencional: BASRI total y SASSS. *Reumatol Clínica*. 2010 Mar;6:33–6.
61. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1–129.
62. Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol*. 2002 Jul;29(7):1511–9.
63. Sambrook PN, Geusens P. The epidemiology of osteoporosis and fractures in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Aug;4(4):287–92.
64. Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Jul;25(4):509–16.
65. Ulu MA, Çevik R, Dilek B. Comparison of PA spine, lateral spine, and femoral BMD measurements to determine bone loss in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2013 Jul;33(7):1705–11.
66. van der Weijden M a. C, van Denderen JC, Lems WF, Heymans MW, Dijkmans B a. C, van der Horst-Bruinsma IE. Low bone mineral density is related to male gender and decreased functional capacity in early spondylarthropathies. *Clin Rheumatol*. 2011 Apr;30(4):497–503.
67. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1994 Feb;53(2):117–21.
68. Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet*. 1989 Dec 23;2(8678-8679):1483–5.

69. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RGW. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum.* 2009 Jan;60(1):93–102.
70. Singh HJ, Nimarpreet K, Ashima null, Das S, Kumar A, Prakash S. Study of bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2013 Dec;7(12):2832–5.
71. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2011 Feb;22(2):421–33.
72. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol.* 2005 Jul;32(7):1290–8.
73. Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum.* 1999 Nov;42(11):2319–24.
74. van der Weijden M a. C, Claushuis T a. M, Nazari T, Lems WF, Dijkmans B a. C, van der Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2012 Nov;31(11):1529–35.
75. Grazio S, Kusić Z, Cvijetić S, Grubišić F, Balenović A, Nemčić T, et al. Relationship of bone mineral density with disease activity and functional ability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2012 Sep;32(9):2801–8.

76. Borman P, Babaoğlu S, Gur G, Bingol S, Bodur H. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008 Apr;27(4):443–447.
77. Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Jul;19(4):335–9.
78. Caron T, Bransford R, Nguyen Q, Agel J, Chapman J, Bellabarba C. Spine fractures in patients with ankylosing spinal disorders. *Spine*. 2010 May 15;35(11):E458–464.
79. de Peretti F, Sane J-C, Dran G, Razafindratsiva C, Argenson C. [Ankylosed spine fractures with spondylitis or diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: diagnosis and complications]. *Rev Chir Orthopédique Réparatrice Appar Mot*. 2004 Sep;90(5):456–65.
80. Laroche M, Lassoued S, Billey T, Bernard J, Mazi B. Male osteoporosis with vertebral fractures? Look for ankylosing spondylitis! A report of 10 cases. *J Rheumatol*. 2007 Nov;34(11):2271–2.
81. Muñoz-Ortego J, Vestergaard P, Rubio JB, Wordsworth P, Judge A, Javaid MK, et al. Ankylosing spondylitis is associated with an increased risk of vertebral and nonvertebral clinical fractures: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2014 Aug;29(8):1770–6.
82. Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, van Staa T-P, Geusens P. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1839–1842.
83. Ralston SH, Urquhart GD, Brzeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *BMJ*. 1990 Mar 3;300(6724):563–5.

84. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol*. 1994 Oct;21(10):1877–82.
85. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatol Oxf Engl*. 2000 Jan;39(1):85–9.
86. Vosse D, Feldtkeller E, Eriksen J, Geusens P, van der Linden S. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2004 Oct;31(10):1981–5.
87. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, van der Linden S. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2006 Jan;26(3):234–9.
88. Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2001;12(7):605–9.
89. Kang KY, Kim IJ, Jung SM, Kwok S-K, Ju JH, Park K-S, et al. Incidence and predictors of morphometric vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):R124.
90. Montala N, Juanola X, Collantes E, Muñoz-Gomariz E, Gonzalez C, Gratacos J, et al. Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011 May;38(5):893–7.
91. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1993 Sep;8(9):1137–48.

92. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1996 Jul;11(7):984–96.
93. Hendrix RW, Melany M, Miller F, Rogers LF. Fracture of the spine in patients with ankylosis due to diffuse skeletal hyperostosis: clinical and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Apr;162(4):899–904.
94. Bessant R, Harris C, Keat A. Audit of the diagnosis, assessment, and treatment of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2003 Apr;30(4):779–82.
95. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClercq S, Chiu P, Yan A, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3):766–73.
96. Ardizzone M, Javier RM, Kuntz JL. [Ankylosing spondylitis and osteoporosis]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne*. 2006 May;27(5):392–9.
97. Allali F, Breban M, Porcher R, Maillefert JF, Dougados M, Roux C. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthropathy treated with anti-tumour necrosis factor alpha. *Ann Rheum Dis*. 2003 Apr;62(4):347–9.
98. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugeberg G, Green MJ, Stewart SP, Emery P. Bone mineral density improvement in spondyloarthropathy after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2003 Oct;62(10):1020–1.

99. Hernández MV. Efecto de la terapia biológica sobre el metabolismo seo en las enfermedades inflamatorias articulares. *Rev Esp Enfermedades Metabólicas Óseas*. 2006 Jun;15(3):52–4.
100. Briot K, Garnero P, Le Henanff A, Dougados M, Roux C. Body weight, body composition, and bone turnover changes in patients with spondyloarthropathy receiving anti-tumour necrosis factor {alpha} treatment. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug;64(8):1137–40.
101. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):175–82.
102. Almirall M, López-Velandia JG, Maymó J. Ausencia de progresión radiológica a los 2 años en una cohorte de pacientes con espondiloartritis axial no radiológica tratados con terapia anti-TNF- α . *Reumatol Clínica*. 2014 Mar;10(2):134–5.
103. McMahon MS, Ueki Y. Does anti-TNF-alpha have a role in the treatment of osteoporosis? *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008;66(4):280–1.
104. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993 Jun;94(6):646–50.
105. Riggs BL, Melton LJ. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*. 1995 Nov;17(5 Suppl):505S – 511S.
106. Juanola X, Mateo L, Nolla JM, Roig-Vilaseca D, Campoy E, Roig-Escofet D. Bone mineral density in women with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2000 Apr;27(4):1028–31.
107. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Diagnosis of osteoporosis and fracture threshold in men. *Calcif Tissue Int*. 2001 Oct;69(4):218–21.

108. Korkosz M, Gąsowski J, Grzanka P, Gorczowski J, Pluskiewicz W, Jeka S, et al. Baseline new bone formation does not predict bone loss in ankylosing spondylitis as assessed by quantitative computed tomography (QCT): 10-year follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:121.
109. Devogelaer JP, Maldague B, Malghem J, Nagant de Deuxchaisnes C. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. A comparison of plain radiographs with single- and dual-photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. *Arthritis Rheum*. 1992 Sep;35(9):1062–7.
110. Klingberg E, Lorentzon M, Mellström D, Geijer M, Göthlin J, Hilme E, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis - prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R108.
111. Jun J-B, Joo K-B, Her M-Y, Kim T-H, Bae S-C, Yoo D-H, et al. Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1637–41.
112. Toussirot E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2001 Aug;40(8):882–8.
113. Ulu MA, Batmaz İ, Dilek B, Çevik R. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures and related factors in patients with ankylosing spondylitis. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(15):2740–7.
114. El Maghraoui A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2004 Jul;71(4):291–5.
115. Speden DJ, Calin AI, Ring FJ, Bhalla AK. Bone mineral density, calcaneal ultrasound, and bone turnover markers in women with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2002 Mar;29(3):516–21.

116. Ghozlan I, Ghazi M, Nouijai A, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone*. 2009 May;44(5):772–6.
117. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2004 Nov;31(11):2236–41.
118. Lange U, Kluge A, Strunk J, Teichmann J, Bachmann G. Ankylosing spondylitis and bone mineral density--what is the ideal tool for measurement? *Rheumatol Int*. 2005 Dec;26(2):115–20.
119. Toussirot E, Ricard-Blum S, Dumoulin G, Cedoz JP, Wendling D. Relationship between urinary pyridinium cross-links, disease activity and disease subsets of ankylosing spondylitis. *Rheumatol Oxf Engl*. 1999 Jan;38(1):21–7.
120. Lange U, Jung O, Teichmann J, Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2001 Dec;12(12):1031–5.
121. Obermayer-Pietsch BM, Lange U, Tauber G, Frühauf G, Fahrleitner A, Dobnig H, et al. Vitamin D receptor initiation codon polymorphism, bone density and inflammatory activity of patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2003 Dec;14(12):995–1000.
122. Rauner M, Stupphann D, Haas M, Fert I, Glatigny S, Sipos W, et al. The HLA-B27 transgenic rat, a model of spondyloarthritis, has decreased bone mineral density and increased RANKL to osteoprotegerin mRNA ratio. *J Rheumatol*. 2009 Jan;36(1):120–6.

123. Kim H-R, Lee S-H, Kim H-Y, Kim H-Y. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors-kappaB ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatol Oxf Engl*. 2006 Oct;45(10):1197–200.
124. Goldring SR. Osteoimmunology and bone homeostasis: relevance to spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Jul;15(7):342.
125. Lories RJ, Luyten FP and de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):221.
126. Baker-LePain JC, Nakamura MC, Lane NE. Effects of inflammation on bone: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jul;23(4):389–95.
127. Benjamin M, Toumi H, Suzuki D et al. Microdamage and altered vascularity at the enthesis-bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondylarthritides and allied disorders. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):224-33.
128. Carter S, Braem K, Lories RJ. The role of bone morphogenetic proteins in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Aug;4(4):293–9.
129. Lories RJU, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest*. 2005 Jun;115(6):1571–9.
130. Lories RJU, Derese I, Ceuppens JL, Luyten FP. Bone morphogenetic proteins 2 and 6, expressed in arthritic synovium, are regulated by proinflammatory cytokines and differentially modulate fibroblast-like synoviocyte apoptosis. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct;48(10):2807–18.
131. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3257–62.

132. Fisher MC, Stone JH, Palmer WE. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 31-2014. A 50-year-old man with back pain, fatigue, weight loss, and knee swelling. *N Engl J Med*. 2014 Oct 9;371(15):1447–55.
133. Lories RJU, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):221.
134. 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 Feb;13(2):156–63.
135. Schett G, Stolina M, Dwyer D, Zack D, Uderhardt S, Krönke G, et al. Tumor necrosis factor alpha and RANKL blockade cannot halt bony spur formation in experimental inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep;60(9):2644–54.
136. Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, David J-P, Zwerina J, Richards W, et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints. *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):592–7.
137. Daoussis D, Lioussis S-NC, Solomou EE, Tsanaktis A, Bounia K, Karampetsou M, et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):150–8.
138. Aguado Acín P. What the clinician needs to know about the relationship between inflammation and bone formation. Is blocking inflammation enough to prevent ossification?. *Reumatol Clin*. 2010 Mar;6 Suppl 1:28–32.
139. Vosse D, Heijckmann C, Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, Geusens P. Comparing morphometric X-ray absorptiometry and radiography in defining vertebral wedge fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2007 Nov;46(11):1667–71.
140. Klingberg E, Geijer M, Göthlin J, Mellström D, Lorentzon M, Hilme E, et al. Vertebral fractures in ankylosing spondylitis are associated with lower bone

- mineral density in both central and peripheral skeleton. *J Rheumatol*. 2012 Oct;39(10):1987–95.
141. Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R, McClung MR, Papapoulos S, Rizzoli R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. International Committee for Osteoporosis Clinical Guidelines. *Clin Ther*. 1999 Jun;21(6):1025–44.
142. Nevitt MC. Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994 Aug;20(3):535–59.
143. Geusens P, Vosse D, van der Heijde D, Vanhoof J, van Tubergen A, Raus J, et al. High prevalence of thoracic vertebral deformities and discal wedging in ankylosing spondylitis patients with hyperkyphosis. *J Rheumatol*. 2001 Aug;28(8):1856–61.
144. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002 Dec;61 Suppl 3:iii8–18.
145. Arends S, Spoorenberg A, Bruyn G a. W, Houtman PM, Leijnsma MK, Kallenberg CGM, et al. The relation between bone mineral density, bone turnover markers, and vitamin D status in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011 May;22(5):1431–9.
146. Lange U, Teichmann J, Strunk J, Müller-Ladner U, Schmidt KL. Association of 1.25 vitamin D3 deficiency, disease activity and low bone mass in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005 Dec;16(12):1999–2004.
147. Goldring SR. Osteoimmunology and bone homeostasis: relevance to spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Jul;15(7):342.

148. Zhang X, Aubin JE, Inman RD. Molecular and cellular biology of new bone formation: insights into the ankylosis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003 Jul;15(4):387–93.
149. Schett G, Redlich K, Hayer S, Zwerina J, Bolon B, Dunstan C, et al. Osteoprotegerin protects against generalized bone loss in tumor necrosis factor-transgenic mice. *Arthritis Rheum*. 2003 Jul;48(7):2042–51.
150. Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, Cañete J, Llena J, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol*. 1994 Oct;33(10):927–31.
151. Akgöl G, Kamanlı A, Ozgocmen S. Evidence for inflammation-induced bone loss in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2014 Mar;53(3):497–501.
152. Busquets N, Vaquero CG, Moreno JR, Vilaseca DR, Narváez J, Carmona L, et al. Bone mineral density status and frequency of osteoporosis and clinical fractures in 155 patients with psoriatic arthritis followed in a university hospital. *Reumatol Clínica*. 2014 Mar;10(2):89–93.
153. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R16.
154. Del Puente A, Esposito A, Parisi A, Attenuo M, Montalbano S, Vitiello M, et al. Osteoporosis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Jul;89:36–8.
155. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, Storri L, Bisogno S, Baldi F, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001 Jan;28(1):138–43.
156. Colucci S, Brunetti G, Cantatore FP, Oranger A, Mori G, Quarta L, et al. Lymphocytes and synovial fluid fibroblasts support osteoclastogenesis through

- RANKL, TNFalpha, and IL-7 in an in vitro model derived from human psoriatic arthritis. *J Pathol.* 2007 May;212(1):47–55.
157. Hofbauer LC, Schoppet M, Christ M, Teichmann J, Lange U. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2006 Oct;45(10):1218–22.
158. Schoon EJ, Blok BM, Geerling BJ, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2000 Nov;119(5):1203–8.
159. Robinson RJ, al-Azzawi F, Iqbal SJ, Kryswcki T, Almond L, Abrams K, et al. Osteoporosis and determinants of bone density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1998 Nov;43(11):2500–6.
160. Silvennoinen J. Relationships between vitamin D, parathyroid hormone and bone mineral density in inflammatory bowel disease. *J Intern Med.* 1996 Feb;239(2):131–7.
161. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet Lond Engl.* 2004 Jan 10;363(9403):157–63.
162. World Health Organization (2007) Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva.
163. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines, Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, del Pino Montes J et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2011;3:53-64.
164. Xavier Juanola Roura. REGISPONSER II. *Reum Clin* 2007; 3 Supl 2S 33-35.

165. Paredes JM, Barrachina MM, Román J, Moreno-Osset E. [Joint disease in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2005 Apr;28(4):240–9.
166. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, et al. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2005 Apr;20(4):557–63.
167. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet Lond Engl*. 2006 Jun 17;367(9527):2010–8.
168. Wang Y-F, Teng MM-H, Chang C-Y, Wu H-T, Wang S-T. Imaging manifestations of spinal fractures in ankylosing spondylitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Sep;26(8):2067–76.
169. Campagna R, Pessis E, Feydy A, Guerini H, Thévenin F, Chevrot A, et al. Fractures of the ankylosed spine: MDCT and MRI with emphasis on individual anatomic spinal structures. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Apr;192(4):987–95.
170. Geusens P, De Winter L, Quaden D, Vanhoof J, Vosse D, van den Bergh J, et al. The prevalence of vertebral fractures in spondyloarthritis: relation to disease characteristics, bone mineral density, syndesmophytes and history of back pain and trauma. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:294.
171. Christiansen BA, Bouxsein ML. Biomechanics of vertebral fractures and the vertebral fracture cascade. *Curr Osteoporos Rep*. 2010 Dec;8(4):198–204.
172. Vosse D, van der Heijde D, Landewé R, Geusens P, Mielants H, Dougados M, et al. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun;65(6):770–4.
173. Klingberg E, Lorentzon M, Göthlin J, Mellström D, Geijer M, Ohlsson C, et al. Bone microarchitecture in ankylosing spondylitis and the association with bone mineral density, fractures, and syndesmophytes. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R179.

174. Vasdev V, Bhakuni D, Garg MK, Narayanan K, Jain R, Chadha D. Bone mineral density in young males with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2011 Feb;14(1):68–73.
175. Briot K, Etcheto A, Miceli-Richard C, Dougados M, Roux C. Bone loss in patients with early inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis: results from the prospective DESIR cohort. *Rheumatol Oxf Engl*. 2015 Sep 11;
176. Wang D-M, Zeng Q-Y, Chen S-B, Gong Y, Hou Z-D, Xiao Z-Y. Prevalence and risk factors of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis: a 5-year follow-up study of 504 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Aug;33(4):465–70.
177. Kang KY, Lee KY, Kwok S-K, Ju JH, Park K-S, Hong YS, et al. The change of bone mineral density according to treatment agents in patients with ankylosing spondylitis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2011 Mar;78(2):188–93.
178. Briot K, Roux C. Inflammation, bone loss and fracture risk in spondyloarthritis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000052.
179. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jun 1;359(9321):1929–36.
180. Asomaning K, Bertone-Johnson ER, Nasca PC, Hooven F, Pekow PS. The association between body mass index and osteoporosis in patients referred for a bone mineral density examination. *J Womens Health* 2002. 2006 Nov;15(9):1028–34.
181. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, 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 May;64(5):1388–98.
182. Kawai VK, Grijalva CG, Arbogast PG, Curtis JR, Solomon DH, Delzell E, et al. Initiation of tumor necrosis factor α antagonists and risk of fractures in patients

- with selected rheumatic and autoimmune diseases. *Arthritis Care Res.* 2013 Jul;65(7):1085–94.
183. Durnez A, Paternotte S, Fechtenbaum J, Landewé RBM, Dougados M, Roux C, et al. Increase in bone density in patients with spondyloarthritis during anti-tumor necrosis factor therapy: 6-year followup study. *J Rheumatol.* 2013 Oct;40(10):1712–8.
184. Heiland GR, Zwerina K, Baum W, Kireva T, Distler JH, Grisanti M, et al. Neutralisation of Dkk-1 protects from systemic bone loss during inflammation and reduces sclerostin expression. *Ann Rheum Dis.* 2010 Dec;69(12):2152–9.
185. Haroon NN, Sriganthan J, Al Ghanim N, Inman RD, Cheung AM. Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Oct;44(2):155–61.
186. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest.* 2000 Dec;106(12):1481–8.
187. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open.* 2015;1(Suppl 1):e000053.
188. Poddubnyy D, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. Brief Report: Clinical Course Over Two Years in Patients With Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis and Patients With Ankylosing Spondylitis Not Treated With Tumor Necrosis Factor Blockers: Results From the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2015 Sep;67(9):2369–75.

189. Eder L, Chandran V, Shen H, Cook RJ, Gladman DD. Is ASDAS better than BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2010 Dec;69(12):2160–4.
190. Au YLE, Wong WSR, Mok MY, Chung HY, Chan E, Lau CS. Disease activity assessment in ankylosing spondylitis in a Chinese cohort: BASDAI or ASDAS? *Clin Rheumatol*. 2014 Aug;33(8):1127–34.
191. Vastesaeger N, Cruyssen BV, Mulero J, Gratacós Masmitjá J, Zarco P, Almodovar R, et al. ASDAS high disease activity versus BASDAI elevation in patients with ankylosing spondylitis as selection criterion for anti-TNF therapy. *Reumatol Clin*. 2014 Aug;10(4):204–9.
192. Fernández Sueiro JL, González Díaz De Rábago E. [Axial psoriatic arthritis]. *Reumatol Clin*. 2010 Mar;6 Suppl 1:22–4.
193. Gladman DD. Clinical Features and Diagnostic Considerations in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):569–79.
194. Chandran V, O’Shea FD, Schentag CT, Inman RD, Gladman DD. Relationship between spinal mobility and radiographic damage in ankylosing spondylitis and psoriatic spondylitis: a comparative analysis. *J Rheumatol*. 2007 Dec;34(12):2463–5.
195. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):813–7.
196. Di Minno MND, Peluso R, Iervolino S, Russolillo A, Lupoli R, Scarpa R, et al. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor α blockers. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1157–62.

197. Kocijan R, Englbrecht M, Haschka J et al. Quantitative and Qualitative Changes of Bone in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients. *J Bone Miner Res.* 2015 Oct;30(10):1775-83.
198. Biagioni BJ, Gladman DD, Cook RJ, Eder L, Wakhlu A, Shen H, et al. Reliability of radiographic scoring methods in axial psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014 Sep;66(9):1417-22.
199. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Scarpa R, et al. The radiological assessment of axial involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2012 Jul;89:54-6.
200. Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Oct;33(5 Suppl 93):31-5.
201. van der Weijden M a. C, van der Horst-Bruinsma IE, van Denderen JC, Dijkmans B a. C, Heymans MW, Lems WF. High frequency of vertebral fractures in early spondylarthropathies. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2012 Jun;23(6):1683-90.

