

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
Campus Universitario de San Juan

Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Clínica



**ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD CON
LA MASA ÓSEA (LUMBAR Y FEMORAL) Y LA PREVALENCIA DE FRACTURAS
VERTEBRALES EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS AXIAL**

TESIS DOCTORAL

Cintia Romera López

Directoras de Tesis:

Dra. Cristina Fernández Carballido

Dra. Paloma Vela Casasempere

2017

**Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral
y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial**

*A Julia y Germán, porque sois la demostración
de que los milagros, a veces,
sí ocurren.*



ÍNDICE:

Agradecimientos	Página 8
Introducción	Página 9
▪ Espondiloartritis axial. Definición y clasificación.	9
▪ Masa ósea y enfermedades inflamatorias	12
▪ Marcadores de inflamación y resorción ósea	15
▪ Prevalencia de osteoporosis en espondiloartritis axial	20
▪ Técnicas diagnósticas en osteoporosis	22
▪ Fracturas por fragilidad en espondiloartritis axial	23
▪ Efecto del tratamiento de la enfermedad sobre la masa ósea	29
▪ Vitamina D y enfermedades inflamatorias	34
▪ Estimación del riesgo de fractura a través de la herramienta FRAX	38
Hipótesis de trabajo:	Página 40
▪ PICO	40
Objetivos del estudio:	Página 40
▪ Objetivo principal	40
▪ Objetivos secundarios	40
Material y métodos	Página 42
▪ Tipo de estudio	42
▪ Pacientes	42
○ Criterios de inclusión	42
○ Criterios de exclusión	44
▪ Reclutamiento	45
▪ Recogida de datos	46
○ Datos clínicos	46
○ Datos de laboratorio	48
○ Pruebas de imagen	49
○ Valoración de actividad de la enfermedad	50

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

○ Valoración del daño radiográfico	52
○ Valoración de la capacidad funcional	54
○ Datos de valoración de la masa ósea:	56
○ Niveles de vitamina D	57
○ Tabla resumen de variables empleadas	58
▪ Análisis estadístico	58
Resultados	Página 61
▪ Descriptivos:	61
○ Datos demográficos	61
○ Datos antropométricos	65
○ Diagnósticos y formas radiográficas y no radiográficas	66
○ Datos diagnósticos de la enfermedad	67
○ Actividad de la enfermedad	69
○ Daño radiográfico	71
○ Masa ósea	74
▪ Densidad mineral ósea	74
▪ Fracturas vertebrales	78
▪ Concentraciones plasmáticas de vitamina D	83
○ Tratamientos	84
▪ Asociaciones estadísticas	87
○ Relación de la actividad con la pérdida de masa ósea y/o fracturas vertebrales	
▪ Medida por BASDAI	87
▪ Medida por reactantes de fase aguda y ASDAS	90
▪ Masa ósea y daño radiográfico	91
○ Factores relacionados con la DMO baja	94
▪ Análisis univariante	94
▪ Análisis multivariante	97
○ Factores relacionados con la fractura vertebral	102
▪ Análisis univariante	102

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

▪ Análisis multivariante	107
○ Relación de la vitamina D con la actividad y la masa ósea	110
○ Utilidad de la herramienta FRAX en la predicción de fractura	113
○ Diferencias asociadas al sexo	114
○ Diferencias asociadas al tratamiento	119
○ Menopausia y su relación con la masa ósea	120
Discusión	Página 122
▪ Perfil del paciente	124
▪ Relación entre actividad inflamatoria y:	128
○ Baja masa ósea	128
○ Fracturas vertebrales	134
▪ Prevalencia de osteoporosis y fracturas vertebrales	140
▪ Relación entre niveles de vitamina D y actividad y baja masa ósea	147
▪ Utilidad de FRAX	151
▪ Tratamiento de la enfermedad	151
▪ Tratamiento antiosteoporótico	153
▪ Diferencias asociadas al sexo	154
▪ Riesgo de caídas	156
▪ Limitaciones del estudio	157
▪ Proyectos de futuro	157
Conclusiones	Página 159
Índice de abreviaturas	Página 161
Bibliografía	Página 163
Anexos	Página 173
○ Anexo 1: Consentimiento informado	174
○ Anexo 2: Cuestionario BASDAI	175
○ Anexo 3: Cuestionario BASFI	176
○ Anexo 4: Índice de tablas de datos	177
○ Anexo 5: Índice de tablas de figuras	179

AGRADECIMIENTOS:

Ha llovido mucho desde que aquel Profesor me inspirara a hacer Reumatología, aun con las reticencias de mi círculo más cercano. Diez años y dos hijos después, defiendo hoy mi Tesis Doctoral.

Me gustaría agradecer su apoyo y cariño a una serie de personas, sin las cuales, esto no podría haber sido posible.

En primer lugar, Gracias, con mayúsculas, a mi madre, por enseñarme a afrontar la vida: por mostrarme que con mucho esfuerzo, se puede conseguir cualquier sueño. Gracias por ser mi ejemplo de trabajo duro, de mujer y de vida.

Gracias a mi padre, por no dejarme abandonar en aquel momento de flaqueza.

Gracias a mis hermanos, por una infancia maravillosa. Gracias por vuestra complicidad y apoyo. Sin vosotros, no sería quien soy ahora.

Gracias a Mariano, mi R mayor, por cuidarme y enseñarme tanto durante la residencia. Gracias a Paloma, a Enrique, a Agus, a Ximo, a Eliseo, a Vega, a Isabel... porque en mi día a día, conservo actitudes y enseñanzas de cada uno de vosotros... Gracias por enseñarme a ser una buena reumatóloga.

Gracias a Cris, por hacer que me enamorara de las espondiloartritis. Gracias por haber sabido encontrar ese equilibrio perfecto entre el apoyo incondicional y la presión necesaria para poder llevar a cabo esta Tesis, a pesar de las circunstancias. Sin tu apoyo, hoy no estaría aquí.

Y gracias a Santi, por aguantarme con la Tesis y con la vida. Gracias por quererme, por cuidarme, por entenderme, por demostrarme día a día que el amor existe, y que puede ser para toda la vida. Gracias, porque contigo soy muy feliz.

INTRODUCCIÓN

Las Espondiloartritis

Las Espondiloartritis o Espondiloartropatías (EspA) son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten ciertas características que las diferencian de otras enfermedades, como la clínica (síntomas y signos), la agregación familiar, los mecanismos patogénicos, la asociación al complejo de histocompatibilidad (HLA) B27, la relación con infecciones previas al inicio de la clínica articular (generalmente del tracto gastrointestinal o genitourinario), y/o la afectación de las entesis (definidas como la zona de inserción de fascias, tendones y ligamentos, presentes tanto en articulaciones periféricas como en columna vertebral).

Ambos términos de EspA (Espondiloartritis o Espondiloartropatías), se usan de forma indistinta habitualmente, aunque en los consensos de expertos y guías clínicas más recientes, se prefiere el uso del primer término, para hacer hincapié en su naturaleza inflamatoria.

En general, dentro de las Espondiloartritis (EspA) se incluye genéricamente a cualquiera de las enfermedades que componen este grupo: la Espondilitis Anquilosante (piedra angular de este grupo) (EA), las artritis reactivas (ARe), las EspA relacionadas con enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa), la Espondiloartritis Psoriásica (APs), las Espondiloartritis Indiferenciadas (EspA Indif) y la Espondilitis Anquilosante de inicio juvenil (EAJ).

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 sacroilíacas y columna vertebral), las entesis, y cuya lesión más característica (y criterio diagnóstico), es la sacroileítis.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Para el diagnóstico de la EA establecida, se emplean los criterios de Nueva York modificados [Van der Linden 1984]:

Criterios diagnósticos modificados de Nueva York (1984)
Criterios clínicos
- Dolor lumbar y rigidez > 3 meses de duración que mejora con el ejercicio, pero no se alivia con el reposo - Limitación de movimientos de la columna lumbar en el plano sagital y frontal - Limitación de la expansión torácica con respecto a los valores normales corregidos para edad y sexo (<2.5 cm).
Criterio radiológico
- Sacroileítis bilateral de al menos grado 2 o unilateral grado 3-4
Se establece el diagnóstico de EA si se cumple el criterio radiológico y al menos uno de los clínicos.

Sin embargo, en la actualidad hablamos de Espondiloartritis axial (EspAx), término que incluye tanto pacientes que presentan sacroileítis radiográfica (y por tanto, con Espondilitis anquilosante), como individuos sin daño radiográfico establecido, generalmente más precoces, denominados EspAx no radiográfica (EspAx-nr).

En este sentido, el grupo ASAS [Rudwaleit 2009] estableció unos criterios de clasificación de EspAx, aplicables a pacientes jóvenes con lumbalgia crónica, que se detallan a continuación:

Criterios de clasificación de EspAx axial en pacientes con dolor lumbar de más de 3 meses de evolución y con una edad de inicio de menos de 45 años
Criterios clínicos
1. Lumbalgia inflamatoria 2. Artritis periférica (sinovitis activa presente o pasada diagnosticada por un médico) 3. Entesitis (entesitis en talón: presencia o historia de dolor espontáneo o tumefacción a la exploración en la inserción del tendón de Aquiles o fascia plantar en el calcáneo) 4. Dactilitis (presencia o historia de dactilitis diagnosticada por un médico) 5. Buena respuesta a AINE (franca mejoría o desaparición del dolor lumbar a las 24-48 horas de la administración de dosis máximas de un AINE) 6. Historia familiar (presencia en familiar de 1º o 2º grado de cualquiera de: EA, psoriasis, uveítis, ARe, EII) 7. Uveítis anterior (presencia o historia de uveítis anterior confirmada por un oftalmólogo) 8. Psoriasis (presencia o historia de psoriasis diagnosticada por un médico) 9. EII (presencia o historia de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa diagnosticada por un médico) 10. HLA-B27 (test positivo utilizando técnicas de laboratorio estándar) 11. Aumento de PCR (PCR elevada en presencia de dolor lumbar, y tras exclusión de otras causas)

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

B. Sacroileítis en imagen
Sacroileítis (radiográfica, RM): sacroileítis definitiva de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados o inflamación aguda en RM (es altamente sugestiva de sacroileítis asociada a EspA)
C. Predisposición genética
HLA-B27 positivo
Se clasifican como EspA axial si se cumple el criterio de sacroileítis en imagen, y al menos uno de los clínicos, o el criterio de HLA-B27 positivo si se asocia al menos a 2 criterios clínicos.

La espondiloartritis axial (EspAx), como se ha mencionado, afecta predominantemente el esqueleto axial, y, en menor medida, el esqueleto periférico, también puede aparecer afectación extra-articular, como la cutánea, intestinal y ocular.

La EspAx se caracteriza por dolor lumbar inflamatorio crónico, que puede progresar a daño estructural de las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral, con o sin formación de sindesmofitos y anquilosis de la columna vertebral.

El inicio de la EspAx suele producirse en la tercera o cuarta década de la vida. La EspAx se asocia con disminución de la capacidad funcional, discapacidad laboral y deterioro de la calidad de vida [Moltó 2016, Boonen 2001, Castillo-Ortiz 2016].

La prevalencia mundial de EspAx oscila entre 0,5 y 1,5% de la población genera [Braun 1998, Helmick 2008, Liao 2009], y la incidencia anual estimada en España, calculada en el estudio ESPIDEP, es de 62,5 casos por 100.000 habitantes [Muñoz-Fernandez 2010], habiéndose calculado que estos pacientes representan el 13% de los atendidos en los servicios de Reumatología [Muñoz Gomariz 1994].

Aunque los pacientes con EA tienen mayor deterioro funcional que aquellos con EspAax-nr, la actividad clínica de la enfermedad y la respuesta al tratamiento es similar en ambos grupos de pacientes [Poddubnyy 2015].

Los pacientes con EspAx tienen múltiples comorbilidades, siendo el infarto de miocardio [Mathieu 2011], el accidente cerebrovascular [(112)], la osteoporosis [Moltó 2016], las fracturas

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

vertebrales [Moltó 2016, Davey-Ranasinghe 2013], las úlceras duodenales [Moltó 2016] y la hipertensión [Mathieu 2011, Kang 2014], en comparación con la población general, las más frecuentes.

Estas comorbilidades contribuyen al aumento de la morbilidad, así como de la mortalidad.

Masa ósea y enfermedades inflamatorias

La osteoporosis es la comorbilidad más frecuente en pacientes con EspA (criterios ASAS) [Rudwaleit 2009], y con EA (criterios modificados de Nueva York), en la población española, según datos del registro de REGISPONSER, y de un estudio multinacional reciente, llevado a cabo por ASAS, presentándose en el 14% [Juanola 2000] y 13,4% de los casos, respectivamente, aunque con una importante variabilidad [Moltó 2016].

En el caso de las fracturas vertebrales, las prevalencias descritas más recientemente son muy variables y dependen de la población seleccionada, el tipo de estudio, la definición de fractura y la técnica empleada para evaluar las mismas, oscilando desde estimaciones muy bajas (2%), cuando solo se recogen las fracturas presentes en la historia clínica, pero no se buscan éstas específicamente [Moltó 2016], hasta otras que varían desde el 18,7% hasta el 62% [Juanola 2000, Vosse 2009, Roux 2011, Coiffier 2013], cuando se investigan de manera específica, estando su presencia incrementada tanto en formas tempranas como avanzadas.

Ya en 1978 Hunter hizo una llamada de atención al incremento de fracturas complicadas en pacientes con EA, cosa “a priori” no esperada en el perfil tipo de los pacientes con espondiloartritis (menor de 45 años) [Hunter 1978].

La relación entre inflamación y pérdida de masa ósea se ha debatido ampliamente, sobre todo en otras enfermedades reumatológicas (como artritis reumatoide (AR) o lupus eritematoso sistémico (LES), principalmente). Se ha descrito que el balance fisiológico de formación - resorción ósea se altera en estas patologías, favoreciendo la destrucción de hueso, independientemente de la edad del sujeto. En caso de actividad de la enfermedad, los marcadores proinflamatorios liberados producirían una sobreestimulación del osteoclasto, con lo que se favorecería la progresión del daño óseo.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

OP en Artritis Reumatoide

En el caso de la AR, el daño óseo, a diferencia de las pacientes menopáusicas, se centra a nivel de la cadera y del radio, con preservación axial relativa [Vosse 2009].

Además, esta afectación se manifiesta a tres niveles: la osteopenia yuxtarticular, la osteoporosis sistémica y la formación de erosiones óseas.

En el primer caso, se correlaciona claramente con la actividad de la enfermedad, y se muestra en las fases precoces de la misma. La comorbilidad asociada a la osteoporosis en AR se debe al aumento de riesgo de fracturas por fragilidad, donde está incrementado, a nivel axial, de cadera y de pelvis. Aun excluyendo factores predictores de fractura, presentes frecuentemente en estos pacientes, el riesgo en pacientes con artritis reumatoide está aumentado con un riesgo relativo (RR) de 1.3-1.7.

De hecho, diversos estudios confirman que en caso de suprimir la actividad inflamatoria sistémica de la enfermedad con terapia antiTNF [Vis 2006, Visvanathan 2009, Vosse 2009], y con metotrexato, en menor grado, el desequilibrio del metabolismo óseo se recupera, recuperándose incluso la densidad mineral ósea [Vosse 2009].

Osteoporosis en Espondiloartritis axial

En el caso de la Espondilitis Anquilosante, la prevalencia descrita de osteoporosis varía entre 19 y 62% [Gran 1998, Juanola 2000, Vosse 2009, Roux 2011, Coiffier 2013], dependiendo de la técnica empleada, así como por a la dificultad añadida por la propia característica osteoformación de la enfermedad, que puede dar falsos negativos en las pruebas realizadas habitualmente.

Según el estudio multicéntrico de ASAS-COMOSPA [Moltó 2016] (desarrollado en 22 países, con un total de 3894 pacientes), mostró que la comorbilidad más frecuente en la EspAx es la osteoporosis, presentándose ésta hasta en el 13% de los casos (IC 95% (12.3-14.4)).

Sin embargo, la prevalencia de fracturas hallada en dicho trabajo es llamativamente baja, respecto al resto de trabajos publicados (2% en las vertebrales y 0.2% en cadera), cosa que

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

puede estar relacionada con el hecho de que en este estudio no se solicitaran pruebas de imagen específicas de imagen para investigar la presencia de fracturas, sino que solo se registraron las que estaban documentadas en la historia clínica de los pacientes.

La inflamación en EA actúa sobre todo a nivel axial, en las vértebras, y en los elementos asociados a éstas. Concretamente, el daño se produce principalmente a nivel de la médula ósea subcondral, produciendo edema óseo, visible en resonancia magnética nuclear, que posteriormente suele evolucionar a lesiones grasas, pueden aparecer también erosiones del hueso subcondral, y posteriormente sucederse de fenómenos de neoformación de hueso u osteoformación.

Las erosiones suelen localizarse a nivel de los vértices de los cuerpos vertebrales (*signo de Romanus*), así como a nivel de periostio y la unión disco-vertebral (*signo de Anderson*). La destrucción ósea también puede aparecer entre las articulaciones interapofisiarias.

En el caso de la osteoformación, la lesión inicial es la esclerosis (visible ya en radiografía convencional), con posterior formación de elongaciones óseas, sindesmofitos (por calcificación de los ligamentos longitudinales, anterior y laterales), que pueden evolucionar hasta conectar dos vértebras adyacentes, formando puentes óseos.

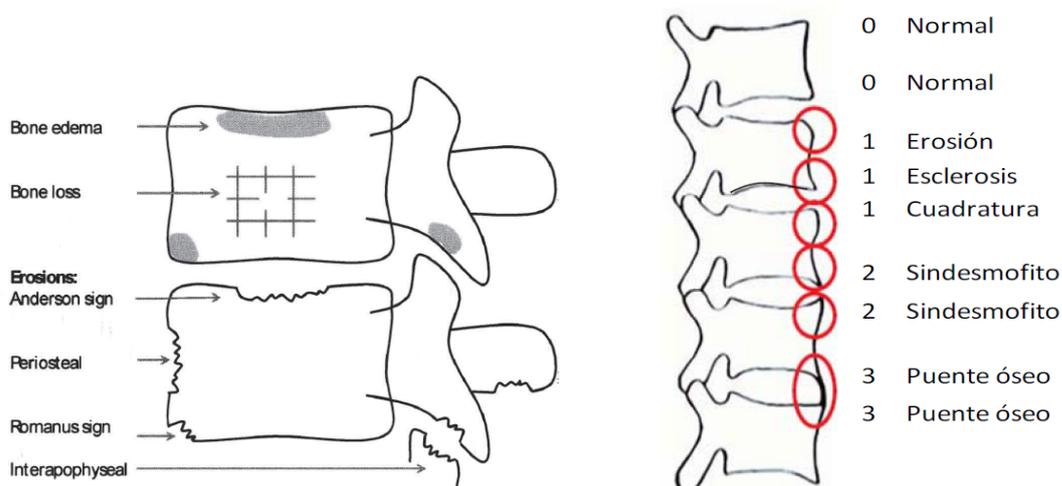


Figura 1. Zonas de erosión y/u osteoformación en las vértebras

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

La enfermedad puede progresar así hasta su máxima expresión radiográfica, la anquilosis vertebral, con calcificación completa del ligamento longitudinal anterior, los interespinosos y los intertransversales, alcanzando el estadio conocido por el término de “caña de bambú”.

A nivel del cartílago articular, la inflamación mantenida evoluciona a la calcificación del mismo. Las distintas lesiones pueden coexistir en un mismo paciente, y su valoración y cuantificación es útil para el seguimiento clínico.

La fragilidad ósea responsable de las fracturas vertebrales, atribuida a los pacientes con Espondiloartritis axial (EspAx), se relaciona precisamente con este nuevo hueso formado. Éste es estructuralmente débil, y con ello, tendría una menor capacidad de absorción de los impactos en caso de traumatismo, y con ello un mayor riesgo de fractura.

La influencia de la inflamación en el daño óseo se detalla a continuación.

Marcadores de inflamación y de resorción de hueso en EA

La inflamación juega un papel etiológico en el desarrollo de osteoporosis en los pacientes con espondiloartritis, al igual que ocurre en otras enfermedades inflamatorias.

A diferencia de lo que ocurre en AR, la cuantía total de erosiones es baja en la espondiloartritis axial, lo cual nos induce a pensar que la pérdida de masa ósea que ocurre en estos pacientes se produce, sobre todo, a nivel sistémico.

Los pacientes afectados de espondiloartritis axial presentan múltiples factores que predisponen a una pérdida de masa ósea generalizada, ya sea la inmovilización (secundaria al dolor y/o al daño radiográfico), la rigidez axial, o la fragilidad del hueso neoformado, entre otros [Roux 2011].

Estos condicionantes afectan tanto a los sujetos espondilíticos con enfermedad activa (en los que predomina el edema óseo, el dolor y la elevación de PCR); como a aquellos con enfermedad evolucionada (los cuales, aun estando inactivos, tienen un alto componente de discapacidad e inmovilización).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

La relación entre la inflamación y la activación de la resorción ósea se ha mostrado en pacientes con espondiloartritis axial, de distintas formas, tanto a nivel analítico, como anatomopatológico y de imagen.

a.- Laboratorio

Los parámetros analíticos de inflamación (como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG)), nos sirven a diario para el diagnóstico y el seguimiento de las espondiloartritis.

Diversos autores han apuntado que aquellos pacientes con enfermedad clínicamente activa y niveles de proteína C reactiva elevada presentaban una pérdida mayor de DMO, frente a los que tenían niveles normales [Maillefert 2001, Memerci-Baskan 2010].

Por ejemplo, Memerci [Memerci-Baskan 2010] demostró, en pacientes con espondilitis anquilosante con una media de diez años de evolución, que los valores de DMO lumbar eran inferiores en aquellos que presentaban signos de actividad de la enfermedad, tanto clínicos (BASDAI), como analíticos (con PCR y VSG elevados)

Por otro lado, Lange encontró los mismos hallazgos en cuanto a relación inversa entre marcadores de inflamación y DMO. Además, describió que los pacientes con enfermedad activa, presentaban concentraciones plasmáticas inferiores de vitamina D (tanto en su forma hepática (25(OH)), como en la renal (1,25(OH)), respecto a los pacientes en remisión [Lange 2005].

De otra manera, los niveles séricos elevados de interleuquina 6 (IL-6) elevada se han asociado con una DMO inferior a la esperada [MacDonald 1997].

La interferencia de la inflamación en la pérdida de masa ósea se ha correlacionado con la presencia de biomarcadores del metabolismo óseo, tanto de formación (osteocalcina), como de destrucción ósea (telopéptido C terminal del colágeno de tipo I (CTX-I), y de cartílago

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

(telopéptido C terminal del colágeno de tipo II (CTX-II), tanto en artritis reumatoide, artritis psoriásica como en espondilitis anquilosante [Vosse 2009].

En AR, el daño radiográfico es consecuencia clara de la inflamación crónica mantenida, incluyendo la destrucción articular y la erosión ósea. De hecho, los niveles de CTX-I y CTX -II pudieron predecir la formación de la erosión radiográfica en AR [Vosse 2009].

Concretamente en el caso de la EA, en que se combina ambos fenómenos, formación y erosión (fig.2), hay estudios que relacionan los biomarcadores de resorción con la inflamación ósea. Y aunque con distintos grados de significación estadística, en general tienden a asociar ambos (resorción e inflamación), de forma positiva.

Por un lado, diversos autores han demostrado que el aumento de la excreción de marcadores de resorción ósea (como dihidroxi piridolina en orina) se asocia a enfermedad activa. Esto fue descrito inicialmente en 63 pacientes con diagnóstico de EA que presentaban a su vez niveles de IL-6 elevados [El Maghraoui 1999].

Sin embargo, respecto a las mediciones de CTX I y CTX II (como indicadores de resorción ósea y de cartílago, respectivamente), los resultados son dispares [Vosse 2009].

Ello se debe probablemente a que los mecanismos patogénicos de los fenómenos de resorción son distintos en las espondiloartritis axiales que en la artritis reumatoide, no medibles con los mismos parámetros.

Además de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, hay autores que apuntan que la pérdida de masa ósea en la EA no se debe sólo a factores inflamatorios, sino también hormonales.

En sujetos con EA inactivos, ya se ha descrito previamente niveles mayores de testosterona circulante, frente a controles sanos. En este sentido, Aydin demostró que los pacientes con EA que presentaban una mayor pérdida de masa ósea tenían a su vez menores niveles de andrógenos (DEHAS), y, por tanto, un mayor cociente testosterona / DEHA. Este hallazgo se

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

corroboró con los pacientes sin carencias, en los que no se objetivó pérdida en la DMO [Aydin 2005].

b.- Anatomopatológico

A nivel histológico, en pacientes con espondilitis anquilosante se ha evidenciado la presencia de osteoclastos en erosiones de articulaciones sacroilíacas, en articulaciones axiales, entesis (en las esquinas de las vértebras y en el periostio), así como en estructuras ligamentosas [Stypphann 2008].

Sin embargo, al igual que ocurre en la artritis reumatoide [Vosse 2009], no sólo hay daño óseo a nivel local (tanto en la zona inflamada como en la periférica), sino también a nivel sistémico.

Concretamente en la espondilitis anquilosante la inflamación celular se ha objetivado tanto en la zona periarticular de las sacroilíacas, como en las articulaciones interapofisiarias, además de en el cuerpo vertebral o la cadera.

Además, la osteoformación no se limita a nivel óseo, sino también a fuera del mismo, como en los ligamentosos o sus entesis. Este efecto, según algunos autores [Sieper 2008, Lories 2009], parece ser un intento fallido de reparación del daño óseo, formando hueso nuevo.

En este esquema fisiopatogénico (fig. 2) [Davey-Ranasinghe 2013], se puede observar de forma clara la congruencia de ambas formas de daño óseo en la EspAx.

Por un lado, el efecto de la pérdida de masa ósea (vía A), en la que la inflamación (medida por el aumento del TNF α y de la IL-6), produce resorción de hueso (a través de la activación del osteoclasto mediante la vía del RANK-L).

De otra forma, en las EspAx se observa también formación de hueso nuevo (vía B), la cual puede ocurrir en zonas previamente inflamadas. Esto ocurre a través de la diferenciación del osteoblasto, mediante la vía del WNT. Los inhibidores habituales de esta vía son el DKK y la esclerostina, los cuales, en caso de enfermedad activa, están infraexpresados en estos pacientes, formándose entonces exceso de hueso.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

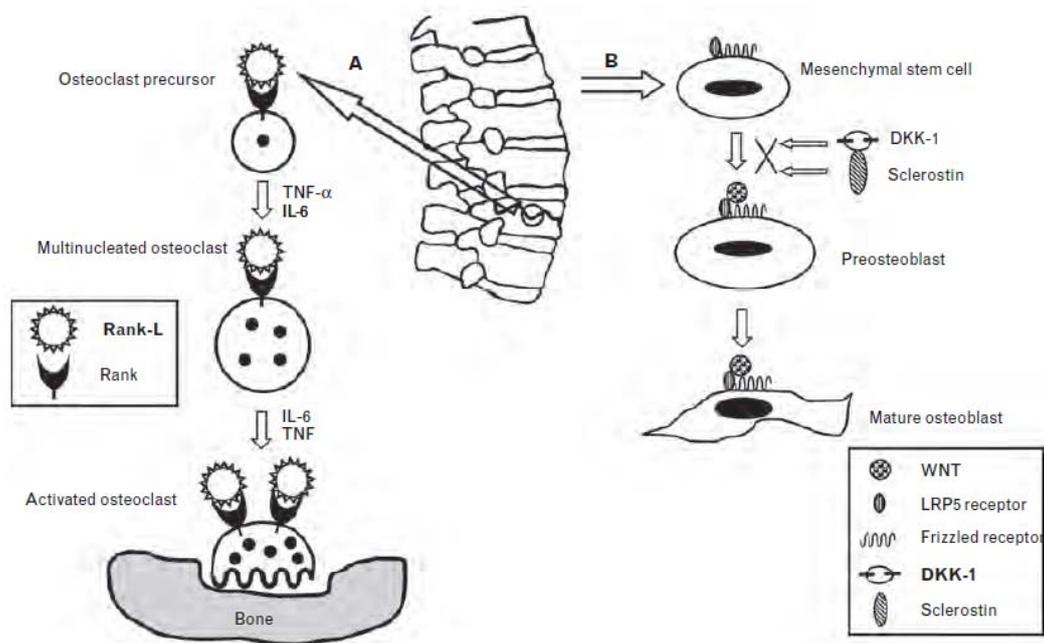


Figura 2.- Mecanismos de pérdida y formación de hueso en las EspAx (vías A y B, respectivamente)

[Davey-Ranasinghe 2013].

Además, en pacientes con EA y enfermedad activa, con altos niveles séricos de IL-6 circulante, se ha objetivado una elevación de concentración sérica de RANK-L, así como cambios histológicos compatibles [Stupphann 2008].

Estos se correspondían sobre todo al aumento de expresión intracelular de RANK L, así como de células T CD4 y CD8, poniendo de manifiesto la coexistencia de inflamación y destrucción ósea. Sin embargo, hay discrepancias respecto al papel de otros marcadores, tales como la osteocalcina y la osteoprotegerina (OPG), ya que los resultados son contradictorios, habiéndose descrito aumento, mantenimiento y disminución de los mismos.

Estos hallazgos contradictorios se han relacionado con la duda existente entre los autores de cuál es la secuencia temporal real entre la inflamación sistémica, la resorción ósea y la formación ósea local, pues si bien, la mayoría de sindesmofitos se forman sobre una lesión inflamatoria, también los hay que aparecen *de novo*, y esto no concuerda con una única explicación inflamatoria.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

La formación local de hueso parte de un proceso endocondral: diferenciación desde la célula mesenquimal al condrocito hipertrofiado, que a través de la influencia osteoblástica, convierte el cartílago en hueso. Todo esto, a través de las proteínas morfogenéticas de hueso (BMPs) y la señalización Wnt [Roux 2011].

De hecho, en los sujetos con AR o EA, presentan niveles muy superiores de los habituales de BMPs en tejido sinovial [Lories 2003]. Sin embargo, en la AR no se forma hueso nuevo, y en la EA sí. Según algunos autores, es debido a que la AR no actúa a nivel de la entesis.

La inflamación (medida por la presencia de Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y de otras citoquinas proinflamatorias), produce un aumento de las BMPs. Por otro lado, su inhibidor, la esclerostina [Appel 2009], está disminuida en estos pacientes (fig.2), lo cual sugiere una alteración de la vía del osteocito. De esta manera, el ciclo inflamatorio, en ausencia de tratamiento, es continuo, y con ello, la activación de la resorción ósea.

c.- Imagen

Actualmente, la inflamación ósea se puede detectar de forma precoz a través de resonancia magnética, y no cuando el daño está ya establecido, como ocurre con la radiografía simple. Con ello, la RMN es una herramienta útil en la práctica diaria, y nos ha ayudado a diagnosticar más precozmente a los pacientes y a entender mejor la enfermedad.

La inflamación mostrada como edema óseo en RMN, se ha relacionado con clara inflamación anatomopatológica [Lories 2003]. Además, estos focos se han descrito tanto a nivel óseo como extraóseo.

La inflamación tiene, además, valor predictivo del desarrollo de sacroileítis radiográfica, de modo que los pacientes con más edema en las articulaciones sacroilíacas progresan con más frecuencia a estadios radiográficos (y por tanto, a espondilitis anquilosante) [Bennett 2008].

Por otro lado, hay estudios que describen la aparición del sindesmofito, de forma prospectiva en unidades vertebrales en las que se había objetivado inflamación previa, como en otras que

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

no; en ocasiones, con presencia también de lesiones grasas concurrentes o posteriores. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones no se identifican lesiones precedentes a la aparición de sindesmofitos, y la relación entre la presencia de lesiones previas y el desarrollo posterior de sindesmofitos no es todavía bien conocida [Baraliakos 2008 y 2014, Maksymowych 2009, Pedersen 2011, Chiowchanwisawakit P].

Prevalencia y medición de la osteoporosis

La prevalencia descrita de OP en espondiloartritis axial varía desde 14% a 62% [Juanola 2000, Bessant 2002, Gran 1998].

Esta variabilidad considerable puede deberse a los diversos criterios de selección de pacientes, la amplia variedad de técnicas de medición empleadas, así como por la propia dificultad intrínseca de la enfermedad para medir objetivamente su densidad mineral ósea.

Respecto a la patología de base, conforme ésta progresa y avanza la formación de sindesmofitos y la osificación de ligamentos, se produce habitualmente un falso aumento de la DMO, especialmente a nivel lumbar.

Sin embargo, en el cuello femoral se ha descrito una DMO baja [Cooper 1994]. No obstante, no se ha descrito sólo en pacientes con largo tiempo de evolución, sino también en fases tempranas de la enfermedad [Will 1989].

Según los autores, la tasa de pérdida anual de masa ósea en pacientes varones afectos de espondiloartritis axial, es de hasta un 2.2% [Bronson 1998]. Además, esta reducción ocurre principalmente a expensas de hueso trabecular.

La osteoporosis es una comorbilidad importante en estos pacientes, con gran repercusión desde el inicio de la enfermedad, por el riesgo alto de fractura; aunque, a priori, debido al perfil de paciente (joven), cabría esperar una buena calidad de masa ósea.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Técnicas diagnósticas de osteoporosis.

Los pacientes con espondiloartritis presentan una serie de peculiaridades clínicas que dificultan el diagnóstico de osteoporosis. Éstas radican fundamentalmente en dos aspectos:

- Aumento de la osteoformación a nivel lumbar, a expensas del grosor del hueso cortical, con un consiguiente “falso aumento” de la densidad mineral ósea a ese nivel.
- Pérdida acelerada de hueso trabecular, tanto a nivel vertebral (no medible por la absorciometría fotónica dual de rayos X (DXA) lumbar, como a nivel de cuello femoral.

Debido a ello, muchos autores han considerado la DXA como un método no adecuado para la medición de la densidad mineral ósea en esos sujetos.

Para intentar salvar la dificultad de interpretación en estos pacientes, se han empleado diversas técnicas para la cuantificación de la masa ósea, desde radiografías simples, pasando por la DXA, la ecografía de talón, o la tomografía computerizada cuantitativa (QTC), con resultados dispares.

La DXA es el método diagnóstico más empleado para la medición de la DMO, tanto en población general como en pacientes con espondiloartritis. Los motivos de esta preferencia son la escasa radiación, el bajo coste, la facilidad de acceso y la reproducibilidad de la técnica. El uso de la DXA es habitual tanto en la práctica clínica como en los trabajos publicados.

Sin embargo, debido a la mencionada dificultad de interpretación de los resultados a nivel lumbar, la práctica habitual es la realización simultánea de DXA a nivel de cuello femoral, pues como se ha descrito previamente, la pérdida ósea afecta a este nivel incluso en fases precoces de la enfermedad.

Por otro lado, diversos autores apuntan que la sensibilidad de la técnica aumenta si se utiliza la proyección lateral, en lugar de la anteroposterior.

En este sentido, Ulu, en un estudio con 86 pacientes con EA y 50 controles, mostró que los sujetos con enfermedad precoz (entendida como aquella inferior a diez años de evolución),

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

presentaban niveles menores de DMO lumbar (tanto en la proyección anteroposterior (AP) como en la lateral), respecto a los de enfermedad avanzada [Ulu 2013].

Sin embargo, en estos (los de más de diez años), la reducción de DMO se producía sobre todo a nivel de cuello femoral, tanto en AP como en lateral.

Además, en ambos grupos de pacientes, la disminución objetivada en la DXA lateral era muy superior a la objetivada en la proyección AP, sobre todo en pacientes con sindesmofitos, siendo todas las diferencias significativas.

Como se ha descrito en el apartado anterior, la prevalencia histórica de osteoporosis en EA varía de forma amplia. Y esta variabilidad está asociada entre otros aspectos a la técnica empleada.

De hecho, en los últimos años, los estudios publicados hechos con QTC (Tomografía Computerizada Cuantitativa) [Lange 2005], permiten un diagnóstico de osteoporosis mucho más precoz, pues no se basa en la medición de la cortical ósea (aparentemente falseada por la osteoformación ósea), sino en la cantidad de hueso trabecular.

Esto ha hecho que algunos autores consideren la QTC como la técnica idónea en casos de espondiloartritis con enfermedad avanzada [Klinberg 2012].

La QTC aporta ventajas diagnósticas claras, pero su mayor nivel de radiación, alto coste y escasa disponibilidad en los centros, hace que quede relegada a una segunda línea.

Fracturas por fragilidad

Los pacientes con espondilitis anquilosante tienen un riesgo aumentado de fractura vertebral [OR: 3.26 (IC: 1.51–7.02) (El Maghraoui 2011)], pero no de fractura no vertebral.

Sin embargo, aunque la prevalencia de fracturas vertebrales es menor que en la artritis reumatoide, las complicaciones derivadas de éstas son más graves en la EA [Roux 2011].

La fractura es una consecuencia de la fragilidad ósea de los pacientes con espondilitis. Puede ocurrir de forma espontánea o tras un mínimo traumatismo, al igual que pacientes con osteoporosis sin EA.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

La debilidad ósea va unida a la rigidez axial y DMO disminuida. Esto se ha demostrado sobre todo con la pérdida de masa ósea a nivel de cadera [Philip 2012].

Como comorbilidad, la fractura vertebral adquiere gran importancia, no sólo por el riesgo incrementado en sí de una nueva fractura, sino también por el empeoramiento clínico a distintos niveles, sobre todo en el aumento de la deformidad (hipercifosis) [Geusens 2001], el dolor, la discapacidad física y el empeoramiento de la calidad de vida.

Aunque infrecuente, una posible complicación grave de la fractura vertebral es la neurológica, con un aumento tanto de la morbilidad como de la mortalidad. La prevalencia descrita de estas lesiones varía del 29 al 91% [Vosse 2004].

Dentro de estas lesiones, en caso de fractura vertebral en un paciente con EA, se han descrito compresiones medulares, lesiones de raíces nerviosas, o hematomas paravertebrales, a diferencia de pacientes sin EA. Normalmente, estas complicaciones ocurren sobre todo a pacientes con EA avanzada, con fusión vertebral completa. Con ello, se debe tener en cuenta que la inestabilidad de la fractura junto a la posibilidad de desplazamiento y compresión medular es real [Tullous 1990].

a.- Prevalencia de fracturas por fragilidad

Como se ha indicado previamente, la prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con Espondilitis Anquilosante, varía ampliamente en la literatura, desde 4% a 62% [Philip 2012, Tullous 1990].

En la serie española multicéntrica realizada de Montalá, que incluyó 176 pacientes del registro REGISPONSER, la prevalencia de fracturas vertebrales halladas en EA fue del 32.4% (IC 25.5 – 39.3) [Montalá 2011].

En este caso, se usaron técnicas semicuantitativas, con buena reproducibilidad entre los no radiólogos, según los autores. Por otro lado, dentro de esta población de nuestro país, y al

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

igual que en otras series internacionales, se encontró un claro predominio masculino entre los pacientes fracturados.

La variabilidad de la prevalencia documentada en la literatura se ha atribuido a las diferencias en cuanto a la técnica diagnóstica empleada, las definiciones de cuándo se considera fractura, así como por las características de los pacientes (en cuanto a tiempo de evolución y grado actividad de la enfermedad).

La fractura normalmente se asocia a presencia de osteoporosis, pero no siempre es así. De hecho, en una serie de 80 pacientes con EA [Ghozlaní 2009], se detectaron fracturas vertebrales (grados 2 a 4 de Genant) hasta en un 23.4% de los sujetos con OP (según criterios de la OMS). Sin embargo, éstas también se encontraron en el 11.1% de pacientes con DMO normal, lo cual sugiere que la densidad mineral ósea no sería la única responsable de las fracturas por fragilidad.

Un paciente fracturado tiene más riesgo de tener una nueva fractura a corto plazo. Y el riesgo aumenta con el tiempo de evolución.

En un estudio retrospectivo [Sambrook 2012], se obtuvo una Odds Ratio (OR) para fracturas vertebrales clínicas del 7.7 (4.3-12.6), en los cinco primeros años de la enfermedad, siendo la OR de 10.7 en el caso de los varones, y de 4.2 en mujeres, con pico máximo del 17 % a los 20-30 años del diagnóstico.

Por otro lado, Vosse describió una reducción del riesgo de fractura en aquellos pacientes que tomaban habitualmente antiinflamatorios no esteroideos, sin poder identificar si la reducción era atribuible al efecto sobre el metabolismo óseo, o a la mejora de la función física esperada en este subgrupo [Vosse 2009].

b.- Factores de riesgo asociados a la fractura por fragilidad

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Los factores de riesgo descritos más habituales para el desarrollo de una fractura vertebral en EA, son el sexo masculino, la DMO de cuello femoral baja, la enfermedad activa (medida normalmente a través de BASDAI), y la hipercifosis [Ghozlani 2009].

Otros autores incluyen la edad avanzada, el tiempo de evolución o el daño radiográfico (medido a través de mSASSS) [Ghozlani 2009], aunque con resultados discrepantes [Montalá 2011, Ghozlani 2009].

En el caso de los pacientes con espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, el riesgo para cualquier fractura clínica está aumentado, en mayor grado que en el caso de la espondilitis anquilosante.

Este hecho se ha relacionado con el uso de corticoides sistémicos, malabsorción o mayor componente de inflamación sistémica [Vosse 2009].

Por otro lado, en el caso de la afectación psoriásica, la mayoría de autores hablan del riesgo elevado de fractura en las formas periféricas (artritis psoriásica), también con una relación ampliamente estudiada con la inflamación sistémica [Ogdie 2017].

Van der Weijden publicó una serie de 113 pacientes [Van der Weijden 202], con 80 casos de espondilitis anquilosante (EA) y 33 de otros tipos de espondiloartritis (12 EspA indiferenciadas, 5 EspA asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal, 5 artritis reactivas, 10 artritis psoriásicas y 1 caso de espondilitis anquilosante de inicio juvenil).

En ésta, aunque inicialmente descritas como APs, posteriormente el autor defiende que los pacientes tenían afectación axial. Con ello, al analizarlo, detectaron que en el caso de las espondiloartritis psoriásicas, se encontraron con una OR de 4.62 (IC 1.15-18.58) para el desarrollo de fractura, detectándolas hasta en el 20% de los casos (4 pacientes), versus al 11% de los 80 pacientes con espondilitis anquilosante.

En este caso, no se detallaron los riesgos de fracturas para el resto de tipos de espondiloartritis.

c.- Localización de las fracturas por fragilidad

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Las fracturas axiales en la EA no se limitan únicamente al cuerpo vertebral, como ocurre en las pacientes postmenopáusicas, sino que pueden tener localizaciones atípicas, lo cual dificulta en gran medida su diagnóstico.

La fractura puede ser intradiscal, entre dos cuerpos vertebrales, o a nivel de los elementos posteriores (apófisis espinosas y articulaciones interapofisiarias).

También puede afectar al hueso neoformado, como en sindesmofitos o en ligamentos calcificados (fig. 3).

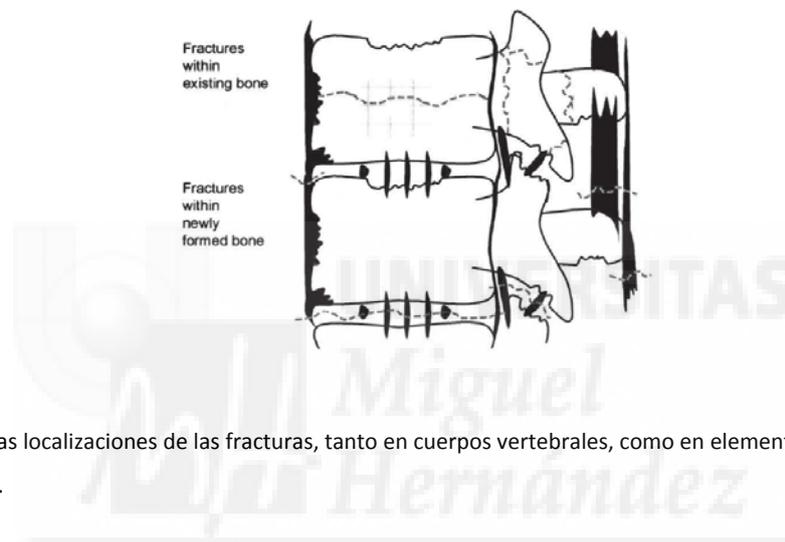


Figura 3: Distintas localizaciones de las fracturas, tanto en cuerpos vertebrales, como en elementos posteriores y paravertebrales.

Dentro de las fracturas de cuerpos vertebrales, la localización más frecuente es a nivel torácico medio [Vosse 2006, Montalá 2011], o en la unión dorso-lumbar, concretamente entre las vértebras dorsales D8 y la lumbar L2 [Ghozlani 2009].

La morfología de la fractura del cuerpo vertebral es la misma que en la osteoporosis convencional, pudiendo provocar acuñamientos (cuando cae la porción anterior superior de la vértebra, típica en la hiperCIFOSIS); morfología de diábolo (en que se colapsa la vértebra tanto por la parte superior como la inferior); así como colapso vertebral o “*vértebra en galleta*” (en la que la compresión desde la porción superior es máxima y disminuye la altura del cuerpo vertebral en gran medida) (fig. 4).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

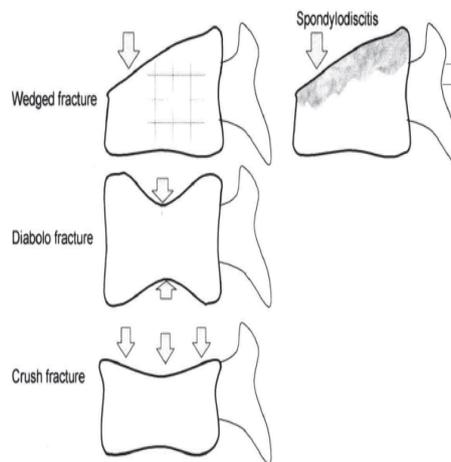


Figura 4: Formas de fracturas de cuerpos vertebrales.

La hipercifosis es un signo clínico habitual de EA evolucionada, y se define por una distancia occipucio – pared mayor de cero centímetros. La importancia de esta deformidad radica en que su presencia puede ser una muestra indirecta de fracturas vertebrales.

En una serie de 135 de la cohorte OASIS, encontraron que la hipercifosis estaba presente en casi la mitad de los mismos (45.2%).

De estos, hasta el 56% de los sujetos presentaba acúñamientos vertebrales torácicos. Por otro lado, en el análisis, descubrieron que el daño radiográfico (mSASSS), el acúñamiento vertebral y la actividad (BASDAI), influían de forma independiente en la distancia occipucio-pared.

La hipercifosis produce gran discapacidad en los pacientes, los cuales sufren pérdida de la altura global, limitación para la flexión cervical, así como imposibilidad de mantener una postura erecta.

d.- Diagnóstico de las fracturas por fragilidad

El diagnóstico de las fracturas vertebrales en EA es complicado, ya que sólo un tercio de los casos son sintomáticos, y en muchas ocasiones, el dolor es atribuido a actividad de la propia enfermedad de base.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Por otro lado, las localizaciones atípicas de las fracturas en el caso de la EA, descritas anteriormente, dificultan en gran medida su diagnóstico con la técnica habitual empleada en estos casos (radiografía simple). Por todo ello, se requiere un alto índice de sospecha para poder ser diagnosticadas.

En las últimas recomendaciones EULAR sobre manejo diagnóstico de las espondiloartritis], (así como en las más recientes, de ASAS-EULAR de 2016 [Van der Weijden 2017], aunque de forma más genérica), se indica la realización inicial de una radiografía simple, y en caso de ser ésta negativa y persistir la sospecha, realizar entonces una tomografía axial computerizada dirigida a la vértebra afectada.

En la práctica clínica, para reducir el grado de exposición a radiación, frecuentemente se sustituye la realización de TC por una resonancia magnética nuclear (RMN), que además aporta información del componente inflamatorio de la enfermedad.

En ambos casos, TC o RMN nos permiten una mejor valoración y diagnóstico de los elementos posteriores y adyacentes al cuerpo vertebral.

Efecto del tratamiento en la inflamación y la repercusión en el metabolismo óseo

Al tener la inflamación un papel tan decisivo en el inicio y mantenimiento de la resorción ósea, es lógico pensar que, si actuamos contra estas citoquinas proinflamatorias, el ciclo se detenga, y el hueso mejore.

Los efectos pueden ser a distintos niveles, y dependen de qué tipo de fármaco se emplee.

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE son la primera línea de tratamiento en los pacientes con espondiloartritis, además de las medidas higiénico-dietéticas generales.

En este caso, el riesgo de fracturas se ha visto disminuido en pacientes con EA en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), con una OR de 0.65 (0.50-0.84) [Vosse 2009, Roux 2011].

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

- Terapia antiTNF

En el caso de los fármacos anti factor de necrosis tumoral alfa (antiTNF), los resultados, aunque buenos, no son tan esperanzadores como en AR.

Se han descrito beneficios de estas terapias tanto a nivel de densidad mineral ósea, de marcadores de formación y/o de resorción ósea, como de funcionalidad y de calidad de vida.

En este sentido, diversos autores han confirmado que, en los pacientes tratados con terapias anti-factor de necrosis tumoral (antiTNF), concretamente con infliximab, cuando la inflamación es suprimida y los síntomas mejoran considerablemente, de forma secundaria, la DMO mejora de forma relevante [Vis 2006, Visvanathan 2009].

Estos hallazgos han sido respaldado por otras moléculas posteriormente por diversos estudios, presentando aparentemente una mayor eficacia infliximab y adalimumab versus etanercept [Allali 2003, Woo 2007, Arends 2012, El Maghraoui 2011].

Por el momento, no hay trabajos con otros fármacos antiTNF o anti-IL 17.

La ausencia de un beneficio completo y mantenido en el tiempo se ha intentado justificar por algunos autores por la amplia heterogeneidad de las vías inflamatorias [El Maghraoui 2011, Kawai 2012].

Estos defienden que, aunque la evidencia sugiera que los antiTNF pueden actuar controlando la inflamación y bloqueado la resorción, las vías inflamatorias implicadas en la actividad de las EspA son múltiples, quedando muchas de ellas activas aun tras la instauración del tratamiento antiTNF, motivo por el cual los efectos beneficiosos vistos en muchos casos sean sólo a corto plazo.

- a. AntiTNF y mejora de la DMO

Respecto a la mejora en la densidad mineral ósea, en un estudio a dos años [Briot 2008], el nivel de aumento de densidad fue de hasta un 5.8% a nivel lumbar, así como de un 2.3% a nivel de cuello femoral.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Además, estos efectos se mantuvieron a largo plazo, tanto a nivel lumbar como en el cuello femoral, en pacientes con y sin sindesmofitos. Estos mismos datos han sido corroborados por otros autores a tres [Durnez 2013] y a seis años [Erten 2013].

Durnez publicó un estudio observacional prospectivo de 59 pacientes con espondiloartritis en tratamiento con terapias antiTNF en los que hubo una media de seguimiento de 6.5 años, observaron un aumento de la DMO lumbar considerablemente mayor a los trabajos previos, pues fue hasta el 11.8% a nivel lumbar y del 3.6% a nivel del cuello femoral. Además, estos resultados fueron significativos al compararlos frente al grupo control [Durnez 2013].

El aumento observado a nivel axial fue independiente de la presencia o no de sindesmofitos.

Estos resultados fueron corroborados en un metanálisis [Cai 2015] que incluía a 569 pacientes con espondilitis anquilosante.

En este caso, evaluaron cuánto mejoraba la DMO, además, a lo largo del tiempo.

En el caso de la DMO a nivel lumbar, el aumento de ésta fue de 5.8% (IC 95% (4.0-6.1)), a partir del primer año de tratamiento, y del 8.6% (IC95% (6.8 – 10.3)) a partir del segundo año.

En el caso de la DMO femoral, el aumento fue de 1.8% (IC 95%(1.0-2.5) el primer año, y de 2.5% (IC: 1.9-3.0) el segundo.

b. AntiTNF y mejora de los marcadores óseos

Sin embargo, al analizar los marcadores de formación y resorción ósea, los resultados no parecen ser tan llamativos, y varían según cuáles se empleen [Kawai 2012].

Si observamos la osteoformación ósea tras el inicio del antiTNF, medida como el aumento de osteocalcina (OC) y/o de fosfatasa alcalina ósea (FAo), se observan resultados variables [Mandi 2015, Allali 2003, Erten 2013].

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Por ejemplo, Allali encontró un aumento de la OC durante las primeras seis semanas, pero éste no se mantuvo a partir del sexto mes de tratamiento con infliximab [Allali 2003]. Desafortunadamente, esta mejoría inicial no fue corroborada con etanercept [Woo 2007].

Sin embargo, Arends, en un estudio prospectivo a tres años, con 111 pacientes con diversos antiTNF (63.9% etanercept, 16.2% adalimumab y 19,8% infliximab), objetivó mejoras significativas en cuanto a la mineralización, con aumento significativo de DMO lumbar y de cadera, y también analítico [Arends 2011].

En este caso, se objetivó tanto un aumento de la formación ósea (medida a través del aumento de marcadores como PINP o FA ósea), como de la resorción. No se utilizó OC. Es relevante este estudio, pues la mayoría de pacientes (63.9%) estaba en tratamiento con etanercept, y hasta ese momento, los resultados sobre hueso de este antiTNF eran no significativos.

Por otro lado, si observamos la resorción ósea, medida a través del descenso de los niveles de telopéptido C terminal del colágeno de tipo I (CTX-i), y del propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) [46], los resultados son más estables y claros [Erten 2013, Arends 2012], aunque también con alguna discrepancia.

En el caso del CTX-I y del PINP, los niveles bajaron considerablemente con infliximab a los seis y doce meses de inicio de tratamiento, hecho observado también en un estudio prospectivo de 111 pacientes [Erten 2013, Arends 2012].

Además, también se objetivó una asociación entre la disminución de la resorción ósea con la disminución de la actividad de la enfermedad, así como la mejora de la funcionalidad y la calidad de vida [Arends 2012].

De nuevo, estos efectos no se corroboraron con etanercept a los tres meses [Woo 2007].

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Hay autores que apuntan que, aunque es cierto que el cociente de formación / resorción mejora, este efecto no se debe (al menos en gran parte) a que se forme hueso de forma rápida (más bien al contrario, pues el aumento de DMO es lento y aparentemente transitorio), sino porque lo que disminuye es la resorción, al suprimir la inflamación.

En general, y asumiendo que no hay estudios de comparación directa, parece que los mejores efectos a nivel de hueso se obtienen con infliximab y adalimumab, con escaso efecto en este caso con etanercept [Briot 2008, El Maghraoui].

Aunque como hemos visto, en el único prospectivo con esta última molécula, los resultados eran distintos [Erten 2013].

c. AntiTNF y riesgo de fractura

Desafortunadamente, de momento no hay estudios suficientes para aportar datos respecto a la influencia de los fármacos antiTNFs respecto a la calidad del hueso formado, así como en el riesgo de fractura.

d. AntiTNF y cambios estructurales

Por el momento no hay evidencia de que el tratamiento antiTNF regrese los cambios estructurales ya establecidos en los pacientes con EA [Roux 2011].

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Vitamina D y enfermedades autoinmunes

a.- Epidemiología

En las últimas décadas, la vitamina D ha destacado por el descubrimiento de sus funciones inmunorreguladoras, contribuyendo a la autotolerancia y mejorando la respuesta innata contra microorganismos.

Estudios clínicos epidemiológicos y experimentales muestran un papel potencial de la vitamina D en el desarrollo y la perpetuidad de diversas enfermedades autoinmunes, no solo reumáticas (como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, o el síndrome de Sjögren), sino también de cualquier tipo (como la miastenia gravis, las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas o la esclerosis múltiple [Oelzner 1998, Jahnsen 2002, Nieves 1994, García-Carrasco 2015]).

Además, diversos estudios han relacionado el déficit de vitamina D con la presencia y actividad de enfermedades autoinmunes reumáticas, así como otras enfermedades crónicas no inflamatorias, con alta morbimortalidad en nuestro medio, como las patologías cardiovasculares, la hipertensión o el cáncer [Hewison 2012].

b.- Prevalencia

El déficit de vitamina D parece ser endémico en la población occidental, estando presente hasta entre el 12 y el 76% de la población sana [Gaugris 2005].

De hecho, la disputa en torno a qué niveles de vitamina D son los realmente los considerados normales, persiste en el tiempo.

En estados Unidos, se considera carencia por debajo de 30 nanogramos por mililitro (ng/mL), mientras que, en Europa, persiste el debate sobre si éste se debería bajar o no a 20 ng/mL.

Tradicionalmente se ha apuntado que los niveles séricos de vitamina D depende de múltiples factores, como la exposición solar, la etnia, el índice de masa corporal, el uso de fármacos (esteroides e inmunosupresores), o el uso de suplementos dietéticos [García-Carrasco 2015].

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Sin embargo, en un estudio con 121 pacientes orientales (64.5% judíos y 35.5% árabes), con distintas patologías reumáticas, donde por su coloración cutánea y nivel de exposición solar se esperaba a priori unos niveles elevados de vitamina D, encontraron una alta prevalencia de déficit de hasta 97.5%, ya que sólo 3 sujetos estaban en rango de normalidad. El nivel medio registrado de 25(OH) vitamina D fue de 14.6 ng/mL. [Braun-Moscovici 2011].

Esta carencia generalizada, unida a la importancia del papel de la vitamina D en el desarrollo de múltiples enfermedades, nos debería hacer plantearnos si es necesaria o no la suplementación de nuestros pacientes.

Hasta el momento, existe evidencia limitada que defienda la suplementación de vitamina D en enfermedades autoinmunes, así como las dosis y el tiempo de administración [García-Carrasco 2015].

c.- Mecanismo de acción

La clave de la inmunorregulación reside en el receptor de la vitamina D (RDV), el cual se encuentra en varias células del sistema inmune (linfocitos T y B, células dendríticas, células presentadoras de antígeno, entre otras).

Cuando el 1,25(OH) D₃ se une al receptor, induce múltiples efectos en la cascada inmune: mejora la fagocitosis, disminuye la expresión del complejo de histocompatibilidad II en las células dendríticas, y disminuye a su vez la expresión y la respuesta de las moléculas coestimuladoras que regulan su maduración y migración, bloqueando su diferenciación final.

En el caso específico de la inflamación, la vitamina D actúa a través de varias vías:

- Mantiene el equilibrio entre los linfocitos T colaboradores (T helper) de tipo 1 y 2 (Th1 y Th2), fundamentales en la regulación del sistema inmune [Braun-Moscovici 2011].
- Disminuye la producción de citocinas proinflamatorias: Interleuquina (IL) 17, IL-17F, IL-22, IL-23, IL-2, IL-6, así como del Factor de Necrosis tumoral Alfa (TNF α), todo ello a través de la inhibición de la síntesis del RNA mensajero de los macrófagos productores de estas moléculas, así como de los macrófagos presentadores de antígenos [Braun-Moscovici 2011].

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

- Aumenta la producción de citocinas antiinflamatorias: Interleuquina 10 y Factor de Crecimiento Transformante Beta.

d.- Vitamina D y Espondiloartritis

En el caso de las espondiloartritis axiales (aunque en menor número que en otras condiciones, como en el LES), empieza a haber estudios de posible relación de la vitamina D con el mecanismo patogénico.

El déficit de vitamina D, aunque casi endémico en la población general, parece ser aún más prevalente en el paciente con EspAx, con datos de hasta el 80% (en el caso de la espondilitis anquilosante), y de 78% en la espondiloartritis indiferenciadas).

De hecho, en un estudio con 161 pacientes con EspAx (113 EspA indiferenciada y 48 con EA) comparado con controles, se encontró que el nivel medio de 25(OH) vitamina D era claramente deficiente (media de 18.0 ng/mL), siendo esta diferencia significativa, objetivando una mayor proporción de carencia en los pacientes con espondiloartritis, y sin influencia del sexo [Erten 2013].

Muchos autores han intentado demostrar una relación positiva entre vitamina D y densidad mineral ósea, así como con marcadores de actividad, con resultados discrepantes [Arends 2011, Memerci-Baskan 2010].

En general todos ellos tienen una tendencia positiva clara, sin embargo, no todos demuestran diferencias significativas (incluso en series de casos de más de cien pacientes, como Arends [Arends 2011]).

Respecto a la actividad inflamatoria, la tendencia es la misma.

Al intentar relacionar el déficit de vitamina D con una mayor actividad de la enfermedad, mostrada como elevación de reactantes de fase aguda analíticos (Proteína C Reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)); así como indicadores de actividad (BASDAI), se objetiva una tendencia clara, una vez más, aunque no siempre significativa [Memerci-Baskan 2010].

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Algunos autores apuntan que esta relación podía no obtenerse porque el BASDAI está basado en medidas comunicadas por el paciente exclusivamente, y con ello tiene un componente de subjetividad. Sin embargo, cuando se ha hecho el análisis con el índice ASDAS (que incluye, además de preguntas del BASDAI y la valoración global del paciente, un reactante de fase aguda, preferentemente PCR), sí que se ha encontrado asociación [Erten 2013].

Por otro lado, también se ha intentado demostrar la asociación entre de la deficiencia de vitamina D y los marcadores de resorción ósea (como CTX o PINP), con resultados favorables [Arends 2011, Lange 2005].

De hecho, algunos han establecido incluso una relación positiva con otros marcadores de formación, como la fosfatasa alcalina ósea [Lange 2005], concretamente con la 1,25(OH) vitamina D.

Respecto a la asociación con una menor densidad mineral ósea, Lange observó, en una serie de 58 pacientes con EA, que aquellos que además presentaban osteoporosis, tenían niveles inferiores tanto de 25(OH) como de 1.25 (OH) vitamina D [Lange 2005].

Por otro lado, Arends describió una relación inversa entre los niveles de 25(OH) vitamina D y el Z score (el índice empleado para comparar la medición de densidad mineral ósea con sujetos de la misma edad y sexo), sugiriendo que los niveles de vitamina D tendrían un papel en el desarrollo de la osteoporosis asociada a la espondilitis anquilosante [Arends 2011].

Este hallazgo ha mostrado resultados contradictorios en otros trabajos [Lange 2005].

Respecto a las fracturas vertebrales, por el momento no se han publicados trabajos estadísticamente significativos que relacionen la presencia de fractura vertebral con niveles bajos de vitamina D.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

El riesgo de fractura medido a través de la herramienta FRAX

La herramienta FRAX (Fracture Risk Assessment tool) es una propuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la valoración de riesgo de fractura osteoporótica a diez años. Además, es un instrumento muy útil, sobre todo en Atención Primaria, con tres objetivos claros:

- Seleccionar a las personas con riesgo alto de fractura.
- Orientar a quién se debe determinar la DMO (haría función de valoración pre-test).
- Recomendar iniciar o no tratamiento farmacológico.

Este cálculo se basa en el análisis de once factores de riesgo de osteoporosis, pudiendo incluirse o no el valor de la DMO (o el T score de cuello femoral).

Una vez incorporados, la herramienta nos proporciona una probabilidad de riesgo de fractura osteoporótica a diez años, en porcentaje. Esta estimación de riesgo lo hace de dos formas:

- FRAX mayor:

Mide el riesgo de padecer una para fractura importante en conjunto (incluye fractura vertebral clínica, fractura de fémur proximal, fractura de húmero y fractura de antebrazo).

- FRAX cadera:

Analiza de forma independiente el riesgo de sufrir una fractura de cuello de fémur, de forma independiente.

Este cálculo está indicado para hombres y mujeres de entre 40 y 90 años, que no hayan recibido tratamiento de osteoporosis previamente.

La herramienta se ha personalizado para múltiples países europeos, empleando cohortes nacionales en cada caso. En nuestro caso, hubo un bajo nivel de respuesta (inferior al 8%)

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

entre las ciudades consultadas, por lo que no se consideró que tuviera la suficiente potencia estadística [Azagra 2011].

Por ello, posteriormente, en nuestro caso, finalmente se utilizó la cohorte FRIDEX, un total de 25.783 pacientes procedentes del área del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, principalmente desde Atención Primaria, de entre 40 y 90 años, recogidos a lo largo de diez años (1999-2009), los cuales habían aceptado responder unos cuestionarios sobre factores de riesgo y hábitos de calidad de vida. Se les calculó el riesgo de fractura a través de la herramienta FRAX, haciendo uso además en este caso de los valores aportados por la densitometría ósea.

Con ello, en 2011 FRAX fue validada para la población española [Azagra 2011].

FRAX presenta además otras limitaciones importantes, como la ausencia de cuantificación del número de fracturas, la falta de valoración de las caídas, o la no valoración de dosis total o tiempo de administración de corticoides, entre otros.

Aun con ello, el motivo de usar FRAX es su fácil reproducibilidad, buena relación coste-efectividad (corroborada al menos en Reino Unido), así como la ayuda que proporciona para la decisión terapéutica, según el riesgo de fractura proporcionado.

En este sentido, Azagra resaltó la utilidad de FRAX como herramienta diagnóstica, pues reduce la solicitud de hasta el 50% de las DXA que se solicitarían en Atención Primaria en caso de no emplearse [Azagra 2011].

En concreto en nuestros pacientes con espondiloartritis, la herramienta puede estar aún más limitada, pues un grupo de pacientes considerable (aquellos menores de 40 años), quedarían excluidos, que son precisamente, en los estadios precoces de la enfermedad, cuando se ha descrito un mayor riesgo de resorción ósea.

HIPÓTESIS:

La hipótesis de este estudio es que existe asociación transversal entre la actividad inflamatoria de las espondiloartritis axiales y la baja masa ósea y/o con la presencia de fractura por fragilidad.

También se propone que existe asociación entre la carencia de vitamina D y la actividad inflamatoria de la enfermedad y que ésta está asociada transversalmente con la pérdida de masa ósea y/o la presencia de fracturas.

PICO:

- **P = Pacientes:** Adultos con Espondiloartritis axial (según criterios ASAS).
- **I = Intervención:** No hay, estudio realizado en condiciones de práctica clínica.
- **C = Control:** No hay, estudio observacional, no controlado.
- **O = Outcome (desenlace):** masa ósea y prevalencia de fracturas vertebrales.

Con todo ello, los objetivos del estudio se detallan a continuación:

Objetivo principal:

- Evaluar la relación entre la actividad inflamatoria de la enfermedad y la baja masa ósea (en distintos grados), así como de fracturas vertebrales, en una población de adultos con EspA axial.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la prevalencia de osteoporosis, y de fracturas osteoporóticas, en esta población.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

- Analizar la relación de los niveles de vitamina D con el nivel de actividad inflamatoria.
- Valorar la relación de los niveles de vitamina D con la presencia de osteoporosis, osteopenia, o en su defecto, de DMO baja; así como con la presencia de fracturas por fragilidad.
- Analizar la utilidad de la herramienta FRAX en la predicción del riesgo de fractura en estos pacientes.
- Analizar el impacto del daño radiográfico (osteoformación) en la masa ósea lumbar
- Evaluar si existen diferencias en la prevalencia de baja masa ósea o fracturas en función del sexo de los pacientes, y, de ser así, que variables determinan que esto suceda

MATERIAL Y MÉTODOS:

1.- Tipo de estudio

Se trata de un estudio transversal y observacional.

2.- Pacientes

2a.- Criterios de inclusión

Los **CRITERIOS DE INCLUSIÓN** fueron:

- Ser mayor de edad.
- Haber firmado el Consentimiento Informado.
- Estar diagnosticado de Espondilitis Anquilosante (según criterios modificados de Nueva York, de 1984 [Van der Linden 1984]), o de Espondiloartritis Axial (según criterios ASAS (*Assesment of Spondyloarthritis International Society*) (2009) [Rudwaleit 2009]).
- Estar en seguimiento regular en las consultas de Reumatología de alguno de los dos centros participantes (HV y/o HE).

Criterios diagnósticos modificados de Nueva York (1984)
Criterios clínicos
- Dolor lumbar y rigidez > 3 meses de duración que mejora con el ejercicio, pero no se alivia con el reposo. - Limitación de movimientos de la columna lumbar en el plano sagital y frontal - Limitación de la expansión torácica con respecto a los valores normales corregidos para edad y sexo (<2.5 cm).
Criterio radiológico
- Sacroileítis bilateral de al menos grado 2 o unilateral grado 3-4
Se establece el diagnóstico de EA si se cumple el criterio radiológico y al menos uno de los clínicos.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Criterios de clasificación de EspA axial en pacientes con dolor lumbar de más de 3 meses de evolución y con una edad de inicio de menos de 45 años (2009)
Criterios clínicos
<ol style="list-style-type: none">1. Lumbalgia inflamatoria2. Artritis periférica (sinovitis activa presente o pasada diagnosticada por un médico)3. Entesitis (entesitis en talón: presencia o historia de dolor espontáneo o tumefacción a la exploración en la inserción del tendón de Aquiles o fascia plantar en el calcáneo)4. Dactilitis (presencia o historia de dactilitis diagnosticada por un médico)5. Buena respuesta a AINE (franca mejoría o desaparición del dolor lumbar a las 24-48 horas de la administración de dosis máximas de un AINE)6. Historia familiar (presencia en familiar de 1º o 2º grado de cualquiera de: EA, psoriasis, uveítis, ARe, EII)7. Uveítis anterior (presencia o historia de uveítis anterior confirmada por un oftalmólogo)8. Psoriasis (presencia o historia de psoriasis diagnosticada por un médico)9. EII (presencia o historia de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa diagnosticada por un médico)10. HLA-B27 (test positivo utilizando técnicas de laboratorio estándar)11. Aumento de PCR (PCR elevada en presencia de dolor lumbar, y tras exclusión de otras causas)
B. Sacroileítis en imagen
Sacroileítis (radiográfica, RM): sacroileítis definitiva de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados o inflamación aguda en RM (es altamente sugestiva de sacroileítis asociada a EspA)
C. Predisposición genética
HLA-B27 positivo
Se clasifican como EspA axial si se cumple el criterio de sacroileítis en imagen, y al menos uno de los clínicos, o el criterio de HLA-B27 positivo si se asocia al menos a 2 criterios clínicos.

Características de espondiloartropatías asociadas (requeridas uno o dos de ellas, según los criterios ASAS de espondiloartritis)

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

- Dolor lumbar inflamatorio (DLI): al menos, 4 de estas 5 características: inicio en < 40 años, inicio insidioso, mejora con el ejercicio, no mejora con el reposo, dolor nocturno (que mejora al levantarse).
- Artritis pasada o sinovitis presente, diagnosticada por un médico.
- Entesitis de talón o en la inserción de la fascia plantar, pasada o presente, con dolor o tumefacción, espontáneo o a la exploración.
- Uveítis anterior pasada o presente, confirmada por un oftalmólogo.
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII): Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa, pasada o presente, diagnosticada por un médico.
- Psoriasis pasada o presente, diagnosticada por un médico.
- Dactilitis pasada o presente, diagnosticada por un médico.
- Antecedentes familiares en 1º o 2º grado, de EA, uveítis, artritis reactiva o enfermedad inflamatoria intestinal (EII).
- Buena respuesta a Antiinflamatorios No esteroideos (AINEs) a las 24-48h de toma de dosis completa del fármaco, con desaparición del dolor o mejora importante del mismo.
- Proteína C Reactiva (PCR) elevada, por encima del rango normal, en presencia de dolor lumbar, tras la exclusión de otras causas.
- HLA B27 positivo, con técnicas estándar de laboratorio.
- Sacroileítis diagnosticada con radiografía simple, siendo grado 2 bilateral o 3-4 unilateral, según criterios de NY modificados.
- Sacroileítis activa diagnosticada por Resonancia Magnética Nuclear (RMN), identificando lesiones inflamatorias agudas, como edema de médula ósea /osteítis, asociadas a EspA.

2b.- Criterios de exclusión

Así mismo, los **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN** de los pacientes fueron los siguientes:

- Ser menor de edad.
- No haber firmado el consentimiento informado.
- No cumplir los criterios diagnósticos descritos.
- Estar embarazada.
- Imposibilidad para poder hacerse las pruebas complementarias descritas.
- Tener alguna condición médica que de forma concomitante elevara los reactantes de fase aguda (PCR/VSG), como infección o neoplasia concomitante, entre otras.
- Presentar alguna causa diagnosticada de osteoporosis secundaria en el momento de la inclusión, con la salvedad de las enfermedades asociadas a las Espondiloartritis (por ejemplo, la enfermedad inflamatoria intestinal).

3.- Reclutamiento

El estudio se ha realizado en dos hospitales universitarios: el Hospital General Universitario de Elda (HE) y el Hospital Universitario Vinalopó de Elche (HV). En ambos centros, el estudio fue aprobado por los Comités Éticos correspondientes.

Los pacientes se reclutaban de forma consecutiva, según acudían a la cita programada con su reumatólogo correspondiente, en ambos hospitales.

La participación en el estudio era ofrecida a todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión, independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad. Si estos aceptaban, firmaban un consentimiento informado (CI) (anexo 1).

En el caso del Hospital de Elda, los pacientes incluidos procedían de todas las consultas disponibles. En el Hospital del Vinalopó, sólo de la misma doctoranda.

En la misma consulta, el reumatólogo responsable de cada paciente informaba al mismo de la posibilidad de incluirle en el estudio. Tras la firma del CI, se recogían las variables requeridas para el estudio, de la historia clínica y/o a través de la anamnesis o exploración clínica.

Además, en ese mismo momento, se solicitaban las pruebas complementarias necesarias, en caso de que nos las tuviera realizadas, recientemente en el caso de los análisis, o en el último año en el caso de las radiografías.

En caso de que faltase algún dato, clínico o de la historia, o no se hubiese solicitado alguna de las pruebas necesarias, la doctoranda contactaba telefónicamente con los pacientes, para minimizar los datos perdidos.

En todos los casos, los sujetos del estudio disponían de un teléfono de contacto, tanto para la obtención de mayor información sobre el estudio si así lo deseaban antes de dar su consentimiento, así como para la revocación del mismo, en su caso.

La fase de recogida de datos fue desde 2013 a inicios de 2016.

4.- Recogida de datos

Para la realización del estudio, se requirió la recogida de datos clínicos de la historia, la exploración física, la valoración del paciente mediante cuestionarios e índices de actividad y capacidad funcional y de las pruebas complementarias.

A continuación se exponen las variables empleadas, con su descripción, y estratificación, si procede. Al final del apartado de material y métodos se puede observar una tabla resumen de todas las variables empleadas, separadas en función de su relevancia respecto a los objetivos del estudio.

4a.- Datos CLÍNICOS

Los DATOS CLINICOS fueron los siguientes:

- Datos de filiación: nombre, apellidos, sexo, número de tarjeta sanitaria (SIP), teléfono de contacto, fecha de nacimiento.
- Datos antropométricos: peso, altura, edad, índice de masa corporal (IMC).
- Datos de la enfermedad:

1.- Formas radiográficas vs no radiográficas

- Formas radiográficas: aquellos pacientes con sacroileítis radiográfica con arreglo a criterios de Nueva York modificados: mayores o iguales a grado II bilateral o grado III unilateral.
- Formas no radiográficas: las restantes (es decir, todas aquellas con menor grado de afectación de las sacroilíacas o sin afectación de las mismas).

2.- Tipo de diagnóstico:

Se establecieron cuatro de las cinco categorías diagnósticas de espondiloartritis establecidas por el grupo ASAS. Se excluyeron a las espondilitis de inicio juvenil por ser la mayoría de estos pacientes menores de edad (y no cumplir criterios, por lo tanto).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Los diagnósticos recogidos fueron:

- Espondilitis Anquilosante (criterios modificados de Nueva York).
- Espondilitis Axial No Radiográfica (criterios ASAS).
- Espondiloartritis asociada a Enfermedad Inflamatoria Intestinal (ya fuera Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa).
- Espondiloartritis Psoriásica.
- Espondiloartritis Indiferenciadas.

3.- Fecha de diagnóstico y fecha de inicio de síntomas.

4.- Presencia o no de HLA B27.

5.- Presencia o no de afectación periférica asociada.

6.- Diagnóstico precoz:

Se categorizó en dos niveles para el análisis posterior, pues no hay consenso en este apartado y el punto de corte para definir lo que es enfermedad precoz ha variado ampliamente en función de los estudios. Concretamente, establecimos dos puntos de corte, considerando formas tempranas de EspAax a aquellas con un tiempo de evolución inferior a dos años (como por ejemplo, la cohorte ESPeranza [Fernandez C 2010], o a cinco años (como por ejemplo, la cohorte GESPIC [Rudwaleit 2009]).

- Datos del tratamiento:

Se recogió el uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), o, en su caso, anti factor de necrosis tumoral (antiTNF). Además, se especificaba el tipo de principio activo y la dosis.

Por otro lado, también se recogía si el paciente tomaba habitualmente o no tratamiento para la osteoporosis.

- Presencia o no de factores de riesgo de osteoporosis, incluidos en la herramienta FRAX:

Se recogía si los pacientes presentaban alguno estos factores de riesgo:

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

1. Presencia o no de fractura previa por fragilidad.
2. Antecedente familiar de fractura de cadera paterna, por fragilidad.
3. Consumo diario de tres o más unidades internacionales de alcohol.
4. Tabaquismo activo.
5. Consumo actual o previo de corticoides, a una dosis mayor o igual al equivalente de 7.5 mg de prednisona diarios, durante un tiempo mínimo de tres meses.
6. Presencia o no de artritis reumatoide (aunque este caso, de haberse objetivado, cosa que no sucedió, habría constituido un criterio de exclusión para participar en este estudio)
7. Presencia de causas de osteoporosis secundaria (lo mismo que con el caso de la AR).

Además de estos, por la probable relevancia en el análisis posterior de datos, se registró la presencia de menopausia en las mujeres.

- Datos de las pruebas complementarias:

Las pruebas complementarias realizadas fueron:

4b.- LABORATORIO

La analítica, solicitada por el reumatólogo habitual del paciente, normalmente ya incluían los parámetros requeridos para este estudio, como son Proteína C Reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación Glomerular (VSG).

Adicionalmente, se solicitó la 25 (OH) vitamina D, que no entraba dentro de la práctica habitual.

4c.- Pruebas de IMAGEN:

Para el estudio de las imágenes, éstas sólo se solicitaron si no estaban disponibles en la historia del paciente, en un tiempo máximo de los 12 meses previos a la visita del estudio.

1. Radiografías laterales de columna cervical, dorsal y lumbar.

En estas proyecciones se valoraron distintos aspectos:

- Presencia de fracturas, y en su caso, graduación de su gravedad según los grados de Genant en las radiografías laterales dorsal y lumbar [Genant 1993].
- Realización de la valoración del daño radiográfico con la puntuación mSASSS en radiografías laterales cervical y lumbar [Creemers 2005]: búsqueda, cuantificación y puntuación en su caso, de la presencia de erosiones, sindesmofitos y/o puentes óseos (se detalla en otro apartado a continuación).

2. Radiografía anteroposterior de sacroilíacas.

En este caso, se valoró si había sacroileítis radiográfica, en ambos lados, derecho e izquierdo. Y en su caso, se recogía el grado de la misma. En el apartado correspondiente se especificará cómo se graduó la sacroileítis.

3. Densitometría ósea (DMO) lumbar y de cuello femoral.

La determinación de la DMO se realizó a través de la técnica DXA central, usando el densitómetro GE Lunar Prodigy Advance en ambos centros, tanto en el Hospital de Elda como en el Hospital Vinalopó.

Con esta técnica, se hacen mediciones a nivel de las vértebras lumbares de L1 a L4, en anteroposterior, y también a nivel femoral (tanto a nivel del cuello, como valoración global de la cabeza). En caso de presencia de prótesis de cadera bilateral, sólo se realizó la DMO lumbar.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

La DXA cuantifica tanto la composición ósea (medida en gramos), como la densidad mineral ósea (expresada en gramos por centímetro cuadrado (g/cm^2)), que es valor más usado habitualmente.

Además de la medición de la composición en valor absoluto, la DXA nos proporciona unos índices, conocidos como T y Z score, útiles para el diagnóstico de osteoporosis.

Estos parámetros miden el número de desviaciones estándar de la DMO que existen con respecto al valor medio de una población con la que se compara.

En el caso del T score, se compara los valores obtenidos del sujeto con una población del mismo sexo, de entre 20 y 39 años, edad en la que se considera que se obtiene el pico máximo de masa ósea. Y en el caso del Z score, se contrastan respecto a una población de la misma edad y sexo, siendo especialmente útil en determinados rangos de edad.

En función del resultado de los valores de T o Z score, los pacientes se clasificaron de esta manera:

- DMO normal: T o Z score ≥ -1 cuando la DMO es superior a -1 desviación estándar (DE) en la escala T o Z.
- DMO baja: T score < -1 : cuando la DMO es inferior a -1 DE en la escala T o Z.

A su vez, los sujetos con DMO baja se subclasificaron según establece la Organización Mundial de la Salud [World Health Organ 1994]:

- Osteopenia: T o Z score: entre -1.0 y < -2.5 .
- Osteoporosis: T o Z score ≤ -2.5 .

4d.- Datos de valoración de ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD:

Para valorar la actividad de la enfermedad de los sujetos, se utilizaron cuestionarios autoadministrados validados para la población española (habitualmente realizados por los pacientes con EspAax en práctica clínica diaria, de no ser así, tras previa explicación por el

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

reumatólogo o la enfermera especialista), así como reactantes de fase aguda e índices compuestos (ASDAS).

1. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (ANEXO 2) [Garret 1994, Ariza-Ariza 2004]

El cuestionario BASDAI es un índice de actividad compuesto, el cual emplea escalas con descriptores numéricos de 0 a 10 (preferible, aunque alternativamente se puede utilizar una escala visual analógica).

Consta de un total de seis preguntas (cada una de las cuales puntúa de 0 a 10), referidas a diferentes dominios relacionados con la actividad de la enfermedad:

- Fatiga (A).
- Dolor en el esqueleto axial (B).
- Dolor e inflamación en articulaciones periféricas (C).
- Dolor al tacto o a la presión (D).
- Intensidad de la rigidez matutina (E).
- Duración de la rigidez matutina (F).

La puntuación total del BASDAI se obtiene con una fórmula: $(A+B+C+D+ [(E+F) / 2]) / 5$.

Una puntuación por encima de 4 puntos en BASDAI, indica alta actividad de la enfermedad.

2. Escala Visual Analógica de dolor (EVAd): valoración de la percepción que el paciente ha tenido del dolor, en la última semana.
3. Escala Visual Analógica global (EVAg): valora la percepción global que el paciente tiene de su enfermedad (fig. 5).

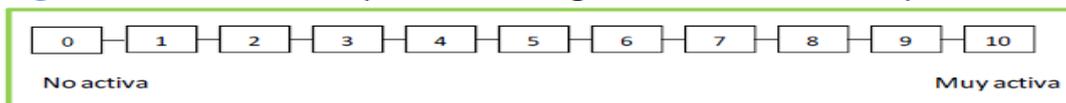


Figura 5. Escala Visual Analógica

Tomado de Espoguía (en su versión 2009): Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de los Pacientes con Espondiloartritis. [monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología. 2009. [Carmona 2010]

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

4. Reactantes de fase aguda

Para ello, se recogieron los datos de Proteína C Reactiva (PCR) y de Velocidad de Sedimentación Globular (VSG).

Al proceder los datos de dos centros diferentes, los parámetros de medición de laboratorio eran distintos en el caso de la PCR, ya que en el Hospital de Elda, se muestran los datos en miligramos por litro (mg/L), y en el del Vinalopó, por decilitro (mg/dL). Por ello, para poder ser analizados de forma conjunta, se decidió finalmente se pasar todos los valores a mg/L.

Los niveles de normalidad de estos parámetros eran los habituales:

- PCR < 5 miligramos / litro (mg/L).
- VSG < 10 milímetros / hora (mm/h).

Finalmente, en todos los pacientes se calcularon los índices ASDAS-PCR como ASDAS-VSG.

Con estos índices de ASDAS, se han establecido unos puntos de corte [Machado 2011], que nos indican el nivel de actividad:

- Menor de 1.3 = enfermedad inactiva.
- Entre 1.3 y menor de 2.1 = actividad moderada de la enfermedad.
- Entre 2.1 y 3.5 = alta actividad de la enfermedad.
- Mayor de 3.5 = muy alta actividad de la enfermedad.

4e.- Datos de valoración del DAÑO RADIOGRÁFICO secundario a la enfermedad:

- Daño Radiográfico en columna vertebral (mSASSS).

El daño radiográfico se evaluó a través del índice de valoración mSASSS modificado validado (Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) (fig.6) [Creemers 2005], a partir de radiografías laterales cervical y lumbar y AP de sacroilíacas, por dos lectores independientes (un reumatólogo y un radiólogo), desconocedores de los datos clínicos de los pacientes.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

A nivel cervical, se evalúa desde la porción inferior de la vértebra cervical 2 (C2) hasta la parte superior de T1.

A nivel lumbar, la lectura incluye desde la parte inferior de T12 a la parte superior de S1.

Figura 11. Puntuación del mSASS (Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score).

	0	1	2	3
C2				
C3				
C4				
C5				
C6				
C7				
T1				
T12				
L1				
L2				
L3				
L4				
L5				
S				

Figura 6.- Puntuación mSASS del daño radiográfico de la enfermedad en columna vertebral.

Tomado de Espogúa (en su versión 2009): Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUA. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de los Pacientes con Espondiloartritis. [monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología. 2009.

En cada parte de cada platillo evaluado (porción superior e inferior), se establece una puntuación, de acuerdo a la siguiente escala: 0 (normal), 1 (erosión, cuadratura vertebral o esclerosis), 2 (sindesmofito), y 3 (fusión completa con sindesmofitos entre dos cuerpos vertebrales).

Las puntuaciones obtenidas en cada cuerpo vertebral se suman, siendo un máximo de 36 puntos en cada parte (cervical y lumbar), pudiendo obtener un máximo de 72 puntos en total (fig. 5) [Creemers 2005].

- Presencia de sacroileítis y grado.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Por otro lado, a nivel de las sacroilíacas, se evaluaba evaluando la presencia de sacroileítis radiográfica (requerida para el diagnóstico de EA, según los criterios de NY modificados [Van der Linden 1984]).

Se definen 5 grados, de 0 (normal) a 4(anquilosis total de las articulaciones), de modo que, a mayor grado, mayor daño radiográfico. Estos están resumidos en la siguiente tabla.

Grado	Definición
0	Normal
1	Cambios sugestivos
2	Anormalidades mínimas (pequeñas áreas de erosión, sin alteración del espacio articular)
3	Anormalidades inequívocas (sacroileítis moderada o avanzada, con uno o más de los siguientes: erosiones, esclerosis, estrechamiento, ensanchamiento o anquilosis parcial).
4	Anquilosis total

- Fracturas vertebrales

Para valorar la presencia de fracturas vertebrales, se realizó la lectura de radiografías laterales de columna dorsal y lumbar.

En caso de presencia de fractura vertebral, se cuantificó el número de fracturas y su localización. Se valoró la gravedad de las mismas mediante valoración semicuantitativa, según los grados de Genant [Genant 1993], por dos lectores independientes (un reumatólogo y un radiólogo), desconocedores de los datos clínicos de los pacientes. En caso de diferencias en la valoración de alguna fractura se resolvieron por consenso.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Para ello, se medía el porcentaje de altura vertebral perdido respecto a la altura conservada, o en caso de haber una pérdida de altura homogénea, respecto a la altura de las vértebras adyacentes normales.

De este modo, se graduaban de esta forma (ver figura 7):

- Grado 0: normal
- Grado I: fractura leve = reducción del 20-25 % de la altura vertebral.
- Grado II: fractura moderada = reducción del 26-40 % de la altura vertebral.
- Grado III: fractura grave = reducción mayor del 40 % de la altura vertebral.

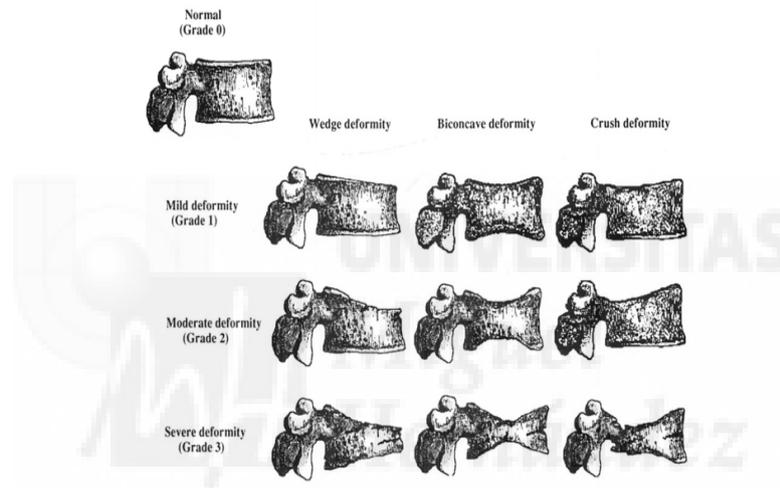


Figura 7.- Tipos de fracturas en función de la gravedad. Tomado de Genant HK [Genant 1993].

4f.- Valoración de la capacidad FUNCIONAL:

Las espondiloartritis producen una repercusión considerable en la calidad de vida de los pacientes, tanto por la actividad de la enfermedad, como por la limitación progresiva secundaria a la presencia de secuelas.

La afectación funcional de la enfermedad se midió a través del índice BASFI ((Índice Funcional de Espondilitis Anquilosante de Bath) (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), validado para la población española (ANEXO 3) [Ariza 2003].

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

El BASFI es un cuestionario de 10 preguntas, autoadministrado, que evalúa la discapacidad percibida por el propio paciente, para la realización de diversas actividades básicas de la vida diaria.

Cada parámetro se evalúa de 0 (nada de limitación para hacer la actividad) a 10 puntos (imposible realizar la actividad).

4g.- Datos de valoración de la MASA ÓSEA:

Para la valoración de la masa ósea, se decidió actuar a tres niveles:

- Determinar si había o no patología osteoporótica, como presencia de densitometría ósea (DMO) baja, osteopenia u osteoporosis.
- Diagnosticar y evaluar la presencia de fracturas por fragilidad vertebrales.
- Estimar el riesgo de fractura a diez años.

Con estos objetivos, era necesario la solicitud tanto de DMO lumbar y como de DMO de cuello femoral, para cuantificar la composición mineral ósea. La interpretación de la misma se ha detallado previamente.

Por otro lado, fue necesaria la solicitud de radiografías (dorsal y lumbar), para el diagnóstico de presencia de fracturas vertebrales asociadas no conocidas.

Con ello, como se ha explicado previamente, se diagnosticaban, en caso de que hubiera, se numeraban, se localizaban, y se graduaban en función de la gravedad, según los grados de Genant [Genant 1993].

Por último, se realizó la valoración del riesgo de fractura a diez años (tanto de fractura mayor, como de cadera en concreto), mediante la herramienta FRAX, ya detallada en apartados anteriores.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Para ello, se recogieron los once factores de riesgo de osteoporosis de la historia clínica requeridos (edad, sexo, peso, altura, tabaquismo activo, enolismo, fractura previa, antecedente familiar fractura, AR, corticoterapia, y /o causa de osteoporosis secundaria).

En esta ocasión, aunque opcional, además se incluyeron también los valores de T score a la calculadora web, a fin de maximizar la estimación.

4h.- Niveles de VITAMINA D:

En la analítica de sangre se incluyó la solicitud de 25(OH) vitamina D, cuyo rango de normalidad en ambos laboratorios está establecido en aquel mayor a 30 ng/mL.

4i.- Variables empleadas en el estudio:

A continuación, se muestra una tabla resumen de las variables empleadas, separadas en función de su relevancia en el estudio.

Variables PRINCIPALES		
Actividad inflamatoria	PCR VSG ASDAS-VSG ASDAS-PCR	BASDAI EVA dolor EVA global
Masa ósea	DEXA lumbar DEXA cuello femoral Presencia de Fractura sí o no	TCL ZCL TCF ZCF
Vitamina D	25(OH)vitamina D	
Variables SECUNDARIAS		
Datos afiliación	Nombre y apellidos Nº tarjeta sanitaria	Sexo Teléfono contacto
Datos morfométricos	Peso Altura	Edad Índice Masa Corporal
Datos enfermedad	Diagnóstico	Fecha diagnóstico

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

	Fecha inicio síntomas Tiempo evolución HLA B27	Precoz o no Afectación periférica o no
Datos de secuelas de la enfermedad	mSASSS total mSASSS cervical mSASSS lumbar Grado de la fractura (Genant)	Sacroileítis sí o no Grado de cada sacroileítis Lado de cada sacroileítis
Factores de riesgo (FR) de osteoporosis (OP) incluidos en FRAX	Fractura previa Fractura cadera paterna Enolismo Tabaquismo activo	Corticoterapia Artritis Reumatoide sí o no Causas de OP secundaria
Otros FR de OP	IMC bajo	Menopausia
Tratamiento	FAME sí o no	Tipo de FAME
	antiTNF sí o no	Tipo de antiTNF
	Antiesteoporótico	
Datos de laboratorio	Hemograma	Función renal y hepática
Función	BASFI	

5.- Análisis estadístico

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de la población a estudio.

Posteriormente, se realizó un análisis para investigar la asociación entre las variables de actividad de la enfermedad y la presencia de osteoporosis y/o fracturas.

Para el análisis entre las variables cualitativas (tales como sexo, afectación periférica y presencia de fractura o de factores de riesgo de osteoporosis), se emplearon tablas de contingencia Chi-Cuadrado.

Para el análisis de la asociación entre las variables cualitativas con las cuantitativas (como PCR o BASDAI), se empleó la técnica de T de Student para muestras independientes.

Para el análisis de la asociación entre variables cuantitativas, se usó el coeficiente de correlación lineal de Pearson.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Esto se aplicó tanto para variables discretas (como las escalas visuales analógicas o los ítems individuales de BASDAI), como para las variables continuas (como por ejemplo la edad o las puntuaciones de los índices ASDAS-PCR y ASDAS-VSG).

Para la valoración de la estimación de riesgo de fractura en función del diagnóstico, se emplearon tablas de contingencia o cruzadas.

En el análisis multivariante, se emplearon modelos de análisis de regresión logística de dos tipos: binaria y múltiple.

En concreto, para la valoración de la estimación de riesgo de fractura en función del diagnóstico, se emplearon tablas de contingencia o cruzadas, realizándose el análisis para las formas radiográficas (EA) versus las no radiográficas (EspAx-nr).

Por otro lado, en el estudio de asociación con la presencia de fracturas o con densidad mineral baja, se utilizaron modelos de regresión logística, tanto binaria como múltiple.

Para la valoración de las fracturas, en el caso de la regresión binaria, inicialmente se aplicó un test de Chi Cuadrado que confirmaba que el modelo era significativo, y adecuado, para la asociación con la variable dependiente (fractura) con el conjunto de variables independientes seleccionadas (Chi cuadrado de 100,483, gl:13, $p < 0,001$).

Para concretar en qué porcentaje las variables influían en la asociación con la presencia de fractura, se utilizaron dos tipos de tests, la R cuadrado de Cox y Snell, así como la de Nagelkerke.

Además, se aplicó el modelo de regresión logística múltiple, incluyendo variables de actividad de la enfermedad y de densidad ósea, así como aquéllas incluidas en el binario. Con ello se obtuvo una estimación de riesgo medida por OR con un intervalo de confianza al 95%.

Al igual que en el caso de la regresión binaria, se hizo un estudio previo con Chi cuadrado que corroboraba la aptitud del modelo para nuestro objetivo. También se aplicaron los mismos tipos de R cuadrado que en la regresión binaria para concretar el porcentaje de influencia de las variables en la presencia de la fractura.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Y para el estudio de asociación con una densidad mineral ósea baja, se realizó inicialmente un análisis de componentes principales. Esto es una técnica multivariante que se aplica con el objetivo de reducir la dimensionalidad de las variables independientes analizadas (reducir el número de las mismas, sin perder información), para así poder establecer en qué porcentaje intervienen en la asociación con DMO baja.

Con ello, inicialmente se realizó una prueba de KMO, que indicó que existía buena adecuación del modelo (KMO 0.61), así como un contraste de Barlett ($p < 0.05$), la cual corroboró que la prueba tenía sentido, al estar las variables incluidas muy correlacionadas entre ellas, lo que permitía su clasificación entre distintos componentes.

En uno de los hospitales participantes (HE), se evaluó el grado de concordancia entre los dos lectores de las radiografías. Para ello, se calculó el índice kappa ($k=0.673$).

Según los criterios de valoración del coeficiente kappa de Landis y Koch de 1977, el índice kappa se gradúa la concordancia en leve (0.01-0.20), aceptable (0.21-0.40), moderada (0.41-0.60), considerable (0.61-0.80) y casi perfecta (0.81-1.00).

Los datos han sido procesados a través del programa IBM SPSS Statistics Estándar, versión 23 para Windows. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0.05, con cálculos de los intervalos de confianza del 95%.

RESULTADOS:

a. Datos DESCRIPTIVOS

Datos generales de los sujetos

Se reclutaron inicialmente 231 pacientes, de los que 22 fueron excluidos por no cumplir criterios de inclusión.

Además, tras haber aceptado participar en el estudio, tres sujetos revocaron el consentimiento para la realización de las pruebas, por lo que se incluyó una muestra final de 206 pacientes (126 sujetos procedentes del Hospital General Universitario de Elda, y 83 del Hospital Vinalopó), según el siguiente diagrama de flujo (fig.8).

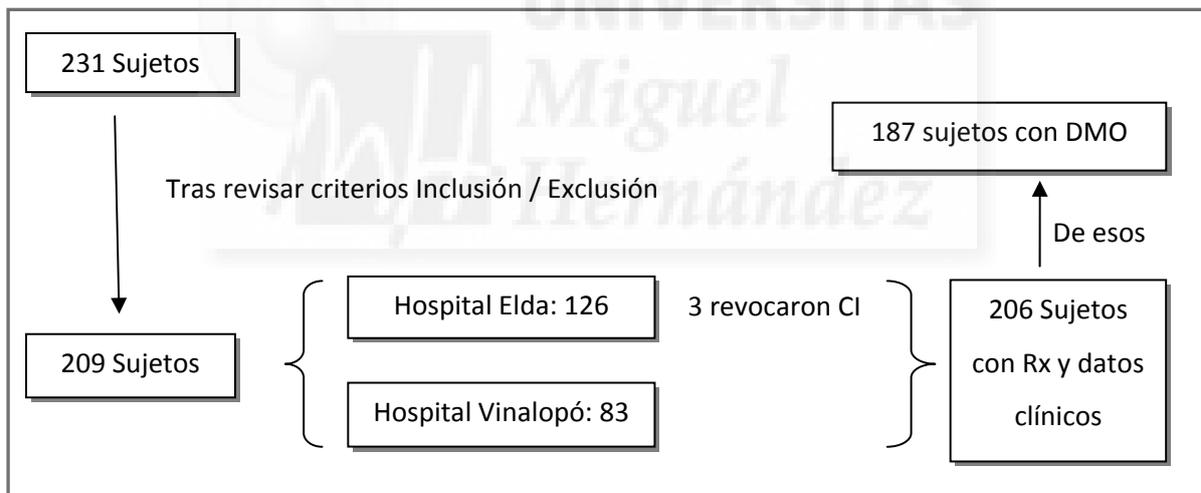


Figura 8.- Diagrama de flujo de incorporación de los sujetos al estudio

Además a continuación se exponen unas tablas que recogen las características generales de los sujetos (tabla 1), así como las características de estos, en función de si presentaban alta o baja actividad, entendiendo como alta a aquella con una puntuación mayor o igual a 2.1 de ASDAS-PCR (tabla 2) o ASDAS-VSG (tabla 3).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Tabla 1

Características generales de los sujetos				
	% (número)		Media ± DE	IC 95%
Número de pacientes	(206)	Edad (años)	51,76 ± 14,05	24 – 87
Mujeres	29.8 % (62)	Peso (kg)	77,17 ± 4,60	44 - 145
Hombres	70.2 % (144)	Altura (metros)	1,67 ± 0,09	1,44 - 1,88
		IMC (kg/m²)	27,53 ± 5,38	16,3 – 44,63
Espondilitis Anquilosante*	65 % (133)	Tiempo evolución (años)	12,99 ± 10,29	0,2 - 60,8
EspA No Radiográfica*	6,4 % (14)	Retraso diagnóstico (años)	5,92 ± 8,52	4.72 - 7,12
EspA asociada a EII*	14,5 % (30)	PCR (mg/L)	4,97 ± 8,97	0,01 – 36
EspA Psoriásica *	7,7 % (15)	VSG (mm)	18, 20 ± 14,84	5 - 102)
EspA Indiferenciada*	6,4 % (14)	25(OH)Vitamina D (ng/mL)	19,83 ± 9,25	4,1 - 56,7
		ASDAS-PCR	2,15 ± 0,95	0,15 - 4,47
EspAx Radiográfica**	86,4 % (178)	ASDAS-VSG	2,46 ± 0,99	0,21-4,64
EspAx no Radiográfica**	13,6 % (28)	BASDAI	3,61 ± 2,23	3,29 – 3,93
		BASFI	3,30 ± 2,78	2,91 – 3,69
Enfermedad precoz (<2 años)	21,3 %	B² (Dolor lumbar)	2,94 ± 2,87	4,31 – 5,10
Enfermedad precoz (< 5 años)	35,5 %	B³ (Inflamación periférica)	2,94 ± 2,87	2,54 – 3,35
HLA B27 +	54,3 %	B⁶ (Rigidez matutina)	3,34 ± 2,95	2,93 – 3,76
Afectación periférica	41,6 % (82)	EVA dolor	4,05 ± 2,76	3,65 – 4,44
		EVA global	4,07 ± 2,55	3,71 – 4,43
		mSASSS total	20,46 ± 19,14	17,8 – 23,7
		mSASSS cervical	10,05 ± 10,78	8,5 – 11,6
		mSASSS lumbar	10,41 ± 9,89	9,1 – 11,8

*Diagnóstico clínico inicial;
** Reclasificación de los pacientes en formas radiográficas y no radiográficas tras aplicación de los Criterios ASAS axiales

Además, con el fin de poder identificar variables de una forma clara qué variables diferían en los sujetos activos, se subclasificaron en función de si presentaban actividad de la enfermedad elevada (entendida como tal a aquella con un valor de ASDAS-PCR o ASDAS-VSG mayor o igual a 2.1), versus baja actividad de la enfermedad (con ASDAS-PCR (tabla 2) o ASDAS-VSG (tabla 3) menor de 2.1).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Tabla 2

Características de los sujetos, en función de la actividad de la enfermedad (medida a través de ASDAS-PCR)		
	ASDAS-PCR <2.1 - Baja actividad (n=123)	ASDAS-PCR ≥2.1 Alta actividad (n=83)
Sexo	21.8 % mujeres 78.2 % varones	38.9 % mujeres 61.1 % varones
Edad (años)	52.5 ± 14.3	49.8 ± 12.7
IMC (kg/m ²)	27.3 ± 4.5	28.6 ± 5.67
Espondilitis Anquilosante	65.0 %	66.2 %
EspA no radiográfica	3.3 %	4.2 %
EspA asociada a EII	14.6 %	5.6 %
EspA psoriásica	5.7 %	12.7 %
EspA indiferenciada	11.4 %	11.3 %
EspA radiográfica	65.0 %	66.2 %
EspA no radiográfica	35.0 %	33.8 %
Tiempo evolución (años)	13.1 ± 10.1	12.9 ± 11.5
Enfermedad precoz	21.0 %	31.0 %
Afectación periférica	41.1 %	43.1 %
PCR (mg/L)	4.09 ± 6.4	6.49 ± 12.07
VSG (mm/h)	16.37 ± 15.14	21.36 ± 13.85
BASDAI	2.52 ± 1.7	5.48 ± 1.7
ASDAS-VSG	1.92 ± 0.74	3.40 ± 0.59
25 (OH) vitamina D (ng/mL)	21.23 ± 9.40	17.43 ± 8.55
BASFI	2.34 ± 2.5	4.95 ± 0.3
mSASSS total	18.9 ± 17.2	23.1 ± 21.9
mSASSS cervical	9.34 ± 9.9	11.3 ± 12.1
mSASSS lumbar	9.59 ± 9.0	11.83 ± 11.2
Osteoporosis lumbar	8.3 % (TCL) / 4.1 % (ZCL)	4.5 % (TCL) / 1.5 % (ZCL)
Osteoporosis cuello femoral	14.0 % (TCF) / 8.3 % (ZCF)	22.1 % (TCF) / 13.8 % (ZCF)
Osteopenia lumbar	14.0 % (TCL) / 13.2 % (ZCL)	13.6 % (TCL) / 12.6 % (ZCL)
Osteopenia cuello femoral	30.6 % (TCF) / 19.3 % (ZCF)	34.3 % (TCF) / 28.6 % (ZCF)
DMO baja lumbar	22.3 % (TCL) / 17.3 % (ZCL)	18.1 % (TCL) / 14.1 % (ZCL)
DMO baja cuello femoral	44.6 % (TCF) / 27.6 % (ZCF)	56.4 % (TCF) / 42.4 % (ZCF)
Presencia de fractura	30.9 %	39.4 %
FRAX mayor	8.09 ± 6.67	8.48 ± 6.50
FRAX cañera	2.89 ± 4.56	3.15 ± 4.36

**Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral
y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial**

Tabla 3

Características de los sujetos, en función de la actividad de la enfermedad (medida a través de ASDAS-VSG)		
	ASDAS-VSG < 2.1 Baja actividad (n=88)	ASDAS-VSG ≥ 2.1 Alta actividad (n=117)
Sexo	21.5 % mujeres 78.5 % varones	32.5 % mujeres 67.5 % varones
Edad (años)	51.4 ± 14.8	51.6 ± 13.2
IMC (kg/m²)	27.2 ± 4.1	28.1 ± 5.5
Espondilitis Anquilosante	64.6 %	66.1 %
EspA no radiográfica	3.8 %	3.5 %
EspA asociada a EII	12.7 %	10.4 %
EspA psoriásica	7.6 %	8.7 %
EspA indiferenciada	11.4 %	11.3 %
EspA radiográfica	64.6 %	66.1 %
EspA no radiográfica	35.4 %	33.9 %
Tiempo evolución (años)	12.0 ± 9.1	13.7 ± 11.5
Enfermedad precoz	22.8 %	25.9 %
Afectación periférica	38.0 %	44.4 %
PCR (mg/L)	4.40 ± 6.4	8.60 ± 10.2
VSG (mm/h)	11.07 ± 9.01	23.0 ± 16.04
BASDAI	1.86 ± 1.52	4.78 ± 1.84
ASDAS-PCR	1.30 ± 0.61	2.73 ± 0.65
25 (OH) vitamina D (ng/mL)	22.29 ± 9.45	18.19 ± 8.79
BASFI	1.57 ± 2.00	4.45 ± 2.64
mSASSS total	16.4 ± 15.1	23.2 ± 21.1
mSASSS cervical	7.9 ± 8.5	11.5 ± 11.9
mSASSS lumbar	8.6 ± 8.1	11.7 ± 10.8
Osteoporosis lumbar	10.4 % (TCL) / 6.5 % (ZCL)	4.5 % (TCL) / 0.9 % (ZCL)
Osteoporosis cuello femoral	10.4 % (TCF) / 9.1 % (ZCF)	15.6 % (TCF) / 9.2 % (ZCF)
Osteopenia lumbar	16.9 % (TCL) / 16.9 % (ZCL)	11.8 % (TCL) / 11.8 % (ZCL)
Osteopenia cuello femoral	24.7 % (TCF) / 24.3 % (ZCF)	45.8 % (TCF) / 29.4 % (ZCF)
DMO baja lumbar	27.3 % (TCL) / 28.4 % (ZCL)	16.3 % (TCL) / 12.7 % (ZCL)
DMO baja cuello femoral	53.2 % (TCF) / 33.4 % (ZCF)	61.1 % (TCF) / 38.6 % (ZCF)
Presencia de fractura	26.0 %	39.3 %
FRAX mayor	7.58 ± 6.56	8.69 ± 6.61
FRAX cañera	2.27 ± 4.13	3.48 ± 4.67

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

De los global de los pacientes analizados, más dos tercios son varones (70,2%) y el 29,8 % (61), mujeres (fig. 9).

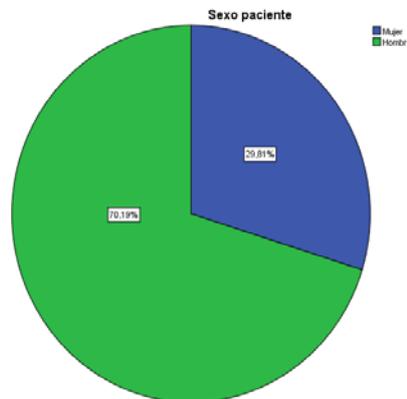


Figura 9.- Gráfico circular de la distribución de sexos

La edad media de la muestra total fue de 51,76 (\pm Desviación Estándar (DE) 14,05) años, con escasas diferencias entre ambos sexos.

En el caso femenino, la edad media fue de 47,97 (\pm DE 14,36) años, y de 53,30 (\pm DE 13,67) años en el masculino.

Datos antropométricos

Al analizar los datos antropométricos de los sujetos, se observó una predominancia del sobrepeso.

La altura media de los pacientes fue de 1.67 metros (m) (\pm DE 0.089), con un peso medio de 77.17 kilogramos (kg) (\pm DE 14,6). El índice masa corporal medio (IMC medio) fue de 27.69 kg/m^2 (\pm DE 5,38), existiendo sólo un 1,5% de los pacientes (n=3) con un IMC inferior a 18 (factor de riesgo descrito de osteoporosis).

En el histograma adjunto (figura 10), puede observarse la distribución en función del índice de masa corporal (IMC) de la muestra de pacientes, observando una parte considerable en rango de sobrepeso (por encima de 25 kg/m^2).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

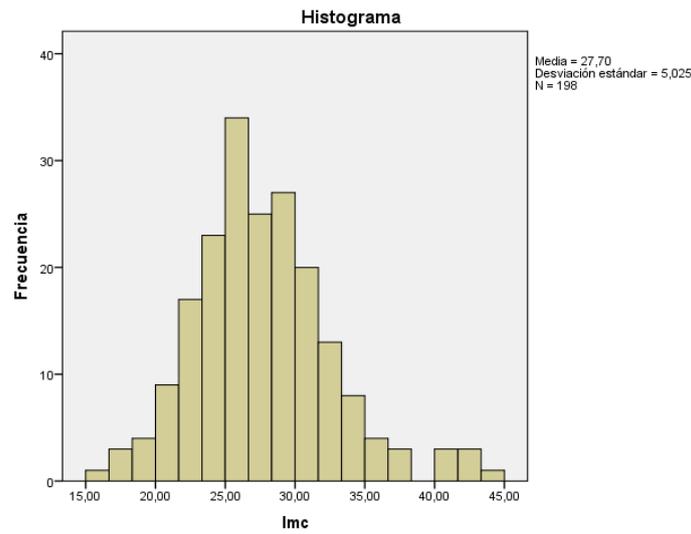


Figura 10.- Histograma de la distribución de los pacientes en función del IMC.

Tabla 4

Datos antropométricos de los sujetos			
Edad (años)	51,76	DE 14,05	IC (24-87)
Mujeres	47,97	DE 14,36	
Hombres	53,30	DE 13,67	
Peso (kg)	77,17	DE 4,60	IC (44 - 145)
Altura (metros)	1,67	DE 0,09	IC (1,44 - 1,88)
IMC (kg/m ²)	27,53	DE 5,38	IC (16,3 – 44,63)
Sexo	70,2 % (n=145) hombres		
	29,8 % (n=61) mujeres		

Diagnósticos de espondiloartritis

Inicialmente se tomaron como diagnósticos de trabajo los diagnósticos clínicos de EspA emitidos por el reumatólogo responsable de cada paciente, ya que, al fin y al cabo, estos se consideran el patrón oro.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Según estos, la distribución por diagnósticos la siguiente: 1º espondilitis anquilosante (EA) (65 % (n=133)); 2º espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (EspA-EIIC) (14,5 % (n=30)); 3º EspA psoriásica (7,7% (n=15)); 4º EspA indiferenciada (6,4 % (n=14)) y 5º EspAx no radiográfica (6,4 % (n=14)).

Hay que tener presente, que dado el diferente tiempo de evolución de los pacientes los diagnósticos están realizados teniendo “presentes” diferentes criterios de inclusión o clasificación según el momento de llegada de cada paciente a las consultas.

Además, los pacientes se agruparon, según los criterios de inclusión de esta tesis, en función de los criterios ASAS axiales, en formas radiográficas y no radiográficas.

Con ello, los pacientes se distribuyeron de la siguiente manera:

- EspAx radiográficas (EspAx-r): 86.4 % (n=178)
- EspAx no radiográficas (EspAx-nr): 13.6 % (n=28)

Observamos que el porcentaje de EspAx-nr y el de EspA radiográficas difiere de los previos no-radiográficos y con EA. Esto se explica porque en la segunda clasificación hay, entre las formas radiográficas, tanto pacientes con EA, como otros con EspA psoriásica o asociada a EI, que también presentan sacroileítis (que cumple criterios de modificados de Nueva York), pero que por asociar estas características (psoriasis o EI), fueron diagnosticados clínicamente como EspA psoriásica o EspA-EI.

Del mismo modo, los pacientes con “EspAx indiferenciadas” fueron diagnosticadas de este modo por aplicación de criterios más antiguos (ESSG), pero al reclasificarlos se han incorporado al grupo pertinente, según su daño radiográfico.

Datos diagnósticos de la enfermedad

El complejo de histocompatibilidad B27 fue positivo en el 54,3% de los sujetos (n=113), y desconocido en el 21,2% (correspondiente a pacientes cuyos diagnósticos fueron realizados por imagen y, por tanto, no se consideró necesario realizarlo para el propósito de este estudio).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

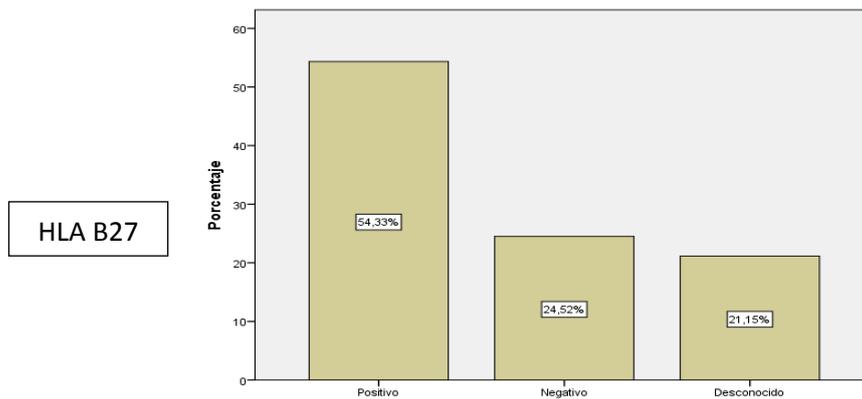


Figura 11.- Gráfico de barras en función de la positividad o no de HLA B27.

El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 12,9 años, aunque el intervalo observado es bastante amplio (IC95% (0,57 – 21,15) años) en la población estudiada, reflejando la heterogeneidad de la misma, como es habitual en la práctica clínica habitual, donde existen tanto pacientes con reciente diagnóstico como aquellos con una larga enfermedad.

Respecto al retraso medio en el diagnóstico, éste fue de 5,92 años (\pm DE 8,52).

La demora global obtenida refleja la práctica clínica diaria en las consultas de Reumatología de nuestro medio, en las que encontramos simultáneamente pacientes antiguos que tardaron mucho en acceder a atención especializada, como aquellos sujetos con diagnósticos precoces, la mayoría de ellos incluidos en programas de derivación preferente desde Atención Primaria (como el programa ESPeranza) [Fernández C 2010], habituales en los últimos tiempos.

Para definir el diagnóstico precoz, dado que no hay consenso en este apartado, y en diferentes cohortes se han establecido distintos puntos de corte nosotros establecimos dos puntos de corte, considerando formas tempranas de espondiloartritis a aquéllas con un tiempo de evolución inferior a dos (como por ejemplo, la cohorte ESPeranza [Fernández C 2010], o a cinco años (como por ejemplo, en la cohorte GESPIC [Baraliakos 2005]).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Con ello, si consideramos diagnóstico precoz a aquél llevado a cabo antes de los dos años desde el inicio de los síntomas típicos de la enfermedad (incluidos en los criterios ASAS), el porcentaje hallado de enfermedad precoz fue de un 21,3% de los casos.

Si por el contrario, se considera un período de hasta cinco años, el grupo de sujetos incluidos asciende hasta el 35,5%.

Por otro lado, se analizó qué porcentaje de pacientes presentaban afectación periférica, además de la axial, presente en el 100% de los casos (requerida en los criterios de inclusión).

La presencia de artritis y/o entesitis estuvo presente casi en la mitad de los sujetos del estudio, concretamente el 41,6 % de los casos (n=82).

Actividad de la enfermedad

1.- Actividad de la enfermedad (BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Respecto a la actividad de la enfermedad percibida por los pacientes, medida en este caso por el índice BASDAI, el valor hallado medio fue de $3,61 \pm DE 2,23$ (puntuación máxima 10).

Cuando se analizaron de forma individual algunas de las cuestiones del BASDAI, concretamente aquéllas que son empleadas en otros índices de actividad recomendados, como el ASDAS-VSG y ASDAS-PCR, los resultados fueron relativamente bajos.

En concreto, la segunda pregunta del BASDAI (B2), referida a la presencia de dolor lumbar inflamatorio, su valor medio fue $2,94 (\pm DE 2,87)$ y el mismo valor se obtuvo en la tercera pregunta (B3), asociada a la inflamación periférica (artritis o entesitis).

En la rigidez matutina (cuantificada a través de la sexta pregunta de BASDAI (B6)), el valor fue $3,34 (\pm DE 2,95)$.

En el caso de las Escalas Visuales Analógicas (EVA), de dolor y global, los valores medios fueron $4,05 (\pm DE 2,76)$ y $4,07 (\pm DE 2,55)$, respectivamente.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Pueden observarse los valores de PCR, VSG, ASDAS-VSG y ASDAS-PCR en la tabla siguiente.

Se observa que el rango de los reactantes es bastante amplio reflejando pacientes con distinta carga inflamatoria en el momento del estudio.

Como hemos mencionado la población estudiada es heterogénea, no sólo en el tiempo de evolución, sino también en la actividad de la enfermedad.

Esto se debe al hecho de que se incluyen tanto sujetos con enfermedad en remisión (ASDAS-VSG o ASDAS –PCR inferior a 1.3), como pacientes con muy alta actividad (con índices superiores a 3.5).

Tanto los valores de ASDAS-PCR como ASDAS-VSG, al igual que ocurrió con los de VSG o BASDAI fueron superiores entre el sexo femenino.

2.- Capacidad funcional (BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Function Index)

El valor medio fue $3.30 \pm$ DE 2.23. Esto nos sugiere que hay un porcentaje relevante de pacientes que pueden no encontrarse en un estado funcional aceptable, ya que se han comunicado valores de PASS (estado sintomático aceptable para el paciente) entre 2.4 y 4. Sin embargo nuestra media se encuentra por debajo del valor medio de 3.8 comunicado recientemente como PASS en una cohorte internacional de pacientes con EA [Kviatkovsky 2016].

Tabla 5

Datos de actividad de la enfermedad			
PCR (mg/L)	4,97	DE 8,97	IC (0,01-36)
VSG (mm)	18, 20	DE 14,84	IC (5-102)
Mujeres	22,45	DE 14,12	
Hombres	16,54	DE 14,82	
ASDAS-PCR	2,15	DE 0,95	IC (0,15-4,47)
Mujeres	2,34	DE 0,982	
Hombres	2,08	DE 0,926	
ASDAS-VSG	2,46	DE 0,99	IC (0,21-4,64)

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

	Mujeres	2,82	DE 1,10	
	Hombres	2,32	DE 0,94	
BASDAI		3,61	DE 2,23	IC (3,29 – 3,93)
	Mujeres	4,32	DE 2,34	
	Hombres	3,34	DE 2,14	
BASFI		3,30	DE 2,78	IC (2,91 – 3,69)
	Mujeres	3,81	DE 2,78	
	Hombres	3,10	DE 0,93	
B ² (Dolor lumbar)		2,94	DE 2,87	IC (4,31 – 5,10)
B ³ (Inflamación periférica)		2,94	DE 2,87	IC (2,54 – 3,35)
B ⁶ (Rigidez matutina)		3,34	DE 2,95	IC (2,93 – 3,76)
EVA dolor		4,05	DE 2,76	IC (3,65 – 4,44)
EVA global		4,07	DE 2,55	IC (3,71 – 4,43)

Daño radiográfico

Al analizar la afectación ósea atribuida a la espondiloartritis, se diferenció entre la afectación que puede considerarse criterio diagnóstico (la presencia y el grado de sacroileítis, requerida por los criterios modificados de Nueva York), y el daño radiográfico a nivel de columna propio de la evolución de la enfermedad.

El daño radiográfico puede manifestarse en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, pudiendo ésta estar presente desde el inicio de la misma (o incluso desde su diagnóstico), en algunos casos; o desarrollándose a lo largo de los años [Poddubnyy 1998].

Sin embargo, cabría destacar que también existen pacientes que no progresan en muchos años, siendo incluso posible que nunca lo hagan [Wang 2016].

Además, el daño a nivel estructural puede estar o no asociado a actividad inflamatoria.

La valoración del daño radiográfico utilizada para este estudio, el índice mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) [Creemers 2005], combina la valoración de datos de

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

resorción ósea (objetivada través de la presencia de erosiones, sobre todo a nivel de los vértices vertebrales); y de osteoformación (observando la presencia de sindesmofitos y puentes óseos completos entre vértebras).

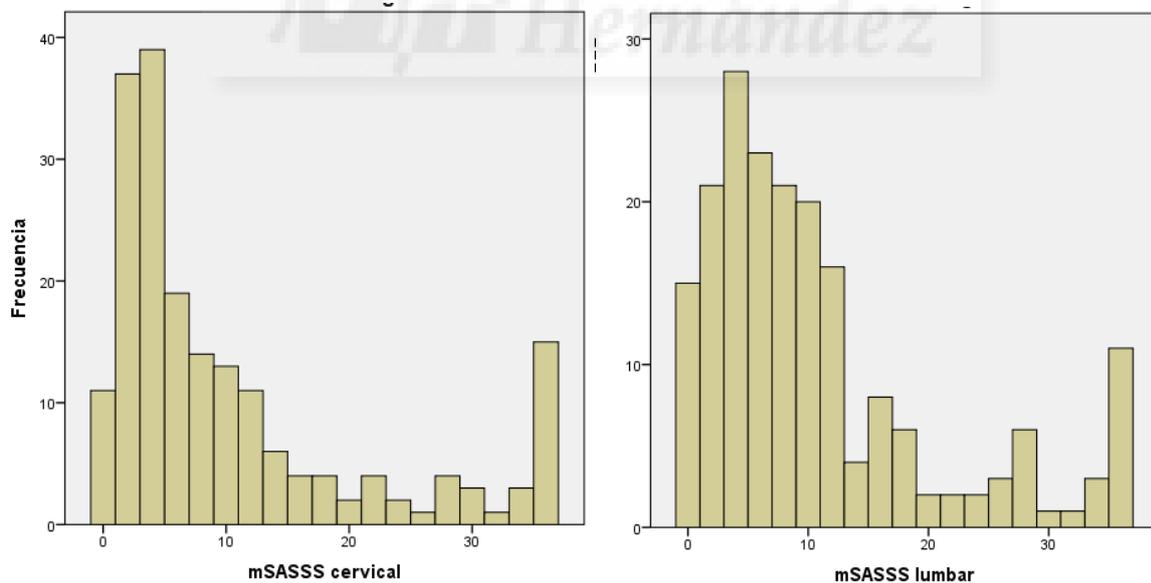
a.- Sacroileítis

Respecto a la afectación de las articulaciones sacroilíacas, se valoró tanto la presencia de sacroileítis, como la gravedad de la misma como ya se ha detallado.

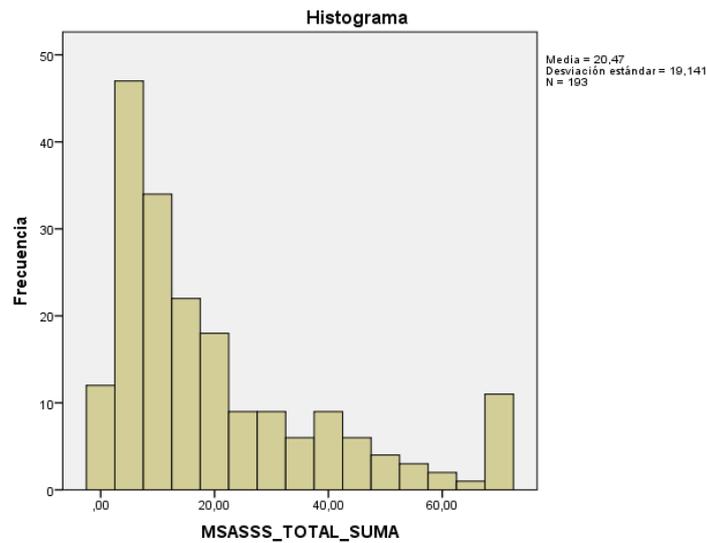
En este estudio no se valoró la presencia de edema óseo, pues la técnica de imagen empleada fue la radiografía convencional de forma exclusiva.

Los resultados del índice mSASSS reflejan de nuevo la gran heterogeneidad de la población del estudio, como es habitual en la práctica diaria (figuras 11, 12 y 13).

Con ello, se hallaron tanto sujetos sin ningún daño radiográfico (puntuación cero), como pacientes en estado muy avanzado, con fusión completa de todos los cuerpos vertebrales (puntuación 36 ó 72).



Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial



Figuras 12 (cervical)-13 (lumbar)-14 (total): Histograma de la distribución de paciente en función del mSASSS.

Al nivel del daño cervical, el mSASSS medio fue 10,05 (\pm DE 10,78) y el mSASSS lumbar medio fue de 10,41 (\pm DE 9,89) (ambos sobre un máximo de 36 puntos).

En el cómputo global, sumando el daño a nivel cervical y lumbar, el mSASSS total medio fue 20,46 (\pm DE 19,14) (sobre un total de 72 puntos).

En los gráficos de barras (figuras 12, 13 y 14), se observa la heterogeneidad del daño radiográfico de la población de estudio, existiendo sujetos en todos los estadios de daño estructural. Cabe destacar la existencia de un alto porcentaje de pacientes con valores bajos de mSASSS, tanto a nivel cervical como lumbar, característico de enfermedad o poco avanzada o poco agresiva.

Sin embargo, el hecho de que hubiera una presencia considerable de pacientes con fusión completa (aquellos con puntuaciones máximas), hizo que la media global se desplazara a la derecha, proporcionando un dato a priori elevado (mSASSS global medio 20,46 (\pm DE 19,14)).

Al analizar por sexos, se observó claramente mayor afectación radiográfica en los varones, hecho también descrito en otros estudios [Rudwaleit 2013].

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Esta afectación de predominancia masculina se observó en todos los niveles estudiados, tanto en el cómputo total (mSASSS total medio en mujeres fue 11,77 vs 23,84 varones) y también se observaron diferencias a nivel lumbar y cervical (ver tabla 6).

Tabla 6

Datos de daño radiográfico			
	Media	Desviación estándar	IC 95%
mSASSS total (0 - 72)	20,46	DE 19,14	
Mujeres	11,77	DE 12,34	IC (8,41-15,15)
Hombres	23,84	DE 20,25	IC (20,45-27,24)
mSASSS cervical (0 - 36)	10,05	DE 10,78	
Mujeres	5,70	DE 7,27	IC (3,72-7,69)
Hombres	11,74	DE 11,45	IC (9,82-13,66)
mSASSS lumbar (0 - 36)	10,41	DE 9,89	
Mujeres	4,39	DE 6,17	IC (4,39-7,76)
Hombres	12,10	DE 10,56	IC (0-36)

Masa ósea

1.- Densidad mineral ósea

Se realizaron densitometrías a 187 pacientes (en todos de columna lumbar y en 186 de cuello femoral), que suponen el 91% de la muestra de estudio.

Al analizar la presencia de osteoporosis en la población del estudio, medida por densitometría ósea, se objetivó una prevalencia del 19.79 % (n=37), de manera global.

Sin embargo, tan sólo el 5.9 % de los sujetos (n=11) recibía tratamiento para la osteoporosis en el momento del estudio.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

La mayor parte de los sujetos del estudio no presentaban osteoporosis. Sin embargo, dependiendo de la localización en la que se midiera la densidad mineral ósea, así como de qué índice comparativo se empleara, los porcentajes de normalidad variaron.

DMO normal:

A nivel de la columna lumbar (CL), el 79.14 % (n=148) (TCL) y el 82.89 % (n=155) (ZCL) de los pacientes (según se empleara el T o el Z score, respectivamente), tenía una densitometría ósea (DMO) normal, entendida ésta como un índice mayor de -1.0, si seguimos los criterios establecidos por la OMS para osteoporosis [World Health Organ Tech Rep Ser. 1994].

Sin embargo, a nivel de cuello femoral (CF), la prevalencia de valores normales bajó de forma considerable, sobre todo en el caso del T score (55.38 % (n=103), si se compara frente al Z (67.74 % (n=126)).

DMO patológica:

Al analizar el grupo de pacientes con resultados de DMO patológicos, se observó que la prevalencia de estas alteraciones (ya fuera osteoporosis, osteopenia o DMO baja), varió en función del lugar de medición de la misma.

De esta manera, tal y como se detallará en apartados posteriores, se observó una mayor prevalencia de osteoporosis y osteopenia a nivel de cuello femoral que en columna lumbar, tanto al comparar con población joven del mismo sexo (índice T) como al comparar con una población de la misma edad (índice Z).

Los pacientes con DMO patológica fueron clasificados inicialmente según la OMS en:

- Osteopenia:

En el caso de la osteopenia, se observaron peores resultados en el cuello femoral, en ambos índices (T y Z). Con ello, la presencia de osteopenia en CL fue de 13.90 % (n=26) (TCL), versus 31.18 % (n=58) en CF (TCF). Por otro lado, aplicando el Z score, se detectó

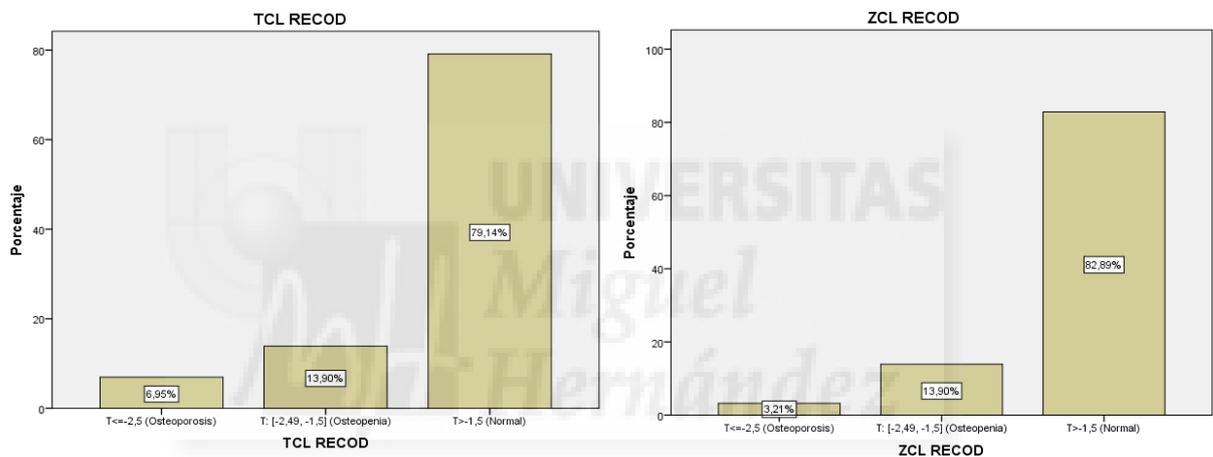
Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

osteopenia en columna lumbar en el 13.90 % (n=26) de los casos (ZCL), y en el 23.11 % (n=43) a nivel de cuello femoral (ZCF).

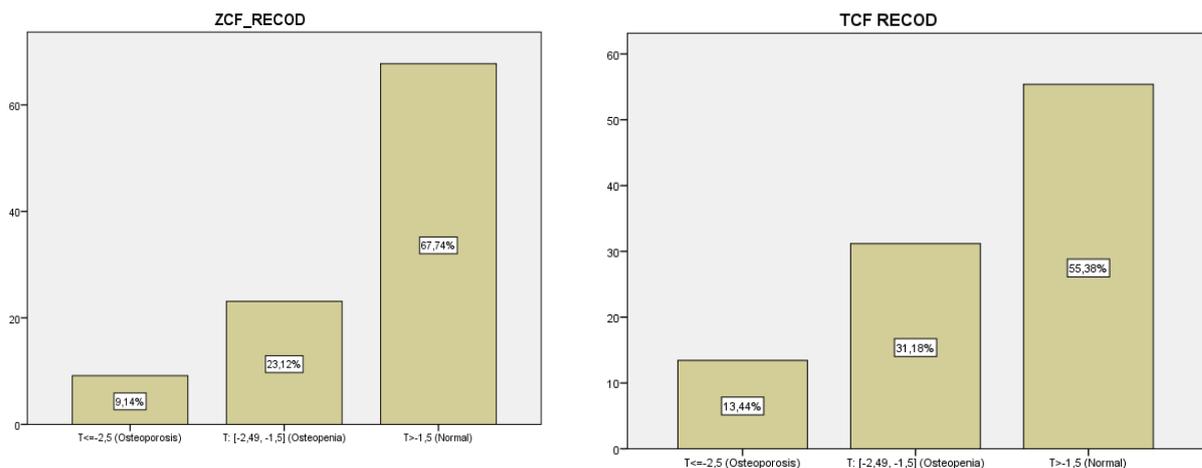
- Osteoporosis:

La prevalencia de osteoporosis fue de 6.96 % (n=13) a nivel lumbar (TCL) y 13.44% (n=25) en cuello femoral (TCF) (T score). En el caso del Z score: 3.21 % (n=6) a nivel lumbar (ZCL), y de 9.14 % (n=17) (ZCF) a nivel femoral. (Ver tabla 7).

Todo esto se puede observar de forma clara en las figuras 15, 16, 17 y 18, y en la tabla 7.



Figuras 15 (TCL)-16 (ZCL): Gráfico de barras de distribución en función de índices lumbar.



Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Figuras 17 (ZCF)-18 (TCF): Gráfico de barras de distribución en función de índices de cuello femoral.

Posteriormente, tal y como se describió en el apartado de métodos, debido a la peculiaridad de los pacientes afectados de EspA y siguiendo la tendencia de otros autores [Klinberg 2012, van de Weijden 2012], también se analizó en este trabajo la presencia de una densitometría ósea (DMO) baja.

- DMO baja:

La prevalencia de DMO baja hallada fue muy elevada a todos los niveles. Además, lógicamente ocurrió el mismo efecto que en el caso de la osteopenia y la osteoporosis, donde se hallaron valores inferiores a nivel de cadera.

En el caso de la DMO baja, estas diferencias fueron aún mayores entre columna y cuello femoral, siendo estas diferencias sobre todo a nivel del T score.

Así, la prevalencia de DMO baja en columna lumbar (TCL) fue de 20.86 % (n=39), versus 44.62 % (n=83) en las mediciones de cuello femoral (TCF) (T score).

En el caso del Z score, las prevalencias observadas fueron algo inferiores, concretamente 17.11 % (n=32) en ZCL y 32.25 % (n=60) en ZCF.

Todos estos datos se detallan en la tabla 7.

Tabla 7

Valores de Densitometría Mineral Ósea (DMO)			
T score	Lumbar (TCL) (n = 187)	Osteoporosis	6,96 % (13)
		Osteopenia	13,90 % (26)
		DMO baja	20.86 % (39)
		Normal	79,14 % (148)
	Cuello femoral (TCF) (n = 186)	Osteoporosis	13,44 % (25)
		Osteopenia	31,18 % (58)
		DMO baja	44.62 % (83)
		Normal	55.38 % (103)

**Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral
y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial**

Z score	Lumbar (ZCL) (n = 187)	Osteoporosis	3.21 % (6)
		Osteopenia	13.90 % (26)
		DMO baja	17.11 % (32)
		Normal	82.89 % (155)
	Cuello femoral (ZCF) (n = 186)	Osteoporosis	9.14 % (17)
		Osteopenia	23.11 % (43)
		DMO baja	32.25 % (60)
		Normal	67.74 % (126)

Además, también se midió la presencia de osteoporosis, osteopenia o DMO baja en función de la actividad, siendo medida ésta con ASDAS-PCR (tabla 2) o ASDAS-VSG (tabla 3).

2.- Fracturas vertebrales:

a.- Prevalencia de fracturas vertebrales

De los 206 pacientes incluidos el 34,0 % (n=70) presentaba al menos una fractura morfométrica.

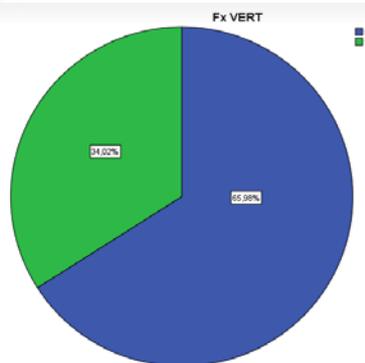


Figura 19.- Gráfico circular de distribución en función de presencia de fractura

b.- Gravedad de las fracturas

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Las fracturas axiales recogidas fueron aquéllas con un grado de Genant mayor o igual a I (es decir, en las que había al menos una reducción del 20 % del total de la altura del cuerpo vertebral).

Con ello, entre los pacientes fracturados, encontramos que el 54.29 % (n=38) presentaban una fractura vertebral de grado I, el 37.14 % (n=26) de grado II y el 1.43 % (n=1) de grado III. Hubo cinco pacientes (7.14 %) en los que no se recogieron el grado de fractura (ver tabla 8).

c. Localización de las fracturas

La localización más frecuente de la fractura vertebral fue a nivel de la columna dorsal, sobre todo a nivel de la 12ª torácica, aunque con poca diferencia con las primeras lumbares (L1 y L2) (ver tabla 8).

d. Número de fracturas.

El 54.29 % (n=38) de los pacientes fracturados presentaba una sola fractura vertebral, el 31.43% de los pacientes (n=22) tenían dos y el 12.86 % (n=9) hasta 3 fracturas. En uno de los pacientes (1.42 %) no se recogió el número de fracturas.

Tabla 8

Características de las fracturas vertebrales			
<u>Gravedad</u> En función de los grados de Genant	Grado I (20-25%)		54.29 % (n=38)
	Grado II (26-40%)		37.14 % (n=26)
	Grado III (mayor del 40%)		1.43 % (n=1)
<u>Número</u> Existente en un solo paciente	1 fractura vertebral		54.29 % (n=38)
	2 fracturas vertebrales		31.43 % (n=22)
	3 fracturas vertebrales		12.86 % (n=9)
<u>Localización y frecuencia</u>			
Dorsal 6 (D6)	11.43 % (n=8)	Dorsal 12 (D12)	21.43 % (n=15)
Dorsal 7 (D7)	14.29 % (n=10)	Lumbar 1 (L1)	18.57 % (n=13)
Dorsal 8 (D8)	14.29 % (n=10)	Lumbar 2 (L2)	5,3 % (n=13)

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Dorsal 9 (D9)	7.14 % (n=5)	Lumbar 3 (L3)	2.86 % (n=2)
Dorsal 10 (D10)	5.71 % (n=4)	Lumbar 4 (L4)	5.71 % (n=4)
Dorsal 11 (D11)	17.14 % (n=12)	Lumbar 5 (L5)	8.57 % (n=6)

3.- Factores de riesgo de osteoporosis

Casi un tercio de los sujetos, concretamente el 30.29 % (n=63), no presentaban factor de riesgo (FR) alguno para la presencia de osteoporosis.

En el cómputo global, la población tenía una media de 1.1 ± 0.79 factores de riesgo.

Así pues, el 38.9% (n=81) tenía un solo FR, el 21.6% (n=45) tenía dos FR, el 7.7% (n=16) tenía tres, y tan sólo el 1.4% (n=3) tenía hasta cuatro factores de riesgo (figura 20).

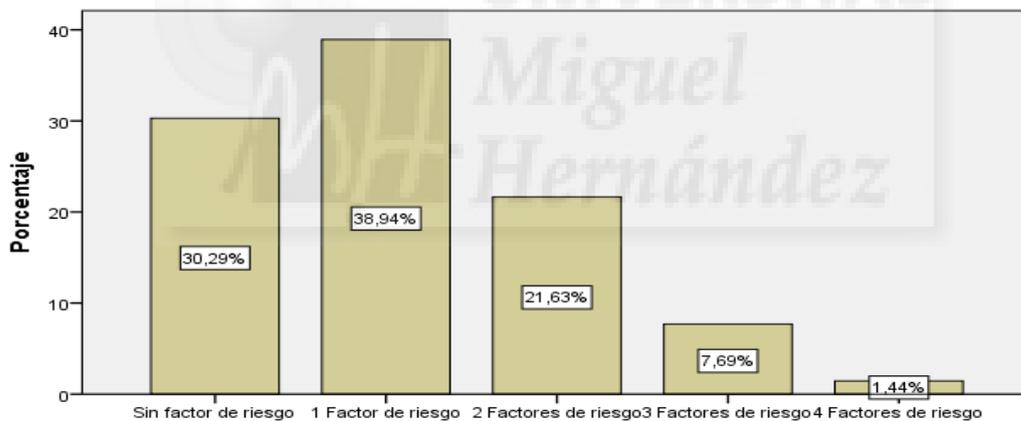
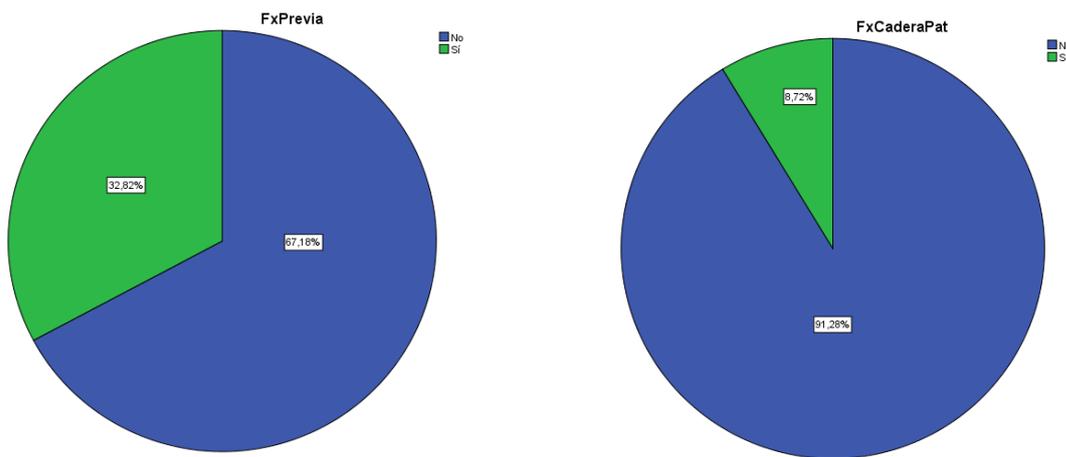


Figura 20.- Gráfico de barras de distribución en función del número de factores de riesgo acumulados en un solo paciente.

A la hora de analizar qué factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis (tabla 5) eran más prevalentes, el más importante fue el tabaquismo activo, presente hasta en el 35.7 % (n=70) de los sujetos, seguido de la fractura previa por fragilidad previa (32.8 % (n=64) (figs. 21 y 22), fuera ésta sintomática o no.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial



Figuras 21-22: Gráficos circulares de la distribución de los factores de riesgo de antecedente de fractura previa (21) y de antecedente familiar de fractura de cadera (22).

El siguiente factor de riesgo hallado fue el uso de corticoides sistémicos, presente hasta en el 21% de los casos (n=41).

Al analizar este subgrupo, se objetivó que el diagnóstico predominante entre los usuarios de glucocorticoides era el de espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal.

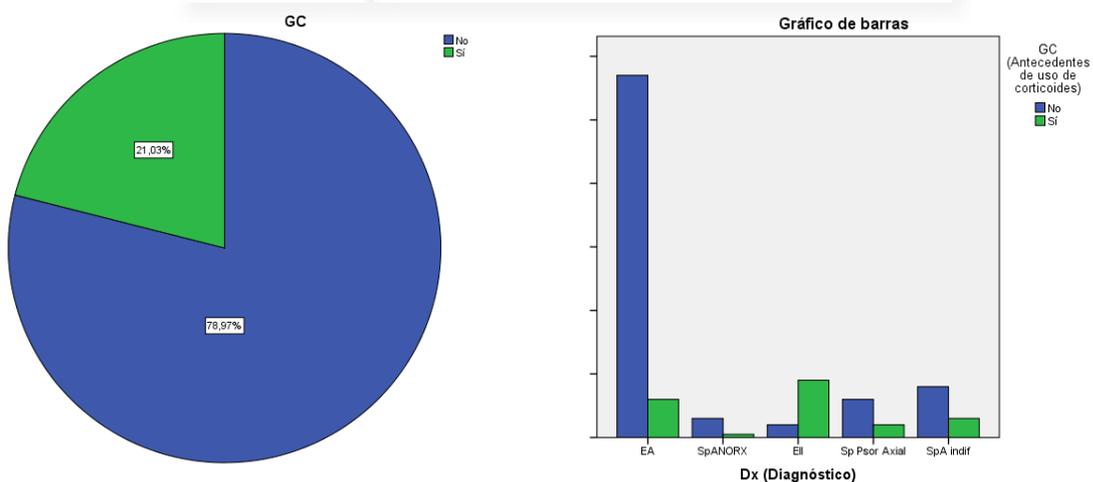


Figura 23: Gráfico circular de la distribución en función de la toma de corticoides (GC).

Figura 24: Gráfico de barras de la distribución de GC en función del diagnóstico.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

En los gráficos anteriores (figuras 23 y 24), se puede observar la proporción de sujetos que emplearon corticoides en función del diagnóstico.

En la mayoría de ellos, el número de pacientes en tratamiento con estos fármacos era significativamente inferior al número de pacientes sin estos, excepto en el caso de las espondiloartritis asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal (EII), donde esta relación estaba invertida.

Respecto a la presencia de otros factores de riesgo asociados a la osteoporosis, se encontraron, ya en menor medida, el consumo de alcohol (9,7% (n=19)), seguido del antecedente familiar de fractura de cadera (8,7% (n=17)) y de la menopausia (8,2% (n=17)).

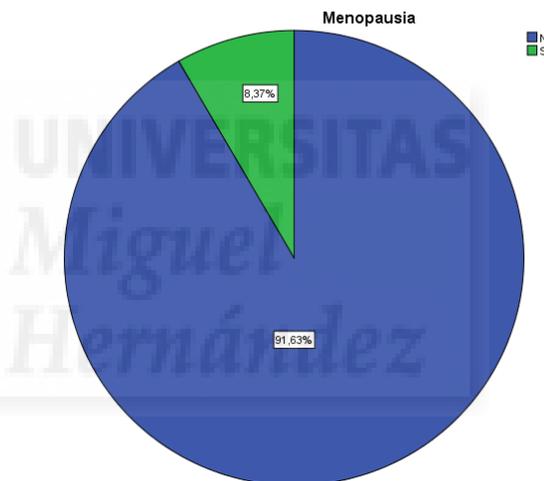
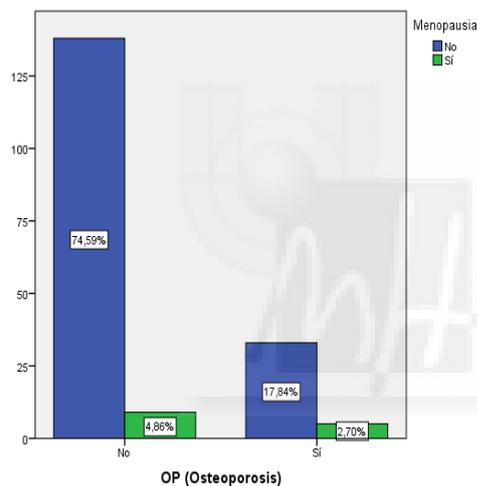


Figura 25.- Gráfico de barras de distribución de la osteoporosis en función de la menopausia

Figura 26.- Gráfico circular de distribución de la menopausia

En el gráfico circular (figura 26), se observa el porcentaje de pacientes con menopausia (8,2 % (n=17)), respecto a la población del estudio. Lógicamente, todas eran mujeres.

En el gráfico de barras (figura 25) se muestra la población dividida en función de si tenían o no osteoporosis, y a su vez, si presentaban o no menopausia.

Dentro de las que padecían menopausia, sólo el 2.70 % estaba en rango de osteoporosis; existiendo con ello hasta un 17.84% de las mismas, que, aun presentando esta condición, aún no habían desarrollado patología osteoporótica.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Tabla 9

Datos de masa ósea		
Osteoporosis (OP)	19.79 % (37)	
Fractura vertebral (Fx)	34.0 % (70)	
Tratamiento para OP	5.9 % (11)	
Factores de riesgo (FR) de osteoporosis	IMC bajo (<18 kg/m ²)	1.45 %
	Fractura de cadera paterna (Fx paterna)	8.7 %
	Fractura previa (Fx previa)	32.8 %
	Alcohol	9.7 %
	Tabaquismo	35.7 %
	Corticoides	21.0 %
	Menopausia	8.2 %

Por otro lado, el factor de riesgo menos presente en la población estudiada fue el de bajo peso (definido como un índice de masa corporal inferior a 18kg/m²), hallado tan sólo en tres pacientes (1,5% del total de sujetos).

Concentración plasmática de vitamina D

La vitamina D interfiere de forma relevante en el metabolismo del calcio, y en muchos otros roles detallados previamente. En el caso de la masa ósea, unos niveles adecuados de esta hormona se han asociado con una mayor absorción del calcio, y una menor prevalencia de osteoporosis.

En nuestra serie, se detectó déficit de vitamina D en el 85.65 % de los pacientes, porcentaje mayor que el de otros estudios [Gaugris 2005], con unos valores medios en rango de insuficiencia (19.83 ng/mL ±DE 9.25 ng/mL), y sólo el 14.36 % tenía valores de 25(OH) vitamina D normales.

No se observaron diferencias en función del sexo de los pacientes (la vitamina D media en mujeres fue 20.59 ± 9.46 ng/mL en mujeres y 19.52 ± 9.19 ng/mL en varones).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Tratamientos

En los siguientes gráficos se detallan los porcentajes de uso de FAME no biológicos y biológicos que estaban usando los pacientes en el momento del estudio.

a.- Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

- FAME no biológicos (FAMEnb):
Menos de la mitad (concretamente el 46.2% (n=91)) de los sujetos usaba estos fármacos.
El FAMEnb más usado es el metotrexato (MTX) (30.5% (n=64)).

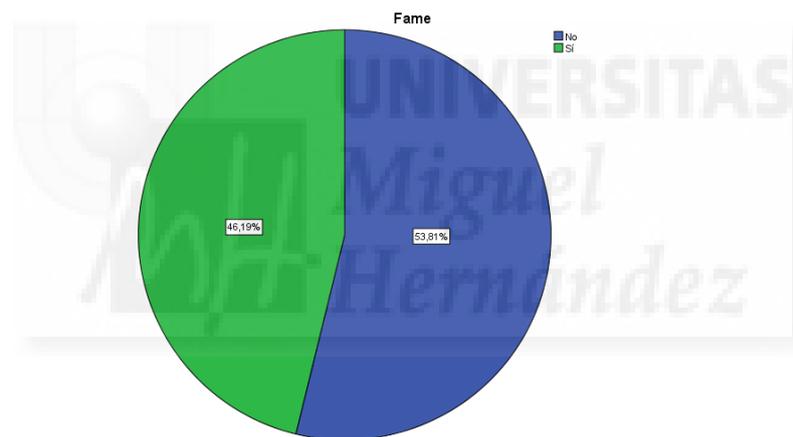


Figura 27.- Gráfico circular de la distribución en función del uso de FAME no biológicos (FAMEnb)

La distribución del tratamiento con FAMEnb en función del diagnóstico, se detalla en el gráfico de barras (figura 28) que se muestra a continuación, así como en la tabla 8.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

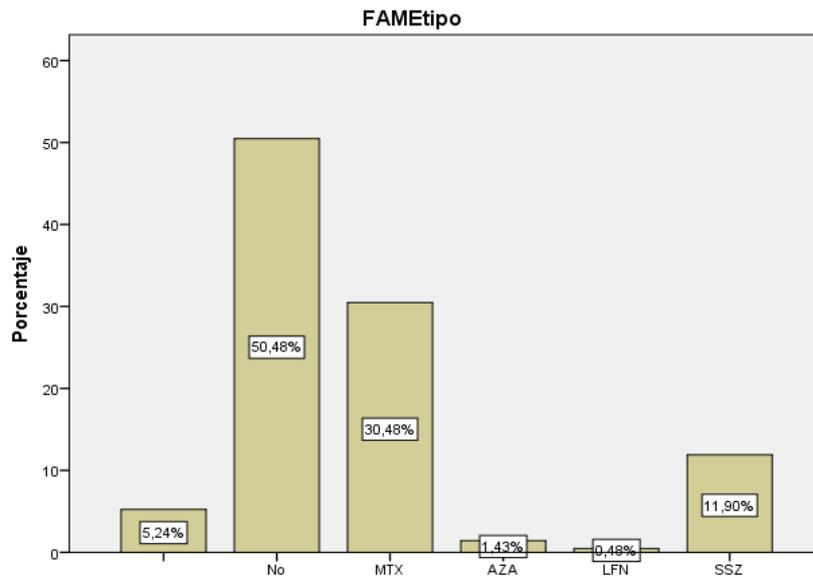


Figura 28.- Gráfico de barras de distribución del uso de FAME tipo en función del diagnóstico

b.- FAME biológicos (FAMEb)

Respecto al empleo de terapias biológicas (ver tabla 8), concretamente inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (antiTNF α), algo más de la mitad de los pacientes los estaba utilizando en el momento del estudio (54.30 % (n=113)).

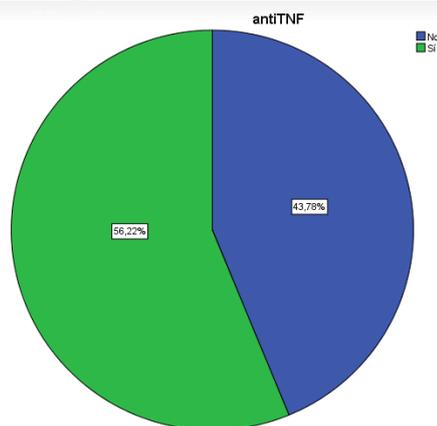


Figura 29.- Gráfico circular de la distribución en función del uso de FAME biológicos (FAMEb)

Los FAMEb más usados fueron adalimumab e infliximab (ambos en el 17.40 % (n=35)). El resto de principios activos se detallan en la tabla 10.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Tabla 10

Tratamientos		
Fármacos Modificadores de la Enfermedad no biológicos (FAMEnb) - 46,2% (91)	Metotrexato	30.5 % (61)
	Sulfasalazina	11.9 % (44)
	Leflunomida	0.5 % (1)
	Mesalazina	5.2 % (1)
FAME biológicos (FAMEb): Anti – Factor de Necrosis Tumoral Alfa (antiTNF α) - 54,3% (113)	Adalimumab	17.4 % (35)
	Infliximab	16.7 % (35)
	Etanercept	14.4 % (29)
	Certolizumab	2.0 % (4)
	Golimumab	5.0 % (10)



b. ASOCIACIONES estadísticas

Los resultados del análisis se exponen a continuación en función de los objetivos del estudio. Con ello, describiremos inicialmente las asociaciones de la actividad inflamatoria de la enfermedad, y la relación de éstas con la pérdida de masa ósea y/o fracturas vertebrales.

Posteriormente, se describirán las asociaciones relacionadas con las concentraciones plasmáticas de vitamina D (tanto con la actividad inflamatoria, como con la presencia de osteoporosis o fractura). Y, como último objetivo secundario, describiremos las diferencias observadas en torno a FRAX.

Posteriormente, se describirán las diferencias de las variables asociadas al sexo.

1.- Relación de la ACTIVIDAD INFLAMATORIA con la pérdida de masa ósea y/ o fracturas vertebrales

La actividad fue valorada de dos maneras. Inicialmente empleamos el índice BASDAI, que se comparó en un análisis univariante con el resto de variables de la enfermedad, y con las de masa ósea.

Posteriormente, analizamos la actividad medida por el índice ASDAS en sus dos formas (tanto ASDAS-VSG como ASDAS-PCR)), e investigamos la asociación con la pérdida de masa ósea y la presencia de fracturas por fragilidad.

1a.- Actividad medida a través de BASDAI

- BASDAI y masa ósea

Respecto a los indicadores de masa ósea, los resultados fueron los siguientes:

Por un lado, se encontró asociación significativa entre BASDAI y las concentraciones plasmáticas de vitamina D ($p=0.000$) (tabla 10).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

La relación hallada fue moderada ($r=-0.418$), y además, inversa, es decir, a menores niveles de vitamina D, se encontraban mayores puntuaciones de BASDAI, tal y como se observa en el gráfico (figura 30).

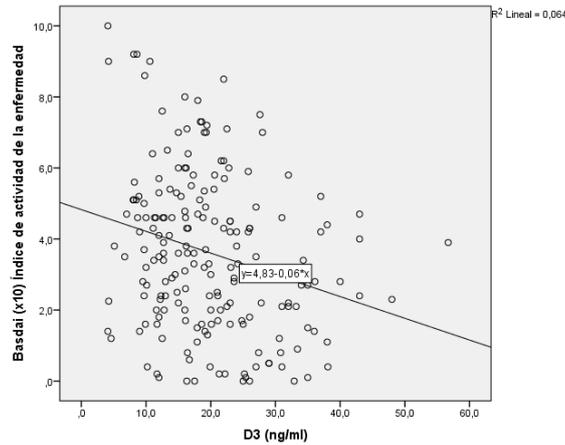


Figura 30.- Gráfico de dispersión de la relación inversa entre los niveles de vitamina D y las puntuaciones de BASDAI

Por otro lado, también objetivamos asociación entre BASDAI y baja densidad mineral ósea de cuello femoral ($p=0.003$, $r=-0.417$), tal y como se puede visualizar en el gráfico (figura 31). Sin embargo, esta asociación no se pudo demostrar no a nivel lumbar ($p=0.975$).

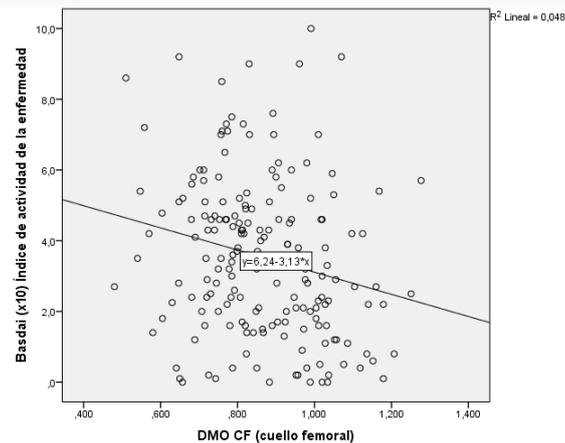


Figura 31.- Gráfico de dispersión de la relación inversa entre la actividad de la enfermedad (medida por BASDAI) y la DMO de cuello femoral

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

No se encontró asociación entre el BASDAI y el riesgo de fractura a diez años (medido por FRAX) ($p=0.965$ para FRAX mayor y $p=0.846$ para FRAX de cadera).

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la presencia de fracturas ($p=0.911$).

Todos estos datos se observan en las tablas 11 (marcadores de actividad) y 12 (marcadores de masa ósea y de daño radiográfico).

Tabla 11

Asociación entre BASDAI y los marcadores de actividad					
Variable	BASDAI	Estadístico*	Variable	BASDAI	Estadístico*
Sexo	$p = 0.006$	$t = 2.805$	ASDAS-PCR	$p = 0.027$	$r = 0.614$
Edad	$p = 0.734$	$r = 0.052$	ASDAS-VSG	$p = 0.000$	$r = 0.755$
PCR	$p = 0.253$	$r = 0.014$	EVA dolor	$p = 0.000$	$r = 0.639$
VSG	$p = 0.031$	$r = 0.472$	EVA global	$p = 0.000$	$r = 0.783$
			BASFI	$p = 0.000$	$r = 0.582$

* Se utilizará T Student (t) o Correlación de Pearson (r) según la variable

Tabla 12

Asociación entre BASDAI y los marcadores de masa ósea y daño radiográfico					
Variable	BASDAI	Estadístico*	Variable	BASDAI	Estadístico*
mSASSS total	$p = 0.036$	$r = 0.261$	DMO CL	$p = 0.975$	$r = 0.328$
mSASSS cervical	$p = 0.048$	$r = 0.113$	DMO CF	$p = 0.003$	$r = -0.417$
mSASSS lumbar	$p = 0.137$	$r = 0.286$	TCL	$p = 0.471$	$r = 0.563$
Vitamina D	$p = 0.000$	$r = -0.418$	ZCL	$p = 0.186$	$r = 0.097$
FRAX mayor	$p = 0.965$	$r = 0.096$	TCF	$p = 0.405$	$r = -0.061$
FRAX cadera	$p = 0.846$	$r = 0.208$	ZCF	$p = 0.368$	$r = -0.066$
			Presencia Fractura	$p = 0.911$	$t = 0.112$

* Se utilizará T Student (t) o Correlación de Pearson (r) según la variable

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

De otra manera, se decidió analizaron también por separado algunas de las cuestiones de BASDAI, concretamente la B2 (intensidad del dolor lumbar inflamatorio), la B3 (afectación periférica), así como la B6 (duración de la rigidez matutina).

En todas ellas, se encontró asociación con la discapacidad autopercebida por los sujetos, medidas a través del cuestionario BASFI ($p=0.000$ para todas las comparaciones), con un grado de correlación moderado.

Por otra parte, cabe destacar que la a mayor asociación se obtuvo entre los niveles de vitamina D y el ítem de dolor axial inflamatorio (B2) ($p=0.0110$, $r=0.532$).

1b.- Actividad de la enfermedad medida a través de reactantes de fase aguda y ambos tipos de ASDAS (ASDAS-PCR y ASDAS-VSG)

Columna LUMBAR

En este caso, no se encontraron asociaciones significativas entre los reactantes de fase aguda, los índices de ASDAS (ambos) y los valores de T o Z en columna lumbar (TCL y ZCL) (tabla 13).

Sin embargo, sí se observó una asociación entre el daño radiográfico (mSASSS), a todos los niveles (cervical, lumbar y total) y los valores de T y Z en columna lumbar (ANOVA).

- mSASSS cervical (TCL) $p=0.011$, $r= 0.196$ --- mSASSS cervical (ZCL) $p=0.000$, $r= 0.254$
- mSASSS lumbar (TCL) $p=0.001$ --- mSASSS lumbar (ZCL) $p=0.000$, $r=0.298$
- mSASSS total (TCL) $p=0.000$, $r= 0.285$ --- mSASSS total (ZCL) $p=0.000$, $r= 0.297$

La relación observada con mSASSS fue directa, con lo que a mayor osteoformación a cualquier nivel, mayores masa ósea lumbar (niveles de TCL/ZCL).

El riesgo de tener una DMO normal lumbar (TCL >-1.5) está aumentado en 1.06 veces (OR 1.06 (IC 95% (1.02-1.11), $p=0.007$) en aquellos con mSASSS elevado. Esto se debe probablemente a

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

que esta zona exista una mayor osteoformación, pues también hay asociación con el mSASSS a este nivel.

Todos estos datos se detallan en la tabla 13.

Cuello FEMORAL

Sin embargo, a nivel de cuello femoral, sí encontramos asociación entre los marcadores de actividad y la disminución de masa ósea, confirmando así nuestra hipótesis de la existencia de una asociación entre la actividad inflamatoria y la presencia de osteoporosis a nivel de cadera.

Con ello, hemos podido comprobar que a mayores valores de VSG, ASDAS-PCR y ASDAS-VSG, se obtienen mayores índices de osteoporosis de cadera, ya que existe una relación inversa clara entre la VSG y los índices de ASDAS, y los valores de TCF / ZCF.

- Asociación de VSG con TCF ($p=0.002$, $r= -0.230$) y ZCF ($p=0.011$, $r=-0.186$)
- Asociación de ASDAS-PCR con TCF ($p= 0.029$, $r=-0.460$) y ZCF ($p =0.013$, $r=-0.482$)
- Asociación de ASDAS-VSG con ZCF ($p= 0.049$, $r= -0.744$), solamente.

La fuerza de estas asociaciones fue moderada, excepto en el último caso, en que la correlación negativa fue alta (-0.70 y -0.89).

1c. Masa ósea y daño radiográfico.

Por otro lado, también demostramos asociación significativa inversa entre el daño radiográfico (mSASSS a todos los niveles) y la masa ósea de cuello femoral (tabla 13):

- mSASSS cervical (TCF) $p=0.000$, $r= -0.344$ --- mSASSS cervical (ZCF) $p=0.016$, $r=-0.177$
- mSASSS lumbar (TCF) $p=0.000$, $r= -0.365$ --- mSASSS lumbar (ZCF) $p=0.001$, $r=-0.234$
- mSASSS total (TCF) $p= 0.000$, $r=-0.384$ --- mSASSS total (ZCF) $p=0.002$, $r= -0.221$

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

A nivel cervical, se objetivó que la variabilidad de TCF debida a mSASSS cervical era del 11,9% (R cuadrado 0.119), o del 14.6% en el caso del mSASSS total (R cuadrado 0.146).

Se comprobó que por cada unidad que aumentaba el mSASSS en cada nivel (cervical o lumbar), se producía una disminución proporcional tanto de TCF como de ZCF, de modo que, por cada unidad que aumentara el mSASSS lumbar, el TCF disminuía 0.041.

1d. Masa ósea y vitamina D

El déficit de vitamina D se asoció también con la presencia de osteoporosis y/u osteopenia, aunque, en estos casos, de forma directa. Con ello, a mayores concentraciones plasmáticas de esta vitamina, mayores niveles de TCF ($p=0.002$, $r= 0.225$) y de ZCF ($p=0.002$, $r= 0.325$).

De hecho, en la estimación del riesgo, nos encontramos que el 5% de la variabilidad del ZCF se debía a los niveles de vitamina D.

Tabla 13

Asociación entre la presencia de baja masa ósea (osteoporosis, osteopenia o DMO baja) y los marcadores de actividad de la enfermedad y de masa ósea					
LUMBAR					
TCL			ZCL		
Variable	p valor	r Pearson	Variable	p valor	r de Pearson
PCR	$p = 0.742$	$r= 0.240$	PCR	$p = 0.659$	$r = 0.010$
VSG	$p = 0.997$	$r= 0.504$	VSG	$p = 0.393$	$r = 0.063$
BASDAI	$p = 0.963$	$r= -0.094$	BASDAI	$p = 0.186$	$r = 0.097$
BASFI	$p = 0.415$	$r= 0.266$	BASFI	$p = 0.020$	$r = 0.171$
ASDAS-PCR	$p = 0.744$	$r= -0.266$	ASDAS-PCR	$p = 0.644$	$r = 0.034$
ASDAS-VSG	$p = 0.657$	$r= -0.555$	ASDAS-VSG	$p = 0.114$	$r =0.116$
Vitamina D	$p = 0.975$	$r= 0.356$	Vitamina D	$p = 0.297$	$r = -0.077$
mSASSS cervical	$p = 0.011$	$r= 0.196$	mSASSS cervical	$p = 0.000$	$r = 0.254$
mSASSS lumbar	$p = 0.001$	$r= 0.462$	mSASSS lumbar	$p = 0.000$	$r = 0.298$
mSASSS total	$p = 0.000$	$r= 0.285$	mSASSS total	$p = 0.000$	$r = 0.297$

**Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral
y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial**

CUELLO FEMORAL					
TCF			ZCF		
Variable	p valor	r Pearson	Variable	p valor	r de Pearson
PCR	p = 0.935	r = -0.006	PCR	p = 0.868	r = 0.012
VSG	p = 0.002	r = -0.230	VSG	p = 0.011	r = -0.186
BASDAI	p = 0.405	r = -0.061	BASDAI	p = 0.368	r = -0.066
BASFI	p = 0.188	r = -0.097	BASFI	p = 0.437	r = -0.057
ASDAS-PCR	p = 0.029	r = -0.160	ASDAS-PCR	p = 0.013	r = -0.482
ASDAS-VSG	p = 0.059	r = -0.139	ASDAS-VSG	p = 0.049	r = -0.744
Vitamina D	p = 0.002	r = 0.225	Vitamina D	p = 0.002	r = 0.325
mSASSS cervical	p = 0.000	r = -0.344	mSASSS cervical	p = 0.016	r = -0.177
mSASSS lumbar	p = 0.000	r = -0.365	mSASSS lumbar	p = 0.001	r = -0.234
mSASSS total	p = 0.000	r = -0.384	mSASSS total	p = 0.002	r = -0.221

- Presencia de DMO baja

Por otro lado, se hizo también un análisis del subgrupo llamado DMO baja. El objeto de esta diferenciación es el de hacer un diagnóstico precoz de aquellos sujetos en los que empieza el deterioro del metabolismo óseo.

En este sentido, hicimos inicialmente un análisis univariante, con todos los factores asociados, y posteriormente un multivariante, a fin de determinar qué elementos eran determinantes en el desarrollo de la DMO baja.

2.- Factores relacionados con DMO baja:

2a.- Análisis UNIVARIANTE de los factores asociados a la DMO baja

En el análisis univariante, se evaluaron las asociaciones con la presencia de DMO baja: primero, de forma conjunta (axial y femoral), y, posteriormente, de forma separada en los distintos niveles estudiados, lumbar y cadera, con el fin de identificar las variables relacionadas con la pérdida precoz de masa ósea.

Valoración CONJUNTA:

Entre las variables analizadas asociadas con DMO baja a cualquier nivel, identificamos:

- Edad avanzada ($p=0.000$, $t=2.142$).
- Sexo masculino ($p=0.003$, $t=-1.872$). Las mujeres tienen menos DMO baja.
- Tiempo de evolución ($p=0.005$, $t=2.045$).

Respecto a los diagnósticos, la DMO baja se asoció al diagnóstico de EA ($p=0.000$, $t = 3.688$) y de EspA asociada a enfermedad inflamatoria intestinal ($p=0.003$, $t=2.856$).

De los marcadores de actividad de la enfermedad, se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de DMO baja y:

- VSG ($p=0.002$, $t=1.714$).
- ASDAS-VSG ($p=0.016$, $t=3.291$).

Además, también se encontró asociación con el daño radiográfico, con mayor posibilidad de encontrar DMO baja a valores mayores de mSASSS a todos los niveles ($p=0.000$) (ver tabla 14).

- mSASSS cervical ($p=0.000$, $t=2.091$).
- mSASSS lumbar ($p=0.000$, $t=1.573$).
- mSASSS total ($p=0.000$, $t=1.331$).

Respecto a la vitamina D, la carencia de ésta también se relacionó con la presencia de DMO baja ($p=0.004$, $t=-3.615$). El grupo con DMO baja presentaba menores niveles de vitamina D.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Todos estos datos se pueden observar de forma detallada en la tabla 14.

Tabla 14

Relación entre DMO baja (en conjunto), la actividad y la masa ósea					
Variable	p valor	t de Student	Variable	p valor	t de Student
Edad	0.000	t = 2.142	BASDAI	0.176	t = 8.455
Sexo	0.003	t = -1.872	BASFI	0.028	t = 3.116
Dx EA	0.000	t = 3.668	EVA dolor	0.362	t = 2.719
Dx EspA NoRx	0.078	t = -1.263	EVA global	0.170	t = 1.668
Dx EspA Psoriásica	0.551	t = -2.157	Pregunta B2	0.143	t = 1.031
Dx EspA EII	0.003	t = 2.856	Pregunta B3	0.855	t = 0.994
Dx EspA Indif	0.307	t = 1.021	Pregunta B6	0.232	t = 0.763
T evolución	0.005	t = 2.045	ASDAS-PCR	0.213	t = 3.441
PCR	0.848	t = 0.962	ASDAS-VSG	0.016	t = 3.291
VSG	0.002	t = 1.714	mSASSS cervical	0.000	t = 2.091
Vitamina D	0.004	t = -3.615	mSASSS lumbar	0.000	t = 1.573
			mSASSS total	0.000	t = 1.331

Valoración POR SEPARADO (lumbar y cuello femoral):

Cuando analizamos la DMO baja de forma separada por zonas, encontramos que la mayor proporción de asociaciones significativas se encuentran a nivel de cadera, y no a nivel lumbar (ver tabla 15).

Si observamos detalladamente los datos, vemos que la mayor parte de los marcadores de actividad (VSG, ASDAS-PCR y ASDAS-VSG), se correlacionan de forma proporcional con la presencia de DMO baja a nivel de cuello femoral (tanto en índices T como Z) (ver tabla 15).

Es decir, a mayor actividad de la enfermedad, mayor prevalencia de DMO baja.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Los niveles bajos de vitamina D también se relacionan con presencia de DMO baja a nivel de cadera (TCF y ZCF) ($p=0.004$, $t=-2.133$), de forma inversa. Es decir, a mayor prevalencia de DMO baja, menores niveles de vitamina D.

Un dato importante en el que hemos encontrado diferencias en ambos niveles (lumbar y cadera), al igual que ocurrió en la valoración conjunta, fue en el daño radiográfico asociado a la enfermedad.

De este modo, la presencia de un mSASSS elevado (ya sea cervical, lumbar y total), se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de una DMO baja a cualquier nivel, y con ambos scores (T y Z).

Estos datos se pueden observar de forma clara en la tabla 15.

Tabla 15

Asociación entre DMO baja (a distintos niveles), la actividad y de masa ósea								
Variable	ZCL	T	TCL	T	ZCF	t	TCF	T
	LUMBAR				CUELLO FEMORAL			
PCR	0.926	-2.481	0.742	4.228	0.857	1.441	0.544	2.335
VSG	0.452	1.881	0.997	2.136	0.035	1.958	0.003	2.413
D3	0.962	-0.644	0.975	-3.319	0.004	-2.133	0.000	-3.173
BASDAI	0.312	0.015	0.963	-0.189	0.395	0.570	0.395	0.412
BASFI	0.233	1.225	0.415	-1.882	0.706	-0.982	0.172	0.993
ASDAS-PCR	0.504	0.991	0.744	0.779	0.004	1.617	0.020	2.571
ASDAS-VSG	0.178	3.281	0.657	1.118	0.016	1.942	0.044	2.086
mSASSS cervical	0.000	0.988	0.011	1.926	0.219	0.226	0.000	1.072
mSASSS lumbar	0.000	0.694	0.010	0.783	0.037	0.919	0.000	1.181
mSASSS total	0.000	1.004	0.005	1.266	0.000	1.268	0.000	1.365

NOTA: En los apartados correspondientes de TCL / ZCL / TCF / ZCF se indica el valor de p.

2b.- Análisis MULTIVARIANTE de los factores asociados a la DMO baja

La DMO baja es muy prevalente en los sujetos del estudio, sobre todo a nivel femoral. Concretamente, se objetivó DMO baja lumbar en el 17.11 – 20.86 % de los pacientes, y DMO baja de cuello femoral en 32.25 – 44.62 % de los pacientes (dependiendo de si se hizo la estimación con el índice Z o T, respectivamente).

En el análisis multivariante, inicialmente se hizo una agrupación de las variables para reducir la dimensionalidad de las mismas. Con ello, se observó que el conjunto de variables, agrupadas en 6 componentes, explicaban el 71.55% de la variabilidad total de DMO baja.

De hecho, ya tan sólo el primer componente estudiado, que incluía la mayoría de las variables de actividad (ASDAS-PCR, ASDAS-VSG, EVA dolor y global), de función (BASFI), así como las preguntas B2, B3 y B6 de BASDAI, explicaba en su conjunto el 32.6% de la variabilidad de la DMO baja.

Y en concreto, dentro de este grupo, las variables que más peso expresaron en el análisis fue en primer lugar el ASDAS-PCR y en segundo lugar, el ASDAS-VSG.

El segundo componente (que incluía la edad, el tiempo de evolución y los mSASSS), explicaba a su vez el 13.6% de la variabilidad de la DMO baja.

En este caso, tuvo más peso el daño radiográfico cervical (mSASSS cervical) que el lumbar ($p < 0.001$).

El resto de componentes influían a su vez en la DMO baja, aunque en menor grado.

Posteriormente, se hizo el análisis con una regresión logística binaria múltiple de estos componentes, alcanzando la significación estadística en el componente 2 (que incluía edad, tiempo de evolución y mSASSS) ($p = 0.001$), así como el 4 (que incluía los diagnósticos de EA y de EspAx asociada a enfermedad inflamatoria intestinal) ($p = 0.007$).

Posteriormente, se realizó un análisis de regresión logística múltiple de DMO, de las cuatro formas posibles, con el resultado de DMO en ambas localizaciones (lumbar y cuello femoral), y con los dos índices comparativos habituales (T y Z).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

- Utilización del Z score:

Iniciamos el estudio con el Z score, que compara al paciente con sujetos de su misma edad y sexo (ver tabla 16).

En este sentido, a nivel lumbar no se encontró asociación alguna entre los diagnósticos, los marcadores de actividad inflamatoria, la vitamina D o el daño radiográfico, y el desarrollo de la DMO baja, expresada como ZCL.

A nivel de cuello femoral (CF), objetivamos asociación con:

- Vitamina D [OR=0.95 (IC 95% (0.86 – 0.98), p=0.029)].
- ASDAS-VSG [OR=3.32 (IC 95% (2.35 – 4.55), p=0.016)].

De este modo, los niveles de de vitamina D se comportan como factores protectores. Así, los pacientes con déficit de vitamina D tendrían mayores posibilidades de tener DMO baja de cuello femoral. Por otro lado, la actividad, medida por ASDAS-VSG, se asoció a DMO baja.

Tabla 16

Regresión logística múltiple para predicción de la DMO baja (Z score)						
Variable	ZCL			ZCF		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
Edad	0.99	0.96 - 1.03	0.902	1.27	0.94 – 1.01	0.098
Sexo	0.53	0.22 - 1.31	0.169	1.92	0.79 – 4.63	0.147
Dx EA	0.47	0.15 – 1.52	0.209	1.56	0.50 – 4.87	0.007
Dx EspA NoRx	0.23	0.02 – 2.99	0.264	0.34	0.24 – 1.37	0.025
Dx EspA EII	1.53	0.38 – 6.24	0.551	0.404	0.10 – 1.81	0.237
Dx EspA Psor	1.70	0.36 – 8.15	0.505	1.63	0.36 – 7.28	0.525
T evolución	1.01	0.97 – 1.07	0.405	1.01	0.98 – 1.05	0.494
PCR	0.65	0.16 – 2.62	0.545	1.38	0.42 – 4.54	0.596
VSG	1.04	0.90 – 1.20	0.577	1.12	0.99 – 1.26	0.061
D3	0.99	0.95 – 1.03	0.621	0.955	0.86 – 0.98	0.029
ASDAS-VSG	0.36	0.01 – 26.77	0.640	3.32	2.35 – 4.55	0.016

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

ASDAS-PCR	3.83	0.10-1501.47	0.659	5.16	0.03-922.30	0.535
BASDAI	1.15	0.79 – 1.67	0.469	1.12	0.80 – 1.59	0.509
BASFI	0.99	0.78 – 1.22	0.846	1.02	0.83 – 1.26	0.828
EVA dolor	1.15	0.79 – 1.69	0.458	1.21	0.87 – 1.69	0.250
EVA global	0.75	0.34 – 1.65	0.473	1.13	0.58 – 2.19	0.715
Pregunta B2	0.81	0.37 – 1.78	0.591	1.15	0.59 – 2.22	0.689
Pregunta B3	1.02	0.59 – 1.75	0.949	1.48	0.94 – 2.31	0.090
Pregunta B6	0.99	0.63 – 1.58	0.994	1.40	0.96 – 2.05	0.079
mSASSS cervical	0.95	0.88 – 1.02	0.155	1.02	0.93 – 1.07	0.420
mSASSS lumbar	0.95	0.87 – 1.02	0.147	1.04	0.92 – 1.02	0.177

Con este modelo, y con el Z score, se puede llegar a predecir la DMO baja a nivel lumbar (ZCL), entre un 18.3% y un 26.9%, por el conjunto de las variables independientes (vitamina D y ASDAS-VSG) analizadas en el análisis multivariante, todo ello según se utilicen la R cuadrado de Cox y Snell, o la de Nagelkerke, respectivamente.

Sin embargo, a nivel femoral la influencia en la variabilidad es algo mayor, presentándose hasta entre un 20.3% y un 27.2%.

- Utilización del T score:

En el caso del T score (tabla 17), en el que se compara al paciente con sujetos jóvenes del mismo sexo, los resultados fueron similares.

A nivel lumbar sólo se encontraron diferencias estadísticas en cuanto al sexo. Sin embargo, no se identificaron asociaciones con marcadores de actividad de la enfermedad, ni de daño radiográfico.

A priori pudiera parecer que ser varón se comporta como un factor protector para el desarrollo de osteoporosis a nivel lumbar, al tener estos índices de TCL superiores ($p=0.028$, OR 0.38, IC95% (0.16-0.90)). Sin embargo, este hecho que está relacionado con un mayor daño

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

radiográfico (mSASSS, tanto lumbar, como cervical o total, superiores a los de las mujeres) (como se observó en la tabla 15) y, de hecho, como veremos más adelante, en esta población son los varones los que presentan más fracturas en nuestro estudio (casi el doble que las mujeres) por lo que no puede hacerse la interpretación más probable es que el daño radiográfico esté falseando el resultado de la DXA lumbar, dando lugar a valores anormalmente altos, especialmente en el caso de los varones y en casos con mayor daño radiográfico .

Por otro lado, a nivel femoral, encontramos asociación con algunas variables independientes, por orden de importancia:

- El sexo masculino (OR 3.59 (IC95% (1.35-9.55))).
- La edad avanzada (OR 1.04 (IC95% (1.01-1.08))).
- La vitamina D (OR 0.95 (IC 95% (0.90-0.99))).

Con estos datos, se demostró que el sexo masculino y la edad avanzada tienen más frecuentemente DMO baja femoral (TCF), lo que ratifica el planteamiento de que el sexo no varón no es un factor protector de la pérdida de masa ósea. Se observó también que las concentraciones plasmáticas de vitamina D tenían una relación inversa con la DMO, de manera que, a menores niveles de vitamina D3, más probabilidad de tener DMO baja. Todos estos datos se pueden observar de forma detallada en la tabla 17.

Tabla 17

Regresión logística múltiple para predicción de la DMO baja (T score)						
Variable	TCL			TCF		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
Edad	1.02	0.98 – 1.05	0.346	1.04	1.01 - 1.08	0.040
Sexo	0.38	0.16 – 0.90	0.028	3.59	1.35 – 9.55	0.011
Dx EA	0.43	0.14 – 1.33	0.141	0.23	0.63 – 6.75	0.230
Dx EspA NoRx	0.23	0.02 – 2.76	0.247	0.98	0.12 – 8.19	0.980
Dx EspA EII	1.45	0.37 – 5.66	0.595	0.24	0.09 – 1.84	0.240
Dx EspA Psor	1.25	0.29 – 5.44	0.768	0.53	0.34 – 8.22	0.530
T evolución	0.99	0.96 – 1.04	0.914	0.73	0.97 – 1.05	0.729

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

PCR	0.44	0.11 – 1.76	0.246	0.42	0.39 – 9.49	0.417
VSG	1.01	0.89 – 1.15	0.921	1.16	0.87 – 1.25	0.621
D3	0.96	0.94 – 1.02	0.250	0.95	0.90 – 0.99	0.028
ASDAS-VSG	0.77	0.01 – 42.68	0.897	3.25	0.02 – 508.17	0.647
ASDAS-PCR	37.44	0.12 – 12056.33	0.219	0.01	0.00 – 4.18	0.127
BASDAI	1.09	0.77 – 1.56	0.613	1.16	0.79 – 1.68	0.449
BASFI	1.01	0.81 – 1.24	0.967	1.01	0.81 – 1.27	0.919
EVA dolor	1.21	0.84 – 1.74	0.299	0.74	0.49 – 1.11	0.143
EVA global	0.56	0.26 – 1.19	0.135	1.89	0.74 – 4.73	0.188
Pregunta B2	0.60	0.28 – 1.28	0.188	2.03	0.84 – 4.87	0.115
Pregunta B3	0.78	0.47 – 1.28	0.322	1.09	0.59 – 2.00	0.779
Pregunta B6	0.76	0.49 – 1.17	0.209	1.20	0.00 – 4.12	0.487
mSASSS cervical	1.00	0.95 – 1.06	0.992	1.01	0.94 – 1.07	0.941
mSASSS lumbar	0.94	0.88 – 1.01	0.076	1.04	0.97 – 1.11	0.271

Con el modelo multivariante del TCL, se puede confirmar que la variabilidad de desarrollar DMO baja a nivel lumbar, atribuible a las variables descritas (sexo, edad y vitamina D), es hasta entre un 16.6 % y un 23.6 % (resultados algo inferiores al índice ZCL), según se utilicen la R cuadrado de Cox y Snell, o de Nagelkerke, respectivamente.

Sin embargo, la influencia a nivel femoral (TCF) es mayor aún si cabe, pudiéndose predecir la variabilidad entre un 32.5 % y un 44.0 %.

Las diferencias de la masa ósea en función de la actividad (medida por ASDAS), se pueden observar en las tablas mostradas previamente, concretamente en la número 2 (ASDAS-PCR) y la número 3 (ASDAS-VSG).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

En resumen, tras el análisis multivariante, podemos afirmar que los factores asociados a la DMO baja son:

- A nivel lumbar: No hay factores predisponentes.

Cabría destacar el papel del sexo masculino, el cual se comporta como un “falso protector”, ya que, como hemos explicado, al tener mayor daño radiográfico éste artefacta la medición de la masa ósea a nivel lumbar y da lugar a resultados falsamente elevados (limitando las posibilidades de diagnosticar la caída de la masa ósea a este nivel), que sin embargo están reducidos en cuello femoral, donde ser varón se asocia con baja masa ósea.

- A nivel de cuello femoral:
 - La actividad de la enfermedad, medida a través de ASDAS-VSG (influye en el caso de TCL).
 - El sexo masculino y la edad avanzada (influyen en el caso de ZCF).
 - Además, se identifica como factor protector la vitamina D (OR 0.95) en ambos índices (TCF y ZCF).

3.- Factores asociados a la presencia de FRACTURA vertebral

3a.- Análisis UNIVARIANTE de los factores asociados a la fractura

Un tercio de los pacientes del estudio presentaban alguna fractura vertebral por fragilidad (34.0 % (n=70)).

Por ello, se analizó de forma separada a este grupo de pacientes fracturados, para valorar si presentaban un perfil de enfermedad característico.

- Asociación entre presencia de fractura y actividad de la enfermedad

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Cuando analizamos la influencia de la actividad de la espondiloartritis en la presencia o no de fracturas vertebrales, se observó que estos pacientes tenían reactantes de fase aguda mayores que los pacientes no fracturados, tanto de PCR ($p=0.003$, $t=-3.503$) como de VSG ($p=0.002$, $t=-3.302$).

Se encontró que el aumento en una unidad de PCR (medida en mg/L), aumentaba la posibilidad de fractura vertebral (OR 2.18 (IC 95% (1.31-3.65), $p=0.003$). El valor medio de PCR de los pacientes fracturados fue de 9.5mg/L (versus 5.1mg/L de los no fracturados).

El aumento de riesgo asociado al incremento de la VSG fue mucho menor [OR 1.034 IC 95%(1.01-1.06), $p=0.002$].

No se encontró asociación entre la presencia de fractura y otras variables de actividad de la enfermedad, ya fuera medida ésta por BASDAI ($p=0.911$), ASDAS-VSG ($p=0.106$, $t=-1.053$) o ASDAS-PCR ($p=0.070$, $t=-1.630$).

- Asociación entre presencia de fractura y discapacidad

Tampoco se encontró asociación con la discapacidad (BASFI ($p=0.959$, $t=0.051$), aunque este hecho se deba probablemente a la escasa diferencia que hay entre los valores medios de éste entre los fracturados (BASFI medio 3.31) versus los no fracturados (3.29).

- Asociación entre presencia de fractura y daño radiográfico

Al analizar la posible asociación entre fracturas por fragilidad y el daño radiográfico atribuido a la enfermedad (mSASSS), se observaron diferencias significativas en el subgrupo de pacientes fracturados.

En estos sujetos, el daño radiográfico fue significativamente superior al de los no fracturados (valores mSASSS cervical ($p=0.002$, $t=-2.146$), lumbar ($p=0.000$, $t=-5.271$) y total ($p=0.000$, $t=-3.873$)).

De esta manera, el paciente fracturado presentaba niveles superiores de mSASSS a todos los niveles (ver tabla 18), por lo que presenta más osteoformación.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

De hecho, en la estimación del riesgo de fractura, se observó que por cada unidad de mSASSS lumbar, el riesgo de padecer fractura aumenta (OR 1.08 (IC 95% (1.05-1.12); $p=0.000$). En el caso del mSASSS cervical y del total, los valores de OR fueron 1.04 para ambos (OR mSASSS cervical 1.04 (IC 95% (1.01-1.07); $p=0.002$ y OR mSASS total 1.04 (IC 95% (1.02-1.05); $p=0.000$).

- Asociación entre presencia de fractura y masa ósea

Respecto a los valores absolutos de densidad mineral ósea (DMO) de los sujetos fracturados, encontramos asociación estadística entre la presencia de fractura y peor DMO de cuello femoral (DMO CF: $p=0.000$, $t=6.589$), y mayor DMO lumbar ($p=0.002$, $t=-3.068$).

Con esto, se observa que los pacientes sin fractura presentaron valores superiores de DMO CF e inferiores de DMO CL, respecto a los fracturados.

Las diferencias en la masa ósea de cadera se observaron también en los índices T ($p=0.000$, $t=8.022$) y Z score ($p=0.000$, $t=6.888$). Así, aquellos que no presentaron fractura tenían niveles de TCF y ZCF superiores a los fracturados.

Sin embargo, a nivel lumbar (TCL ($p=0.377$) y ZCL ($p=0.359$)), no se pudo establecer asociación en los índices (ver tabla 18).

Con todo esto, se podría concluir que los pacientes con fractura vertebral tienen una pérdida de masa ósea global, como es propio de las enfermedades inflamatorias, no sólo al nivel vertebral, ya que dicha pérdida ósea se manifiesta claramente a nivel del cuello femoral, asociándose ésta con la presencia de fractura por fragilidad.

- Asociación entre presencia de fractura y niveles de vitamina D

Como se detalló en apartados anteriores, el déficit de vitamina D era casi generalizado (media de $19.82 \pm DE 09.25$), presente en el 85,6 % de los pacientes.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Además, en el subgrupo de fracturados, se observaron niveles significativamente inferiores al de los pacientes no fracturados (ver tabla 18).

La relación entre vitamina D y presencia de fractura fue inversa (a menores niveles de esta hormona, mayor posibilidad de encontrar fracturas).

Tabla 18

Asociación entre la presencia de Fractura y los marcadores de actividad y de masa ósea				
Variable	No fracturados	Fracturados	p valor	t Student
PCR (mg/L)	5.10	9.51	p = 0.003	t = -3.503
VSG (mm)	15.87	23.12	p = 0.002	t = -3.302
D3 (ng/mL)	20.80	18.043	p = 0.049	t = 1.979
BASDAI	3.63	3.69	p = 0.911	t = 0.112
BASFI	3.29	3.31	p = 0.959	t = 0.051
ASDAS-PCR	1.62	1.76	p = 0.070	t = -1.053
ASDAS-VSG	2.39	2.63	p = 0.106	t = -1.630
mSASSS cervical	8.02	13.11	p = 0.002	t = -2.146
mSASSS lumbar	8.93	12.36	p = 0.000	t = -5.271
mSASSS total	17.66	27.13	p = 0.000	t = -3.873
DMO lumbar	1.090	1.191	p = 0.002	t = -3.068
DMO cuello femoral	0.912	0.773	p = 0.000	t = 6.589
T Lumbar (TCL)	-0.080	0.150	p = 0.377	t = -0.886
T Femoral (TCF)	-0.080	0.110	p = 0.000	t = 8.022
Z Lumbar (ZCL)	0.100	0.360	p = 0.359	t = -1.038
Z Femoral (ZCF)	-0.302	1.552	p = 0.000	t = 6.888

De entre todas las variables estudiadas de masa ósea, la que más diferencias mostró entre fracturados y no fracturados fue la ZCF, como se puede observar en la tabla previa.

Por otro lado, también destacaron los valores claramente inferiores de DMO CF entre aquellos que presentaban fracturas vertebrales.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Con ello, al hacer una estimación del riesgo de cuánto influían los valores de masa ósea en la presencia de fractura, se observó que tanto TCF como ZCF actúan como factores protectores, con una relación inversa. Es decir, a mayores valores de TCF o de ZCF, menos posibilidad de fractura vertebral.

De esta manera, se obtuvieron unas estimaciones de riesgo de desarrollar fractura, obteniendo una OR de 0.236 (IC 95% 1.5-3.8), $p=0.000$ a nivel de TCF, y de 0.38 (IC 95% (0.28-0.54), $p=0.000$) a nivel de ZCF.

De hecho, al buscar el punto de ZCF relacionado con la presencia de fractura vertebral, éste es, con una sensibilidad del 96.9% y una especificidad del 100%, una ZCF de -2.95 (figura 32).

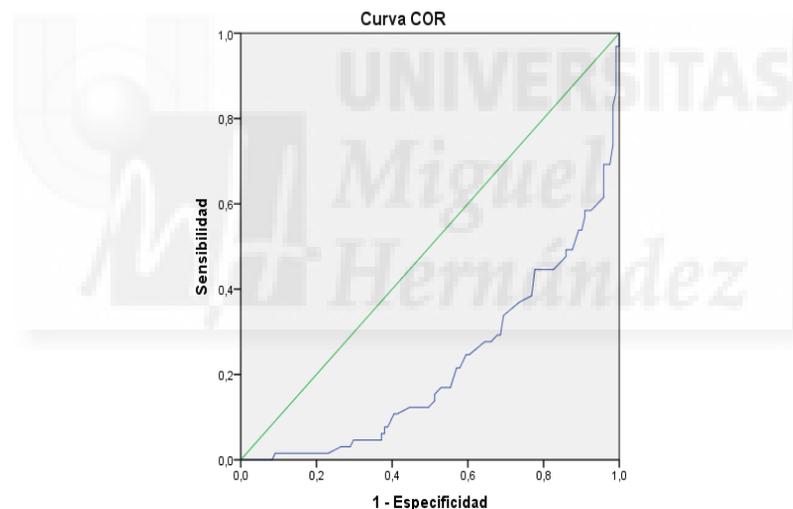


Figura 32: Curva CORE sobre la sensibilidad y especificidad del ZCF.

En ésta se observa que cuanto más alejada de la curva esté la diagonal, más efectiva es la prueba.

Así pues, con todo lo referido, podemos afirmar que la densitometría de cuello femoral se asocia mejor con la presencia de fractura vertebral que la de columna lumbar, en pacientes con espondiloartritis axial.

3b.- Factores asociados a la presencia de FRACTURA VERTEBRAL

Análisis MULTIVARIANTE

Para la valoración de qué factores influían o no en el desarrollo de la fractura, se analizaron inicialmente los subgrupos diagnósticos de los sujetos. De éstos, la espondilitis anquilosante (EA), se asoció con la presencia de fractura vertebral (OR 2.56 (IC 95% 1.06-4.01)).

Por otro lado, para poder analizar los factores de riesgo relacionados para el desarrollo de una fractura vertebral se desarrollaron dos modelos de regresión logística: binaria y múltiple.

Así pues, con el modelo de regresión binaria, los factores determinantes objetivados como influyentes en el desenlace final (fractura vertebral), fueron:

- La edad del sujeto (OR 1.03 (IC 95% (1.01-1.06))).
- El daño radiográfico a nivel lumbar (mSASSS lumbar; OR 1.06 (IC 95% (1.03-1.10))).

Tabla 19

Regresión logística binaria múltiple para predicción del riesgo de fractura			
Variable	OR	IC 95%	p valor
Tiempo evolución	1.01	0.98 - 1.05	0.454
Sexo	1.54	0.69 - 3.44	0.291
Edad	1.03	1.01 - 1.06	0.032
mSASSS cervical	0.97	0.92 - 1.01	0.148
mSASSS lumbar	1.08	1.03 - 1.14	0.001

Con este modelo, se puede llegar a predecir la fractura entre un 15.5% y un 21.4%, según se utilicen la R cuadrado de Cox y Snell, o la de Nagelkerke, respectivamente.

Sin embargo, en el modelo de regresión logística múltiple, los factores asociados encontrados nos proporcionaron una relación mucho más fuerte (ver tabla 20).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

En este caso, la presencia de fractura se relacionaba de forma directa:

- La actividad de la enfermedad, medida con PCR [OR 2.34 (IC 95% (1.10-4.98))].
- La densidad mineral ósea (DMO) lumbar [OR 295.87 (IC95%(5.07-17251.81))].

Con ello, entendemos que a mayor PCR y/o DMO lumbar, mayor posibilidad de fractura.

Por otro lado, se estableció una relación inversamente proporcional entre la presencia de fractura y:

- El nivel de discapacidad, medido a través de BASFI [OR 0.723 (IC95% (0.56-0.95))].
- Índice T a nivel de cuello femoral (TCF) [OR 0.16 (IC 95% (0.03-0.36))].
- Índice Z a nivel de cuello femoral (ZCF) [OR 0.89 (IC 95% (0.89-2.07))].

De esta manera, deducimos que a menores valores de TCF, ZCF o de BASFI, mayor posibilidad de rotura.

El resto de variables estudiadas referidas a la actividad de la enfermedad, ya fueran clínicas (BASDAI), o analíticas (VSG, ASDAS-PCR, ASDAS-VSG, vitamina D), no influyeron en la presencia o no de fractura vertebral. Tampoco lo fueron el resto de indicadores de masa ósea (DMO de cuello femoral, TCL ni ZCL).

Tabla 20

Modelo regresión logística múltiple para predicción del riesgo de fractura			
Variable	OR	IC 95%	p valor
PCR	2.34	1.10-4.98	0.027
VSG	1.06	0.96-1.17	0.225
BASDAI	1.35	0.83-2.18	0.222
BASFI	0.73	0.56-0.94	0.016
ASDAS-PCR	2.91	0.16-52.20	0.467
ASDAS-VSG	0.21	0.01-4.34	0.310
D3	0.99	0.95-1.04	0.777
DMO CL	295.87	5.07-12257.81	0.006

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

DMO CF	0.13	0.00-16.04	0.403
TCL	1.65	0.58-4.63	0.344
ZCL	0.40	0.13-1.20	0.101
TCF	0.11	0.03-0.12	0.000
ZCF	2.07	0.89-2.07	0.022

Con el conjunto de las variables independientes expuestas en la tabla 22, analizadas en el modelo de regresión logística múltiple, se puede predecir la fractura entre un 41.7% (R cuadrado de Cox y Snell) y un 57.5% de los casos R cuadrado de Nagelkerke).

En resumen, tras el análisis multivariante, podemos afirmar que los factores asociados de forma directa con la fractura vertebral en EspAx son:

- La actividad de la enfermedad, medida con PCR.
- DMO lumbar elevada, asociada a mayor daño radiográfico (mSASSS) a ese nivel.
- Diagnóstico de EA.
- Edad avanzada.

De forma inversa, la fractura vertebral se asocia a:

- La discapacidad (BASFI).
- Los índices de masa ósea de cadera (TCF y ZCF).

4.- Relación de la Vitamina D con la actividad de la enfermedad y la masa ósea

Como objetivo secundario del estudio, se analizaron las asociaciones posibles (ver tabla 19) entre los niveles de 25(OH) vitamina D y los distintos marcadores de actividad de las EspAx, así como los indicadores de masa ósea.

4a.- Vitamina D y actividad de la enfermedad

En el estudio se objetivó asociación entre los niveles de vitamina D y la actividad de la enfermedad, ya fuera ésta medida con BASDAI ($p=0.000$, $r = -0.571$) (con correlación moderada, al estar ésta entre -0.40 y -0.69), como con ASDAS-PCR ($p=0.000$, $r=-0.788$) o con ASDAS-VSG ($p=0.001$, $r=-0.843$).

También se identificó asociación significativa con la valoración del paciente del dolor (EVA dolor) y de la enfermedad (EVA global) ($p=0.000$ en ambos), así como con los índices ASDAS-PCR y ASDAS-VSG.

Destaca la alta correlación observada sobre todo entre ambos ASDAS y los niveles de vitamina D, estableciendo entre estos una relación inversa. En la figura 33 se puede observar que, a mayor ASDAS-PCR, menor concentración plasmática de 25(OH) vitamina D.

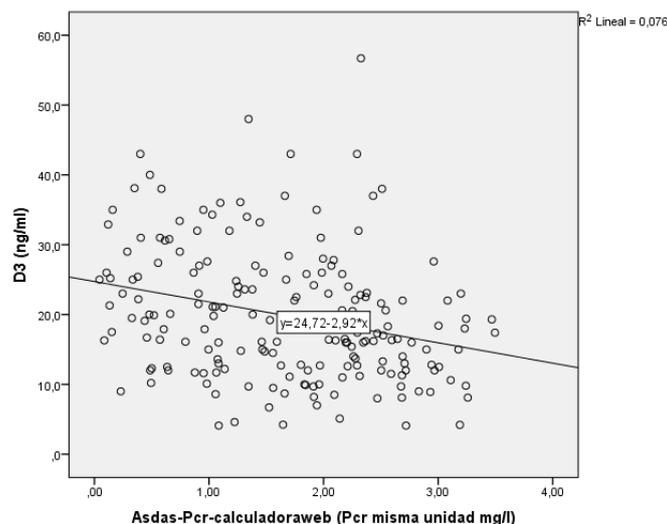


Figura 33.- Gráfico de dispersión de la relación inversa entre los niveles de vitamina D y el ASDAS-PCR

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Sin embargo, no se observó asociación entre el déficit de vitamina D y los reactantes de fase aguda (PCR y VSG; $p=0.803$ y $p=0.607$, respectivamente).

Tampoco se observó asociación entre los niveles de 25(OH) vitamina D y el daño radiográfico ($p=0.180$ para mSASSS cervical, $p=0.391$ para mSASSS lumbar, y $p=0.230$ para mSASSS total).

4b.- Vitamina D y capacidad funcional

En el trabajo objetivamos asociación de la vitamina D con la discapacidad percibida (BASFI), siendo esta relación inversa ($p=0.003$, $r=0.214$) (figura 34), con lo que a mayores niveles hormonales, menor discapacidad.

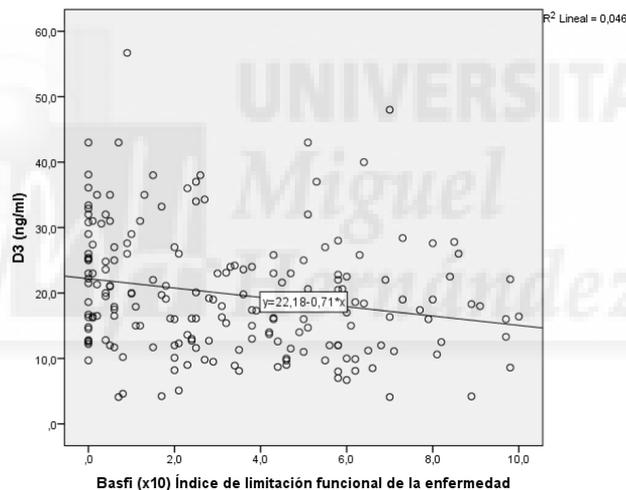


Figura 34.- Gráfico de dispersión de la relación inversa entre la los niveles de vitamina D y la discapacidad (BASFI)

4c.- Vitamina D y masa ósea

En este caso, objetivamos asociación estadística entre los niveles de vitamina D y la DMO de cuello femoral, siendo esta correlación moderada ($p=0.001$, $r=0.538$). La relación observada fue directa, por lo que a mayores niveles de vitamina D, mayor DMO de cuello femoral.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

También encontramos asociación significativa con los índices T y Z (TCF: $p=0.002$, $r=0.225$, ZCF: $p=0.002$, $r=0.428$) (figuras 35-36-37).

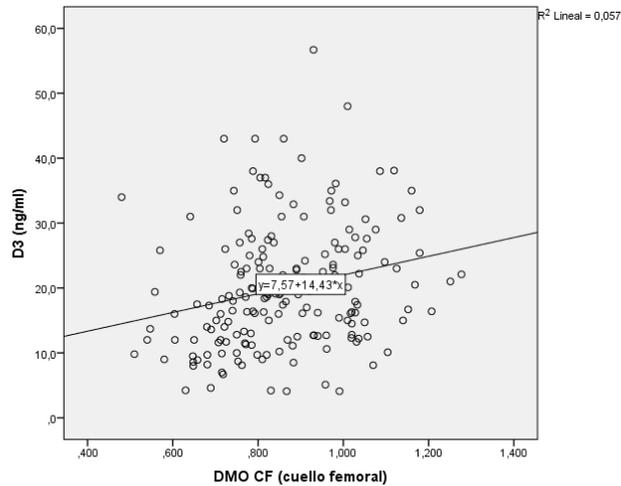


Figura 35.- Gráfico de dispersión de la relación directa entre la los niveles de vitamina D y la DMO de cuello femoral.

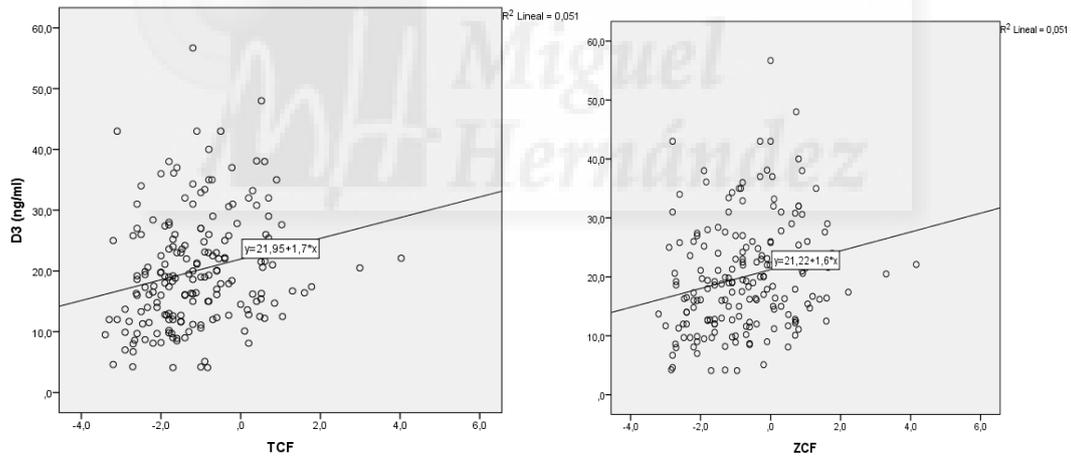


Figura 36-37.- Gráfico de dispersión de la relación directa entre la los niveles de vitamina D y los índices TCF y ZCF

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

4d.- Vitamina D y presencia de fracturas vertebrales

Además, encontramos asociación inversa entre los niveles de vitamina D y la presencia de fractura. De este modo, se objetivó que los pacientes con menores concentraciones de esta hormona tenían más fracturas ($p=0.049$, $t=-1.979$).

De hecho, el riesgo de fractura a diez años también fue significativo ($p=0.036$).

Tabla 21

Asociación entre Vitamina D y marcadores de actividad y masa ósea					
	p valor	Estadístico*		p valor	Estadístico*
BASDAI	$p = 0.000$	$r = -0.571$	mSASSS cervical	$p = 0.180$	$r = -0.097$
BASFI	$p = 0.003$	$r = -0.214$	mSASSS lumbar	$p = 0.391$	$r = -0.062$
EVA dolor	$p = 0.000$	$r = -0.271$	DMO CL	$p = 0.075$	$r = -0.130$
EVA global	$p = 0.000$	$r = -0.285$	DMO CF	$p = 0.001$	$r = 0.538$
Sexo	$p = 0.468$	$t = 0.164$	TCL	$p = 0.270$	$r = -0.081$
Edad	$p = 0.376$	$r = -0.064$	ZCL	$p = 0.297$	$r = -0.077$
PCR	$p = 0.803$	$r = 0.188$	TCF	$p = 0.002$	$r = 0.225$
VSG	$p = 0.677$	$r = 0.301$	ZCF	$p = 0.002$	$r = 0.422$
ASDAS-PCR	$p = 0.000$	$r = -0.788$	FRAX mayor	$p = 0.036$	$r = -0.154$
ASDAS-VSG	$p = 0.001$	$r = -0.843$	FRAX cadera	$p = 0.105$	$r = -0.119$
mSASSS total	$p = 0.230$	$r = -0.087$	Fractura	$p = 0.049$	$t = -1.979$

* Se aplica Correlación de Pearson (r) o T de Student (t) en función de si la variable es cuantitativa o cualitativa.

5.- Utilidad de la herramienta FRAX en la PREDICCIÓN DE RIESGO de fractura vertebral

La herramienta FRAX se ha empleado para la predicción de fractura osteoporótica a diez años, en base a una serie de factores de riesgo y el uso opcional de la densitometría ósea a nivel de cuello femoral.

En este caso, encontramos que los varones presentan un riesgo significativamente mayor, tanto de fracturas futuras de cadera (FRAX cadera: $p=0.000$, $t=-31.932$), como de fracturas graves (FRAX "mayor": $p=0.035$, $t=-3.522$).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Los valores de FRAX medios por sexos fueron:

- FRAX “*major*” en varones 8.80 (IC 95% (7.57-10.30)) vs 6.74 (IC 95% (5.66-7.28)) en mujeres.
- FRAX cadera en varones 3.68 (IC 95% (2.84-4.52)) vs 1.17 (IC 95% (0.98-1.36)) en mujeres.

Sin embargo, no hemos encontrado asociación entre la actividad de la enfermedad (medida con BASDAI) y más riesgo de fractura futura (por índice FRAX), ni grave ni de cadera ($p=0.965$ y $p=0.911$, respectivamente).

Al analizar la asociación con las concentraciones plasmáticas de vitamina D, se observó que éstas se asociaban de forma inversa con el FRAX de fracturas graves ($p=0.036$).

Es decir, a menores niveles de esta hormona, mayor riesgo de fracturas graves futuras.

6.- Diferencias asociadas al sexo

De los 206 sujetos incluidos en el estudio, el 29,8% ($n=62$) eran mujeres.

La edad media en el grupo femenino fue 47,97 (\pm DE 4,36), y 53,30 (\pm DE 13,67) años en el masculino.

6a.- Sexo y patrón de enfermedad

Al analizar los datos recogidos, se observaron diferencias en la expresión fenotípica de la enfermedad en función del sexo, tanto en los indicadores clínicos y de laboratorio, como en el daño radiográfico (ver tabla 20).

Las mujeres con EspAx presentan mayor actividad de la enfermedad. Esto se objetivó tanto con BASDAI, como con la percepción del dolor, la VSG o los índices ASDAS.

Sin embargo, no se encontraron diferencias en la valoración global de la enfermedad (EVA global) entre los sexos (ver tabla 22).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

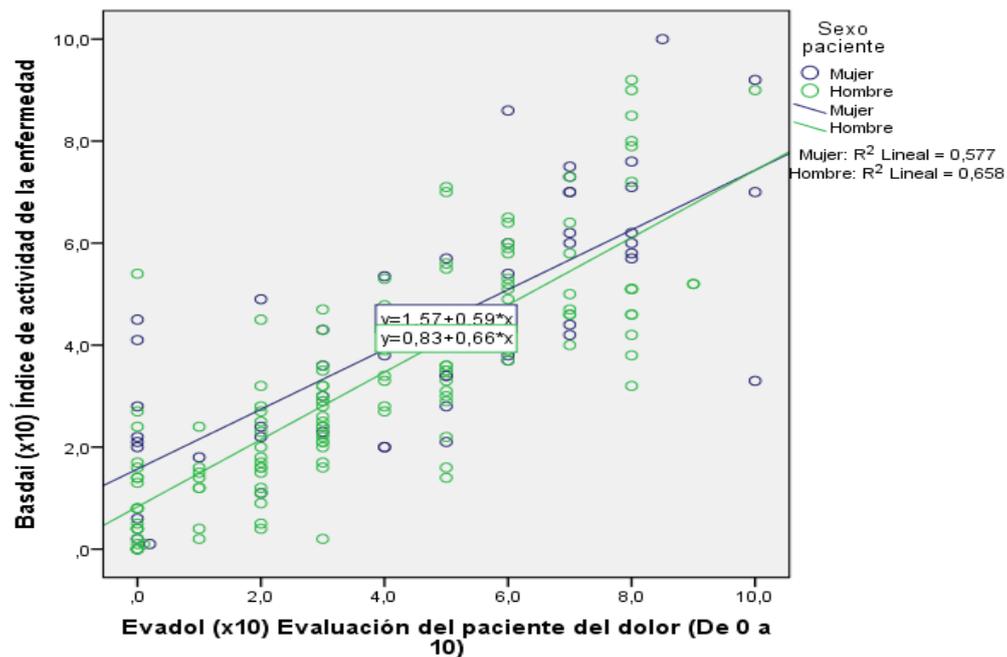


Figura 38.- Gráfico de dispersión de la relación directa entre EVA dolor y BASDAI, separada por sexos, observándose valores superiores entre las mujeres.

6b.- Sexo y discapacidad

Respecto a la capacidad funcional, no encontramos diferencias en la discapacidad (BASFI) en función del sexo ($p=0.112$) (ver tabla 22).

6c.- Sexo y daño radiográfico

Al valorar el daño radiográfico, medido a través de mSASSS, tanto a nivel cervical como lumbar y total, también se objetivaron diferencias entre ambos sexos.

A diferencia de los marcadores de actividad, el daño radiográfico a todos los niveles fue significativamente mayor los varones.

De este modo, los valores medios de mSASSS cervical fueron 5.70 en mujeres (vs 11.74 en varones ($p=0.000$)). A nivel lumbar, el mSASSS lumbar medio fue 4.39 en las mujeres frente a

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

12.10 en hombres ($p=0.000$, $t=-2.353$). Y por último, el valor de mSASSS total medio fue 11.77 en las mujeres vs 23.84 en varones ($p=0.000$, $t=-1.487$).

6c.- Sexo y vitamina D

El déficit de vitamina D era casi generalizado, y no hubo diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas entre mujeres y hombres.

Todos estos datos se pueden observar de forma detallada en la tabla 22.

Tabla 22

Asociación entre Sexo y marcadores de actividad				
	Mujeres media (IC95%)	Hombres media (IC95%)	p valor	T de Student
BASDAI	4.31 (2.29-4.92)	3.33 (1.98-4.01)	$p = 0.006$	$t = 2.805$
BASFI	3.80 (2.91-4.69)	3.10 (2.14-3.68)	$p = 0.112$	$t = 1.598$
EVA dolor	4.68 (1.65-7.71)	3.80 (1.18-6.42)	$p = 0.044$	$t = 2.024$
EVA global	4.59 (1.72-7.46)	3.86 (1.47-4.78)	$p = 0.101$	$t = 1.794$
Edad	47.97 (44.15-51.89)	53.30 (40.23-66.37)	$p = 0.014$	$t = -2.468$
PCR	5.94 (3.71-6.24)	4.59 (3.86-5.32)	$p = 0.347$	$t = 1.263$
VSG	22.45 (8.33-36.57)	16.54 (1.72-31.36)	$p = 0.012$	$t = 2.539$
ASDAS-PCR	2.31 (2.21-2.47)	2.09 (1.97-2.19)	$p = 0.020$	$t = 2.339$
ASDAS-VSG	2.38 (2.54-3.1)	2.26 (2.12-2.52)	$p = 0.001$	$t = 3.229$
mSASSS total	11.77 (8.56-14.98)	23.84 (15.32-31.32)	$p = 0.000$	$t = -1.487$
mSASSS cervical	5.70 (3.52-7.58)	11.74 (8.60-14.88)	$p = 0.000$	$t = -1.891$
mSASSS lumbar	4.39 (2.24-6.64)	12.10 (8.43-15.77)	$p = 0.000$	$t = -2.353$
Vitamina D	20,59 (18.52-22.66)	19,52 (17.48-21.56)	$p = 0.468$	$t = 0.727$

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

6d.- Sexo y masa ósea

No se encontraron diferencias significativas entre osteoporosis y sexo de forma conjunta (ambas zonas: lumbar y cuello femoral) ($p=0.221$).

Sin embargo, al hacer el análisis de las zonas evaluadas por separado (tabla 23), sí se encontraron diferencias en el perfil de afectación ósea en ambos sexos.

De esta manera, se objetivaron valores menores de densidad mineral ósea (DMO) en mujeres a nivel lumbar, y en hombres a nivel de cadera. Estos datos se corroboraron con los índices T y Z.

- Columna LUMBAR:

Respecto a la columna lumbar, los valores hallados en cuanto a DMO y TCL fueron significativamente inferiores en las mujeres (DMO CL: $p = 0.002$, $t = -3.197$, TCL: $p = 0.036$, $t = -2.117$). No hubo diferencias en ZCL.

- Cuello FEMORAL:

Respecto a las mediciones del cuello femoral, éstas fueron superiores entre los varones, tanto en TCF como en ZCF (TCF: $p=0.000$, $t=3.713$, ZCF: $p=0.002$, $t = 3.221$).

La misma tendencia se observó con DMO CF, aunque sin encontrar diferencias (ver tabla 23).

6e.- Sexo y presencia de Fracturas vertebrales

Las fracturas vertebrales fueron más frecuentes en los varones, con 39.3% de pacientes con fracturas ($n=55$) versus el 20.4% en las mujeres ($n=11$) ($p=0.013$, Chi cuadrado 6.212). De hecho, se estableció una OR de 1.929 (IC95%(1.095-3.397)).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Con ello, se puede afirmar que por cada mujer con fractura, cabe esperar tener casi dos varones fracturados, ya que, al analizar la proporción de riesgo, se observó que la probabilidad de fractura es 1,92 veces mayor en varones respecto a las mujeres.

6f.- Sexo y FRAX

El sexo influyó de forma significativa en la predicción de riesgo de fractura de cadera a los diez años a través de la herramienta FRAX, pues objetivamos unos valores medios del índice FRAX de cadera más altos en los varones ($3,68 \pm DE 4,93$) que en las mujeres ($1,17 \pm DE 2,17$) ($p=0.000$, $t = -3.522$).

Este hallazgo se confirmó para el FRAX de predicción de fractura grave ($p=0.035$, $t = -1.932$).

Tabla 23

Asociación entre el sexo y la masa ósea			
	Mujeres	Hombres	p valor
DMO lumbar (CL)	1,048	1,162	0.002
DMO cuello femoral (CF)	0,883	0,857	0.314
T lumbar (TCL)	-0,416	0,159	0.036
Z lumbar (ZCL)	-0,424	0,287	0.197
T cuello femoral (TCF)	-0,594	1,320	0.000
Z cuello femoral (ZCF)	-0,246	-0,924	0.002
Presencia de Fractura	20,4% (n=11)	39,3% (n=55)	0.013
FRAX mayor	6,74	8,80	0.035
FRAX cadera	1,17	3,68	0.000

NOTA: Se muestran los valores medios de cada variable, excepto en la fractura, que se indica porcentaje y valor absoluto entre paréntesis.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

7.-Diferencias asociadas al tratamiento

7a.- Tratamiento FAME biológico (FAMEb)

Dentro del grupo de sujetos en terapia antiTNF α , presentaron menor actividad de la enfermedad (ASDAS-PCR p=0.029), así como valores menores de DMO lumbar, tanto TCL (IC 95 % (-0.38,-0.06), p=0.009)=) como ZCL (IC 95% (-0.15,0.41), p=0.034).

No hubo diferencias a nivel de cadera, fractura o vitamina D.

Tabla 24

Diferencias en las medias en función del uso o no de tratamiento antiTNF				
Variable	Sin antiTNF	Con antiTNF	P valor	Estadístico *
PCR (mg/L)	4.30	5.51	0.410	t = -0.934
VSG (mm/h)	19.42	17.22	0.303	t = 1.033
ASDAS-PCR	2.21	2.15	0.029	t = 0.720
ASDAS-VSG	2.61	2.34	0.050	t = 1.926
BASDAI	3.76	3.49	0.419	t = 0.828
BASFI	3.04	3.51	0.244	t = -1.170
Vitamina D (ng/mL)	20.51	19.28	0.356	t = 0.925
Presencia de fractura	35,6 %	32,7 %	0.783	Chi = 0.183
DMO CF	0.850	0.877	0.243	t =-1.171
DMO CL	1.140	1.123	0.609	t = 0.512
TCL	0.36	-0.29	0.009	t = 0.954
TCF	-1.08	-1.14	0.740	t = 0.332
ZCL	0.47	-0.02	0.034	t = 2.142
ZCF	-0.77	-0.70	0.714	t = -0.366

* Se empleará T de Student (t) o Chi Cuadrado (Chi) según las variables.

7b- Tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos (FAMEnb)

No se encontraron diferencias en función del uso de fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos (FAMEnb) (tabla 25).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Tabla 25

Asociación en función del uso de FAME no biológico (FAMEnb)				
Variable	Sin FAMEnb	Con FAMEnb	p valor	Estadístico *
PCR (mg/L)	6.06	7.87	0.169	t = -0.138
VSG (mm(h))	17.98	18.47	0.817	t = -0.232
ASDAS-PCR	2.38	2.42	0.808	t = -0.379
ASDAS-VSG	2.45	2.47	0.854	t = -0.184
BASDAI	3.51	3.73	0.495	t = -0.683
BASFI	3.26	3.38	0.836	t = -0.207
Vitamina D (ng/mL)	20.94	18.55	0.071	t = 1.812
DMO lumbar	1.118	1.144	0.431	t = -0.789
DMO cuello femoral	0.873	0.866	0.876	t = -0.156
TCL	-0.02	-0.01	0.943	t = 0.071
TCF	-1.14	-1.09	0.824	t = -0.223
ZCL	0.19	0.21	0.929	t = -0.089
ZCF	-0.74	-0.67	0.534	t = -0.618
Presencia de Fractura	34.6%	33.3%	0.851	Chi = 0.035

8.- Menopausia y su relación con la masa ósea

Aun en ausencia de enfermedad, la menopausia es un factor determinante en el desarrollo de osteoporosis en las mujeres, fundamentalmente por la pérdida estrogénica, por ello se decidió analizar de forma separada a las mujeres del estudio.

De éstas (n=58), sólo el 24,1% (n=14) tenía menopausia como factor de riesgo, lo que está relacionado con la edad media del sector femenino del estudio, que era de 47.97 ± 14.36 años.

Entre las mujeres menopáusicas (n=14), sólo el 35,7% (n=5) de las mismas tenía osteoporosis.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Con ello, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de menopausia y la osteoporosis ($p=0.168$).

Este dato probablemente sea debido al pequeño tamaño muestral de este subgrupo, ya que la relación entre menopausia y osteoporosis está bien establecida, al menos en otras poblaciones.



DISCUSIÓN:

Nuestra muestra de 206 pacientes de EspAx incluye sujetos con diferente tiempo de evolución de la enfermedad, con un amplio rango de afectación radiográfica (desde pacientes sin daño estructural a otros con daño radiográfico avanzado, con un mSASSS medio de 20.46), y con distintos niveles de actividad de la enfermedad.

De este modo, la muestra es representativa de los pacientes atendidos en condiciones de práctica clínica diaria en los Servicios de Reumatología españoles. Por ello, pensamos que las conclusiones de este estudio pueden ser extrapolables a otras poblaciones de pacientes con EspAx y relevantes en la práctica clínica diaria.

La prevalencia de osteoporosis en nuestra serie es del 19.79 %, y se han observado fracturas vertebrales en el 34% de los pacientes. En estos, se ha detectado que el tabaquismo y el antecedente de fractura son dos de los factores de riesgo de fractura más frecuentes, así como que las concentraciones plasmáticas de vitamina D son bajas en la gran mayoría de los pacientes evaluados.

Además, hemos identificado asociación directa entre la vitamina D y la actividad de la enfermedad (BASDAI, EVA dolor y global, ASDAS-VSG y ASDAS-PCR), la densidad ósea a nivel del cuello femoral (DMO CF, TCF y ZCF), la presencia de fracturas, y el riesgo para las mismas (FRAX *major*).

Además, hemos encontrado que las mujeres presentan más actividad de la enfermedad y más discapacidad percibida, así como mayor densidad mineral ósea a nivel de cadera.

Por otro lado, en los varones se ha objetivado mayor daño radiográfico, mayor densidad mineral ósea a nivel lumbar, y así como mayor pérdida ósea a nivel de cuello femoral (TCF y ZCF). En estos se da la paradoja de encontrar mayor masa ósea lumbar pero peor masa ósea en cadera, y mayor presencia de fracturas, y relación tanto de la mayor masa ósea lumbar como de las fracturas con el daño radiográfico.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Como cabría esperar, la actividad de la enfermedad determinada por el índice BASDAI se asoció con otras valoraciones de actividad de la enfermedad (EVA dolor, EVA global, ASDAS-PCR y ASDAS-VSG).

Además, la actividad de la enfermedad se asoció con la discapacidad funcional (BASFI), hecho ya descrito en otras poblaciones de pacientes con EspAax, tanto en pacientes con EA evolucionada [Machado P 2011, Landewé. R 2009], como en pacientes con EspAax de reciente comienzo [Fernández-Carballido 2017].

Por otra parte, y pese a tratarse de un estudio transversal se ha identificado también asociación de la actividad de la enfermedad (medida por BASDAI) con el daño radiográfico global y lumbar. En este sentido dos estudios longitudinales recientes han identificado relación de la actividad de la enfermedad (evaluada con ASDAS) con el daño estructural (evaluado también por mSASSS), a los 2 y los 12 años.

En el segundo, que evaluó 184 pacientes con EA avanzada (duración media de la enfermedad de 11 años y de los síntomas de 20 años) de la cohorte OASIS, se identificó dicha asociación con el daño radiográfico a los 12 años [Ramiro S 2014].

Y en el primero, que incluyó 178 pacientes con EspAax precoz (duración media de los síntomas de 4.3 años) de la cohorte GESPIC (56.2% con EA y 43.8% con EspAax-nr), se identificó dicha asociación de la actividad de la enfermedad con el daño radiográfico a los 2 años [Poddubnyy D 2016].

En nuestro trabajo, el análisis multivariante mostró que los factores asociados a la DMO baja de cadera fueron la actividad de la enfermedad (medida por ASDAS-VSG), el sexo masculino y la edad avanzada. Mientras que la vitamina D se comportó como un factor protector.

Respecto a la fractura vertebral, los factores identificados fueron la PCR y la baja masa ósea en cuello femoral (valores bajos de los índices TCF y ZCF). Además, se ha observado asociación con la masa ósea elevada en columna lumbar (asociada a su vez con el daño radiográfico a ese nivel) y con el diagnóstico de EA.

En el año 2000, Juanola [Juanola 2000] describió las características de las densitometrías minerales óseas en mujeres premenopáusicas con espondilitis anquilosante. Posteriormente,

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

en 2010, Montalá [Montalá 2010], utilizando el registro nacional multicéntrico de REGISPONSER, hizo un estudio de prevalencias de fracturas vertebrales en un total de 176 pacientes, con diagnóstico exclusivo de espondilitis anquilosante.

Sin embargo, Gratacós en su estudio prospectivo de 34 pacientes con EA precoz activa, mostró relación entre la actividad de la enfermedad (medida por PCR y VSG), y la pérdida de masa ósea, aunque ésta fue expresada en valor absoluto, no especificando si llegaban a desarrollar osteoporosis o no [Gratacós 1999].

Nuestra serie describe la masa ósea y las fracturas vertebrales, y los factores asociados con éstas, en pacientes con EspAax, aunque con predominio de las formas radiográficas, siendo la más larga hasta ahora, y la primera en presentar estos resultados en fracturas, en población española.

1.- Perfil del paciente

En general, el perfil del paciente (tabla 1) en nuestro estudio es similar al de otros estudios publicados (predomina el sexo masculino, edad media de la vida (en torno a 50 años), y un tiempo medio evolución de la enfermedad largo, mayor de 10 años [Geusens 2001, Ghozlan 2009, Klinberg 2012], aunque con mucha dispersión, dada la inclusión también de formas precoces, no radiográficas), así como pacientes con distintos niveles de actividad (tablas 2 y 3).

El tiempo medio de evolución de nuestros pacientes refleja también la heterogeneidad de la población estudiada, habitual en la práctica clínica diaria, donde coexisten pacientes con reciente diagnóstico con aquellos con una larga enfermedad.

Por otro lado, y pese a que el porcentaje de mujeres ha aumentado sensiblemente en todas las cohortes en los últimos años, gracias a la incorporación de nuevos criterios de clasificación y un aumento de la detección de éstas entre los pacientes con EspAax precoz, en esta serie, al ser mayoritario el grupo de pacientes con EA, no es de extrañar que haya mayoría de varones. De este modo, a diferencia de los estudios con pacientes con EA avanzada [Lee 2007], en los que predomina el sexo masculino, aquellos que evalúan EspAax en su conjunto, o EspA-nr en particular, se observa que la distribución por sexos es más equilibrada [Rudwaleit 2009, Ciurea. 2013, Bennett.2008, Slobodin 2011, Tournadré 2013, Van den Berg 2013].

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

En otras series, dentro de las espondiloartritis, el diagnóstico más estudiado ha sido la EA, encontrando sólo una serie, de Van der Weijden [Van der Weijden 2012] que incluye un grupo variado de EspAx, similar al nuestro, aunque con menor número de sujetos.

Por otro lado, Erten hizo su estudio en pacientes con EspA indiferenciada y EA [Erten 2013].

El motivo de que la mayoría de trabajos se limiten a las EA se puede atribuir a su mayor prevalencia, así como a la facilidad de diagnosticar a estos pacientes, en que los hallazgos radiográficos son más evidentes, y al hecho de que los estudios previos se realizaron antes de la aparición de los criterios ASAS de clasificación [Rudwaleit 2009], o en un momento de menor implantación de los mismos, ya que tras la aparición de éstos, es cuando ha despegado el diagnóstico y estudio más generalizado de los pacientes con EspAax, especialmente de las formas precoces, no radiográficas.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en función de los diagnósticos de espondiloartritis, salvo en el caso de la espondilitis anquilosante (el 62% del total), en los que se observó un incremento de fracturas vertebrales (OR 2.06 (1.06 – 4.01)).

Sin embargo, en la serie de los Países Bajos identificaron asociación entre el diagnóstico de EspA psoriásica y la presencia de fractura vertebral (OR de 4.62 (1.15-18.58)) [Van der Weijden 2012].

Respecto a la edad de los sujetos, nuestros resultados son comparables a la de la mayoría de estudios analizados, y más en concreto con los europeos.

Hay excepciones, como un estudio controlado reciente, asiático, con la mayor serie de pacientes publicada hasta el momento (504) [Wang 2015], en el que la edad media era inferior a 30 años, con un diagnóstico de EA según criterios de Nueva York, y un tiempo de evolución no descrito.

Como decíamos, a nivel europeo, Gratacós [Gratacós 1999] presentó una serie cuya edad media era de 33 años, o la sueca de Klinberg [Klinberg 2012], que incluyó casi un 50% de pacientes menores de 50 años, aunque la edad media global fue de 50±13 años.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Por otro lado, algunos autores se han centrado de forma específica en el análisis de las formas precoces de espondiloartritis, aunque con diferencias relevantes en cuanto a la definición de enfermedad precoz [Klinberg 2012, Sambrook 2012, Van der Weijden 2012].

Van der Heijde y Gratacós [Van der Weijden 2012, Gratacós 1999] establecieron en su momento el límite en los diez años, aunque otros autores han definido como la enfermedad de menos de cinco [Rudwaleit M 2009], o tres [Dougados M 2011] o dos [Muñoz-Fernández S 2011] años de evolución. Por ello, decidimos delimitarlo con 2 puntos de corte distintos: 5 y 2 años.

En cuanto a la actividad inflamatoria de la enfermedad, en nuestro caso, siguiendo las recomendaciones de expertos y de EULAR [Van der Heijde 2016, Smolen 2014], incluimos los índices ASDAS-PCR y ASDAS-VSG como parte de la evaluación de nuestros pacientes.

Si bien ya hay análisis del impacto de la actividad inflamatoria que incluyen los índices ASDAS para la evaluación: una serie holandesa [Arends 2011] y una sueca [Klinberg 2012].

Inicialmente se atribuyó la falta de empleo del ASDAS a la fecha de publicación de los estudios, sin embargo, incluso estudios recientes siguen empleando tan sólo reactantes de fase aguda y BASDAI como indicadores de actividad [Ulu 2013 y 2014, Wang 2015]. Probablemente se deba a que la mayoría de trabajos son observacionales, con datos de práctica clínica, y puede que en ésta el uso de ASDAS no sea todavía generalizado.

La actividad inflamatoria media de nuestros sujetos era considerable según los valores medios de ASDAS (ambos mayores de 2.1, concretamente 2.15 para ASDAS-PCR y 2.46 en ASDAS-VSG), al igual que en el caso sueco (que era 2.3) [Klinberg 2012].

Sin embargo, a nivel de reactantes de fase aguda, solo la VSG estaba elevada de forma moderada (18mm/h), con niveles medios de PCR en el límite alto de la normalidad (4.97 mg/L). Por otro lado, el BASDAI medio era inferior a 4, el límite habitualmente considerado como activo y para indicar un cambio de actitud terapéutica.

Al analizar separadamente, y comparar, ambos por sexos, se objetivó que las mujeres mostraban puntuaciones mayores (4.32), hecho ya descrito en otras poblaciones de pacientes con EspAx.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

En este sentido hay discrepancias entre los autores, desde aquellos que incluyen sólo de forma específica pacientes con inflamación activa [Grazio 2012], sin tratamiento; a aquellos que incluyen pacientes procedentes de la práctica habitual.

Entre estos últimos, los datos son dispares, y aunque la inmensa mayoría no presenta datos de ASDAS, hay tanto resultados con perfiles similares al nuestro [Ulu 2014], como estudios que muestran valores medios muy elevados de los reactantes de fase aguda [Klinberg 2012, Wang 2015].

Respecto al daño radiográfico, hemos utilizado el índice mSASSS por ser la técnica más empleada en la actualidad y por su facilidad de reproducción.

En esta línea, Klinberg también ha empleado mSASSS en sus estudios [Klinberg 2012], decantándose otros autores por técnicas más sencillas, como BASRI (*Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index*) [Sieper 2008], o recuento del número de sindesmofitos [Ulu 2013, Vasdev 2011].

Otros autores simplemente han valorado la progresión de la enfermedad de forma surrogada, a través de la disminución de la movilidad, mediante el índice BASMI (*Bath Ankylosing Mobility Index*) [van der Heijde D 2008], aunque está demostrado que en la movilidad influye no solo el daño radiográfico, sino también la actividad inflamatoria de la enfermedad, y que en los primeros años tiene más impacto la actividad mientras que en estadios más avanzados pesa más el daño radiográfico [Machado P 2010].

En nuestro estudio, el mSASSS total medio fue algo más alto que el de la serie sueca (20.46 ± 19.14 versus 14.2 ± 19.2), aunque en esta última no se especifican los valores por segmentos de columna [Klinberg 2012]. No podemos comparar nuestros resultados con otros estudios por emplear técnicas de medición del daño radiográfico distintas.

Respecto a los niveles medios de vitamina D de nuestra serie (19.8 ng/mL), fue algo mayor de los descritos en la otra serie española, en la que la concentración plasmática media fue de 16 ± 7 ng/mL en EA activa, versus 18 ± 7 ng/mL en EA inactiva, aunque en este caso, no encontraron asociación estadística con la actividad de la enfermedad [Gratacós 1999].

Sin embargo, nuestros resultados concuerdan con la serie de Erten [Erten 2013], donde los valores medios obtenidos fueron de 18 (8 - 38) ng/mL entre los pacientes con EA, y de 20 (4-

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

92.3) ng/mL con EspAx indiferenciadas; así como en el estudio de Hmamouchi [Hmamouchi 2016], donde el nivel medio se situó en 21.7 ng/mL.

2.- Objetivo principal

Relación entre la actividad inflamatoria y la presencia de fracturas, así como de masa ósea baja.

Como se ha descrito en el apartado de Introducción, en la literatura encontramos múltiples trabajos que relacionan inflamación y pérdida de masa ósea en pacientes con enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, como Artritis Reumatoide (AR) o Lupus Eritematoso Sistémico (LES) [Oelzner 1998, Nieves 1994, Braun-Moscovici 2011, Moltó 2016].

En espondiloartritis, las publicaciones son mucho menores en número, y sobre todo en nuestro país [Juanola 2000, Montalá 2011].

2a. Relación entre la actividad inflamatoria y la presencia de OSTEOPOROSIS, OSTEOPENIA o DMO baja.

En nuestro trabajo, respecto a la actividad de la enfermedad, en el análisis univariante, encontramos que la DMO baja se asocia tanto con la actividad de la enfermedad (medida con BASDAI, VSG, ASDAS-PCR y ASDAS-VSG), como con el daño radiográfico a todos los niveles. Además, también se asocia con la discapacidad percibida (BASFI), el sexo masculino, la edad avanzada, y los diagnósticos de EA y EspA asociada a EII.

Cuando analizamos la pérdida de masa ósea por zonas, encontramos asociación de marcadores de actividad de la enfermedad con la presencia de osteoporosis u osteopenia en cuello femoral.

En el análisis multivariante, la DMO baja de cuello femoral (ZCF) se asoció también con la actividad de la enfermedad (ASDAS-VSG en ZCF), con el sexo masculino y con la edad avanzada, siendo factores protectores los niveles de vitamina D y e diagnóstico de EspAx no

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

radiográfica (probablemente porque carece de daño radiográfico, que está asociado a la DMO baja de cadera).

El hecho de que no se hayan detectado asociaciones con otros marcadores de actividad de la enfermedad puede deberse a que los niveles medios de los reactantes de fase aguda eran bajos (VSG media $18.20 \pm DE 14.84$ mm/h, PCR media dentro de los límites de la normalidad ($4.97 \pm DE 8.97$ mg/L)), a haber incluido demasiadas variables en el modelo o al diseño del estudio, transversal, que puede no haber capturado suficientemente la carga inflamatoria de la enfermedad y, con ello, su impacto en la masa ósea, o a que, simplemente, no exista tal impacto.

Sin embargo, cuando observamos los datos descriptivos de la prevalencia de OP, osteopenia y DMO baja entre pacientes con alta o baja actividad de la enfermedad (tablas 2 y 3, respectivamente), observamos que aquellos sujetos con $ASDAS \geq 2.1$ presentaron porcentajes mayores de DMO patológica. No obstante, otros autores han publicado resultados similares [Klinberg 2012, Arends 2012].

El déficit de vitamina D también se asoció a la presencia de DMO baja de cuello femoral.

Aun con ello, en el análisis a nivel de ZCF obtuvimos una R cuadrado de 0.203-0.272 (según se empleara de Cox y Snell o de Nagelkerke, respectivamente), lo cual nos indica que entre el 20.3% y el 27.2% de la variabilidad de la DMO (ZCF) se debe a las variables estudiadas significativas (ASDAS-VSG (OR = 3.32, IC 95%(2.35-4.55)), vitamina D (OR = 9.95, IC 95%(0.86-0.98)).

La disminución de la masa ósea es una realidad en los pacientes con espondiloartritis, con una pérdida de hasta el 2 % en los primeros cinco años de la enfermedad [Bronson 1998, Magrey 2010]. Además, esta pérdida que ocurre tanto en las fases iniciales de la enfermedad [Van der Weijden 2012], como en las avanzadas. Según el tiempo de evolución, aumenta la DMO a nivel lumbar (por la formación de sindesmofitos, entre otros), y disminuye a nivel de cuello femoral [Cooper 1994].

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

En nuestro caso hemos observado, particularmente en los varones, como hemos destacado previamente, una disminución en el cuello femoral, no acompañada por el mismo grado de reducción de la DMO lumbar (por el probable falso aumento ya mencionado)

En este sentido, un estudio controlado, con 100 pacientes con EA y 58 controles, demostró que a mayores niveles de PCR, VSG y/o de BASDAI, había mayor prevalencia de osteoporosis [Memerci 2010].

Ghozlani obtuvo resultados muy similares en cuanto a la relación de la pérdida de hueso con la actividad inflamatoria. En su serie, objetivó la asociación entre la presencia de osteoporosis y los niveles de PCR, VSG y BASDAI. Por otro lado, el autor encontró que esta asociación era mayor a nivel de cuello femoral que en columna [Ghozlani 2009].

Además, Grazio, en un estudio observacional con 80 sujetos con EA activa, casi 50% mujeres, encontró niveles de PCR y VSG mayores en los pacientes con menores niveles de T lumbar y femoral. También encontró asociación estadística con los índices BASFI y BASDAI.

De forma independiente, encontraron que los pacientes con mayor pérdida de masa ósea (con DMO patológica, con $T < -1$, tenían las mayores puntuaciones de dolor axial inflamatorio (ítem B2 de BASDAI) [Grazio 2012].

Cabe destacar que en dicho trabajo, la prevalencia de osteoporosis lumbar fue superior a la femoral, que probablemente se asocie a que la proporción de mujeres es mayor que el resto de estudios. Sin embargo, en este sentido, el autor resalta que la relación con la actividad de la enfermedad (PCR, VSG BASDAI) fue mayor a nivel femoral que a nivel lumbar, aun encontrando diferencias en ambas.

Sin embargo, otros autores no pudieron demostrar esta relación de forma tan completa.

En un estudio con 113 sujetos con EA, separando a estos en dos subgrupos, en función de si tenían más o menos de 50 años. Con ello, se establecieron criterios diagnósticos distintos de pérdida de masa ósea: a los mayores de 50 años, se calificó como osteoporosis u osteopenia

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

(siguiendo criterios de la OMS); y a los menores de 50, se calificaron como DMO baja si tenían un valor de $Z < -1$ [Klinberg 2012].

Así pues, pudieron establecer una relación entre la presencia de DMO baja y variables demográficas, tales como el sexo masculino, la edad avanzada, o la menopausia. Además, pudieron correlacionar la pérdida de masa ósea con la presencia de daño radiográfico avanzado, el tiempo de evolución, la VSG y la PCR.

Sin embargo, no pudieron demostrar asociación entre ASDAS-PCR o ASDAS-VSG y la pérdida de masa ósea, a diferencia de nuestro estudio.

Cabría destacar que en esta serie, procedente de los Países Bajos, los pacientes fueron clasificados en función del daño óseo, estableciendo tres niveles según las puntuaciones de mSASSS obtenidas.

Con ello, fue sólo en el caso de afectación radiográfica avanzada (considerada como aquella con puntuaciones totales de mSASSS entre 49 y 72), con la que encontraron asociación con la actividad de la enfermedad.

Este hallazgo difiere con nuestro trabajo, en el que el daño radiográfico a cualquier nivel se asoció con la presencia de DMO baja (en el univariante).

La misma experiencia tuvo el equipo de Arends, el cual, en su serie de 113 sujetos con EA activa (89% con BASDAI igual o superior a 4), encontró relación entre la baja DMO y BASDAI [Arends 2011].

Además, también objetivó una relación directa de la VSG con los marcadores óseos, concretamente con un índice (score CTX-I/osteocalcina), lo cual demostraría que la inflamación activa se asocia a resorción ósea. De hecho, proponen el uso de éste como posible herramienta para detectar la pérdida de masa ósea en la práctica clínica.

Sin embargo, una vez más no confirmaron esta asociación con ASDAS-VSG, ni ASDAS-PCR, ni con los reactantes de fase aguda.

En nuestra serie, y a diferencia del resto de autores que emplearon ASDAS-VSG y ASDAS-PCR como herramienta de evaluación de la actividad [Klinberg 2012, Arends 2011], sí hemos confirmado

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

la asociación entre la DMO baja de cadera (con el score Z: ZCF) y el ASDAS-VSG ($p=0.016$), asociando la actividad de la enfermedad y la pérdida ósea a este nivel.

El no haber objetivado la misma asociación significativa en el análisis multivariante entre DMO baja en el caso de ASDAS-PCR pensamos que puede estar relacionado con el hecho de que los valores de PCR medios del estudio son bajos.

Por otro lado, también hemos demostrado la asociación entre el daño radiográfico y la pérdida de masa ósea para los tres subtipos de mSASSS, o la presencia de osteoporosis (aunque solo en el análisis univariante).

En este último, encontramos diferencias a todos los niveles (cervical, lumbar y total), y tanto en la columna lumbar (TCL, ZCL), como en el cuello femoral (TCF, ZCF).

De hecho, en el caso de la cadera, pudimos objetivar en el modelo multivariante, que hasta el 17.7% de la variabilidad de la ZCF se explicaba por el mSASSS lumbar (o el 23.4%, en el caso del mSASSS cervical).

De modo que a la luz de estos resultados podemos concluir que en nuestros pacientes, el daño radiográfico (ya sea cervical, lumbar y total), se asocia con la presencia de una baja masa ósea a cualquier nivel.

Esto va en la línea de que la osteoformación ósea (formación de sindesmositos y/o puentes óseos), va unida a la pérdida de densidad mineral ósea.

En nuestro trabajo no se han utilizado marcadores de metabolismo óseo por su dificultad de acceso en la práctica clínica, y por los resultados discrepantes, ya analizados profundamente en la introducción.

Además, los marcadores de actividad asociados a la DMO baja de cuello femoral, en el análisis univariante, fueron, a diferencia de Arends y Klinberg, no sólo la VSG, sino también ASDAS-PCR y con ASDAS VSG. Esto marca una diferencia respecto al resto de estudios, pues nuestro trabajo es el único que no sólo demuestra asociación estadística entre la actividad medida por ASDAS y la pérdida de masa ósea, sino que cuantifica de forma muy clara el riesgo.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Por otro lado, la DMO baja se asoció a un mayor daño radiográfico (mSASSS), así como con menores niveles de vitamina D.

A nivel lumbar, sólo el mSASSS (tanto cervical como lumbar y total) se relacionó con la presencia de DMO baja a nivel lumbar.

En el análisis multivariante, el diagnóstico de espondilitis anquilosante, la edad y el sexo masculino fueron los determinantes para la pérdida de masa ósea. En este sentido, otros autores han comunicado similares resultados [Ghozlan 2009, Sambrook 2012, Memerci-Baskan 2010, Klinberg 2012, Van der Weijden 2012].

En un estudio prospectivo, a 5 años, realizado en China, con 504 pacientes jóvenes con EA (edad media en torno a 30 años), se encontró asociación entre la DMO lumbar y la VSG (además del inicio juvenil y la rigidez matutina) [Wang 2015].

Sin embargo, a nivel de cuello femoral, no se encontraron asociaciones con la DMO de cadera y los marcadores inflamatorios, tan sólo con sexo masculino, la edad y el índice de masa corporal. Además, incluyeron como variable la afectación de la articulación de la cadera, que también se asoció con la baja DMO de cuello femoral.

Por otro lado, Klinberg encontró relación entre la DMO baja y la actividad de la enfermedad (solamente con los reactantes de fase aguda, PCR y VSG), además de con la edad de los sujetos y la duración de la enfermedad [Klinberg 2012].

Además, al aplicar en este caso distintos tipos de DXA, encontró una relación muy aclaratoria con el daño radiográfico (mSASSS).

Con ello objetivaron que a mayor mSASSS, mayor DMO anteroposterior (por el falseamiento debido a la osteoformación), y menor DMO tanto lateral como volumétrica, demostrando así la pérdida ósea.

Sin embargo, otros autores no han logrado establecer asociación entre DMO baja e inflamación [Vasdev 2011, Arends 2011].

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

De hecho, una revisión amplia de Sambrook [Sambrook 2012], relacionó la DMO baja con BASDAI (además de con la edad avanzada y los niveles elevados de CTX-I), pero no con los reactivos de fase aguda. No incluyó ASDAS en el análisis.

En este sentido, en una serie de 80 sujetos jóvenes (media de edad de 32.9 años), diagnosticados de espondilitis anquilosante, no encontró relación con la duración de la enfermedad, ni con la actividad (medida sólo por PCR) [Vasdev 2011].

Arends también intentó establecer esta relación en sujetos jóvenes (edad media de 41 años) y con enfermedad activa (criterios de inicio de antiTNF definidos por BASDAI mayor o igual a 4), sin éxito [Arends 2012].

Respecto a los diagnósticos, la DMO baja se asoció al diagnóstico de espondilitis anquilosante ($p=0.000$) y de espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal ($p=0.003$), no encontrando diferencias en el resto de espondiloartritis estudiadas.

La EA era el diagnóstico predominante de nuestra muestra (62%). No tenemos datos de otros autores de la influencia del diagnóstico en la DMO, por estar la mayoría de trabajos realizados con EA de forma exclusiva, y en aquellos que incluyen algún otro tipo de EspA, no se ha evaluado [Klinberg 2012].

En el caso de la EspA asociada a EII, el hecho de que este diagnóstico se asocie con una DMO lumbar inferior es probable que se explique por el hecho de que es el subgrupo principalmente consumidor de corticoides, tal y como se objetivó en el subanálisis.s.

2b.- Relación entre la actividad inflamatoria y la presencia de fracturas vertebrales.

En nuestro estudio, al comparar los pacientes fracturados y aquellos sin fracturas, se demostró una clara relación entre la presencia de fractura y los marcadores inflamatorios de la enfermedad, tanto con PCR como con VSG, asociación que permaneció significativa en el caso de la PCR en el modelo multivariante, lo que demuestra el papel relevante de la inflamación en la presencia de fracturas.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

A diferencia de lo que ocurría con la DMO baja, en este caso no hubo asociación con BASDAI, ni con ASDAS-PCR o ASDAS-VSG.

Otros autores también encontraron asociación estadística entre la presencia de fractura vertebral e índices de actividad, como PCR, VSG y/o BASDAI [Ghozlaní 2009, Arends 2011, Ulu 2014].

Hasta el momento, como nosotros, ninguno de ellos ha encontrado asociación con ASDAS.

Por otro lado, también encontramos asociación significativa entre la fractura y el daño radiográfico a todos los niveles.

En este sentido, en una serie de 59 sujetos con EA, también se mostró dicha asociación, aunque en este caso la progresión radiográfica fue cuantificada por el índice BASRI [Ulu 2014].

En otra serie, también se identificó el mSASSS como factor de riesgo de fractura, unido a otros, como la discapacidad percibida (BASFI), la edad, la duración de la enfermedad o la DMO baja de cuello femoral [Ghozlaní 2015].

Además, en el multivariante establecieron que el daño radiográfico y la duración de la enfermedad se mostraban como factores asociados de forma independiente, con el desarrollo de fractura vertebral.

En dicho estudio, no demostró asociación de la actividad con la fractura, y sí con la osteoporosis.

Un dato que nos ha llamado la atención de nuestros resultados ha sido la asociación inversa entre las fracturas y la discapacidad percibida BASFI, con lo que se entendería que a menores niveles de BASFI (y por tanto, mejor capacidad funcional), habría mayor posibilidad de fractura vertebral.

Este dato discrepa con lo publicado hasta el momento, como en la serie de Montalá [Montalá 2011], con un total de 176 pacientes, en el que BASFI fue descrito como factor de riesgo de fractura, con una OR de 1.16. Esto concuerda también con otros autores [Ghozlaní 2009, Ulu 2014].

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Una posible explicación para este resultado sería que los pacientes con buena capacidad funcional (puntuaciones de BASFI bajas), y, por tanto, vida activa, al hacer más actividad física que otros en peor situación funcional, tienen mayores posibilidades de caídas y/o traumatismos leves, y con ello, de fracturas.

De hecho, en este sentido, en una serie de 204 pacientes con EA [Klinberg 2012], sí se encontró asociación entre una mayor movilidad (BASMI) y la presencia de fractura (además de otros factores, como la edad, la duración e la enfermedad, o el tabaquismo).

A diferencia de nuestro estudio, en éste no encontraron asociación con la actividad de la enfermedad.

Además, cabría destacar que en esta serie, el autor no sólo recoge las fracturas axiales, sino también periféricas, las cuales pueden ser factor confusor en este aspecto (por la mayor frecuencia de las mismas, incluso en la población general, como es el caso de la fractura de radio distal).

Por otro lado, en nuestra serie, en el estudio multivariante, la variable de actividad más asociada con la fractura fue la PCR.

Además de ello, el modelo de regresión binaria asoció las fracturas con la edad y el daño radiográfico (mSASSS lumbar), al igual que otros autores [Geusens 2001, Ghozlan 2009, Kliberg 2012, Davey-Ranasinghe 2013].

Además, se confirmó la asociación entre el daño radiográfico a todos los niveles (medido por mSASSS), tanto con las alteraciones densitométricas, como con la presencia de fractura.

En el caso de los sujetos fracturados, en el análisis univariante, objetivamos que estos presentaban niveles de DMO inferiores en cuello femoral, y aumentados en columna lumbar.

Esto apoyaría la hipótesis de que la pérdida de hueso se detecta fundamentalmente en la cadera, y que la osteoformación de la columna da lugar a que a este nivel se obtengan resultados densitométricos “falsamente elevados”, por aumento fundamentalmente del hueso cortical (recordemos que estos pacientes presentaban valores mayores de mSASSS lumbar y cervical).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

A su vez, el deterioro de la masa ósea se mostró también por los valores significativamente inferiores de T y Z en cuello femoral, siendo la mayor diferencia entre los sujetos fracturados y no fracturados, en el ZCF.

Estos hallazgos se confirmaron en parte en el análisis multivariante, estableciendo una relación inversa con TCF, de modo que a mayores niveles de TCF, menos fracturas (se estaría comportando, pues, como un factor protector).

Otros autores apoyan esta asociación entre presencia de fractura y baja densidad a nivel femoral [Ghozlan 2009, Lange 2005].

Por otro lado, en el multivariante encontramos asociación directa entre la presencia de fractura y la DMO lumbar elevada, que se relaciona con un mSASSS lumbar elevado, como se ha objetivado, por otra parte, y a su vez, este último, con la presencia de fracturas.

Por otra parte, algunos autores han asociado la fractura con baja DMO lumbar lateral [Ulu 2014].

Es decir, la osteoformación a ese nivel (con sindesmofitos y/o puentes óseos), produce limitación para la movilidad y rigidez.

Además, el hueso formado *de novo*, a expensas de la cortical, y asocia una zona trabecular muy deteriorada y disminuida (según los estudios realizados con DXA lateral o con técnicas cuantitativas, y/o con QTc) [Ulu 2013, Sambrook 2012, Davey-Ranasinghe 2013, Magrey 2010].

Esta fragilidad ósea condiciona que, finalmente, en ausencia o ante un mínimo traumatismo, se desencadene la fractura vertebral [Vosse 2006].

La actividad inflamatoria está descrita como factor predisponente a la fractura vertebral, asociado en muchas ocasiones a la edad avanzada, el sexo masculino, la duración de la enfermedad, el daño radiográfico, la afectación periférica y el bajo índice de masa corporal [Sambrook 2012].

También se ha descrito la fractura previa como factor condicionante [Kang 2014].

Sin embargo, son pocos los autores que encuentran relación directa con reactantes de fase aguda.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

En este sentido, en una serie marroquí de 80 pacientes [35], describieron que la presencia de la fractura vertebral se relacionaba de forma independiente con la duración de la enfermedad (OR 1.50) y con el mSASSS (OR 1.17).

El mismo resultado se obtuvo en la serie de los Países Bajos, de 113 sujetos con espondiloartritis [Van der Weijden 2012], en la que no hubo relación con reactantes inflamatorios, sino con baja DMO a nivel lumbar y femoral, y con la presencia de psoriasis.

De hecho, respecto a este último dato, los autores establecieron que el máximo riesgo de fractura se observó en aquellos sujetos diagnosticados de espondiloartritis psoriásica, objetivando para ello una OR de 4.62 (IC95% (1.15-18.58)).

Desafortunadamente, esto no se pudo corroborar de forma significativa en nuestro estudio, pues la representación de este subgrupo era claramente baja (7.7% (n=16)).

Por el contrario, el diagnóstico con un riesgo claro de fractura fue el de EA.

Este dato es inferior al publicado por otros autores, como Cooper [Cooper 1994], aunque similar a un estudio basado en el registro danés 124.655 sujetos con EA [Prieto-Alhambra 2015].

La falta de asociación estadística entre la fractura y los reactantes es habitual en la literatura [Geusens 2001, Van der Weijden 2012, Lange 2005].

Debido a ello, en otro trabajo de Van der Weijden se analizó un subgrupo de mujeres con niveles elevados de PCR, observando que éstas sí presentaban una mayor probabilidad de desarrollar fractura [Van der Weijden 2012]. Este hallazgo discrepa con muchos otros autores [Klinberg 2012, Sambrook 2002, Van der Weijden 2012], donde es el sexo masculino es el que se asocia a la presencia de fractura vertebral.

Entre ellos, Klinberg, destacó que aunque no había diferencias en las fracturas entre sexos, los varones fracturados eran más jóvenes. Incluso especificó que las mujeres detectadas con fracturas eran postmenopáusicas, atribuyendo a esta condición la presencia de fracturas vertebrales [Klinberg 2012].

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

En esta serie, encontraron que, además de la edad y la duración de la enfermedad, las fracturas vertebrales se asociaban al tabaquismo, la limitación en la movilidad (BASMI) y la DMO femoral baja, sobre todo en los pacientes con mayor daño radiográfico basal (mSASSS entre 49 y 72 puntos). Esto ha sido confirmado por otros autores [Ulu 2014].

En la serie no se encontró relación con marcadores inflamatorios.

En nuestro análisis de regresión logística múltiple, pudimos observar que las variables empleadas (DMO lumbar y PCR elevadas, TCF y BASFI bajos), eran responsables de entre el 41.7% y el 57.5% de la variabilidad de posibilidad de fractura en pacientes con EspA (R cuadrado de Cox y Snell 0.417, R cuadrado de Nagelkerke 0.575).

Por otro lado, al igual que con la presencia de DMO baja, la presencia de fracturas también se ha intentado relacionar con la presencia de marcadores de resorción ósea elevados sin éxito [Arends 2011].

Como se ha señalado previamente, la presencia de una fractura es el factor que más predispone a tener otra, siendo el riesgo de padecer una nueva fractura en el primer año de más del 20% [Klinberg 2012].

En este sentido, en una cohorte surcoreana de 298 sujetos con EA activa con niveles de BASDAI, PCR y VSG elevados basales, objetivaron, que, en el seguimiento a 2 años, los pacientes fracturados que desarrollaban una nueva fractura (OR 5.9 (IC 95% (1.4-15.9), presentaban niveles de PCR en ese momento significativamente mayores que aquellos que no la desarrollaban. Esta tendencia se mantenía además a los 4 años de seguimiento [Kang 2014].

Con ello, esto apoyaría nuestra teoría de que la fractura va unida a la actividad inflamatoria de la enfermedad, hecho demostrado en nuestro trabajo con la asociación significativa con PCR.

En nuestro caso, además, la fractura se asoció al diagnóstico de EA.

Muchos autores no lo estudian como posible factor predisponente de la fractura, pues normalmente sólo incluyen sujetos con este diagnóstico.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Sin embargo, Van der Weijden, en su serie de EspA precoces [Van der Weijden 2012], encontró que el mayor riesgo se asociaba a EspA psoriásica (OR4.62, IC 95% (1.15-18.58)), y no a EA. Esto se debe probablemente a que en este trabajo el 40% fueron EspA psoriásicas, y sólo el 11% EA.

Por otro lado, otros autores han intentado valorar el riesgo de fractura de EA de forma inversa. Es decir, a partir de registros nacionales de salud, seleccionan a los pacientes que presentan una fractura. De estos, ven cuántos se diagnostican de EA, y de esos, analizan la prevalencia de fracturas.

De esta forma, con datos del registro danés, Prieto-Alhambra detectó un 0.11% de casos de fractura en EA (del total del registro), encontrado un riesgo de fractura (OR) de 1.54 (IC 95% (1.26-1.89)) para cualquier fractura, y de 5.42 (IC 95% (2.50-11.70)) para la fractura vertebral [Prieto-Alhambra 2015].

En Holanda, Vosse objetivó un 0.18 % casos de fractura, con riesgo de fractura (OR) de 3.26 (IC95% (1.51-7.02)) [Vosse 2009].

De igual manera, pero en España (Barcelona), Muñoz-Ortego detectó un 0.13 % de casos de EA entre los fracturados, estableciendo para ello un riesgo de fractura (HR) de 1.93 (IC 95% (1.39-2.68)) [Muñoz-Ortego 2014].

Con estos tres trabajos podemos confirmar que existe un riesgo claro de fractura asociado al diagnóstico de EA.

3.- Objetivos secundarios

3a.- Prevalencia de Osteoporosis y de fracturas vertebrales

Desde hace décadas, hay autores [Hunter 1978, Vosse 2009, Sieper 2008, Will 1989] que han publicado tasas de prevalencias variables tanto de OP como de fracturas en este tipo de pacientes, siendo en los últimos años cuando se ha ido estudiando la relación detallada con la inflamación [9,10,46] y con los niveles de vitamina D [García-Carrasco 2015, Arends 2011, Lange 2005].

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Aunque tradicionalmente se había descrito que la prevalencia de osteoporosis en EA variaba de entre 19 y el 62%, estudios más recientes sugieren que ésta se situaría en torno al 25%, con un 10% de pacientes fracturados [Davey-Ranasinghe 2013].

- BAJA MASA ÓSEA: Osteoporosis, osteopenia y DMO baja

En nuestro estudio, de forma global encontramos un 19.79 % (n=37) de osteoporosis y un 34 % de fracturas vertebrales (n=70).

La frecuencia tanto de osteoporosis como de osteopenia o de baja masa ósea, por zonas, se detectó siempre más en la cadera que en la columna lumbar, aunque ya se ha razonado previamente a qué puede deberse la menor detección de la baja masa ósea en esta localización.

En principio, en nuestro país, en el año 2000, Juanola [6] describió las características de las densitometrías minerales óseas de 18 mujeres premenopáusicas con espondilitis anquilosante, sin sindesmofitos, no encontrando ningún caso de osteoporosis, y tan sólo dos de osteopenia.

En el estudio ASAS-COMOSPA [Moltó 2016], la comorbilidad más frecuente fue la osteoporosis, estando ésta presente hasta en el 13% de los sujetos.

Cabe destacar además que la frecuencia de fracturas fue muy baja (2% de vertebrales, y 0.2% de cadera), comparado con otros previos [Ghozlan 2009, Vasdev 2011, Klinberg 2012], pero en éste no se hizo estudio específico de imagen para investigarlas sino que solo se registraron las que estaban documentadas en la historia clínica de los pacientes.

Fuera de nuestro país, hay datos variables, existiendo algunas revisiones, un metanálisis, y múltiples series de casos.

Respecto a la osteoporosis, los datos de nuestro trabajo son inferiores a la serie europea más larga hasta ahora publicada [Klinberg 2012], un estudio multicéntrico suizo con 204 sujetos

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

afectos de espondilitis anquilosante, de edad media (50 años), con una duración media de la enfermedad casi el doble de nuestra población de estudio (24 años).

En esta serie, se observó una prevalencia global de 20.8% de osteoporosis y de 43.6% de osteopenia, en mayores de 50 años.

Sin embargo, al valorar a los jóvenes (considerados estos como aquellos menores de 50 años), la presencia de DMO baja a nivel global era del 34%.

Este último dato es inferior tanto al de nuestro trabajo, como el de otros autores.

En este sentido, Van der Weijden, en su serie de 113 sujetos jóvenes (menores de 40 años), diagnosticados de EspA precoces de los Países Bajos (con menos de diez años de evolución), encontró un 45.1% de prevalencia de DMO baja (además del 38.1% de osteopenia y del 7.1% de osteoporosis) [Van der Weijden 2012].

En un estudio controlado de la India [Vasdev 2011], con 80 sujetos jóvenes con EA, con una media de edad de 32.9 años y un duración media de la enfermedad de 8.1 años, se objetivó una prevalencia de 28.75% de OP lumbar y 11.54% de cadera, significativamente superior a la del grupo control.

Resultados muy similares se observaron en la serie de Ghazlani con 80 sujetos con EA, donde la prevalencia de OP fue del 25% [Ghazlani 2009].

En estos dos últimos trabajos no se analizó de forma separada al grupo de DMO baja.

Otras series aportan datos muy similares a las nuestras [Geusens 2001, Vosse 2004 y 2009, Lange 2005], incluso en pacientes más jóvenes con una edad media inferior a 40 años [Vasdev 2011, Sambrook 2012].

Respecto a las espondiloartritis precoces, Van der Weijden hizo una revisión sobre las EspA precoces, considerando éstas como aquéllas con un tiempo de evolución inferior a diez años.

Con ello, encontró DMO baja en un 54% de los casos a nivel lumbar, y un 51% a nivel femoral.

En este caso de “enfermedad precoz”, se observó que la mayor pérdida de hueso fue a nivel axial (a diferencia de lo que ocurre en las formas avanzadas).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Estas diferencias se mantuvieron además en los sujetos que llegaron a tener osteoporosis (39% lumbar y 38% femoral), así como con la osteopenia (16% y 13%, respectivamente) [Van der Weijden 2012].

La variabilidad de los datos publicados en cuanto a la prevalencia de la osteoporosis se debe a múltiples factores, entre ellos, las diferencias étnicas, los distintos criterios de inclusión y/o exclusión, así como las diferentes técnicas diagnósticas empleadas.

Respecto al origen de los sujetos, los grupos raciales incluidos son muy variables, procedentes de países con distintos grados de exposición solar y fototipos muy variados (como por ejemplo, desde el perfil caucásico [Van der Weijden 2012, Gilgil 2005], al oriental) [Aydin 2005, Vasdev 2011, Memerci-Baskan 2010].

Por otro lado, hay trabajos que excluyen sujetos con factores de riesgo tradicionales de OP, como la ingesta de corticoides, la inmovilización o los antecedentes familiares de fracturas por fragilidad.

Quizá el condicionante más importante que explicaría la variabilidad en las prevalencias sería la técnica de medición de la densidad mineral ósea.

La práctica habitual, como en nuestro trabajo, es la utilización de la DXA anteroposterior, con la posible “sobrestimación” a nivel lumbar, sobre todo en aquellos pacientes que tengan daño radiográfico de cierta magnitud (con mSASSS elevado) a este nivel.

Esto se observó en el estudio de Gilgil, en el que, con una prevalencia de sindesmofitos hasta en el 60% de los pacientes con EA, describió una relación directa entre presencia de estos y la DXA AP lumbar (a diferencia de la DXA de cuello femoral) [Gilgil 2005].

En nuestro estudio no hemos analizado el número o porcentaje de sindesmofitos de manera independiente, sino que estos están incluidos en la puntuación de mSASSS, y hemos encontrado asociación entre éste y la DMO lumbar.

Para evitar este problema, otros autores han empleado la DXA lateral, ya que esta proyección permite la valoración exclusiva de los cuerpos vertebrales, excluyendo de la medición las

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

articulaciones interapofisiarias y los sindesmofitos, entre otros elementos, evitando así la problemática asociada con la DXA anteroposterior, secundaria a la osteoformación.

Por ello, diversos trabajos han corroborado la mayor utilidad de la DXA con proyección lateral versus a la anteroposterior, a nivel lumbar, sobre todo en caso de enfermedad avanzada [Aydin 2005, Klinberg 2012].

En este sentido, en un estudio en 86 pacientes con EA y 50 controles, en los que objetivó que los valores de DMO lumbar eran significativamente superiores en la proyección AP que en la lateral, tanto en enfermedad precoz (entendido ésta como la de menos de diez años de evolución), como en avanzada. La prevalencia de sindesmofitos en este caso era del 37.2%.

Además, los valores de DMO a todos los niveles (cuello femoral, lumbar anteroposterior y lumbar lateral), fueron significativamente inferiores en los pacientes que en los controles [Ulu 2014].

Por otro lado, Karberg, evaluó la pérdida de masa ósea en pacientes con EA con tres técnicas diagnósticas distintas (tomografía computerizada cuantitativa dual (DEQT), la TC cuantitativa periférica (pQCT) y la DXA lumbar y de cuello femoral), a fin de averiguar cuál era la de mayor utilidad [Karberg 2005].

De este modo, mostró que la pérdida de masa ósea era mayor en pacientes con sindesmofitos (54.5% en su estudio), y que esa pérdida era mejor detectada con la DXA femoral y el QTC lumbar, que con la DXA lumbar.

Incluso Korkosz [Korkosz 2011], en un pequeño estudio prospectivo a diez años con 15 pacientes con EA, en el cual comparó la evolución de la DMO lumbar medida a través de DXA y de QTC, encontró que la DXA lumbar aumentaba de forma significativa, a diferencia del QTC, que mostró un descenso significativo del contenido mineral trabecular.

Con estos resultados, autores como Magrey [Magrey 2010] defienden que, ante la problemática diagnóstica, se emplee la DXA como norma general, sobre todo las fases iniciales de la enfermedad, reservando el QTC (por la medición específica del hueso trabecular (excluyendo la cortical, que es la que aumenta con la osteoformación)) para las formas avanzadas.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

En nuestro caso, al tratarse de un estudio en condiciones de práctica clínica habitual, sólo empleamos la DXA AP en la columna lumbar; aunque se complementó el estudio con DXA de cuello femoral, con excelente comportamiento de ésta última en la detección de baja masa ósea, puesta de manifiesto por su buena correlación con la presencia de fracturas.

Por otra parte, el exceso de radiación de la TC no justifica un uso generalizado en los pacientes con EspA. Probablemente la DXA lateral a nivel lumbar sí sería una herramienta efectiva en este perfil de pacientes, incluso desde las fases iniciales.

Respecto a los factores de riesgo asociados, la mayoría son no modificables (edad, sexo, diagnóstico, entre otros). De los modificables (como actividad de la enfermedad o toma de corticoides), ya se ha discutido en apartados anteriores.

- FRACTURAS por fragilidad

En nuestro estudio, como hemos indicado previamente, encontramos un 34 % de media de pacientes con fractura vertebral, siendo más frecuente entre los varones. Las fracturas más frecuentes fueron moderadas (grado II), y localizadas a nivel de la unión dorsolumbar.

En nuestro país hay básicamente dos trabajos que detallen la prevalencia de fracturas en EspA. Nuestros resultados fueron muy similares a los de Montalá [34], la cual, con un perfil de paciente muy similar al de nuestro estudio, objetivó un 32.4% (IC95% (25.5-39.3%)) de fracturas vertebrales. El diagnóstico de las mismas se realizó mediante lectura de radiografías dorsolumbares laterales, por método semicuantitativo, por un único lector.

Sin embargo, en este trabajo, no se describió la prevalencia de osteoporosis.

Otro estudio multicéntrico reciente, ASAS-COMOSPA [Moltó 2016], describe una prevalencia global anormalmente baja de fracturas por fragilidad (2% de vertebrales y 0.2% de cuello femoral), pero hay que considerar que en este estudio, como ya mencionamos previamente, solo se recogía el antecedente de fractura (vertebral o periférica) pero no se hizo evaluación radiográfica dirigida a buscar la existencia de fracturas.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Al mirar de forma específica los datos españoles, basados en 232 pacientes, se observa que sólo se detectó un 9% de osteoporosis (que se definió, una vez más, por el antecedente de osteoporosis definido por un valor de T inferior a -2.5 en cadera total, cuello femoral o columna lumbar; pero tampoco se buscó específicamente mediante la realización de densitometrías para el estudio en cuestión), y un 3% de fracturas de cuerpos vertebrales, no comunicando ninguna transdiscal o de cadera.

El país con mayor presencia de osteoporosis descrita en el estudio ASAS-COMOSPA fue China, con un 25%.

Estos datos discrepan con la inmensa mayoría de autores, independientemente de las nacionalidades, pues, en mayor o menor número, todos describen frecuencias mayores, pero, como acabamos de explicar, esto puede ser inherente al diseño del estudio.

En este sentido, en un estudio controlado de 59 pacientes jóvenes (edad media de 34.3 ± 9.4 años) con EA en Turquía, objetivaron una prevalencia del 31% de fracturas.

Además, encontraron que esta tasa fue superior en aquellos sujetos en tratamiento con antiTNF frente a los que sólo tomaban AINE, aunque también el tiempo de evolución de la enfermedad era mayor en los primeros.

En este trabajo el daño radiográfico entendido como la presencia de sindesmofitos (32%) se asoció a un mayor riesgo de fractura [Ulu MA 2014].

En la serie sueca [Klinberg 2012], la prevalencia de fracturas fue menor (12%) y en una de los Países bajos [Van de Weijden 2012] del 15%. En este último trabajo, de los pacientes fracturados, hasta el 52.9% de los sujetos tenía DMO baja.

En otros trabajos el porcentaje de pacientes con fractura es mayor, desde el 19% [Ghozlani 2009] hasta el 58% [Geusens 2001].

Sin embargo, Poddubnyy describió una prevalencia menor de fracturas vertebrales (12%). [Poddubnyy 2015]. A diferencia del resto, en este estudio más de la mitad de los pacientes eran mujeres, en las que se ha descrito previamente menor tasa de fracturas [Klinberg 2012]. Además, esta proporción varones/mujeres no es la habitual en el resto de estudios publicados, por lo

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

que las comparabilidad del resultado es limitada. Y, por último, solo se consideraron fracturas aquéllas con reducciones de la altura del cuerpo vertebral moderada-severas.

En los pacientes con formas precoces, los datos de prevalencia de fracturas son inferiores, (15%) [Van der Weijden 2012], lo que es explicable a priori por el menor tiempo de evolución, y, por lo tanto, menor tiempo de exposición y de interferencia de la inflamación en la masa ósea [Sambrook 2012, Lange 2005], así como por el hecho de que la progresión del daño radiográfico es tiempo-dependiente [Poddubnyy 2012], y por tanto, si tenemos en cuenta los resultados de nuestro análisis, también menor condicionante de fracturas en los estadios iniciales de la enfermedad.

Aun así, llama la atención la precocidad con que la enfermedad empieza a alterar el metabolismo óseo cuando la inflamación suele estar en su punto más álgido.

Aun siendo las fracturas una comorbilidad frecuente, el hecho de que la propia enfermedad se asocie a la presencia de dolor axial crónico hace que en muchas ocasiones, la fractura vertebral quede infradiagnosticadas. Se requiere pues, un alto índice de sospecha.

De hecho, en este sentido, en las últimas recomendaciones ASAS-EULAR para el manejo de las EspA [Van der Heijde 2017], se indica que en caso de falta de respuesta al tratamiento o reagudización del dolor axial, se debe pensar en la posibilidad de fractura vertebral, solicitando para su diagnóstico TC o RMN.

3b. Relación entre los niveles de vitamina D con la actividad inflamatoria y la baja masa ósea

La vitamina D, como se ha detallado en el apartado de introducción, se ha definido como mucho más que una proteína que interviene en el metabolismo del calcio, y continuamente se describen nuevos roles de la misma, desde su papel inmunomodulador, hasta efectos inesperados, como su relación con el parto prematuro, entre otros.

Ha dejado de ser una mera lipoproteína necesaria en el metabolismo del calcio, para convertirse en una polifacética hormona, que cumple funciones inmunomoduladoras, efectos beneficiosos en enfermedades cardiovasculares, y su papel en la cascada inflamatoria de las

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

enfermedades autoinmunes está en completo desarrollo actualmente [Cutolo 2011, Kviatkovsky 2016, Erten 2013].

Se ha descrito también que la vitamina D actúa a nivel tanto de la inmunidad innata (mediada a través de monocitos, macrófagos y células dendríticas), como a nivel de la inmunidad adaptativa (a través de la disminución de síntesis de interleuquinas proinflamatorias, actuando sobre Th1 y Th17), aumentando la tolerancia inmunológica, entre otras, por lo que parece que podría tener un papel clave en las enfermedades autoinmunes.

En nuestro estudio, la carencia de vitamina D fue muy común con una media de 19.83 ng/mL, muy por debajo del rango de la normalidad, y más del 80% de los pacientes con déficit, dato que concuerda con otros publicados [Erten 2013, Lange 2005].

El déficit no se limita sólo a la forma hepática (25(OH) vitamina D, también a su metabolito activo (1.25 (OH) vitamina D). Nosotros no medimos esta forma, pero otros autores han objetivado que pacientes con EA y osteoporosis tienen niveles deficientes de ambas formas de vitamina D (tanto de 25 (OH) como de 1.25 (OH) vitamina D [Davey –Ranasinghe 2013].

▪ ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD y vitamina D

En nuestro trabajo, hemos objetivado asociación entre el déficit de 25 (OH) vitamina D y mayor actividad de la enfermedad (BASDAI, EVA dolor y global, e índices ASDAS-PCR y ASDAS-VSG). Por otro lado, también hemos encontrado relación con la discapacidad percibida (BASFI). La relación observada entre las variables es inversa, es decir, cuanto más déficit de vitamina D, más actividad, y también más discapacidad.

En esta línea, Lange también asoció los niveles de 1.25 (OH) vitamina D con la actividad (BASDAI y reactantes de fase aguda (PCR y VSG)) [Lange 2005].

Muchos autores han comunicado resultados similares a nuestros hallazgos [Erten 2013, Lange 2005, Baykal 2011, Durmus 2012, Cai 2015, Hmamouchi 2016], que hacen plausible la hipótesis de que la carencia de la vitamina D en EA puede indirectamente desembocar en un aumento de la

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

actividad inflamatoria o viceversa [Memerci-Baskan 2010]. En este sentido, Hmamouchi, en un estudio prospectivo a dos años, realizado en EspA precoz (procedentes de la cohorte DESIR), con enfermedad activa (ASDAS-PCR medio 2.5), describió que la actividad de la enfermedad (BASDAI, PCR, VSG, sacroileítis), se asociaba de forma inversa con las concentraciones plasmáticas de vitamina D. El nivel medio de vitamina D fue de 21.7 ng/mL. Esta mayor actividad se mantuvo a lo largo del seguimiento a dos años. Además, objetivó que los pacientes con déficit (considerando en este caso a aquellos con niveles inferiores a 20ng/mL) mostraban mayor actividad (BASDAI, ASDAS-PCR), de forma significativa, a lo largo del seguimiento (24 meses). También se objetivó mayor discapacidad asociada (BASFI) [Hmamouchi 2013 y 2016]. Cabe destacar que este autor fue el primero en correlacionar vitamina D y ASDAS, al igual que nosotros. Estos hallazgos se han intentado corroborar en distintos subtipos de EspA, como en un estudio controlado con 113 EspA indiferenciadas y 48 pacientes con EA, que la asociación vitamina D y actividad sólo se pudo demostrar con EA, no siendo significativo para EspA indiferenciada [Erten 2013].

En esta misma línea, en un metanálisis [Cai 2015] que incluyó 533 pacientes con EA, identificó una clara relación entre el déficit de 25 (OH) vitamina D la actividad de la enfermedad (PCR, VSG, BASDAI), objetivando además un claro déficit de ambas formas (tanto 25(OH) como 1.25 (OH) vitamina D) en la población estudiada.

En nuestro estudio, demostramos la asociación entre los niveles de vitamina D y ASDAS-PCR y ASDAS-VSG. Sin embargo, no encontramos diferencias con los reactantes de fase aguda, al igual que otros autores [Memerci-Baskan 2010, Arends 2011].

- MASA ÓSEA y vitamina D

Además, en nuestro trabajo demostramos que los niveles de vitamina D están asociados a la baja masa ósea en la EspA.

De hecho, objetivamos que los pacientes con DMO baja presentaron niveles de esta hormona inferiores respecto a los de DMO normal, encontrando una relación directa con la densidad mineral ósea de cadera (DMO CF, TCF y ZCF).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Estos resultados se deben probablemente al patrón de afectación típico de la enfermedad, donde predomina la osteoformación a nivel axial, dando con ello valores de DMO lumbar mayores a los de cuello femoral.

Además, según nuestros datos, la pérdida de masa ósea se concentra a nivel de cuello femoral o, para ser más precisos, se detecta mejor en el cuello femoral mediante DXA, y más en el caso de varones y de mayor daño radiográfico, así como en aquellos con niveles inferiores de vitamina D.

En la línea de nuestros hallazgos, Arends mostró una serie de 128 pacientes con EA activa (BASDAI mayor de 4), la asociación entre la actividad de la enfermedad (BASDAI sólo) y la reducción de la DMO (medida a través del Z score) [Arends 2011].

Además, mostró una relación inversa entre los niveles de vitamina D y los marcadores de resorción ósea (CTX-I), resaltando con ello la relevancia de la influencia de la inflamación en el remodelado óseo.

Otros autores han dado resultados en esta línea [Lange 2005].

En el metanálisis de Cai, incluso se apuntaba que los niveles de fosfatasa alcalina podrían determinar la susceptibilidad de un sujeto a padecer EA, ya que detectaron niveles muy superiores de éste marcador en los pacientes con EA respecto a los controles [Cai 2015].

La alteración del metabolismo óseo es evidente, y aparentemente, fácilmente medible a través de marcadores de remodelado óseo.

En nuestro estudio decidimos no medir los marcadores de resorción y/o de formación ósea, por no ser éstos habituales en la práctica diaria, y por la posible dificultad en la recolección de alguno de ellos. Aunque vistos los resultados, consideramos que podrían ser de utilidad, a la hora de anticiparnos a la pérdida de hueso trabecular.

- FRACTURAS y vitamina D

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Hemos demostrado que el déficit de vitamina D se asocia tanto a mayor presencia de fractura, como a un mayor riesgo a diez años para fractura grave (FRAX mayor). Es decir, cuanto menor concentración plasmática de esta vitamina haya, mayor riesgo de fractura tendrá el paciente.

Respecto a la última consecuencia de la osteoporosis, la presencia de fracturas por fragilidad, en nuestro estudio, encontramos que los niveles de vitamina D son fundamentales.

Primero, porque objetivamos que sus concentraciones plasmáticas eran significativamente inferiores en los pacientes que presentaban fracturas vertebrales. Y, desde un punto de vista práctico, éste es un déficit fácilmente corregible con suplementos, cuyo impacto habrá que evaluar en seguimientos longitudinales.

Por otro lado, también se asociaron con el riesgo de fractura importante a diez años, estimado por el índice FRAX.

Hasta el momento, no hemos encontrado estudios que relacionen la carencia de vitamina D y las fracturas.

De hecho, en la serie de Arends, se encontró hasta un 39% de pacientes con fractura, pero no se estudió la posible relación entre los niveles de vitamina D y éstas [Arends 2011].

Y finalmente, en un estudio reciente con 203 pacientes con EA [Klinberg 2016], no lograron encontrar asociación entre 25 (OH) vitamina D, la actividad, el daño radiográfico (medida por mSASSS), o la presencia de fracturas, a diferencia de nuestra serie.

3c.- Utilidad de la herramienta FRAX

Al analizar la probabilidad de fracturas a diez años a través del índice FRAX, observamos un riesgo moderado, siendo éste significativamente mayor en los varones y en aquellos con déficit de vitamina D, tanto el riesgo de fracturas importantes (FRAX mayor), como el de cadera.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Sólo hay dos autores de momento, que hayan recogido el riesgo de FRAX de cada uno de los sujetos en sus respectivas series, sin comunicar posteriormente datos del análisis del mismo [Grazio 2012, Klinberg 2012].

4.- Otros aspectos de interés

4a.- Diferencias asociadas al uso de tratamiento antiTNF

En la población de nuestro estudio, algo más de la mitad de los sujetos (n=113) estaba en tratamiento con antiTNF.

En la literatura se han descrito beneficios de estas terapias sobre la mejora de la densidad mineral ósea de los pacientes con EA, principalmente con infliximab y adalimumab [Briot 2008, Durnez 2013, Erten 2013], con resultados discrepantes con etanercept.

Estas mejoras alrededor del 6% a nivel lumbar y del 2% en cuello femoral, mantenidas en el tiempo, en espacios entre dos y seis años, dependiendo de los trabajos [Briot 2008].

Por otro lado, también se ha asociado el tratamiento antiTNF con la mejora del remodelado óseo, disminuyendo los marcadores de resorción (CTX-I y CTX-II), y aumentando los de osteoformación (como la osteocalcina (OC), el propéptido aminoterminal del colágeno tipo I (PINP) y la fosfatasa alcalina ósea (FAo)). Las mejoras en estos índices no fueron estables en el tiempo, con resultados contradictorios según los autores [Mandl 2015, Allali 2003, Woo 2007, Erten 2008].

Como se ha mencionado, no hemos estudiado marcadores de remodelado, pero sí evaluamos qué diferencias había entre los pacientes tratados o no con antiTNF. De esta manera, encontramos que el grupo de pacientes en tratamiento con antiTNF presentaban un mejor control de la enfermedad, de forma significativa, con niveles de ASDAS-PCR menores que los no tratados.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Además, el TNF α interfiere en el metabolismo de la vitamina D, disminuyendo la hidroxilación de la misma a su metabolismo activo (1,25(OH)-vitamina D). Incluso, a la inversa, en estudios in vitro se observó que esta hormona producía una disminución de la expresión del RNA mensajero (RNAm) del TNF-alfa, lo cual sería determinante en su potencial factor protector de la inflamación [Cai 2015].

En nuestro estudio, sin embargo, no encontramos diferencias en los niveles de vitamina D en función del uso de antiTNF.

4b.- Tratamiento antiosteoporótico

En nuestro estudio, a pesar de tener una prevalencia de osteoporosis de casi el 20%, tan sólo el 5.9 % estaba en tratamiento para ello. Hay que considerar que muchas de las osteoporosis, y de las fracturas (subclínicas en su gran mayoría) se han detectado precisamente por la realización de esta tesis, y será a partir de este momento cuando se instaure el tratamiento específico de los pacientes que lo requieran.

El infratratamiento de la patología ósea asociada a las espondiloartritis, es algo generalizado en la práctica clínica, y analizado por diversos autores [Magrey 2010].

La causa fundamental de esto es la ausencia de unas guías clínicas respecto a la valoración y el tratamiento de esta patología. En este sentido, algunos autores, entre ellos Magrey, han propuesto sus propias recomendaciones de manejo [Magrey 2010].

Sin embargo, también se ha postulado que quizá el tratamiento adecuado no sea asociar antirresortivos, sino limitarse a lograr la remisión clínica de la enfermedad, que es la causa fundamental del aceleramiento de la resorción ósea.

En este sentido, el criterio del especialista que trata es muy variable. De hecho, en una encuesta a 449 reumatólogos británicos [Davey-Ranasinghe 2013], tan sólo el 32% de los mismos reconocía evaluar habitualmente la presencia de osteoporosis en los pacientes con espondilitis anquilosante.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Además, cuando se les proponía cuál sería su actitud ante un paciente con EA con osteoporosis establecida, según criterios de la OMS, sólo el 77% iniciaría bifosfonato, tratando el 32% tan sólo con suplementos de calcio y vitamina D.

4c.- Diferencias respecto al sexo

En nuestro trabajo, hemos detectado de manera diferencial la osteoporosis en función del sexo, predominando la detección de ésta a nivel lumbar en las mujeres, y en el cuello femoral en los varones. Este hallazgo puede estar en relación con el hecho de que los varones tienen mayor daño radiográfico, el cual puede estar artefactando la valoración de la DMO de la columna, proporcionando valores falsamente elevados en esta localización (como se pone de manifiesto por los resultados bajos en cuello femoral) y, con ello, impidiendo la detección de la caída de masa ósea a nivel lumbar, cuando en realidad los varones tienen una enfermedad osteoporótica más grave, puesta de manifiesto por una mayor prevalencia de fracturas vertebrales (1,92 veces más que las mujeres).

A la luz de estos resultados sugerimos valorar la realización en todos los casos de densitometría de ambas localizaciones, lumbar y femoral, cuando se investigue osteoporosis en pacientes con EspAax, o, cuanto menos, en los varones y en aquellos casos con afectación radiográfica de la columna vertebral.

Las EspAx se manifiestan de forma distinta en función del sexo, hecho que se ha podido demostrar en este estudio.

Con ello, las mujeres presentaron una enfermedad más activa, con asociación estadística en cuanto a los índices ASDAS-PCR, ASDAS-VSG, VSG, BASDAI y EVA dolor. Sin embargo, los varones mostraron mayor daño radiográfico a todos los niveles.

Respecto a la masa ósea, se observó que las mujeres tenían mayor afectación a nivel lumbar (menores niveles de DMO CL y TCL), y los varones a nivel de cuello femoral (menores niveles de TCF, ZCF).

Estos hallazgos confirman nuestra teoría de que en los varones habría una mayor osteoformación axial, que daría un aumento de la cortical ósea, el cual sobrestimaría la DMO lumbar, con una mayor resorción, sobre todo a nivel de cadera.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

En este sentido, Klinberg observó también que las mujeres de su serie tenían más osteoporosis lumbar, y los varones mayores recuentos de mSASSS [Klinberg 2012].

En general, el sector femenino queda relegado a un segundo plano en el caso de las espondiloartritis probablemente debido a su menor prevalencia, especialmente hasta la implantación de los criterios ASAS, y carácter aparentemente más leve de la enfermedad.

En este sentido, sólo un estudio ha evaluado de forma específica las características de las mujeres con espondiloartritis [Juanola 2000].

En la mayoría de trabajos la proporción femenina ha sido menor de un tercio de los casos, como en el nuestro, y sólo en algunos, se han analizado los resultados en función del sexo.

Al igual que otros autores [Sambrook 2012, Klinberg 2012, Grazio 2012], en nuestro estudio, encontramos que las mujeres muestran puntuaciones de actividad mayores (BASDAI, EVA dolor, EVA global e índices ASDAS).

Sin embargo, los varones presentan tipo de enfermedad “más agresivo”, con mayor osteoformación y limitación funcional, con mayor daño radiográfico (puntuaciones mSASSS a todos los niveles).

En cuanto a la densidad ósea, los varones muestran valores significativamente mayores de DMO lumbar, lo cual concuerda con la mayor osteoformación mostrada, y a su vez, valores inferiores DMO en cuello femoral y más fracturas. Con ello, se podría decir que, por cada mujer fracturada, cabría esperar casi dos fracturas en el hombre.

A su vez, de entre los pacientes con fracturas, la probabilidad de que sea varón es 2.52 veces mayor de que sea mujer.

Esto queda en cierto modo corroborado a través de la predicción de fractura (estimada por FRAX), ya que el FRAX también fue superior en los varones tanto para las fracturas importantes como de cadera. De momento, no hemos encontrado datos publicados respecto a diferencias de sexo en este aspecto.

4d.- Riesgo de caídas

Hasta ahora, hay escasos datos publicados en torno al riesgo de caídas en pacientes con espondiloartritis [36], aunque debido a la progresión de la enfermedad, con la alteración de la alineación vertebral y la dificultad para la movilización, es lógico pensar que éste sea mayor que la población general.

Recientemente, en un estudio con 306 pacientes con EA, las características de aquellos que habían padecido al menos una caída en el último año, objetivando que los factores que se asociaban a las caídas eran la edad, la duración de la enfermedad, la discapacidad (BASFI), la movilidad reducida (BASMI), así como puntuaciones inferiores en un test de medición del balance de la estática y la dinámica (SPPB (*Short Physical Performance Battery*)).

Respecto al número de caídas, encontraron que, además de lo descrito anteriormente, los factores asociados que más influían eran el miedo a caer, la pérdida del trabajo asociada a la propia enfermedad, así como la afectación de la cadera.

No encontraron asociación con la actividad de la enfermedad (PCR/VSG) o los niveles de vitamina D [Dursun 2015].

En una revisión [Fatemi 2014], además, se apunta que los factores ambientales, al igual que en los pacientes de edad avanzada sin EA, son decisivos para el riesgo de caída.

Así se describe que el momento más propicio para la caída era el de la salida de la bañera, pues la mayoría de sujetos requiere otros puntos de apoyo (como la cortina del baño), para evitar el evento. Los autores recalcan la importancia de evitar estos accidentes domésticos, pues son la causa más frecuente de lesiones cervicales secundarias a las fracturas.

De esta manera, sería conveniente intentar mejorar la evaluación del riesgo de caídas en pacientes con EspA, incluyendo estos antecedentes en la anamnesis, o con medidas como la programación de un plan de ejercicios adaptados que les ayude a aumentar la movilidad y el equilibrio, mejorando la discapacidad lo que, por otra parte, ya debe formar parte del tratamiento de los pacientes con EspA, en cualquier estadio de enfermedad, aunque adaptado al mismo, así como a reducir el miedo a caer [Dursun 2015].

5.- Limitaciones del estudio

Es un estudio observacional y transversal, por lo que el impacto de la actividad de la enfermedad está evaluado en un solo momento temporal. Ello ha podido limitar la posibilidad de detectar asociaciones con la masa ósea o con las fracturas. En condiciones ideales lo deseable sería evaluar la actividad de manera longitudinal (para capturar mejor la “carga inflamatoria de la enfermedad”) y valorar el desarrollo prospectivo de osteoporosis o fracturas.

Lo mismo sería aplicable a las concentraciones de vitamina-D.

Al hacerse un reclutamiento consecutivo de los casos, en condiciones de práctica clínica, la distribución de los diagnósticos carece de homogeneidad, y hay un claro predominio de los pacientes con espondilitis anquilosante, respecto al resto de subtipos de EspAax, por la mayor prevalencia de ésta. Sin embargo, esto coincide con lo descrito en otros estudios, pero habría sido interesante disponer de más resultados en formas no radiográficas.

6.- Proyectos de futuro

Tras la realización de este trabajo, y una revisión profunda de la literatura, consideramos que sería muy interesante evaluar también:

- Presencia de fracturas periféricas:

En este estudio, registramos el antecedente de fractura previa por fragilidad (ya fuera vertebral o periférica), pero no las cuantificamos. Hubiera sido interesante analizarlo y valorar la asociación con las variables de actividad y de masa ósea.

- Valoración del riesgo de caídas.

Otro aspecto de interés es el riesgo de caídas. Aunque sí valoramos el riesgo de fractura a diez años con FRAX, el análisis de los factores de riesgo asociados a las caídas hubiera sido interesante. Entre ellos, podríamos haber preguntado por caídas previas o haber valorado la movilidad de los pacientes (BASMI). .

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

- Valoración de la calidad de vida

El último factor que podría haberse añadido para una valoración más completa de la percepción que tiene el paciente de la enfermedad, es la calidad de vida.

- Estudio prospectivo, manteniendo niveles adecuados de Vitamina D:

Sería interesante valorar los cambios de masa ósea y fracturas a dos y cinco años.



CONCLUSIONES:

En nuestro estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea y la prevalencia de fracturas en EspAx, se ha presentado, de forma global, una prevalencia de osteoporosis del 19.79 %, y del 34.0 % de fracturas vertebrales.

Además, cabría destacar algunos hallazgos relevantes:

- La actividad de la enfermedad, medida por ASDAS-VSG, se asocia con la baja masa ósea de cuello femoral (tanto utilizando la medición de DMO, como los índices T y Z (TCF y ZCF), y con el daño radiográfico (a todos los niveles).
- Los factores asociados a la fractura son: la PCR y DMO lumbar elevadas, la masa ósea de cadera baja (TCF bajo) habiéndose estimado un punto de corte del valor Z en cuello femoral (ZCF) de -2.95 para la presencia de fracturas vertebrales (con una sensibilidad del 96.9% y una especificidad del 100%), y el diagnóstico de EA.
- La actividad de la enfermedad, medida por PCR y VSG, se asocia de forma directa con la presencia de fracturas vertebrales.
- El daño radiográfico se asocia al déficit de vitamina D, a la pérdida de masa ósea (DMO baja) y a la presencia de fracturas vertebrales.
- Los pacientes fracturados presentan, a su vez, pérdida de masa ósea en cuello femoral (DMO CF, TCF, ZCF), y falso aumento a nivel lumbar (DMO CL).

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

- Las mujeres tienen más actividad, más discapacidad y menor DMO lumbar.
- Los varones tienen mayor daño radiográfico, menor DMO de cadera, y presentan más fracturas.

- El déficit de vitamina D se asocia a:
 - Mayor actividad de la enfermedad (BASDAI, EVA, ASDAS-VSG y ASDAS-PCR).
 - Mayor discapacidad (BASFI)
 - Mayor prevalencia de fracturas.
 - Mayor riesgo de fractura a diez años (FRAX).

Este es el primer estudio en nuestro país que relaciona actividad con DMO baja, fracturas y vitamina D. En concreto respecto a la asociación entre vitamina D y fracturas, no hay datos hasta el momento, al igual que con FRAX.

Es un trabajo procedente de la práctica clínica, y por tanto sus conclusiones podrían ser trasladables a la misma, ya que la población analizada es representativa de los pacientes atendidos en otros servicios de Reumatología de nuestro entorno y las herramientas utilizadas son habituales en el día a día de la práctica asistencial.

Con los resultados obtenidos, sugerimos que el perfil de paciente con EspAax y riesgo de fractura vertebral es varón, de edad avanzada, con diagnóstico de EA, enfermedad activa (ASDAS y reactantes de fase aguda elevados) y daño radiográfico (mSASSS elevado), con déficit de vitamina D, DMO lumbar elevada y DMO de cuello femoral baja.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Y proponemos que, en el caso de no poder hacer un cribaje generalizado de la presencia de osteoporosis y fracturas en pacientes con EspAax, que sería lo indicado dada su alta prevalencia, estos resultados pueden orientar a definir el perfil del paciente de más riesgo, en el que debería hacerse búsqueda sistemática y valorar el inicio de tratamientos específicos antifractura.

Finalmente, a falta de los estudios de coste-efectividad, la recomendación sería cuantificar los niveles de vitamina D, al menos en algún momento de la evolución, dada la alta prevalencia de su déficit, y añadir suplementos de la misma a todos aquellos pacientes en rango de déficit.

Respecto a la localización en que realizar la Densitometría, si se realiza por DXA, se sugiere realizar medición de cadera en caso de daño radiográfico en columna lumbar.



Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

ABREVIATURAS:

AINE = Antiinflamatorios No Esteroideos

antiTNF α = fármacos anti Factor de Necrosis Tumoral alfa

APs = Artritis Psoriásica

AR = Artritis Reumatoide

ARe = Artritis Reactivas

ASAS = Assessment of Ankylosing Spondylitis international Society

ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASRI = Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index

BMP = Proteína Morfogenética de hueso

CL = Columna lumbar

CF = Cuello femoral

CI = Consentimiento Informado

CTX-I = Telopéptido C terminal del Colágeno tipo I

CTX-II = Telopéptido C terminal del Colágeno tipo II

DE = Desviación Estándar

DMO = Densidad Mineral Ósea

DXA = Absorciometría fotónica dual de rayos X

EA = Espondilitis Anquilosante

EAJ = Espondilitis Anquilosante de Inicio Juvenil

EIIC = Enfermedad Inflamatoria Intestinal Crónica

EspA = Espondiloartritis

EspA Indif = Espondiloartritis Indiferenciada

EspAax = Espondiloartritis axial

EspAax-nr = Espondiloartritis axial no radiográfica

ESSG = European Spondyloarthropathy Study Group (Grupo Europeo de estudio de las EspA)

EVAd = Escala Visual Analógica del dolor

EVAg = Escala Visual Analógica de la afectación global de la enfermedad

FAME = Fármacos Modificadores de la Enfermedad

FAMEb = FAME biológico

FAMEnb = FAME no biológico

FAo = Fosfatasa Alcalina ósea

Fx = Fractura

GRAPPA = Group for Research and Assesment of Psoriasis and Psoriatic Athritis (Grupo para la investigación y evaluación de la psoriasis y la Artritis Psoriásica)

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

HE = Hospital de Elda
HLA B27 = Complejo de Histocompatibilidad B 27
HR = Hazard Ratio
HV = Hospital de Vinalopó
IC = Intervalo de Confianza
IL = Interleuquina
IMC = Índice de Masa Corporal
Kg = kilogramos
LFN = Leflunomida
m = Metros
mL = Mililitros
ng = Nanogramos
mSASSS = modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score
MTX = Metotrexato
OC = Osteocalcina
OH = hidroxilo
OPG = Osteoprotegerina
OR = Odds Ratio
PCR = Proteína C Reactiva
PINP = Propéptido aminoterminal del Procolágeno tipo I.
QTC = Tomografía Computerizada Cuantitativa
RMN = Resonancia Magnética Nuclear
SPPB = Short Physical Performance Battery
SSZ = Sulfasalazina
TC = Tomografía axial Computerizada
VSG = Velocidad de Sedimentación Globular

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

BIBLIOGRAFÍA:

Allali F, Breban M, Porcher R, et al. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthropathy treated with anti-tumour necrosis factor alpha. *Ann Rheum Dis* 2003;62:347–9.

Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990 Feb;57(2):85-9.

Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R, Haibel H, Baraliakos X, Hempfing A, Rudwaleit M, Sieper J, Schett G (2009) Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 60:3257–3262.

Arends S, Spoorenberg A, Bruyn W, Houtman PM, Leijnsma MK, Kallenberg CGM, Brouwer E, van der Veer E. 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* 2011; 22:1431–1439.

Arends S, Spoorenberg A, Houtman PM, et al. The effect of three years of TNF alpha blocking therapy on markers of bone turnover and their predictive value for treatment discontinuation in patients with ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R98.

Ariza R, Hernández B, Navarro F. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;49:483-7.

Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Navarro-Sarabia F. La versión española del BASDAI es fiable y se correlaciona con la actividad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante. *Rev Esp Reumatol*. 2004;31:372-8.

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.

Aydin T, Karacan I, Demir SE, Sahin Z. Bone loss in males with ankylosing spondylitis: its relation to sex hormone levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Oct;63(4):467-9.

Azagra R, Prieto-Alhambra D, Encabo Duró G, Casado Burgos E, Aguyé Batista A, Díez-Pérez A; grupo de estudio FRIDEX. Usefulness of FRAX tool for the management of osteoporosis in the Spanish female population. *Med Clin (Barc)*. 2011 May 21;136(14):613-9.

Azagra R, Roca G, Encabo G, Prieto D, Aguyé A, Zwart M, Güell S, Puchol N, Gene E, Casado E, Sancho P, Solà S, Torán P, Iglesias M, Sabaté V, López-Expósito F, Ortiz S, Fernandez Y, Díez-Pérez A. Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX™ tool in Spain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011.

Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2005 Oct;64(10):1462-6.

Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, et al. Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography. *Ann Rheum Dis*. 2014 Oct;73(10):1819-25.

Baykal T, Alp F, Ugur M et al. The correlation between serum vitamin D levels and parathyroid hormone and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporosis Int* 2011;22:937_41X.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, Emery P, Marzo-Ortega H. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3413-8.

Bessant R, Keat A: How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol* 2002; 29: 1511-9.

Boonen A, Chorus A, Miedema H, van der Heijde D, van der Tempel H, van der Linden S. Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(4):353-8.

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;41(1):58-67.

Braun J, Hermann KG, Baker D, van der Heijde D. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(8):1465-70)

Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. *J Rheumatol*. 2000 Sep;27(9):2185-92.

Braun-Moscovici Y, Toledano K, Markovits D, Rozin A, Nahir M, Balbir-Gurman A. Vitamin D level: is it related to disease Activity in inflammatory joint disease?. *Rheumatol Int* (2011) 31:493-499.

Briot K, Gossec L, Kolta S, Dougados M, Roux C. Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthropathy receiving anti-tumor necrosis factor- α treatment. *J Rheumatol* 2008;35:855-861.

Bronson WD, Walker SE, Hillman LS, Keisler D, Hoyt T, Allen Sh: Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998; 25: 929-35.

Cai G, Wang L, Fan D, Xin L, Liu L, Hu Y, Ding N, Xu S, Xia G, Jin X, Xu J, Zou Y, Pan F. Vitamin D in ankylosing spondylitis: review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2015 Jan 1;438:316-22.

Calin A, Jones SD, Garrett SL, Kennedy LG. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *Br J Rheumatol*. 1995 Aug;34(8):793-4.

Carmona L, Loza E; grupo ESPOGUIA.. Management of spondyloarthritis (ESPOGUIA): methodology and general data from the document. *Reumatol Clin*. 2010 Mar;6 Suppl 1:1-5.

Castillo-Ortiz JD, Ramiro S, Landewe R, van der Heijde D, Dougados M, van den Bosch F, et al. Work outcome in patients with ankylosing spondylitis: results from a 12-year Followup of an international study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(4):544-52.

Chiochanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2215-25

Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, Kissling R, Stekhoven D, Rufibach K, Tamborrini G, Weiss B, Müller R, Nissen MJ, Michel BA, van der Heijde D, Dougados M, Boonen A, Weber U; Rheumatologists of the Swiss Clinical Quality Management Program for Axial Spondyloarthritis. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum*. 2013 Dec;65(12):3096-106.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Coiffier G, Bouvard B, Chopin F, Biver E, Funck-Brentano T, Garnero P, Guggenbuhl P. Common bone turnover markers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: A literature review. *Joint Bone Spine* 80 (2013) 250–257.

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; 21: 1877-82.

Crans GG, Genant HK, Krege JH. Prognostic utility of a semiquantitative spinal deformity index. *Bone*. 2005 Aug;37(2):175-9.

Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):127-9.

Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2011;11:84–7.

Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Jul;25(4):509-16.

de Carvalho HM, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JA, Ximenes AC, Bértolo MB, Ribeiro SL, Keiserman M, Menin R, Skare TL, Carneiro S, Azevedo VF, Vieira WP, Albuquerque EN, Bianchi WA, Bonfiglioli R, Campanholo C, Costa IP, Duarte AP, Gavi MB, Kohem CL, Leite NH, Lima SA, Meirelles ES, Pereira IA, Pinheiro MM, Polito E, Resende GG, Rocha FA, Santiago MB, Sauma Mde F, Sampaio-Barros PD; Brazilian Registry on Spondyloarthritis. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2012 Apr;31(4):687-95.

Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine* 2011; 78(6):598-603.

Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct;34(10):1218-27.

Durmus B, Altay Z, Baysal O, Ersoy Y. Does vitamin D affect disease severity in patients with ankylosing spondylitis? *Chin Med J* 2012;125:2511_5.

Durnez A, Paternotte S, Fechtenbaum J, Landewé RB, Dougados M, Roux C, Briot K.. 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.

Dursun N, Sarkaya S, Ozdolap S, Dursun E, Zateri C, Altan L, Birtane M, Akgun K, Revzani A, Aktas İ, Tastekin N, Celiker R. Risk of falls in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol*. 2015 Mar;21(2):76-80.

El Maghraoui A, Borderie D, Edouard R, Roux C, Dougados M (1999) Osteoporosis, body composition and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 26:2205–2209.

El Maghraoui A). Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med*. 2011 Dec;22(6):554-60.

Erten S, Kucuksahin O, Sahin A, Altunoglu A, Akyol M, Koca C. Decreased plasma vitamin D levels in patients with undifferentiated spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Intern Med*. 2013;52(3):339-44.

Fatemi G, Gensler LS, Leach TJ, Weisman MH. Spine fractures in ankylosing spondylitis: a case report and review of imaging as well as predisposing factors to falls and fractures. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Aug;44(1):20-4.

Fernández C et al. Diagnóstico precoz de las espondiloartropatías en España: el programa ESPeranza. *Reumatol Clin*. 2010;6(S1):6–10.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Fernández-Carballido C, Navarro-Compán V, Castillo-Gallego C, Castro-Villegas MC, Collantes-Estévez E, de Miguel E; Esperanza Study Group. Disease Activity As a Major Determinant of Quality of Life and Physical Function in Patients With Early Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017 Jan;69(1):150-155

Fernández-Carballido. *AnnRheumDis*2012;71(Suppl3):409

García-Carrasco M, Romero JL. Vitamin D and autoimmune rheumatic disease. *Reumatol Clin.* 2015 Nov-Dec;11(6):333-4.

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

Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JD, Sen SS (2005) Vitamin D inadequacy among postmenopausal women: a systematic review. *QJM.* 98(9):667-676.

Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993 Sep;8(9):1137-48.

Geusens P, De Winter L, Quaden D, Vanhoof J, Vosse D, van den Bergh J, Somers V. 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 Oct 22;17:294.

Geusens P, Vosse D., van der Heijde D., Vanhoof J., van Tubergen A., Raus J., et al. (2001) High prevalence of thoracic vertebral deformities and discal wedging in ankylosing spondylitis patients with hyperkyphosis. *J Rheumatol* 28: 1856-1861.

Ghazlani I, Ghazi M, Nouijai A, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, Bezza A, El Maghraoui A. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone.* 2009 May;44(5):772-6.

Gilgil E, Kacar C, Tuncer T, Butun B. The association of syndesmophytes with vertebral bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2005; 32: 292-294.

Gran JT, Husby G: Clinical, epidemiological, and therapeutic aspects of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10:292-8.

Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M, Larrosa M, Muñoz-Gómez J. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum.* 1999 Nov;42(11):2319-24.

Grazio S, Kusić Z, Cvijetić S, Grubišić F, Balenović A, Nemčić T, Matijević-Mikelić V, Punda M, Sieper J. 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.

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.

Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.*2008;58(1):15-25.

Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Mar;76(3):315-25.

Hmamouchi I, Allali F, Hamdaoui B et al. The relation between disease activity, vitamin D levels and bone mineral density in men patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rep* 2013;5:e3:7_11.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Hmamouchi I, Paternotte S, Molto A, Etcheto A, Borderie D, Combe B, Dougados M. Vitamin D, disease activity and comorbidities in early spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 May-Jun;34(3):396-403.

Hunter T, Dubo H. Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis. *Ann Intern Med*. 1978 Apr;88(4):546-9.

Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E (2002) Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 37:192–199.

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.

Kang JH, Chen YH, Lin HC. Comorbidity profiles among patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1165–8.

Kang KY, Kim IJ, Jung SM, Kwok SK, Ju JH, Park KS, Hong YS, Park SH. Incidence and predictors of morphometric vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jun 16;16(3):R124.

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; 32: 1290- 1298.

Kawai VK, Stein CM, Perrien DS, Griffin MR. Effects of anti-tumor necrosis factor α agents on bone. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Sep;24(5):576-85.

Klingberg E, Geijer M, Göthlin J, Mellström D, Lorentzon M, Hilme E, Hedberg M, Carlsten H, Forsblad-D'Elia H. 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

Klingberg E, Lorentzon M, Mellström D, Geijer M, Göthlin J, Hilme E, Hedberg M, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. Osteoporosis in ankylosing spondylitis - prevalence, risk factors and methods of Assessment. *Arthritis Research & Therapy* 2012, 14:R108.

Klingberg E, Oleröd G, Hammarsten O, Forsblad-d'Elia H^{3,4}. The vitamin D status in ankylosing spondylitis in relation to intestinal inflammation, disease activity, and bone health: a cross-sectional study. *Osteoporos Int*. 2016 Jun;27(6):2027-33.

Korkosz M, Gąsowski J, Grzanka P, Gorczowski J, Pluskiewicz W, Jeka S, Grodzicki T. 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 May 31;12:121.

Kviatkovsky MJ, Ramiro S, Landewé R, Dougados M, Tubach F, Bellamy N, Hochberg M, Ravaud P, Martin-Mola E, Awada H, Bombardier C, Felson D, Hajjaj-Hassouni N, Logeart I, Matucci-Cerinic M, van de Laar M, van der Heijde D. The Minimum Clinically Important Improvement and Patient-acceptable Symptom State in the BASDAI and BASFI for Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. 2016 Sep;43(9):1680-6.

Landewé R, et al. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis* 2009;68:863-7 (OASIS; all AS; disease duration 11(9) years; symptoms duration 20(12) years)

Lange U, Teichmann J, Strunk J, Iler-Ladner U, Schmidt KL. Association of 1.25 vitamin D3 deficiency, disease activity and low bone mass in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* (2005) 16: 1999–2004.

Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, 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

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Liao ZT, Pan YF, Huang JL, Huang F, ChiWJ, Zhang KX, et al. An epidemiological survey of low back pain and axial spondyloarthritis in a Chinese Han population. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(6):455–9.

Lories RJ, Luyten FP, De Vlam K: Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 221.

Lories RJ, Derese I, Ceuppens JL, Luyten FP (2003) Bone morphogenetic proteins 2 and 6, expressed in arthritic synovium, are regulated by pro inflammatory cytokines, and differentially modulate fibroblast-like synoviocyte apoptosis. *Arthritis Rheum* 48:2807–2818.

MacDonald AG, Birkinshaw G, Durham B, Bucknall RC, Fraser WD (1997) Biomedical markers of bone turnover in seronegative spondylarthropathy: relationship to disease activity. *Br J Rheum* 36:50–53.

Machado P, et al. A stratified model for health outcomes in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1758-64

Machado P, Landewé R, Braun J 2010], Hermann KG, Baker D, van der Heijde D. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(8):1465-70.

Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D; Assessment of SpondyloArthritis international Society. 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.

Magrey M, Khan MA. Osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Oct;12(5):332-6.

Maillefert JF, Aho S, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a 2 year follow-up study. *Osteoporos Int*. 2001; 12:605–609.

Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Ostergaard M, Lambert RGW (2009) Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 60:93–102.

Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Baraliakos X, Pedersen SJ, Jurik AG, Naredo E, Schueller-Weidekamm C, Weber U, Wick MC, Bakker PA, Filippucci E, Conaghan PG, Rudwaleit M, Schett G, Sieper J, Tarpe S¹⁸, Marzo-Ortega H, Østergaard M; European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jul;74(7):1327-39.

Mathieu S, Gossec L, Dougados M, et al. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2011;63:557–63.

Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):551.

Mermerci B, Pekin Dogan Y, Sivas F, Bodur H, Ozoran K. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* (2010) 30:375–381

Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista Molano W, Burgos-Vargas R, Cheung PP, Collantes-Estevez E, Deodhar A, El-Zorkany B⁰, Erdes S, Gu J, Hajjaj-Hassouni N, Kiltz U, Kim TH, Kishimoto M, Luo SF, Machado PM, Maksymowych WP, Maldonado-Cocco J, Marzo-Ortega H, Montecucco CM, Ozgoçmen S, van Gaalen F, Dougados M. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1016-23.

Montala N, Juanola X, Collantes E, Muñoz-Gomariz E, Gonzalez C, Gratacos J, Zarco P, Fernandez Sueiro JL, Mulero J, Torre-Alonso JC, Batlle E, Carmona L. Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011. May;38(5):893-7.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Muñoz Gomariz E, Cisnal del Mazo A, Collantes Estevez E. Validación de criterios diagnósticos y de clasificación de las espondiloartropatías: Estudio multicéntrico en España. *Rev Esp Reumatol* 1994;21:426–9.

Muñoz-Fernández S, de Miguel E, Cobo-Ibáñez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MA, Ferreira A, Balsa A, Martín-Mola E; ESPIDEP Study Group. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jul-Aug;28(4):498-503.

Muñoz-Fernández S, Carmona L, Collantes E, Mulero J, García-Yébenes MJ, de Miguel E, Almodovar R, Fernández-Carballido C, Llorente JF, Gobbo M; Esperanza Group. A model for the development and implementation of a national plan for the optimal management of early spondyloarthritis: the Esperanza Program. *Ann Rheum Dis* 2011;70(5): 827-30.

Muñoz-Ortego J, Vestergaard P, Rubio JB, Wordsworth P, Judge A, Javaid MK, Arden NK, Cooper C, Díez-Pérez A, Prieto-Alhambra D. Ankylosing spondylitis is associated with an increased risk of vertebral and nonvertebral clinical fractures: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014 Aug;29(8):1770-6.

Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R (1994) High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 44:1687–1692

Ogdie A, Harter L, Shin D, Baker J, Takeshita J, Choi HK, Love TJ, Gelfand JM. The risk of fracture among patients with psoriatic arthritis and psoriasis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan 16.

Oelzner P, Muller A, Deschner F, Holler M, Abendroth K, Hein G, Stein G (1998) Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 62:193–198.

Pedersen SJ, Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Østergaard M, Maksymowych WP. Resolution of inflammation following treatment of ankylosing spondylitis is associated with new bone formation. *J Rheumatol*. 2011;38:1349–54.

Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, Spiller I, Song IH, Rudwaleit M, Sieper J. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1998-2001.

Poddubnyy D, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic *Ann Rheum Dis* 2012;71:1998–2001

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*. 2015;67(9):2369–75.

Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec;75(12):2114-2118.

Prieto-Alhambra D, Muñoz-Ortego J, De Vries F, Vosse D, Arden NK, Bowness P, Cooper C, Díez-Pérez A, Vestergaard P. Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: a nationwide case-control study. *Osteoporos Int*. 2015 Jan;26(1):85-91.

Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, Landewé R. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1455-61

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The Development of Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar 17.

Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1387-94.

Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int* (2011) 22:421–433.

Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar;60(3):717-27.

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The Development of Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar 17]

Sambrook PN, Geusens P. The epidemiology of osteoporosis and fractures in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskel Dis* (2012) 4(4) 287–292. CUIDADO, ANTES DOBLADO, TB 36 (ahora Muñoz.Ortega)

Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M: Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 649-56.

Slobodin G, Reyhan I, Avshovich N, Balbir-Gurman A, Boulman N, Elias M, Feld J, Mader R, Markovitz D, Rimar D, Rosner I, Rozenbaum M, Zisman D, Odeh M. Recently diagnosed axial spondyloarthritis: gender differences and factors related to delay in diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2011 Aug;30(8):1075-80.

Smolen J, Braun J, Dougados M, Emery P, FitzGerald O, Helliwell P, Kavanaugh A, Kvien A, Landewé R, Luger T, Mease P, Olivieri I, Reveille J, Ritchlin C, Rudwaleit M, Schoels M, Sieper J, Wit M, Baraliakos X, Betteridge N, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Deodhar A, Elewaut D, Gossec L, Jongkees M, Maccarone M, Redlich K, van den Bosch F, Cheng-Chung Wei J, Winthrop K, van der Heijde D. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73:6–16.

Stupphann D, Ranner M, Krenbeck D et al (2008) Intracellular and surface RANK L are differentially regulated in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 28:987–993.

Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73.

Tolosa SM, Cole DE, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*. 2010;19:13–9.

Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, Dubost JJ, Ristori JM, Claudepierre P, Dougados M, Soubrier M. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Sep;65(9):1482-9.

Tullous MW, Skerhut HE, Story JL, Brown WE, Jr., Eidelberg E, Dadsetan MR, et al. Cauda equina syndrome of long-standing ankylosing spondylitis. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 1990 Sep;73(3):441-7.

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.

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.

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

Van den Berg R, de Hooge M, van Gaalen F, Reijnierse M, Huizinga T, van der Heijde D. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Aug;52(8):1492-9.

Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, Van Gaalen F, Gèher P, Van der Horst-Bruinsma I, Inman R, Longkees M, Kiltz U, Kvien T, Machado P, Molto A, Navarro-Compàn V, Pimentel-Santos F, Reveille J, Rudwaleit M, Sieper I, Sampaio-Barros P, Wiek D, Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017 Jan 13.

Van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, Lems WF, Dijkmans BA, 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.

Van der Weijden MA, van der Horst-Bruinsma IE, van Denderen JC, Dijkmans BA, Heymans MW, Lems WF. High frequency of vertebral fractures in early spondylarthropathies. *Osteoporos Int*. 2012 Jun;23(6):1683-90.

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.

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.

Vis M, Havaardsholm EA, Hauberg G et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NF κ B ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1495-9.

Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, Braun J (2009) 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; 68:175–182.

Vosse D, de Vlam K. Osteoporosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jul-Aug;27(4 Suppl 55):S62-7.

Vosse D, Feldtkeller E, Eriksen J, Geusens P, van der Linden S. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2004;31:1981–5.

Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, van Staa TP, Geusens P (2009) Ankylosing spondylitis and the Risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 68:1839–1842.

Vosse D, van der Heijde D, Landewé R, Geusens P, Mielants H, Dougados M, van der Linden S. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun;65(6):770-4.

Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jun;68(6):1415-21

Wang DM, Zeng QY, Chen SB, Gong Y, Hou ZD, Xiao ZY. Prevalence and risk factors of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis: a 5-year follow-up study of 504 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Jul-Aug;33(4):465-70.

Will R, Palmer R, Bhalla Ak, Ring EFJ, Calin A. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathologic event? *Lancet* 1989; 2: 1483-5.

Woo JH, Lee HJ, Sung IH, et al. Changes of clinical response and bone biochemical markers in patients with ankylosing spondylitis taking etanercept. *J Rheumatol* 2007;34:1753–9.

ANEXOS:

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO de los pacientes.

ANEXO 2: BASDAI

ANEXO 3: BASFI

ANEXO 4: Tablas de datos

ANEXO 5: Tablas de figuras y gráficos



ANEXO 1:

Consentimiento informado

Consentimiento informado



Si usted da su consentimiento, sus datos clínicos serán recogidos, de forma totalmente ANÓNIMA, a fin de realizar un estudio en el que se basará la Tesis Doctoral de la Doctora Cintia Romera López (Nº Col. 03/10241-2).

El título de esta Tesis será “Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con espondiloartritis axial”.

Los OBJETIVOS de la Tesis son:

- PRIMARIO: Valoración de la relación de la presencia de osteoporosis y/o fracturas vertebrales con la actividad inflamatoria y el daño radiográfico en pacientes con espondilitis anquilosante (EA).
- SECUNDARIOS: Valoración relación de niveles de vitamina D3 con la actividad inflamatoria y/o el daño radiográfico en pacientes con EA.

Cuál sería su participación:

En caso de desear participar, tan sólo debería autorizar que su reumatólogo/a responsable a ceder los datos clínicos de su enfermedad (año de diagnóstico, resultados de los cuestionarios realizados (BASFI, BASRI), analíticos y radiológicos, para la realización de una base de datos, y posterior análisis.

Además, en caso de necesitarlo, se contactaría por teléfono con usted para hacerle algunas preguntas sencillas (en caso de no estar recogidas en su historia), como, por ejemplo, si fuma o no.

¿Y si me arrepiento?

Si en algún momento, sin motivo alguno, usted decide que no quiere participar en el estudio, sólo tiene que hacérselo saber a su reumatólogo responsable, y sus datos serán borrados de la base de datos que se hará.

Si tiene alguna duda, puede contactar con la reumatóloga responsable del estudio: Dra. Cintia Romera, en el teléfono 647 683971.

Yo, D/Dª _____, con DNI _____, autorizo a la Dra. Cintia Romera (o en su defecto, a mi reumatólogo/a habitual), a que utilice mis datos clínicos, analíticos y radiológicos, para el estudio para la realización de la Tesis Doctoral “Relación de la presencia de osteoporosis y fracturas vertebrales con la actividad inflamatoria y el daño radiográfico en pacientes con Espondilitis Anquilosante”.

Firma:

Elda, a ____ de _____ de 2014

Cintia Romera

ANEXO 2:

Cuestionario de BASDAI

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

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ausente muy intensa

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ausente muy intenso

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ausente muy intenso

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ausente muy intenso

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ausente muy intensa

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

0 horas 1 hora 2 horas o más

Tomado de ESPOGUIA

ANEXO 3:

Cuestionario de BASFI

Versión Española del BASFI ¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tomado de ESPOGUIA

ANEXO 4:

Tablas de datos

Número	Descripción de la tabla	Página
1	Características generales de los pacientes	62
2	Características generales de los pacientes, en función de la actividad de la enfermedad, medida por ASDAS-PCR	63
3	Características generales de los pacientes, en función de la actividad de la enfermedad, medida por ASDAS-VSG	64
4	Datos antropométricos de los sujetos	66
5	Datos de actividad de la enfermedad	70
6	Datos de daño radiográfico asociado a la enfermedad	74
7	Valores de Densidad Mineral Ósea (DMO)	78
8	Características de las fracturas vertebrales	79
9	Datos de masa ósea	83
10	Tratamientos	86
11	Asociación entre BASDAI y los marcadores de actividad y de función	89
12	Asociación entre BASDAI y los marcadores de masa ósea y daño radiográfico	89
13	Asociación entre la presencia de Osteoporosis, Osteopenia y/o DMO normal, y los marcadores de actividad y de masa ósea	92
14	Asociación entre la presencia de DMO baja (en conjunto) y los marcadores de actividad y de masa ósea	95
15	Asociación entre la presencia de DMO baja (medida a distintos niveles) y los marcadores de actividad y de masa ósea	96
16	Regresión logística múltiple para predicción de DMO baja (Z score)	98
17	Regresión logística múltiple para predicción de DMO baja (T score)	100
18	Asociación entre la presencia de Fractura Vertebral y los marcadores de actividad y de masa ósea	105
19	Regresión logística binaria múltiple para predicción del riesgo de	107

Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial

	Fractura Vertebral	
20	Regresión logística múltiple para predicción del riesgo de Fractura	108
21	Asociación entre los niveles de vitamina D y los marcadores de actividad y de masa ósea	113
22	Asociación entre el sexo y los marcadores de actividad	116
23	Asociación entre el sexo y la masa ósea	118
24	Diferencias en función del uso o no de FAME biológico	119
25	Diferencias en función del uso o no de FAME no biológico	120



ANEXO 5:

Figuras y gráficos

Número	Descripción de la figura o el gráfico	Página
1	Erosiones, sindesmofitos y puentes óseos.	14
2	Mecanismos de pérdida y formación de hueso	19
3	Localización de las fracturas	27
4	Distintas formas de fracturas	28
5	Escala Visual Analógica	51
6	Sistema de puntuaciones de mSASSS	53
7	Tipos de fracturas según Genant	55
8	Esquema de reclutamiento de pacientes	61
9	Gráfico circular de distribución por sexos	65
10	Histograma de distribución en función del IMC	66
11	Gráfico de barras de distribución en función del HLA B27	68
12	Histograma de distribución en función de mSASSS cervical	72
13	Histograma de distribución en función de mSASSS lumbar	72
14	Histograma de distribución en función de mSASSS total	73
15	Gráfico de barras de distribución en función del índice TCL	76
16	Gráfico de barras de distribución en función del índice ZCL	76
17	Gráfico de barras de distribución en función del índice ZCF	76
18	Gráfico de barras de distribución en función del índice TCF	76
19	Gráfico circular de distribución en función de presencia de fractura	78
20	Gráfico de barras de distribución en función del número de factores de riesgo de OP por paciente	80
21	Gráfico circular de distribución en función del antecedente de fractura	81
22	Gráfico circular de distribución en función del antecedente familiar de fractura de cadera	81
23	Gráfico circular de la distribución en función de la toma de corticoides (GC)	81

**Estudio de la asociación de la actividad de la enfermedad con la masa ósea lumbar y femoral
y la prevalencia de fracturas vertebrales en Espondiloartritis Axial**

24	Gráfico de barras de la distribución de GC en función del diagnóstico	81
25	Gráfico de barras de distribución de la osteoporosis en función de la menopausia	82
26	Gráfico circular de distribución de la menopausia	82
27	Gráfico circular de distribución en función del uso de FAMEnb	84
28	Gráfico de barras de distribución del uso de FAMEnb en función del diagnóstico	85
29	Gráfico circular de distribución en función del uso de FAMEb	85
30	Gráfico de dispersión de la relación inversa entre los niveles de vitamina D y las puntuaciones de BASDAI	88
31	Gráfico de dispersión de la relación inversa entre la DMO de cuello femoral y las puntuaciones de BASDAI	88
32	Curva CORE sobre la sensibilidad y especificidad del ZCF	106
33	Gráfico de dispersión de la relación inversa entre los niveles de vitamina D y el ASDAS-PCR	110
34	Gráfico de dispersión de la relación inversa entre los niveles de vitamina D y la discapacidad (BASFI)	111
35	Gráfico de dispersión de la relación directa entre los niveles de vitamina D y la DMO de cuello femoral	112
36	Gráfico de dispersión de la relación directa entre los niveles de vitamina D y el índice T de cuello femoral (TCF)	112
37	Gráfico de dispersión de la relación directa entre los niveles de vitamina D y el índice Z de cuello femoral (ZCF)	112
38	Gráfico de dispersión de la relación directa entre EVA dolor y BASDAI, separados por sexos	115