

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS



“DETERMINACIÓN DE CITOQUINAS EN ESPONDILOARTROPATÍAS
INFLAMATORIAS.

VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD CLÍNICO-BIOLÓGICA EN LA
ARTROPATÍA PSORIASICA”

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Por

Ana Isabel Turrión Nieves

Médico Adjunto de ESI-Reumatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

Directores:

Dr. Melchor Álvarez de Mon Soto

Catedrático de Medicina del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas.

Dr. Jorge Monserrat Sanz

Profesor Titular del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas.

Dra. Ana Isabel Sánchez Atrio

Profesor Asociado en Ciencias de la salud del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas.

ALCALÁ DE HENARES

2015

**Melchor Álvarez de Mon Soto, Catedrático de Medicina y Director del
Departamento de Medicina y Especialidades Médicas**

INFORMA QUE:

En su opinión, el trabajo de investigación presentado por D^a. **Ana Isabel Turrión Nieves** titulado **"Determinación de citoquinas en espondiloartropatías inflamatorias. Valoración de actividad clínico-biológica en la artropatía psoriásica"**, realizado bajo la dirección de los Dres. D. Melchor Álvarez de Mon Soto, D. Jorge Monserrat Sanz y, D^a. Ana Sánchez Atrio, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente corresponda.

Y, para que conste donde proceda, a los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 3 de marzo de dos mil quince.



M A de Mon S



Universidad
de Alcalá

DEPARTAMENTO DE MEDICINA
Facultad de Medicina
Ctra. Madrid-Barcelona, km. 33,600
28805 Alcalá de Henares (Madrid)
Teléfonos: 91 885 45 33 / 47 07 / 48 70
Fax: 91 885 47 07 / 45 26
dpto.medicina@uah.es

Melchor Álvarez de Mon Soto, Catedrático de Medicina del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas; Jorge Monserrat Sanz, Profesor Titular del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas y Ana Sanchez Atrio, Profesora Asociada en Ciencias de la Salud del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas

CERTIFICAN QUE:

El trabajo de investigación presentado por D^a. **Ana Isabel Turrión Nieves**, realizado bajo nuestra dirección, y titulado "**Determinación de citoquinas en espondiloartropatías inflamatorias. Valoración de actividad clínico-biológica en la artropatía psoriásica**", reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente corresponda.

Y para que conste donde proceda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Alcalá de Henares a 3 de marzo de dos mil quince.

AGRADECIMIENTOS

Esta Tesis Doctoral, desarrollada durante diez años interminables, no habría comenzado, avanzado y finalizado sin la inestimable colaboración de profesores, investigadores, compañeros, amigos y, familiares que, día a día, pusieron a mi disposición sus conocimientos, experiencia, paciencia y cariño. Gracias a todas las personas que han compartido conmigo estos años de trabajo, a aquellos que me han acompañado en este apasionante viaje y que han hecho posible que este sueño se convierta en realidad.

En primer lugar agradezco al **Profesor Álvarez de Mon**, Catedrático, Jefe del Departamento de Medicina y Jefe de nuestro Servicio, la oportunidad de formar parte de su equipo. Gracias por haber puesto a mi disposición todo lo necesario para realizar este trabajo. Gracias por haber confiado en mí, y, en especial gracias a su dedicación personal a la corrección de este manuscrito.

Al **Dr. Jorge Monserrat** por dedicar su tiempo y conocimientos en encaminar mis pasos en la investigación ayudándome a intentar descifrar parte del indudable jeroglífico de citoquinas. Por tu dedicación personal y entusiasmo en este proyecto, tu esfuerzo en el difícil cometido de laboratorio, paciencia y comprensión. Por saber despertar en mí, el interés por la investigación e intentar enseñarme a lo largo de todos estos años a escribir.

A la **Dra. Ana Sánchez Atrio**, por haber tenido la suerte de tenerte a mi lado, gran persona, y amiga, cuyo coraje y tesón a la hora de superar todas las dificultades son un ejemplo a seguir, mi más sincero agradecimiento y cariño por saber cómo motivar y ayudarme en todo momento, tanto bueno como malo.

Al **Dr. Eduardo Reyes** por su importante papel en la custodia de las muestras biológicas, espero que pronto te recuperes. A **Rosario Hernández Alfaro**, con quien comencé esta andadura, su indispensable papel en el procesamiento inicial, gestión de las muestras que remitíamos al laboratorio, por todas esas pequeñeces que no siempre apreciamos pero sin las cuales ni el trabajo de laboratorio ni la obtención de datos podrían haberse llevado a cabo. Y a todos los miembros del Laboratorio de Inmunología Clínica del departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares mi más sincero agradecimiento.

Gracias a todos los compañeros del servicio de ESI-Reumatología por todo el apoyo recibido, en especial a **Fernando Albarrán** y **Ana Pérez** por su comprensión y saber escuchar, inestimable ayuda e inagotable estar ahí, colaborando en mi intento de maduración como persona y médico. A **Cris, Atusa, Eduardo, Emilia**, y a todos nuestros “resis” que han hecho más ilusionante y emocionante aún el funcionamiento de nuestro servicio.

A **Maria Jose León** y a **Concha Aliacar**, nuestras enfermeras del Hospital Universitario Príncipe de Asturias por su impecable trabajo, amabilidad y apoyo.

A todos nuestros pacientes y controles sin cuya colaboración desinteresada no habría sido posible este trabajo.

Gracias a mis amigas **Tomasa, Conchita** y **Rosa** por los constantes ánimos para seguir, haciéndome ver que todo llega, aunque el camino sea largo y pedregoso. En especial a Conchita por su impagable ayuda en las innumerables sesiones estadísticas e informáticas, las cuales parece que finalmente han dado sus frutos. A Tomasa porque además de todo, me ha puesto la tesis bonita. Gracias a las tres por hacerme reír y compartir este camino.

Gracias a mi familia, a mis padres y hermanas, a esas apuestas de cenas, retadoras basándose en la finalización de este trabajo. Por compartir mi vida y llenarla de momentos especiales. Por darme la oportunidad de ser médico, gracias en especial a mi madre **Manolita** por ser un ejemplo de energía, alegría, coraje y dedicación. Por quererme y apoyarme en todo. Sin vosotros, simplemente no lo hubiera podido hacer.

Por último y no por ello menos importante a **Rafa**. Gracias por quererme cada día, por aguantarme cada día, por saber estar siempre.

Y cómo no a mis niños **Mario Plácido** y **Anita** por vuestra comprensión y amor.

A Rafa, Mario, Anita y Manolita, artífices de mis sueños con todo mi amor les dedico esta tesis.

A Rafa
A Mario
A Anita
A Manolita



ÍNDICE	II
ABREVIATURAS	1
1- INTRODUCCIÓN	3
1.1 ARTRITIS PSORIÁSICA	5
1.1.1. Concepto	5
1.1.2. Epidemiología	7
1.1.3. Formas Clínicas	8
1.1.4. Actividad inflamatoria	10
1.1.5. Estrategias terapéuticas	17
1.2 <i>SISTEMA INMUNITARIO</i>	22
1.2.1. Concepto	22
1.2.2. Citoquinas clasificación	26
1.2.3. Interleuquinas	30
1.2.4. Interferón- γ , y factor de necrosis tumoral- α (INF- γ y TNF- α)	37
1.3 <i>PATOGENIA DE LA A. PSORIÁSICA</i>	40
1.3.1. La Aps como enfermedad heterogénea	40
1.3.2. Participación del sistema inmune en la patogenia de la Aps	44
1.3.3. La Aps como enfermedad sistémica	49
1.3.4. Las interleuquinas en la Aps	50
2-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
3-MATERIALES Y MÉTODOS	63
3.1. <i>PACIENTES Y CONTROLES DEL ESTUDIO</i>	65
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	65
3.2. <i>PROTOCOLO DEL ESTUDIO</i>	66
3.2.1. Consentimiento informado del paciente	66
3.2.2. Valoración por parte del médico investigador	68
3.2.3. Valoración por parte del paciente	68
3.2.4. Ficha clínica retrospectiva	73
3.3. <i>METODOLOGÍA DEL ESTUDIO DE LAS MUESTRAS</i>	74
I.- Material biológico-obtención de muestras séricas	74
II.-Determinación y cuantificación de reactantes de fase	74
III.-Determinación y cuantificación de citoquinas	75
3.4. <i>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA</i>	76
3.5. <i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i>	78

4-RESULTADOS	81
4.1.-DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.	83
4.2.-PARAMETROS CLÍNICOS EVALUADOS.	86
4-2.1. Parámetros clínicos en el conjunto de pacientes (EAnq + Aps).	87
4-2.2. Parámetros clínicos en pacientes con EAnq.	92
4-2.3. Parámetros clínicos en pacientes con Aps.	97
4.3-COMPARACIÓN DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA CLÍNICA Y TRATAMIENTOS.	104
4.4-DESCRIPCIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS PARÁMETROS BIOLÓGICOS ANALIZADOS.	106
4.4.1. Reactantes de fase aguda.	106
4.4.2. Niveles de citoquinas.	108
4.4.3. Descripción de la distribución de los niveles de citoquinas en subtipos de Aps.	110
4.4.4. Descripción de la distribución de los niveles de reactantes de fase en subtipos de Aps.	115
4.4.5.Descripción de distribución de citoquinas y reactantes de fase según género.	117
4.5.-COMPARACIÓN DE PARÁMETROS BIOLÓGICOS SEGÚN ACTIVIDAD CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD.	118
4.5.1. Análisis univariante según actividad clínica inflamatoria.	118
4.5.2. Curvas ROC en artropatía psoriásica.	121
4.5.3. Análisis univariante según actividad clínica BASDAI.	124
4.5.4. Análisis univariante según afectación funcional BASFI.	125
4.5.5. Análisis univariante según entesitis.	127
4.5.6. Análisis univariante según dactilitis.	128
4.5.7. Análisis univariante según artritis.	130
4.5.8. Análisis univariante según tratamiento con FAMEs.	132
4.5.9. Análisis univariante según tratamiento con fármacos anti-TNF.	133
4.5.10. Análisis univariante según tipo de afectación radiológica.	135
4.5.11. Análisis univariante según tipo de afectación cutánea.	137
4.5.12. Análisis univariante según actividad clínica inflamatoria en subgrupos de Aps.	141
4.6.-ANÁLISIS DE LAS RELACIONES ENTRE PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS.	144
4.6.1. Análisis bivariante en el conjunto de pacientes (EAnq + Aps).	145
4.6.2. Análisis bivariante en EAnq.	148
4.6.3. Análisis bivariante en Aps.	151
4.6.4. Análisis bivariante en el conjunto de pacientes separando por actividad inflamatoria.	154
4.6.5. Análisis bivariante en EAnq separando por actividad inflamatoria.	160
4.6.6. Análisis bivariante en Aps separando por actividad inflamatoria.	166
4.7.-ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS RELACIONES ENTRE PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS.	173
5-DISCUSSION	176
5.1.- CARACTERÍSTICAS CONSTITUTIVAS DE LOS PACIENTES.	178
5.2.- VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE LOS PACIENTES.	182
5.3.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PARÁMETROS BIOLÓGICOS - REACTANTES DE FASE DE LOS PACIENTES.	187
5.4.- CARACTERÍSTICAS PARÁMETROS BIOLÓGICOS - CITOQUINAS DE LOS DE PACIENTES.	198

6-CONCLUSIONES	214
7-BIBLIOGRAFÍA	219
8-ANEXOS	244
-ANEXO I: <i>ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.</i>	245
-ANEXO II: <i>CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE.</i>	251
-ANEXO III: <i>VALORACIÓN POR PARTE DEL MÉDICO INVESTIGADOR: FICHA CLÍNICA.</i>	254
-ANEXO IV: <i>VALORACIÓN POR PARTE DEL PACIENTE: AUTORRELLENABLE.</i>	256
-ANEXO V: <i>FICHA CLÍNICA RETROSPECTIVA.</i>	261

ABREVIATURAS

Ac: anticuerpo.

Ag: Antígeno.

AGA: α -1 glicoproteína ácida.

AINEs: Anti-Inflamatorios No Esteroides.

Ang-: angiopoyetina.

Aps Espond: artritis psoriasica subtipo espondilar.

Aps Oligo: artritis psoriasica subtipo oligoarticular.

Aps Poli: artritis psoriasica subtipo poliarticular.

Aps: artritis psoriasica.

AR: artritis reumatoide.

ASAS: grupo para el estudio y seguimiento de las espondiloartropatías.

ASDAS: índice compuesto de actividad de espondiloartropatías.

BasDAI: índice de actividad de Bas.

BasFI: índice funcional de Bas.

BASFI: Bath Ankylosing Functional Index.

BASG: Bath Ankylosing Global Score.

BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

CASPAR: ClASification of Psoriatic ARtritis.

CD-: grupo de diferenciación.

COE: ceruloplasmina.

CPA: células presentadoras de antígenos.

CSF: Factores estimuladores de colonias.

DAS 28:disease activity score-28

articulaciones.

DAS-PCR: índice de actividad relacionado con la proteína C reactiva.

DS: desviación estándar.

EAnq: espondilitis anquilosante.

EAS : espondiloartropatías.

ELISA: enzimed-linked in immunosorbent assay.

ESSG: European Spondyloarthropathy Study Group.

EVA: escala visual analogica.

FAMEs: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de Enfermedad.

FR: factor reumatoide.

G-CSF: factor estimulador de colonias de granulocitos.

GF: factores de crecimiento.

GM-CSF: factor estimulador de colonias granulocito-macrofágicas.

GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis

HAP: haptoglobina.

HAQ-EA: Health Assesment Questionnaire modificado para eSpondiloartritis.

hIL-: interleuquina humana.

HLA-B27: Human Leukocyte Antigen-B27.

ICAM: intercellular Adhesion Molecule

IFD: interfalángicas distales.

Ig-: inmunoglobulina

IL-: interleuquina.

IMC: índice de masa corporal.	SAPHO: Sinovitis Acné Pustulosis Hiperostosis Osteítis.
INF-: interferon.	T CD4+: células/linfocitos T CD4+.
JAK: Janus Kinasa.	T CD8+: células/linfocitos T CD8+.
KDa: kilodalton.	TGF- : Transforming Growth Factor.
LPS: lipopolisacárido.	TGF: factores transformadores del crecimiento.
m.c.f.: metacarpo falángicas.	Th-: T helper.
m.t.f.: metatarso falángicas.	TLR: toll like receptor.
MASES: Maastricht Anky losing Spondylitis Enthesistis Score.	TNF-: factor de necrosis tumoral.
M-CSF: factor estimulador de colonias monocito-macrofágicas.	TNFR- : receptor del TNF.
mg: miligramo.	T-regs. T reguladoras.
MHC : molécula del complejo mayor de histocompatibilidad.	TWEAK: TNF-related weak inducer of apoptosis.
MMP-: metaloproteasas.	VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.
MO: monocitos.	VSG: velocidad de sedimentación globular.
NF-kB : factor de necrosis kappa beta.	
NK: células natural killer.	
O₂: oxígeno.	
OA: osteoartrosis.	
OMERACT : Outcome Measures in Rheumatology.	
OR: Odds ratio.	
PBMC: células mononucleares de sangre periférica.	
PCR: proteína C reactiva.	
PGE₂: prostaglandina E ₂ .	
PMN: polimorfonucleares.	
RANK: receptor activador del factor nuclear kappa B.	
RANKL : ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B.	
RBP: proteína transportadora del retinol.	
RFA: reactante de fase aguda.	

1- INTRODUCCIÓN

1.1 ARTRITIS PSORIÁSICA

1.1.1. Concepto

La artritis psoriásica (Aps) es una enfermedad inflamatoria de patogenia inmunológica de etiología desconocida de carácter sistémico en que predomina la afectación articular en pacientes que padecen psoriasis (1). Inicialmente fue considerada como una variante de la artritis reumatoide, con factor reumatoide negativo, de la que fue descrita como entidad independiente en los años 70 (2).

Desde la propuesta inicial de Wright, a lo largo de los años varios autores han elaborado nuevos criterios para la clasificación de la artritis psoriásica, sin embargo no se ha conseguido un consenso general para su aplicación. Debido a ello, el grupo GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) ha desarrollado unos nuevos criterios para la clasificación de esta enfermedad, son los denominados CASPAR (Clasificación of Psoriatic ARthritis) cuya finalidad es obtener un instrumento que permita una caracterización homogénea de los pacientes; y así poder comparar los datos existentes en los diversos estudios internacionales en esta patología (3).

Criterios de clasificación.	Sensibilidad. (%)	Especificidad. (%)	Valor relativo.
Wright y Moll (4)	91	98	189
Vasey y Espinoza (5)	97	96	193
CASPAR	94	98	189

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de los distintos criterios de clasificación de la Aps.

Los primeros criterios propuestos por Wright (4), en 1973:

1. Artritis inflamatoria en tres o más articulaciones.
2. Ausencia de factor reumatoide y nódulos reumatoideos.
3. Presencia o historia de lesiones de psoriasis en piel o uñas.

Esta aproximación diagnóstica presenta limitaciones ya que teniendo mucha sensibilidad y especificidad para la artritis no incluye las formas de afectación del raquis, entesitis ni tenosinovitis, excluyendo a pacientes que presenten FR + (6).

Vasey y Espinoza en 1984 establecieron otros, que requieren la presencia de lesiones dérmicas de psoriasis (sin las cuales no se establece el diagnóstico) y alguna de las diversas manifestaciones reumáticas que suelen aparecer en el transcurso de la

enfermedad:

- Artritis distal (interfalángicas distales) durante más de cuatro semanas.
- Oligoartritis asimétrica, durante más de cuatro semanas de duración.
- Artritis periférica simétrica de más de cuatro semanas de duración, en ausencia de factor reumatoide y nódulos subcutáneos.
- Raquialgia y rigidez con limitación de la movilidad durante más de 4 semanas.
- Características radiológicas: erosión de las falanges terminales (lápiz en copa), periostitis de las falanges, sacroileitis (bilateral grado >II o unilateral grado > III).

Criterios CASPAR (7):

Para cumplir los criterios CASPAR el paciente tiene que presentar enfermedad inflamatoria articular (periférica, espinal o entesítica), con 3 o más puntos en cualquiera de las 5 categorías siguientes:

1.Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis:

Presencia actual de psoriasis se define como la psoriasis en la piel o en el cuero cabelludo evaluado por un reumatólogo o dermatólogo*

La historia personal de psoriasis es que puede obtenerse del paciente, el médico de cabecera, el dermatólogo, el reumatólogo y otro personal sanitario cualificado. La historia familiar de psoriasis es la historia de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado de acuerdo con lo referido por el paciente.

2.Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicolisis, pitting e hiperqueratosis observados en la exploración actual.

3.Test negativo para el factor reumatoide determinado por cualquier método excepto por látex. Es preferible mediante ELISA o nefelometría.

4.Historia actual de dactilitis, definida como hinchazón de todo el dedo o una historia de dactilitis recogida por un reumatólogo.

5.Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación. Se trata de una osificación mal definida (excluidos osteofitos) observada en radiografías simples de las manos o los pies.

(*)Psoriasis actual tiene una puntuación de 2; el resto de las características puntúan con 1.

De los criterios CASPAR hay que tener en cuenta que han sido desarrollados para clasificar al paciente con Aps y no para realizar su diagnóstico en la clínica diaria, incluyen aspectos como el de la afectación entesítica o la espinal.

1.1.2. Epidemiología

La dificultad en la descripción de la epidemiología de esta enfermedad reside en su propia definición, ya que, de los criterios existentes no existe un acuerdo de clasificación universalmente aceptado. Se estima que afecta en igual medida a mujeres y hombres, con una incidencia de 6 pacientes por 100000 personas año, y una prevalencia de 1 a 2 por 1000, existiendo diferencias en distintas regiones (8,9). En la mayoría de los casos se sigue utilizando la experiencia del médico reumatólogo o la clásica definición de Wright, que a pesar de su antigüedad y lo restrictivo de sus criterios aún está en vigor. La necesidad de coincidencia de la psoriasis con las manifestaciones articulares hacen que no se pueda considerar como caso incidente de Aps a aquel individuo que desarrolla un episodio de artritis sin lesiones cutáneas. Sin embargo la artritis puede preceder a la enfermedad de la piel hasta en un 20% de los casos. De ahí el interés de utilizar los criterios CASPAR.

La afectación cutánea psoriásica en la población general varía en las distintas razas, siendo infrecuente en orientales (0,3%), raza negra y mestizos (10), llegando hasta un 2,8% en la población de las Islas Feroes. También, según factores raciales, la prevalencia de la Aps varía, no habiéndose descrito casos en esquimales, y presentando la mayor prevalencia en los Judíos Ashkenazi (11).

Se estima que la prevalencia de artritis en pacientes con psoriasis está en el rango del 5 al 42 %. Utilizando el consenso internacional CASPAR en pacientes con psoriasis en Inglaterra llega a ser del 13,8% (12). Describimos en la tabla 2 diversos estudios a este respecto. Otros que estudian (13) la incidencia de nuevos casos de Aps en pacientes con psoriasis cutánea, relacionan la presencia de afectación ungueal, cuero cabelludo, psoriasis inversa (pliegues), con más de 3 zonas de aparición de psoriasis.

En cuanto a la severidad de la artropatía es distinta entre grupos geográficos: según un estudio en que se comparan pacientes británicos frente a italianos observan formas más agresivas en británicos, con mayor número de articulaciones inflamadas, deformidad y pérdida de función, pero esta comparación no es del todo fiable debido a que no existe la corrección de la variable de tratamiento utilizado(14).

La edad de comienzo de la enfermedad varía, siendo más frecuente que se presente antes de los 35 años de edad (aproximadamente 1/3 antes de los 35 años), siendo menor la edad de inicio en los pacientes con raquialgia, o forma espondilítica; y, ésta, junto con la afectación de interfalángicas distales (IFD), es el doble de frecuente en el hombre que en

la mujer (15). La forma poliarticular se observa más en mujeres, siendo la edad de comienzo más tardía (16).

Autores	Número de pacientes	Prevalencia (%)
Leczinsky (17).	543	6.8
Hellgren(18)	534	5.4
Ingram (19).	1346	7.0
Little (20).	100	32.0
Scarpa (21).	180	34.4
Green (22).	61	42.0
Wilson.(13).	1593	<10% Incidencia

Tabla 2. Prevalencia de artritis en pacientes con psoriasis.

1.1.3. Formas Clínicas

La heterogeneidad de la enfermedad lleva a la necesidad de realizar una clasificación de las manifestaciones articulares con fines predominantemente pronósticos. La primera realizada en 1956 (23) separó en 3 subgrupos a las Aps, derivó del análisis de 118 casos de artritis erosiva. Es esta clasificación la que más se ha utilizado en la mayor parte de los trabajos publicados de artritis psoriásica, siendo la referencia inicial para clasificaciones posteriores, en la tabla 3 se expone comparativo de distintos estudios:

- Pacientes con afección de las IFD. Es la artropatía psoriásica clásica, con compromiso de articulaciones interfalángicas distales y cambios en las uñas de los mismos dedos (*artritis de articulaciones distales*)- según Roberts (16) 16,6%.

- Pacientes con artritis severa y deformante, secundaria a anquilosis de varias articulaciones (*artritis deformante*)- según Roberts 4,8%.

- Pacientes con artritis indistinguible de la AR con FR negativo (*artritis indistinguible*)- según Roberts 78%.

La asociación con formas axiales modificó la clasificación. Así, en 1973, Wright y Moll definieron 5 formas clínicas (4).

- Artritis de las IFD (5% de los pacientes).
- Artritis mutilante (5% de los pacientes).
- Poliartrosis simétrica indistinguible de la AR con FR negativo (15% de los pacientes).
- Oligoartritis asimétrica (70% de los pacientes).

- Afectación predominante del tipo espondilitis anquilosante (5% de los pacientes).

A pesar de las múltiples propuestas que han intentado agrupar los distintos subgrupos de la enfermedad, la de Wright y Moll es la más utilizada en la actualidad. Está limitada su utilidad, principalmente por el curso evolutivo variable de la enfermedad a lo largo del tiempo. Además, la definición de simetría se ha unificado como criterio, considerándose esta cuando el número total de articulaciones simétricas afectadas dividido entre el número total de articulaciones supera el 50%.

Kammer (24,25) en 1973 clasificó la Aps en tres subgrupos. La afección de IFD y la artritis mutilante fueron distribuidas entre los tres grupos.

1. Oligoartritis asimétrica, que afecta a cualquier articulación, en especial las interfalángicas proximales de manos y pies (54%), o ambas
2. Poliartritis simétrica, que afecta cualquier par de articulaciones, incluyendo las articulaciones interfalángicas distales o interfalángicas proximales de manos y pies (25%).
3. Forma raquídea asociada o no a artritis periférica, espondiloartritis caracterizada por sacroileitis con artritis periférica asociada (21%) o sin ella.

Gladman (26) en 1987 delimitó 7 subgrupos según las manifestaciones clínicas y radiológicas de 220 pacientes.

1. Afección de IFD (12,27%)
2. Oligoartritis (14,14%)
3. Poliartritis (40,45%)
4. Espondilitis (sacroileitis radiológica y/o sindesmofitos y/o dolor lumbar de características inflamatorias sin artritis periférica) (2,27%)
5. Espondilitis y afección de IFD (3,63%)
6. Espondilitis y oligoartritis (6,81%)
7. Espondilitis y poliartritis (20,45%)

Las formas clínicas de las distintas series, según los autores más relevantes se encuentran recogidas en la tabla 3.

Autor (ref)	Roberts (16)	Kammer (24,25)	Scarpa (21)	Gladman (26)	Helliwell (27)	Torre-Alonso (28)	Veale (29)	Trabace (30)	Jones (24)
Numero de pacientes	168	100	62	220	50	180	100	58	100
Varón/mujer	67/101	47/53	29/33	104/116	32/18	99/81	59/41	35/33	43/57
Edad de comienzo	36-45	33-45	40-60	37	ND	39	34	42	38

Oligoartritis (%)	ND	53	16	21	14	37	43	50	26
Poliartritis (%)	78	28	47	45	78	35	33	40	63
Distal (%)	17	11	16	16	0	0	16	ND	1
Raquis (%)	5	2	21	2	6	7	4	ND	6
Mutilante (%)	5	7	2	16	2	4	2	ND	4
Sacroileitis (%)	ND	11	16	27	36	20	15	43	6
Articular previo a piel (%)	16	30	19	17	ND	15	ND	ND	18

Tabla 3. Comparación de diferentes series de pacientes con Aps. ND: no descrito, ref: n° de referencia bibliográfica.

Torre Alonso (28) consideró la afección de las IFD como una forma de evolución hacia otras formas definitivas. Así mismo, incluyó en la forma espondilítica dos tipos de pacientes, uno con manifestaciones axiales exclusivas, otro con pacientes con artritis periférica acompañada de espondilitis.

Veale (29) modificó la clasificación de Kammer acompañando a cada subgrupo de una valoración pronóstica. Incluyó la posibilidad de la presencia de afectación de las IFD, de dactilitis y espondilitis en cada uno de los subgrupos.

En definitiva, la falta de marcadores, a excepción de la sacroileitis y quizá el HLA-B27, puede ser el origen de los múltiples modelos clínicos de enfermedad. Todo ello, implica las grandes deficiencias que se han encontrado a la hora de separar la enfermedad en distintos patrones. Sin embargo, las diferencias clínicas (27,31), pronósticas e incluso etiopatogénicas entre los diferentes subgrupos hacen primordial la búsqueda de estos marcadores que sean específicos de las distintas formas de enfermedad, de ahí el interés de la presente tesis.

1.1.4 Actividad inflamatoria

Para estudiar la actividad inflamatoria de la enfermedad se analizan una serie de variables, en su mayoría subjetivas, útiles para la instauración en cada caso del tratamiento más adecuado, además de facilitar una evaluación correcta de la respuesta terapéutica y el seguimiento de la enfermedad.

No existe un índice de actividad clínica universalmente aceptado en la artritis psoriásica, debido a que existen varias formas de la enfermedad con distinto peso específico de unas manifestaciones frente a otras. No tenemos una definición clara y consensuada de

enfermedad activa, como tiene la artritis reumatoide, por lo que hemos de “tomar prestados” los métodos de evaluación que existen en las enfermedades inflamatorias similares, fundamentalmente de las espondiloartropatías entre las que se encuentra clasificada.

La medición de la actividad inflamatoria en las espondiloartropatías es difícil, especialmente en las formas de predominio axial, por la escasa presencia de signos clínicos objetivos, las especiales características clínicas de la enfermedad (curso clínico a brotes y gran heterogeneidad sintomática interindividual), junto a la pobre sensibilidad de los marcadores biológicos.

Al valorar la actividad inflamatoria que presenta un paciente con una determinada enfermedad se cuantifican los datos relevantes en la inflamación que están presentes en el momento del estudio, pudiendo separar dicha valoración en:

- Valoración objetiva: Sería la observada por el investigador. Aquí incluiríamos los datos de laboratorio, el recuento del nº de articulaciones inflamadas y la escala de actividad realizada por el facultativo.

- Valoración subjetiva: Sería la descrita por el paciente. Entre los que encontramos los test de capacidad funcional, los de calidad de vida y las escalas visuales del dolor y actividad de la enfermedad aportadas por el paciente.

Ambas valoraciones, objetiva y subjetiva, en conjunto nos introducen en el concepto de desenlace de la enfermedad, entendiéndolo como el resultado de la evolución de esta a lo largo del tiempo. Este desenlace de la enfermedad es el resultado o consecuencia del propio desarrollo de la misma, es decir, su historia natural, y del conjunto de interacciones realizadas en el tiempo sobre ella.

Para valorar la actividad inflamatoria nos apoyamos en datos analíticos objetivos: reactantes de fase aguda como la PCR y la VSG que en el caso de las espondiloartropatías presentan una correlación no tan directa con la inflamación como está presente en otras patologías autoinmunes.

En las distintas reuniones OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) se consensuaron los instrumentos a utilizar, todos ellos deben cumplir el filtro omeract, que incluye las propiedades de veracidad, capacidad discriminativa y factibilidad.

En la actualidad se aconseja el estudio de los distintos aspectos de la enfermedad a través de índices (suma de las variables independientes) que abarquen todo su espectro clínico. Esta forma de evaluar la actividad de la enfermedad, que se aplica desde hace años en otros reumatismos, posibilita la validación de los resultados obtenidos, evita las

redundancias y mejora la sensibilidad al cambio. A continuación enumeraremos los distintos instrumentos que se aconsejan utilizar en la valoración de las espondiloartropatías. Estarán más exhaustivamente desarrollados en el capítulo de materiales y métodos y se aportan los utilizados en este trabajo como anexos del mismo.

Instrumentos para la medición del dolor y rigidez: Dolor y rigidez vertebrales son las dos variables más utilizadas en la EAnq para el estudio de la actividad inflamatoria desde el punto de vista clínico. El dolor es un síntoma subjetivo presente en muchas enfermedades. El dolor inflamatorio puede considerarse una manifestación de actividad de las espondiloartropatías. Se evalúan tanto dolor como rigidez con escalas visuales analógicas (EVA).

Instrumentos para la medición de la movilidad espinal: La limitación de la movilidad vertebral es un signo precoz y característico de la EAnq y de las espondiloartropatías. Constituye uno de los criterios diagnósticos, y es además un signo clínico esencial en la valoración del pronóstico de la enfermedad. Su determinación es pues una constante en las distintas escalas de evaluación de las espondiloartritis. El número de variables analizadas en la literatura para valorar el grado de limitación de la movilidad en los tres segmentos vertebrales (lumbar, dorsal y cervical) ha sido amplísimo.

Instrumentos para la medición de afectación radiológica: La evaluación del daño estructural se considera fundamental en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades reumáticas en general. La utilización de la radiología convencional en la afectación de las articulaciones sacroiliacas permanece como una herramienta importante en el estudio de la espondiloartropatías y, en especial en la EAnq.

Instrumentos para la medición de la afectación articular periférica/entesitis: habitualmente las espondiloartropatías se presentan como mono u oligoartritis asimétrica con una clara predilección por las articulaciones de las extremidades inferiores, especialmente rodillas, dedos y tobillos.

La prevalencia de la afectación articular en el curso evolutivo oscila en la mayor parte de las series entre un 30-50%. En general se trata de artritis autolimitada en meses (menos de un 10% son persistentes) y pueden presentarse en cualquier momento de la enfermedad, aunque no es infrecuente su aparición en los primeros años de evolución. La artritis, ocasionalmente, puede constituir la primera manifestación clínica, especialmente en los pacientes con EAnq, y se asocia a niveles especialmente elevados de parámetros biológicos de actividad inflamatoria como VSG y PCR. Sin embargo, el hecho de que se trate en la mayoría de los casos de un proceso autolimitado, hace que la utilidad de la

artritis como marcador de actividad sea pobre. En la Aps suele presentar brotes de artritis más mantenidos en el tiempo.

Los instrumentos para la medición de la función física: Serían el índice de BASFI (Bath Ankylosing Functional Index). El HAQ-EA (Health Assessment Questionnaire modificado para eSpondiloartritis), no aparece este último en las recomendaciones del grupo ASAS-OMERACT. Valoramos el BASFI y el HAQ-EA (32) en nuestros pacientes.

Los instrumentos para la medición de la situación global del paciente: Es deseable una apreciación global de la actividad de la enfermedad, que consta de un índice EVA que rellena el paciente constituyendo una medida subjetiva de su afectación. Es el índice global BASG (33).

Así mismo existen otras escalas visuales analógicas como son el *EVA a realizar por el médico*, que estima el grado de afectación por la enfermedad que el médico cree padece el paciente en el momento de la consulta; el *EVA dolor paciente* que es una escala visual donde cuantifica el paciente la intensidad del dolor que sufre debido a la enfermedad.

Índices compuestos de actividad: Se aconseja la valoración de la actividad clínica a través de índices (suma de las variables independientes) que abarquen todo el espectro clínico de la enfermedad. Esta forma de valorar la actividad de la enfermedad que se aplica desde hace años en otros reumatismos, mejora la validación de los resultados obtenidos, evita las redundancias y mejora la sensibilidad al cambio. Entre estos índices compuestos están el BASDAI y el ASDAS.

Reflejamos en la figura 1 cómo los diversos instrumentos forman parte de la valoración final de la actividad inflamatoria clínica en nuestros pacientes.

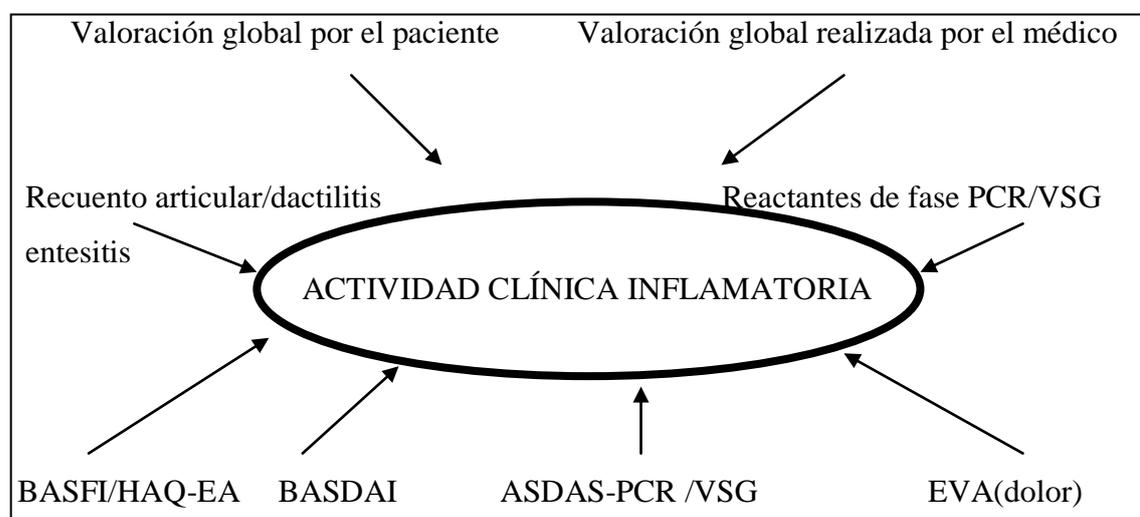


Figura 1. Instrumentos para la valoración de la actividad clínica inflamatoria.

Existen varios intentos de medir con una sola fórmula la actividad clínica en conjunto, pero aún no está desarrollada ni universalmente aceptada (34).

La serie de ítems según las recomendaciones del grupo ASAS debería incluir parámetros inflamatorios analíticos, parámetros de función física, número de articulaciones inflamadas, el número de entesis dolorosas y los distintos índices de actividad de la enfermedad como son el BASDAI o el ASDAS junto con la valoración del grado de afectación global por la enfermedad que vive el paciente y el grado de afectación por la enfermedad estimado por el médico.

Instrumentos para la medición de la actividad biológica o de laboratorio. Reactantes de fase aguda (RFA). Clásicamente se definen con el término Proteínas de reacción inflamatoria a un grupo heterogéneo de proteínas que, como mínimo, alcanzan una concentración plasmática que varía al 25%, sobre su nivel basal, en respuesta al estímulo inflamatorio. Esta elevación se produce por un aumento en su síntesis hepática, debido a cambios en la expresión genética, mediados por la acción de algunas interleuquinas como la IL-6. Sin embargo, las alteraciones metabólicas que afectan a proteínas no siempre se traducen en un aumento de su concentración plasmática, algunas otras muestran valores menores de los de un individuo sano.

La concentración plasmática de una proteína en un instante dado es la resultante entre el flujo de secreción o biosíntesis, y el flujo de catabolismo y/o transferencia de esta proteína al espacio extravascular. Dentro del término de RFA se recoge un gran número de proteínas que modifican su metabolismo, y frecuentemente su nivel plasmático, esto nos permite su división en dos categorías: *Positivos* y *negativos*.

- *RFA positivos*: Proteínas cuya concentración plasmática es superior al nivel basal durante el proceso inflamatorio. Su biosíntesis está aumentada, mientras que su catabolismo y transferencia permanecen inalterados. Son las proteínas de mayor interés en la inflamación, estudiaremos en nuestros pacientes los niveles de algunas de ellas:

Proteína C reactiva (PCR)

Ceruloplasmina (COE)

α_1 -glicoproteína ácida (AGA)

Haptoglobina (HAP).

- La velocidad de sedimentación globular (VSG) no es una proteína de fase aguda, pero si es la prueba más utilizada como indicador de la respuesta de fase aguda. La VSG depende de la agregabilidad entre los hematíes, que es mayor al aumentar la

concentración plasmática de proteínas asimétricas. Así, un aumento de la VSG indica, en general, una elevación del fibrinógeno (proteína muy asimétrica) o elevaciones mayores de otras proteínas menos asimétricas como las Ig. La albúmina disminuye la sedimentación de los hematíes al interferir en su agregación.

Otros factores que pueden influir en la VSG son las alteraciones en la forma de los hematíes (microcitos, anisocitos, esferocitos, poiquilocitos) que dificultan la agregación por interferencia física, pudiendo encontrar una VSG baja en situaciones que cursen con un aumento de RFA. En la anemia, la VSG puede estar elevada, mientras que en la policitemia puede estar disminuida. Por todo esto, la VSG es sólo un “método indirecto” de estimar la concentración de proteínas de fase aguda.

- La proteína C reactiva (PCR) fue descubierta en el suero de pacientes con neumonía neumocócica, y debe su nombre a la cualidad de precipitar con el polisacárido C del neumococo en presencia de Ca^{++} . Es una β -globulina que pertenece a la familia de proteínas llamadas pentaxinas. La PCR se une a la fosfolina, un constituyente de los fosfolípidos de las membranas celulares de organismos y de las paredes celulares de muchas bacterias.

La PCR es el RFA de mayor interés clínico. Su determinación es una medida directa de la respuesta de fase aguda. La PCR se encuentra en cantidades pequeñas en sujetos normales y su síntesis se incrementa rápidamente por estímulos inflamatorios. A las 6 horas de una agresión ya puede detectarse una elevación de los niveles plasmáticos de PCR, alcanzando su máximo entre las 24 y 72 horas.

Aunque no se conocen con exactitud sus funciones in vivo, existen evidencias in vitro que apoyan su papel, durante los procesos inflamatorios, como modulador de respuesta.

La PCR se une a membranas celulares cuya arquitectura está alterada y no a membranas celulares intactas, lo que sugiere que puede actuar en la eliminación de patógenos y de células dañadas. La unión PCR-ligando puede activar la vía clásica del sistema complemento. Los neutrófilos y monocitos tienen receptores para la PCR mediante los cuales puede influir en la activación celular y la fagocitosis. Además, inhibe la agregación celular inducida por el factor de agregación plaquetaria, al unirse a éste y a los fosfolípidos de la membrana e inhibe las fosfolipasas. Estas acciones sugieren que la PCR tiene un relevante papel en el reconocimiento y eliminación de patógenos y células necróticas y en la modulación de la respuesta inflamatoria. Su determinación es pues una medida directa de la respuesta de fase aguda.

- α_1 -glicoproteína ácida (AGA u orosomucoide): Es una glicoproteína sérica de fase aguda producida por el hígado que puede exhibir diversas formas, se encuentra en tejidos y secreciones mucosas. Es una glicoproteína cuya cinética de acción es lenta, alcanza su máxima concentración a los 3-4 días de iniciado el daño inflamatorio, su vida media es más prolongada que la de la PCR (3 a 6 días), retornando a la normalidad a los 15 días. Tiene un importante papel en el proceso inflamatorio ya que la liberación de esta aumenta las defensas antioxidantes y reduce la producción de citoquinas inducidas por los radicales de oxígeno.

Desde hace años se ha incluido a esta glicoproteína como marcador de inflamación en la enfermedad inflamatoria intestinal como herramienta no invasiva en el diagnóstico y seguimiento de esta patología (35).

- Ceruloplasmina (COE): La ceruloplasmina es la principal proteína plasmática transportadora de cobre (95%) sintetizada principalmente en el hígado, aunque otras células como los monocitos, astrocitos y células de Sertoli también la forman. Esta proteína reactante de fase aguda, incrementa su síntesis durante la inflamación, la infección y en patologías asociadas. Sus niveles se han visto relacionados a factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, la hipercolesterolemia, la hipertensión y el aumento del peso corporal. Es una glicoproteína de cinética de acción similar a la del orosomucoide, poco sensible, de utilidad limitada. Depura radicales libres, inhibe iones O_2^- que son agentes citolíticos. Además de su función transportadora, se ha descrito una actividad ferroxidasa, y una acción moduladora de la coagulación, de la angiogénesis, inactivadora de aminas y de defensa frente al estrés oxidativo.

- Haptoglobina (HAP): es una glicoproteína sintetizada fundamentalmente por los hepatocitos, pero otras células del organismo, ante un estímulo inflamatorio, pueden sintetizarla, tejidos como el pulmonar, cerebral, intestinal o piel. Su síntesis es estimulada por IL-6, IL-1 Y TNF- α . Es un reactante de fase aguda con capacidad de unirse a la hemoglobina con gran afinidad, evitando la pérdida de hierro y la lesión renal durante la hemólisis. Se forman complejos haptoglobina-hemoglobina que se unen al receptor CD-163 presente en la membrana de macrófagos y monocitos y se degradan intracelularmente (36). Tiene propiedades inmunomoduladoras tanto de la inmunidad innata como adquirida. Inhibe la respuesta quimiotáctica de granulocitos y la fagocitosis; disminuyendo la capacidad bactericida intracelular, se une a neutrófilos, bloquea la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa. La haptoglobina es una proteína de fase aguda, cuya

síntesis en el hígado aumenta durante la inflamación. Se han encontrado asociación con el IMC, la leptina, la PCR y la edad.

-*RFA negativos*: Son proteínas cuya concentración plasmática es inferior al nivel basal durante el proceso inflamatorio. Su biosíntesis es normal o está disminuida, mientras que su catabolismo y transferencia al espacio extravascular está aumentado. A este grupo pertenecen la, proteína enlazante del retinol (RBP) que determinaremos en nuestros pacientes, cuya concentración esperamos disminuya en el curso de la reacción inflamatoria.

Tanto la VSG como la PCR cumplen parcialmente con las características del filtro OMERACT, de ser medidas verdaderas (válidas) y con capacidad discriminativa (confiable y sensibles al cambio). Ambas son útiles en la práctica clínica diaria y recomendables en los estudios, aunque el significado de su evolución a largo plazo no sea bien conocido. Ambos marcadores están limitados por su baja correlación con los índices de actividad clínica y la dificultad para cuantificar la sinovitis en una patología con predominio axial.

1.1.5. Estrategias terapéuticas

En este punto nos limitaremos a describir las estrategias farmacológicas, ya que, no han sido objeto de nuestro estudio otros tipos de intervenciones como educacionales, medidas rehabilitadoras, fisioterápicas, quirúrgicas, o tratamientos con fármacos tópicos o intraarticulares.

Está descrito ampliamente en la literatura que en las espondiloartritis con afectación exclusivamente axial son útiles los AINEs (AntiInflamatorios No Esteroideos) y los fármacos biológicos, careciendo de utilidad en esas afecciones los FAMES (37) (Fármacos Antirreumáticos Modificadores de Enfermedad) clásicos como Metotrexate, Lefluonamida, Salazopirina etc.

El grupo GRAPPA y otros (38), han propuesto varios índices de actividad en la Aps para evaluar la respuesta terapéutica, pero aún no están universalmente aceptados. En la actualidad se aboga por tratamientos en Aps temprana agresivos, siguiendo la evidencia objetivada en pacientes con artritis reumatoide, “Treat to target”. El tratamiento debe incluir fármacos que controlen eficazmente la inflamación para evitar el deterioro

articular. Así mismo han publicado un set de recomendaciones terapéuticas para varios dominios de la artritis psoriásica (39) para alcanzar una mínima actividad inflamatoria.

➤ ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs):

En pacientes con formas poco agresivas o de escasa actividad se utilizan los AINEs, analgésicos e incluso esteroides a dosis bajas. La mayoría de los pacientes son tratados con antiinflamatorios no esteroideos consiguiendo una respuesta favorable de alivio de los síntomas (40). Hay pocos estudios o estos son de escasa relevancia apoyando la eficacia de estos fármacos en la Aps, aunque si los hay en AR y osteoartritis (41) y alguno de estos fármacos puede exacerbar las lesiones cutáneas (42). Las entesitis, las dactilitis y las formas poliarticulares precisan habitualmente de otras opciones terapéuticas para su control como son los FAMEs y fármacos biológicos.

➤ FARMACOS MODIFICADORES DE ENFERMEDAD (FAMEs):

En una revisión sistemática de la Biblioteca Cochrane (43,44) concluyen que el metotrexato parenteral en dosis altas, la salazopirina y, posiblemente, la azatioprina y el etetrinato son los únicos agentes que demuestran ser estadísticamente mejores que el placebo en la artritis psoriásica, indican que sería necesario realizar más ensayos clínicos multicéntricos para comprobar la eficacia de estos últimos así como de la colchicina y el metotrexato a dosis bajas.

El metotrexato (45) se puede considerar el fármaco de elección en artritis periférica que no responde a AINEs, la dosis necesaria de este para obtener una respuesta satisfactoria es superior a las que habitualmente se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide. Su hepatotoxicidad es la principal limitación.

La sulfasalacina o salazopirina ha demostrado efecto beneficioso frente a placebo a dosis de 3g/día, siendo más eficaz en las formas periféricas, pero en cambio carece de claros efectos beneficiosos sobre las lesiones cutáneas, estando por ello y por su posología en desventaja con respecto al metotrexate.

La ciclosporina se utiliza predominantemente para las manifestaciones cutáneas, aunque existen estudios en los que comparan con metotrexate sin observar diferencias significativas en la respuesta. Su utilización se ve limitada por los efectos secundarios en cuanto a control de la función renal e hipertensión.

La azatioprina no existen datos suficientes que avalen su utilización, aunque hay casos descritos en que se ha demostrado su eficacia.

La leflunamida ha mostrado también gran eficacia en la artritis psoriásica. La dosis a la que se utiliza es 20 mg/24h (46) en un estudio ruso apoyan su utilización en formas poliarticulares concluyendo que disminuye la progresión de la enfermedad (47).

Estos fármacos se han utilizado en monoterapia así como en combinación. La asociación de metotrexato con sulfasalacina o metotrexato con leflunamida, han mostrado en repetidas ocasiones eficacia superior que en monoterapia (31).

➤ TERAPIAS BIOLÓGICAS :

Son fármacos que han sido inicialmente aprobados y de utilidad comprobada en pacientes con artritis reumatoide. Su mecanismo de acción difiere de los FAMES tradicionales ya que su diana es una citoquina (la mayoría de ellos el TNF- α) bloqueando por ello su acción o interrumpiendo la transducción de la señal inmunológica y modulando así la función de las células implicadas en la inflamación.

Los fármacos biológicos habitualmente son utilizados en combinación con FAMES convencionales, fundamentalmente metotrexato (48). Están incluidos en las guías de recomendaciones terapéuticas (49,50) de esta enfermedad.

La presencia de TNF- α en las entesis, la sinovial, la piel psoriásica, el intestino y las articulaciones sacroiliacas en pacientes con espondiloartropatías apoyan la utilización de fármacos que bloquean esta molécula (51-53).

Mientras que la eficacia de fármacos biológicos en la artritis psoriásica ha sido demostrada repetidamente en ensayos clínicos y confirmada por estudios de medicina basada en la evidencia (54), la ausencia de medidas de desenlace en la Aps aceptadas como respuesta a los tratamientos (55), lleva a desconocer el impacto real de estos fármacos en el curso de la enfermedad (31).

Las terapias biológicas en el tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica se pueden clasificar en cuatro categorías según su mecanismo de acción. Representado en la figura 2(56):

- ❖ Agentes moduladores de células –T (alefacept y efalizumab) que no han recibido por la FDA la aprobación para su utilización en artritis psoriásica.
- ❖ Inhibidores del TNF- α : adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab).
- ❖ Inhibidores de interleuquinas IL-12, IL-17, IL-23 e IL-6 (ustekimumab, briakimumab y tozilizumab).
- ❖ Las pequeñas moléculas que inhiben la vía de la JAK (Janus Kinasa).

Son fármacos que se utilizan en segunda línea cuando los tratamientos convencionales como el metotrexato han fallado o son insuficientes para su control. Un aspecto que hay que considerar es su elevado coste para los servicios sanitarios públicos, aunque han demostrado que ser eficientes.

En la presente revisión se centrará el estudio fundamentalmente en los anti-TNF que han sido utilizados en algunos de los pacientes incluidos, ya que existen otras moléculas como el Golimumab, el Certolizumab-pegol, el Tozilizumab, el Rituximab o el abatacept, utilizados como tratamiento de artropatías inflamatorias, pero que al no serlo en los pacientes evaluados carecerán de nuestro interés. Sólo se esbozarán el anti IL-17 y el anti IL-6 ya que pueden presentar relación al ser estas interleuquinas dos de las citoquinas cuantificadas en esta tesis.

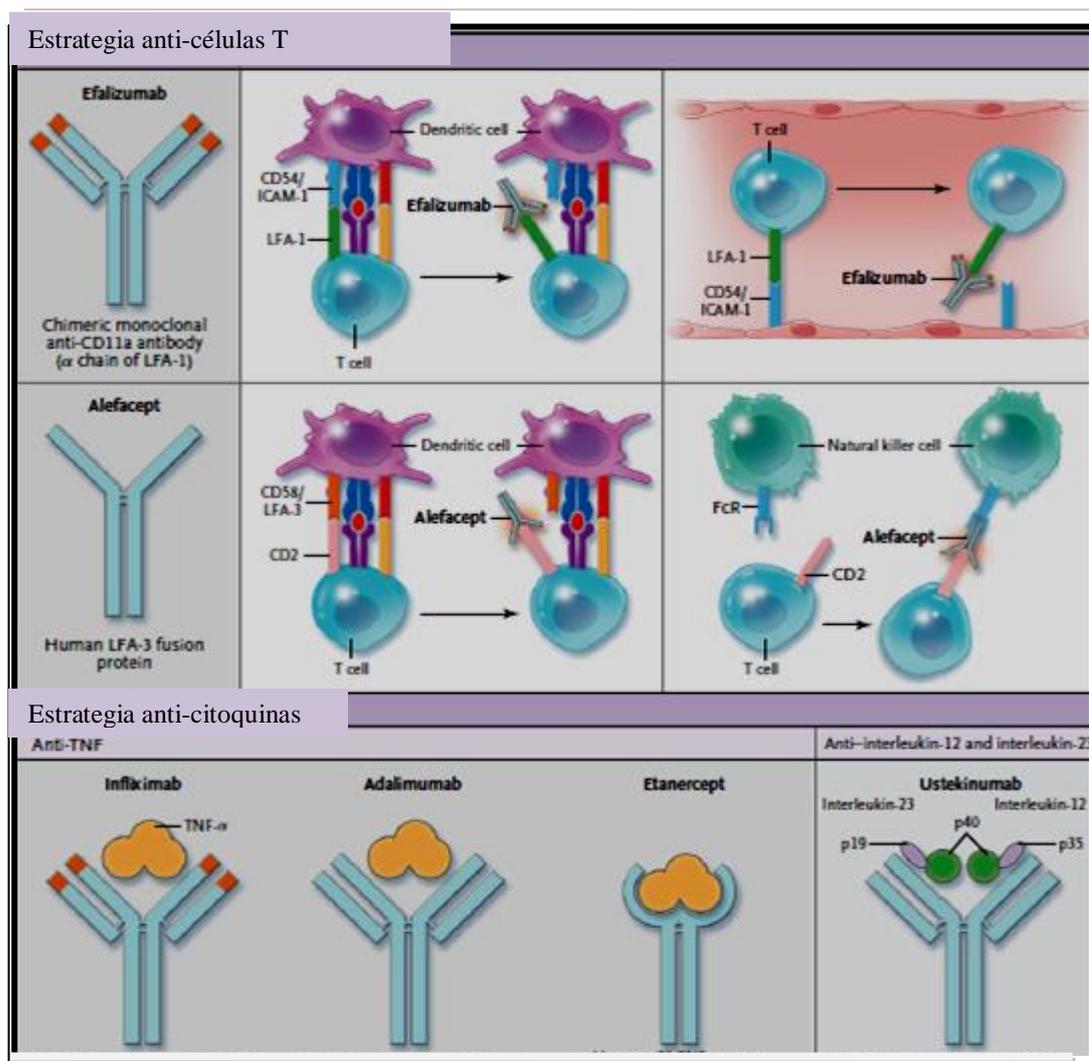


Figura 2: Esquema de terapias biológicas basadas en las dianas según la patogenia utilizables en la psoriasis y Aps. Modificado de {{427 Nestle, F.O. 2009}}.

❖ -Inhibidores del TNF- α :

De los anti-TNF que están aprobados para el tratamiento de la Aps no hay estudios que comparen la eficacia entre ellos (54). Existe un meta-análisis (57) en que concluyen que no existen diferencias entre tres fármacos, si frente a placebo y también son más eficaces frente a metotrexato solo. Mejoran tanto la actividad de la enfermedad en cuanto a artritis, afectación cutánea, entesitis y dactilitis así como la calidad de vida del paciente(58).

- *Infliximab*: Es un anticuerpo anti –TNF monoclonal quimérico (murino-humano). Se administra vía intravenosa con eficacia demostrada en pacientes con artritis psoriásica tanto de la afectación articular como cutánea. Se ha comprobado que en combinación con metotrexate demuestra una eficacia llamativa en cohortes de artritis temprana (59).

- *Etanercept*: Es un antagonista del receptor soluble del TNF- α de origen recombinante. En un estudio de la variación del perfil de las interleuquinas en pacientes con psoriasis en tratamiento con etanercept objetivaron una disminución significativa de IL-1, IL-6, INF- γ y en menor medida de TNF- α (60).

- *Adalimumab*: Es un anticuerpo monoclonal anti-TNF humanizado. La utilidad de este fármaco en la Aps está ampliamente contrastada (54,57).

La seguridad en la utilización de estos fármacos según un meta análisis de la Cochrane, es equiparable entre los distintos anti-TNF utilizados en enfermedades musculoesqueléticas. Aumentan el riesgo de infecciones graves, incluyendo sepsis o neumonía, infecciones por gérmenes oportunistas, así como reactivación de infección tuberculosa. Dentro del meta análisis se relaciona estos efectos secundarios el mayor índice de retirada de anti-TNF en pacientes con EAnq (61).

❖ -Inhibidores de las interleuquinas:

- *Ustekinumab*: es un anticuerpo monoclonal humano IgG₁ obtenido mediante DNA recombinante que se une a la subunidad p40 de las interleuquinas IL-12 e IL-23. Está aprobada su indicación en pacientes con psoriasis cutánea (62). Existen estudios que apoyan su utilización en pacientes con artritis(63).

Otros *anti IL-17*: Hay ensayos en fase II (59) (Novartis, Amgen, Abbvie) (Secukimumab, briakimumab) en artritis reumatoide y en psoriasis que parecen apoyar su eficacia en estas enfermedades, predominantemente en afectación cutánea de psoriasis y de forma más modesta en artritis reumatoide, aunque se ha objetivado una mejoría en el índice de respuesta de ASAS 40 que apunta al posible beneficio en espondiloartritis y

psoriasis mayor que en AR. Su perfil de seguridad es favorable, el grado de eficacia en entesitis, dactilitis o afectación espinal está aún por determinar.

-*Anti IL-6*: Tozilizumab es un anticuerpo anti receptor de la IL-6. Inhibe la señal a través de la membrana celular y frente al receptor soluble de la IL-6. Está aprobada su utilización en pacientes adultos que padecen artritis reumatoide con una respuesta inadecuada a FAMEs o anti-TNF. En un estudio piloto con anti IL-6 subcutáneo (59) en artritis psoriásica, los resultados preliminares describen una predisposición a síndrome metabólico y en general en espondiloartritis no esta demostrada su utilidad (64,65).

❖ *Las pequeñas moléculas que inhiben la vía de la JAK* (Janus Kinasa).

Se administran vía oral y parece ser que han demostrado su eficacia en la AR y en la psoriasis, tofacitinib (59), aún no están testadas en la artritis psoriásica, en estos fármacos el efecto secundario que se ha observado es la elevación de los lípidos sanguíneos y neutropenia. Existen estudios en psoriasis cutánea en que la mejoría es marcada a la semana de inicio del tratamiento. Se incluyen como fármacos biológicos ya que han sido diseñadas específicamente para tener su acción en un punto de la cascada inflamatoria. Pero carecen de mayor interés en este estudio ya que no se han utilizado en nuestros pacientes.

1.2 SISTEMA INMUNITARIO

1.2.1. Concepto

El sistema inmunitario está formado por un conjunto de células y moléculas, distribuidas por todo el organismo, cuya característica biológica esencial es la capacidad de reconocimiento específico de estructuras moleculares (Ag) y generar una respuesta efectora frente a ellos. Desde una perspectiva funcional el sistema inmune constituye el mecanismo de defensa frente a agresiones externas, o infecciones, e internas o neoplasias.

Este sistema desarrolla su función defensiva fundamentado en el reconocimiento de antígenos extraños al organismo de origen microbiológico o neoplásico. Los mecanismos moleculares y celulares implicados en el desarrollo y mantenimiento de la autorreactividad fisiológica, y a la evitación de respuesta agresiva hacia los tejidos propios son múltiples y complejos.

Está constituido por células de origen hematopoyético que pertenecen a dos grandes extirpes de diferenciación, la mielomonocítica y la linfocitaria.

La respuesta *innate* es el primer mecanismo de defensa inmunológica frente a antígenos extraños. Se caracteriza por ser muy rápida, no específica y no conservar memoria inmunológica. Está constituida por mecanismos existentes antes de que se desarrolle la infección. Producen respuestas rápidas a los microorganismos. Los componentes principales son: barreras físicas y químicas, células fagocíticas, células citocidas naturales y proteínas sanguíneas (principalmente el sistema del complemento).

Cuando los mecanismos de esta respuesta innata no son capaces de erradicar el antígeno extraño, se pone en marcha la respuesta *adaptativa*, que tarda varios días en ser operativa, debido al tiempo requerido para la activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos T y B en las correspondientes células efectoras. Figura 3.

Las células dendríticas y los monocitos poseen la capacidad de fagocitar y captar antígenos, procesarlos y expresarlos en su membrana citoplásmica en presencia de moléculas del sistema principal de histocompatibilidad, y de forma característica de clase-II, son las denominadas células presentadoras de antígenos (CPA).

Los linfocitos T expresan en su membrana citoplasmática receptores clonotípicos de antígenos. Los de la subpoblación CD4⁺ son capaces de reconocer a Ags presentados por moléculas de clase II por las células previamente citadas. A su vez los linfocitos CD8⁺ reconocen a antígenos presentados por moléculas de clase I expresados en todas las células con núcleo del organismo.

Los linfocitos T vírgenes circulantes entran en los órganos linfoides secundarios y así reconocen la combinación específica de péptido antigénico-molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la superficie de una célula presentadora de antígenos (CPA), que desencadena la respuesta *innate adaptativa* (específica o adquirida). Discrimina entre diferentes microorganismos y los componentes principales son los linfocitos y sus productos.

Hay dos tipos de respuesta inmunitaria adaptativa, la *inmunidad humoral* por medio de los linfocitos B en su ruta de activación, proliferación y diferenciación a células plasmáticas secretoras de anticuerpos (producción de anticuerpos) y la *inmunidad celular*, representados en la figura 3. La dosis, naturaleza y tiempo de exposición del antígeno, así como las citoquinas producidas durante la respuesta innata, influirán de

manera determinante en la diferenciación funcional de las subpoblaciones de los linfocitos T colaboradores (T helper; Th) CD4+ a células Th1, Th2 o Th17.

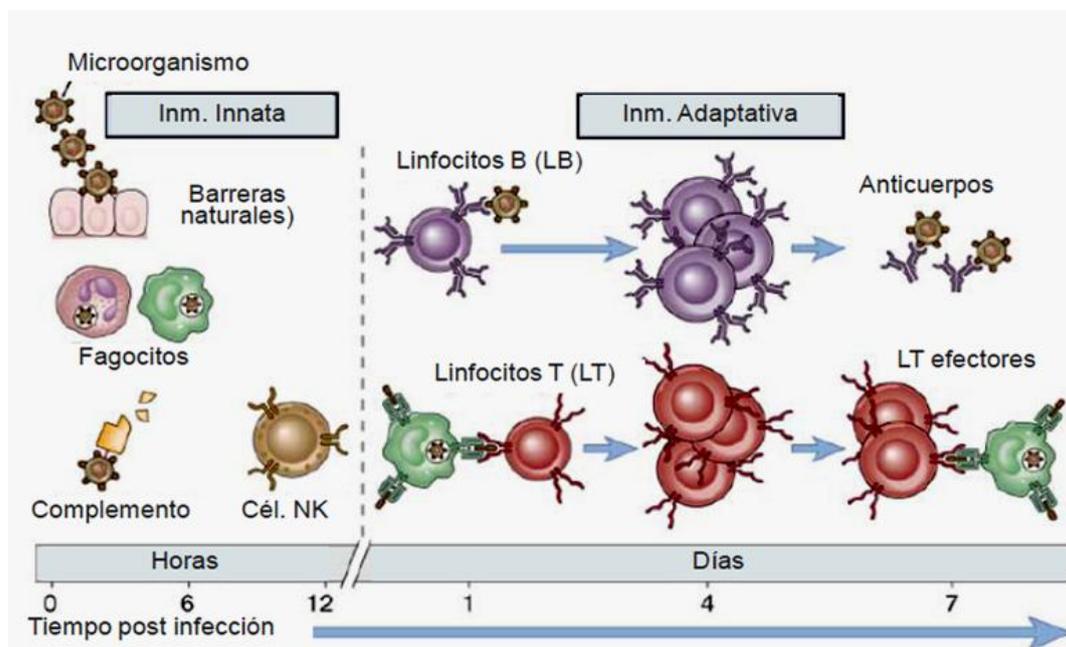


Figura 3. Esquema básico de la respuesta inmune

Los linfocitos T CD4+ se diferencian a células Th1 cuando son estimuladas por antígenos extracelulares (presentados por las moléculas del MHC-de clase I) en presencia de interleuquina (IL)-12 (producida por macrófagos y células dendríticas) e interferon (IFN)- γ (producido por células asesinas naturales (natural killer o NK) y células presentadoras de antígenos (CPA)). Estas células se caracterizan por secretar IL-12 y grandes cantidades de INF- γ , que activa a las células NK y linfocitos citotóxicos CD8+, dando lugar a la respuesta inmune mediada por células.

En cambio, las células T CD4+ que se activan por antígenos extracelulares presentados por las moléculas del MHC de clase II en un entorno rico en IL-4 (secretada por mastocitos) se diferencian a células Th2, caracterizadas por secretar IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Estos linfocitos actúan como colaboradores de los linfocitos B en su ruta de activación, proliferación y diferenciación a células plasmáticas secretoras de anticuerpos (inmunidad humoral).

Se ha descrito una tercera subpoblación de células T colaboradoras, denominada Th17, caracterizada por la producción de IL-17 y que también produce otras citoquinas como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), cuyo efecto está encaminado a la activación de los neutrófilos y el consecuente desarrollo de una respuesta inflamatoria con capacidad para la eliminación de bacterias extracelulares y hongos. El desarrollo de una

respuesta inmune de clase Th17 depende del factor de crecimiento tumoral *Transforming Growth Factor*; *TGF-beta* (citoquina con efecto pleiotrópico producida por múltiples linajes de leucocitos y células estromales) en presencia de la interleuquina proinflamatoria *IL-6* (producida principalmente por monocitos y macrófagos). Recientemente se ha descrito que la mayoría de células de sinovial que expresan *IL-17A* son mastocitos. Así mismo han demostrado in vitro que los mastocitos producen *IL-17A* dependiente de RORC bajo la estimulación de $TNF-\alpha$, complejos IgG, C5a, y LPS(66).

Esta ruta de activación en la que participa $TGF-\beta$ también está relacionada, en ausencia de la *IL-6*, con el desarrollo y función de las células T reguladoras (Tregs) (67). La respuesta de las células T efectoras está estrechamente controlada por las células Tregs, que se encargaran de mantener una homeostasis adecuada de la respuesta inmune, ya que la actividad inapropiada o pobremente controlada de las células T efectoras, puede causar patología en el propio huésped, como enfermedades autoinmunes, procesos alérgicos y procesos inflamatorios crónicos.

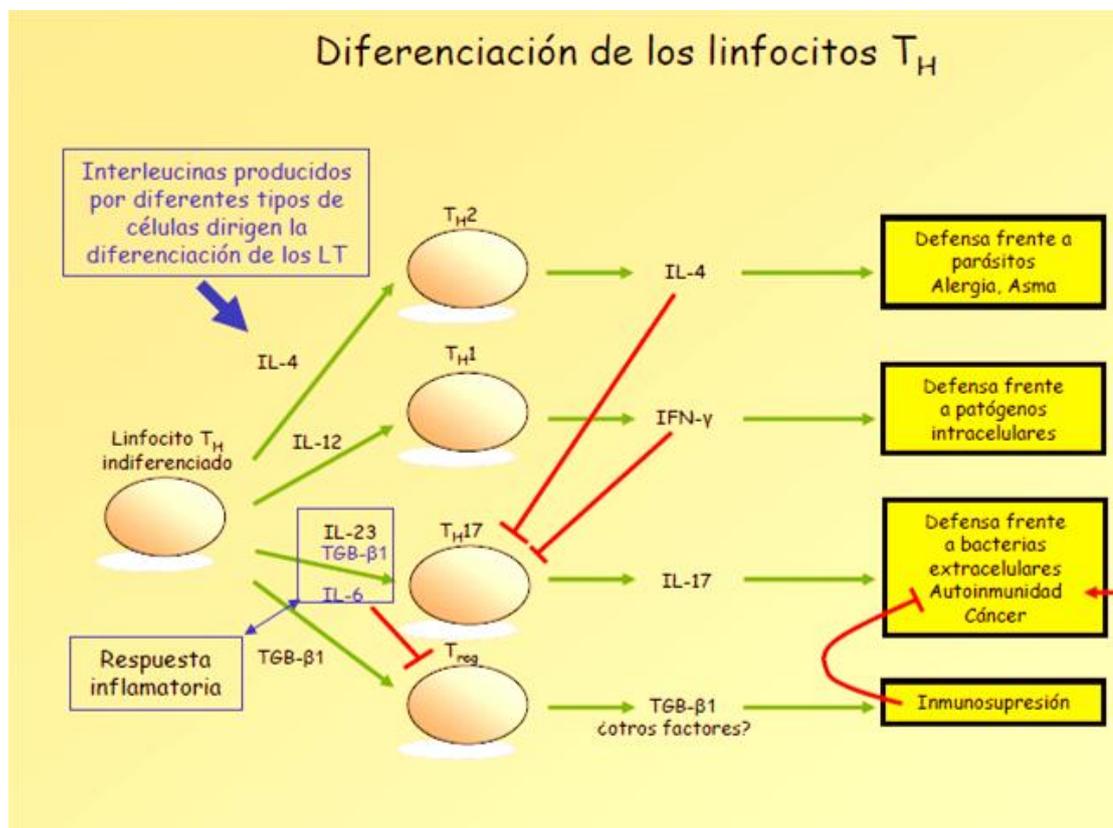


Figura 4. Esquema diferenciación de los linfocitos THelper. LT : linfocito T, IL-: interleuquina, INF-: interferón, TGF-: factor transformadores del crecimiento.

1.2.2. Citoquinas clasificación

Son moléculas solubles que median la comunicación entre las células de los sistemas inmunes, hematopoyético, y con otras células somáticas. Ejercen sus funciones biológicas a través de receptores específicos expresados en células diana, siendo capaces de regular el funcionamiento de otras células. De forma coordinada autocrina, paracrina y hormonal.

Las interleuquinas juegan un papel clave en la patogenia de la inflamación, pudiendo en ocasiones ser responsables de procesos patológicos. Su producción ocurre de forma coordinada durante la activación celular en respuesta a un estímulo. La secreción de interleuquinas es el resultado de la activación de los linfocitos T; una vez secretadas, las interleuquinas no tienen especificidad inmunológica, ya que actúan sobre cualquier célula con receptores para ellas, independientemente del estímulo inicial. Esta actuación sobre receptores específicos de membrana contribuye a la activación, blastogénesis y/o diferenciación de células efectoras, regulando también otros procesos como la apoptosis, adquisición de capacidad citotóxica y la recirculación de los leucocitos.

2.2.1 Características generales de las citoquinas.

Todas ellas comparten determinadas características que hacen referencia a su estructura, producción y función.

a) Características estructurales: Son proteínas o glicoproteínas de bajo peso molecular, compuestas por 120-180 aminoácidos y peso molecular alrededor de 30 KDa. Sus homologías estructurales motivan su agrupación en seis familias distintas:

1. **Interleuquinas (IL):** Son producidas por linfocitos y actúan como inmunomoduladores. Algunas de estas sustancias hacen posible la proliferación y diferenciación de las células del sistema inmune que previamente han sido estimuladas, considerándose así como una señal complementaria en el desarrollo de la respuesta inmunitaria. Aunque todas las células del sistema inmune producen algún tipo de IL, el linfocito Th es la célula con mayor grado de participación en este proceso.
2. **Factores de necrosis tumoral (TNF):** Inicialmente fueron descritos como sustancias que podían producir la regresión de algunos tumores. Posteriormente describiremos sus interacciones más exhaustivamente.

3. **Factores transformadores del crecimiento (TGF):** Son citoquinas con capacidad de promover la proliferación de ciertas células en cultivo, entre los que destaca los transforming growth factors, de los que destacan dos interesantes: TGF- α y TGF- β .
4. **Factores de crecimiento (GF):** Son ciertos polipéptidos con capacidad de promover el crecimiento y la división de varios tipos de células en cultivos celulares. Aquí se incluyen los siguientes: factor de crecimiento epidermoide (EGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).
5. **Factores estimuladores de colonias (CSF):** Son un grupo de citoquinas que tienen como función principal regular la diferenciación y proliferación de células hematopoyéticas. Entre ellos destacan: el factor estimulador de colonias granulocito-macrofágicas (GM-CSF), el factor estimulador de colonias monocito-macrofágicas (M-CSF) y el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF).
6. **Interferones (IFN):** Fueron identificados originariamente como agentes producidos por células infectadas por virus y que podían proteger a las células frente a otras infecciones virales. Hoy se sabe que los interferones tienen otras muchas funciones, tales como actuar en los procesos de diferenciación celular, proliferación celular, así como en la modulación del sistema inmunológico. Se conocen tres tipos: IFN- α , IFN- β , IFN- γ .

b) Producción de las citoquinas: Principalmente por leucocitos, aunque también las producen otras células no inmunitarias. Algunas interleuquinas pueden producirse en pequeñas cantidades de forma constitutiva, sin embargo, para su producción se necesitan estímulos adecuados (generalmente, estímulos antigénicos).

Por otra parte, un estímulo suele dar lugar a la producción conjunta de varias interleuquinas provocando, además, un “efecto en cascada” de forma que muchas de ellas inducen sobre su célula diana la producción de otras interleuquinas. Todo ello conlleva a que, in vivo, sea difícil atribuir con precisión los efectos biológicos debido a cada una, para lo cual ha sido necesario realizar estudios de laboratorio, in vitro. Debido a su gran poder biológico, su producción debe estar exquisitamente regulada, de tal forma que algunas de estas, como la IL-10 o el TGF- β , tienen como función principal inhibir la producción de otras interleuquinas.

c) Características funcionales: Estableciendo un símil con el sistema endocrino, se ha dicho que son las “hormonas” del sistema inmune. A diferencia de las hormonas, que suelen actuar en órganos distintos a los que han sido producidas, las interleuquinas actúan de forma paracrina (sobre células que se encuentran en su vecindad) e incluso de forma autocrina (sobre la propia célula que las produce). Sin embargo, en algunas ocasiones estas moléculas se sintetizan a concentraciones lo suficientemente altas como para actuar de forma endocrina (a distancia).

Poseen dos características básicas que ayudan a entender sus acciones: *Pleiotropismo* o capacidad para ejercer varias acciones, así como actuar sobre varios tipos celulares (la IL-6 es el típico ejemplo de citoquina pleiotrópica); y *redundancia* cuando distintas interleuquinas pueden ejercer una acción similar sobre un mismo tipo celular determinando efectos similares (por ejemplo, IL-6, IL-2, IL-4, IL-5 e INF- γ pueden inducir la producción de Ac en linfocitos B). El pleiotropismo y la redundancia se explican por el conocimiento del sistema de receptores de citoquinas.

2.2.2 Funciones de las citoquinas

Por otra parte, aunque los efectos biológicos de las citoquinas son múltiples, y algunos aún no descritos, se pueden agrupar en tres funciones principales. de estas las que nos interesan en el presente trabajo son las dos últimas: Regulación de la hematopoyesis. Regulación de la respuesta inmune innata o inespecífica. Regulación de la respuesta inmune adaptativa o específica.

-Regulación de la hematopoyesis. Inducen el crecimiento y la diferenciación de los precursores de estirpes hematopoyéticas. Aunque en general todas las citoquinas intervienen en mayor o menor medida en la hematopoyesis, las que han demostrado mayor relevancia son: IL-3, IL-7, GM-CSF, M-CSF, G-CSF.

-Regulación de la respuesta inmune innata o inespecífica. Regulan los procesos inflamatorios induciendo la activación y quimiotaxis de PMN, MO y células NK. Son pues, citoquinas proinflamatorias las siguientes moléculas: IL-1 y TNF- α . Otras como la IL-6 y la IL-8 también participan en los mecanismos de defensa naturales actuando como moléculas proinflamatorias e inductoras de quimiotaxis (sobre todo la IL-8). Expuestas en la tabla 4.

Citoquinas producidas durante la respuesta inmune innata :

<u>Citoquina</u>	<u>Efectos biológicos principales</u>	<u>Célula productora principal</u>
IL-1 α , IL-1 β	Proinflamatorias. Inducen la síntesis de proteínas de fase aguda. Pirógenos.	Monocitos, macrófagos.
IL-6	Proinflamatoria. Induce la síntesis de proteínas de fase aguda. Regula la hematopoyesis. Estimula la secreción Igs.	Monocitos, macrófagos.
TNF- α	Proinflamatoria. Responsable del shock endotóxico. Pirógeno. Induce expresión de moléculas de adhesión.	Monocitos, macrófagos, LT.
IL-10 IL-19,IL-20, IL-22	Inmunosupresoras. Inhiben la expresión de citoquinas y otros mediadores proinflamatorios y la expresión de MHC-II y moléculas de adhesión en monocitos. Estimulan B e inducen síntesis de IgG.	Monocitos, macrófagos, LT, LB.
IL-12	Inductor de la diferenciación Th1. Estimula la actividad citotóxica de T y NK.	Monocitos, macrófagos.
IL-18	Estimula la actividad citotóxica de T y NK.	Células adrenales y células de Kupffer.
IL-23	Estimula la actividad citotóxica de T y células NK.	Células dendríticas activadas.
IFN- α , IFN- β	Efecto antiproliferativo e inmunomodulador. Actividad antitumoral.	Monocitos, macrófagos Fibroblastos y células epiteliales.

Tabla 4. Principales citoquinas producidas durante la respuesta inmune innata, células que las producen y sus efectos biológicos.

-Regulación de la respuesta inmune adaptativa o específica. Controlan los procesos de diferenciación, activación y proliferación de los linfocitos T y B, lo que les permite determinar el tipo, la amplitud y la duración de la respuesta. Se denominan inmunorreguladoras y son fundamentalmente: IL-2, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15,IL-16,TNF- α e IFN- γ . Expuestas en la tabla 5.

Citoquinas producidas durante la respuesta inmune adaptativa:

<u>Citoquina</u>	<u>Efectos biológicos principales</u>	<u>Célula productora principal</u>
IL-2	Induce proliferación de T, B y NK. Citotóxica e inflamatoria. Expansión clonal de linfocitos T	LT activados, LTh1, LT citotóxicos
IFN- γ	Incrementa la expresión de MHC-I y II. Activa macrófagos y NK. Inhibe la proliferación de células Th2.	LTh1, LT citotóxicos, NK
TNF- α	Proinflamatoria. Pirógeno. Induce expresión de moléculas de adhesión	LTh1, LT citotóxicos
IL-4	Inductor de la diferenciación Th2. Inhibe citoquinas y mediadores proinflamatorios e induce IL-1Ra. Estimula crecimiento y diferenciación de linfocitos B. Induce IgE e IgG4.	LTh2, mastocitos, basófilos.
IL-5	Diferenciación, proliferación y activación de eosinófilos	LTh2
IL-10	Inhibe la expresión de citoquinas y otros mediadores proinflamatorios y la expresión de MHC-II y moléculas de adhesión en monocitos. Estimula B e induce la síntesis de IgG	LTh2, monocitos, macrófagos, LB
IL-13	Inhibe la expresión de citoquinas y otros mediadores proinflamatorios. Estimula crecimiento y diferenciación de B y promueve el cambio de isotipo hacia IgE.	LTh2
IL-17	Estimula secreción de potentes mediadores de la inflamación IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, PG, quimiocinas y MMP. Actúa sobre las células del tejido, interviene en el reclutamiento, activación y migración de otras células del sistema inmune.	LTh17, neutrófilos mastocitos.
IL-22	Promueve la producción de RFA por hepatocitos y acción en las células epiteliales de pulmón e intestino similar a la IL-10.	células dendríticas y LT activadas.
TGF- β	Inmunosupresora. Inhibe el crecimiento de muchos tipos celulares, la síntesis de varias citoquinas y la citotoxicidad natural	LT activados
GM-CSF	Desarrollo y diferenciación de granulocitos y macrófagos	LT activados

Tabla 5. Principales citoquinas producidas durante la respuesta inmune adaptativa, células que las producen y sus efectos biológicos.

1.2.3. Interleuquinas

IL-1 β , conocida originariamente como *factor activador de los linfocitos*. Es el principal pirógeno endógeno, induciendo fiebre a través de la producción de prostaglandinas.

Promueve la síntesis de proteínas de fase aguda por los hepatocitos y actúa sobre el sistema nervioso central favoreciendo el sueño y anorexia, típicamente asociados con los procesos infecciosos. Induce la liberación de histamina en los mastocitos, generando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular en el lugar de la inflamación.

La principal célula productora de IL-1 es el fagocito mononuclear activado, también puede ser producida por neutrófilos, células epiteliales (queratinocitos) y células endoteliales.

Hay dos formas de IL-1: la alfa y la beta, cuya homología estructural es inferior al 30%, se unen a los mismos receptores de superficie y median en las mismas actividades biológicas.

Los efectos biológicos son similares a los TNF, dependiendo de la cantidad de citoquina producida. Cuando se secreta en concentraciones bajas actúa como mediador de la inflamación local sobre células endoteliales aumentando la expresión de moléculas de superficie que median la adhesión leucocitaria como los ligandos para las integrinas. En cantidades grandes al entrar en la circulación ejerce efectos endocrinos, como la producción de fiebre o la inducción de síntesis hepática de proteínas de fase aguda.

IL-2, peso molecular 14-17kDa. Inicialmente se describió como *factor de crecimiento de células T*. Es secretada por linfocitos T CD4+ y CD8+ activados en respuesta a un estímulo antigénico. Es el principal agente que controla la proliferación de células T.

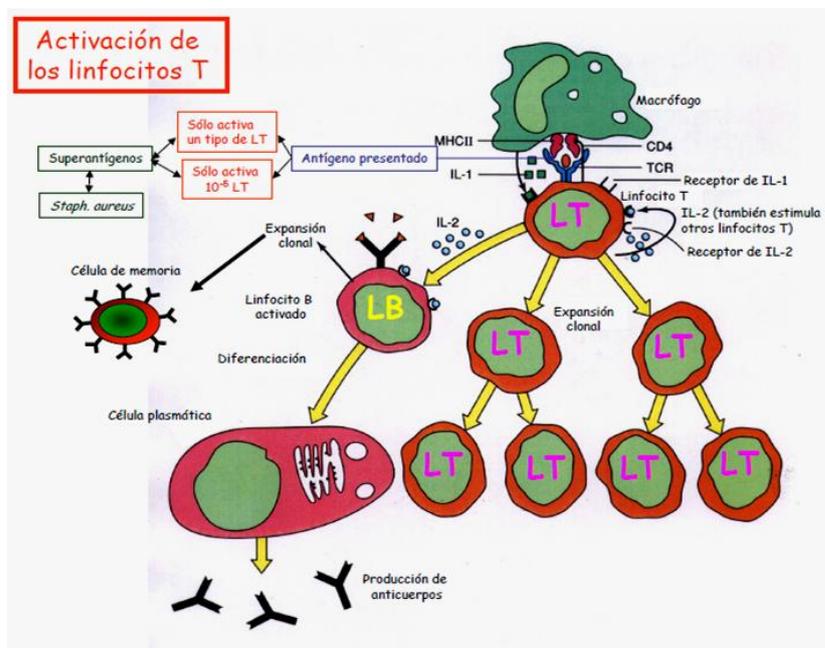


Figura 5. Esquema de activación de linfocitos T en que participa IL-2.

Ejerce otros muchos efectos sobre el sistema inmune, teniendo un *papel esencial en el desarrollo de las respuestas inflamatorias crónicas*, tanto humorales como celulares, es responsable de la expansión clonal de los linfocitos T. Es un factor estimulador del crecimiento de linfocitos T, B y NK. Promueve la actividad citotóxica mediada por linfocitos T y células NK. Tras unirse a su receptor en linfocitos T, activa la secreción de IFN- α , linfotoxina, IL-4, IL-3, IL-5 y GM-CSF. Sobre los linfocitos B estimula su crecimiento y diferenciación e incrementa la expresión de moléculas de MHC de clase II.

IL-4, peso molecular: 18kDa. Es producida por linfocitos Th2 (CD4+), mastocitos, basófilos, células del estroma de la médula ósea y, posiblemente, por determinadas subpoblaciones de células NK. Es una citoquina muy pleiotrópica, ya que ejerce numerosos efectos en diferentes tipos celulares. Promueve la diferenciación de linfocitos T vírgenes hacia células de tipo Th2, inhibiendo la generación de células Th1. Posee efectos *inmunosupresores*, ya que inhibe la producción de determinados mediadores inflamatorios de los macrófagos e induce la producción de IL-1Ra, que bloquea la acción de la IL-1. En los macrófagos inhibe la activación mediada por INF- γ . Por otra parte, promueve el desarrollo de las respuestas inmunes humorales a través de la inducción del crecimiento y diferenciación de linfocitos B, produciendo el cambio isotípico hacia IgG4 e IgE e incrementando la expresión de moléculas CD23 en linfocitos B, basófilos y eosinófilos. Por todo ello, los efectos de esta citoquina se han relacionado con el desarrollo de los *procesos alérgicos* y con el incremento de IgE en las infecciones parasitarias.

IL-5, peso molecular: 45-50 kDa. Es esencial en la proliferación y diferenciación de las células precursoras de los eosinófilos, así como en el mantenimiento de la actividad de los eosinófilos maduros siendo *la responsable de la eosinofilia* en infecciones parasitarias. Es secretada en forma glicosilada por LT CD4+ activados del tipo Th2. Sobre los linfocitos B actúa incrementando su proliferación y estimulando la producción de IgA.

IL-6, peso molecular: 19-26 kDa. Se le ha denominado como "*citoquina inducible por stress*". Es una citoquina pleiotrópica secretada por distintas células como monocitos, macrófagos, células T, fibroblastos, hepatocitos células endoteliales y neuronas. Interviene tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa. La síntesis de IL-6 por células secretoras es compleja y depende de la interrelación celular. De esta manera, las células T requieren de la estimulación previa por monocitos, mientras que los monocitos son capaces de sintetizar IL-6 sin la necesidad de otras células. Se ha demostrado que el AINE Indometacina, inhibidor de la producción de PGE2 puede inhibir la producción de

IL -6 por parte de los fibroblastos (68). Es la principal inductora junto a la IL-1 de proteínas de fase aguda, sobre todo fibrinógeno por parte de los hepatocitos así como activación de la cascada del complemento. Promueve la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas, induciendo la producción de Inmunoglobulinas. Aumenta la producción de IL-2 y el desarrollo de los precursores hematopoyéticos dependientes de la IL-3. Sirve como co-estimulador de las células T y de los timocitos.

Se han encontrado niveles elevados de IL-6 en sangre en infecciones virales, bacterianas, neoplasias, trauma y enfermedad crónica inflamatoria. Así mismo se ha establecido una asociación entre elevados niveles sistémicos de IL-6, proteína C reactiva y neutrófilos y aumento del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, jugando un importante papel en situaciones de estrés (69). En estas situaciones de estrés se producen en el sistema inmune una serie de cambios locales y sistémicos frente a antígenos y bacterias que son inducidos por una compleja red de señales conectando los sistemas nervioso, endocrino e inmune (70,71). Encontraron elevadas concentraciones de IL-6 en el plasma de fumadores (71), al igual que en las células alveolares de donantes sanos estimuladas con glicoproteína del tabaco.

IL-9, peso molecular de 32-39 kDa. Es producida por linfocitos T helper activados. Tiene un amplio espectro de actividades no muy bien definidas entre las que se incluye la proliferación de precursores eritroides y de progenitores de mastocitos derivados de la médula ósea. Esta citoquina estimula la proliferación celular y previene la apoptosis al igual que la IL-7, induce la proliferación de LT y estimula la producción de inmunoglobulinas en células B. La IL-9 se ha demostrado que inhibe el crecimiento del melanoma en ratones.

IL-10, peso molecular: homodímeros de 34-40 kDa, subunidades de 18kDa. Es producida por linfocitos del tipo Th2, así como también por monocitos/macrófagos, linfocitos B, queratinocitos y otros tipos celulares. Es *la citoquina inmunosupresora* por excelencia, inhibiendo la síntesis de muchas otras citoquinas, entre las que podemos citar INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-12, y la expresión de MHC-II y moléculas de adhesión en monocitos. Tiene efectos antiproliferativos sobre muchos tipos celulares, macrófagos, células dendríticas. La IL-10 ejerce además múltiples actividades inmunomoduladoras. Se ha visto que es un cofactor para el crecimiento de líneas y colonias de células mastocíticas in vitro. Regula las funciones mediadas por linfocitos B induciendo la síntesis de IgG (72), y por linfocitos T, influyendo en el desarrollo de timocitos y células T. También ejerce efectos reguladores sobre la angiogénesis. El virus de Epstein Barr

secreta una proteína que posee una gran homología estructural con la IL-10 humana (vIL-10), y que tras unirse con baja afinidad al propio receptor de la IL-10, ejecuta actividades biológicas similares. Relacionadas estructural y funcionalmente con la IL-10 se han descrito recientemente nuevas moléculas tales como la IL-19, IL-20 e IL-22, cuyas funciones son todavía poco conocida. Además, se ha comprobado que la vitamina-D puede aumentar la producción de interleuquina 10 (IL-10), citoquina antiinflamatoria (73). Estudios experimentales demuestran que la deficiencia de esta citoquina se asocia a aterosclerosis severa(74).

IL-12, heterodímero unido por puentes disulfuro compuesto por una subunidad alfa de 35kDa + una subunidad beta de 40kDa. Es producida mayoritariamente por fagocitos mononucleares activados y células dendríticas. Inicialmente se describió como *el factor estimulador de las células asesinas naturales* (NK), pero la actual importancia de esta citoquina deriva de su capacidad de dirigir la diferenciación de los linfocitos Th hacia células efectoras tipo Th1 de la *hipersensibilidad retardada*. La forma madura de esta molécula (p75) está compuesta de dos subunidades, p35 y p40. La síntesis de ambas subunidades está regulada diferencialmente, siendo ambas necesarias para la actividad funcional del heterodímero. Esta citoquina incrementa la actividad citotóxica de las células NK e induce células LAK (linfocitos asesinos activados por linfocinas). Incrementa la producción de IFN- γ por linfocitos Th1 CD4 +y células NK y activa linfocitos T CD8+ activados citotóxicos. Recientemente se ha descrito *un factor proteico denominado p19*, sin actividad biológica por sí mismo, que se combina con la subunidad p40 de la IL-12 para dar lugar a una nueva citoquina biológicamente activa denominada IL-23. Esta interleuquina es producida por células dendríticas activadas, se une al receptor de la IL-12 y comparte algunas de las funciones biológicas con ella. La IL-12 constituye un nexo importante entre la inmunidad innata y adaptativa, de forma que se elabora durante las reacciones inmunes innatas precoces a los microorganismos intracelulares y estimula las respuestas inmunitarias adaptativas que protegen al huésped de estos microorganismos intracelulares (ej.: listeria, virus y micobacterias). En la septicemia grave por gram negativos se sintetizan grandes cantidades de IL-12, lo que da lugar a la producción de INF- γ , que tiene una acción sinérgica con el lipopolisacárido bacteriano para estimular la síntesis macrofágica de TNF- α . La interleucina-23 (IL-23) es un heterodimero de citoquinas que consta de dos subunidades: p40, que es también un componente de la IL-12 de citoquinas, p19, que se considera la IL-23 subunidad alfa. En

otras palabras, la IL-23 es un dímero de p40-SS- p19 mientras que la interleuquina 12 es un heterodímero p40 –SS-p35.

IL-13, 15 kDa. Es producida por linfocitos TCD4+ activados del tipo Th2, compartiendo muchas de sus funciones con la IL-4 con la que se encuentra genéticamente relacionada. Es una citoquina con actividad inmunosupresora ya que inhibe, junto con la IL-4 y la IL-10, la producción de citoquinas inflamatorias por los monocitos (IL-1beta, TNF-alfa, IL-8, IL-6). Por otra parte, esta citoquina incrementa la proliferación y diferenciación de monocitos y células B, incrementa la expresión de CD23 y promueve el cambio de clase de inmunoglobulinas hacia la producción de IgE. En las células epiteliales induce al aumento en la producción de moco.

IL-17, peso molecular homodímero de 35 kDa. Actualmente se conocen 6 moléculas diferentes que se nombran desde IL-17A a IL-17F. La IL-17A es la más importante y por eso es a la que se denomina genéricamente como IL-17. Su receptor está presente en una amplia variedad de células y tejidos, tanto del sistema inmune (linfocitos B y T, monocitos, células de estirpe mieloide, estroma de médula ósea, etc.) como extra inmunes (epiteliales, fibroblastos, endotelio, etc.)(67). Hay varios receptores similares al de la IL-17, cuya función no está bien definida. La deficiencia congénita del receptor de IL-17 en ratones conlleva una extrema sensibilidad a infecciones por gramnegativos y hongos. La IL-17A, al igual que la IL-17F, actúa sobre un amplio panel de células, y las estimula a secretar potentes mediadores de la inflamación como IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, prostaglandina-E2, quimiocinas y metaloproteasas. Además de actuar sobre las células del tejido, la IL-17 se considera actualmente esencial en el reclutamiento, activación y migración de otras células del sistema inmune.

La interacción entre la IL-23 y la IL-17 desempeña un papel fundamental en la inflamación autoinmunitaria sinovial en las fases precoces de la AR, así como en la fase destructiva de la AR, promoviendo la osteoclastogénesis (75). Este último efecto se debe, a su vez, a la inducción de la expresión del activador del receptor de NF-kB (RANK) en precursores mieloides y de su ligando RANKL en linfocitos colaboradores (Th)(76). Altos niveles de IL-17 están asociados con varias enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo la artritis reumatoide, la psoriasis y la esclerosis múltiple. Los neutrófilos y mastocitos liberan IL-17 (77). Está presente en la sinovial de pacientes con artritis reumatoide (66); IL-17F, de otro lado, favorece la eosinofilia y degranulación de

mastocitos (78). Además, IL-17A parece tener la capacidad de inducir la expresión de genes de mucina en las células epiteliales del bronquio. IL-17, se detecta en niveles altos en artritis precoces (79) comparada con enfermedades ya evolucionadas, incluso justo antes de iniciarse clínica (80).

IL-22, relacionada estructural y funcionalmente con la IL-10, forma parte de la superfamilia de la IL-10, comparte con la IL-10 su receptor 2 (IL-10R2), sus funciones son todavía poco conocidas. El receptor de IL-22 se expresa en la mayoría de los tejidos epiteliales y parenquimatosos. IL-22 es producida por células dendríticas y células T activadas, inicia la respuesta inmune innata contra los patógenos bacterianos especialmente en las células epiteliales cutáneas como las células del epitelio respiratorio y el tubo digestivo. IL-22 junto con IL-17 se produce rápidamente por linfocitos T esplénicos y puede ser también producida por células Th17 y probablemente juega un papel en la respuesta coordinada de ambos sistemas inmunes innato y adaptativo. La IL-22 promueve el crecimiento de células epiteliales y provoca una respuesta inmune innata que desencadena la expresión de los reactantes de fase aguda y β -defensinas.

La actividad biológica de la IL-22 se inicia por la unión a un complejo de superficie celular compuesta de IL-22R1 e IL-10R2 (cadenas de receptor) y está regulada por interacciones con una proteína de unión soluble, IL-22BP, que comparte similitud de secuencia con una región extracelular de IL-22R1. Ambas cadenas de receptor (IL-22 e IL-10) juegan un papel en la orientación celular y transducción de la señal para iniciar selectivamente y regular las respuestas inmunes. IL-22 puede contribuir a la enfermedad inmune a través de la estimulación de las respuestas inflamatorias. Promueve a hepatocitos a producir reactantes de fase aguda y tiene acción en las células epiteliales en el pulmón y el intestino similar a la IL-10. En algunos contextos, las funciones pro-inflamatorias patológicas, frente protector de tejidos de la IL-22 están regulados por la coexpresión de citoquina IL-17 (81).

Tipo celular	<u>Agente estimulador</u>	<u>Factor diferenciador</u>	<u>Citoquinas secretadas</u>
Th-1	Bacterias intracelulares y virus.	IL-12	IL-2, INF- γ
Th-2	Helminetos.	IL-4	IL-4, IL-5, IL-13
Th-17	Bacterias extracelulares y hongos.	TGF- β e IL-6	IL-17, IL-6

Tabla 6. Diferenciación de los linfocitos T Helper.

1.2.4. Interferón- γ , y factor de necrosis tumoral- α (INF- γ y TNF- α)

INF- γ , dentro de los interferones distinguimos los Interferones de tipo I (α y β) y el interferon tipo II o γ . Los del tipo I que se encontrarían dentro de las interleuquinas de la inmunidad innata: incluyen dos grupos serológicamente distintos de proteínas, denominados α y β . Los interferones α o leucocitarios son producidos preferentemente por fagocitos mononucleares. Los interferones β o fibroblastoides son producidos preferentemente por fibroblastos. La principal señal que desencadena su síntesis es la infección vírica.

Ambos interferones interactúan con un mismo receptor. Sus principales acciones biológicas son la inhibición de la replicación viral mediante la inducción en las células diana de un estado de resistencia a la infección viral y la inhibición de la proliferación celular (82). Aumentan el potencial lítico de las células NK y de los monocitos. Aumentan la expresión de moléculas clase I e inhiben la expresión de moléculas de clase II.

El Interferon- γ realiza funciones críticas tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa. Su acción es central para inmunidad celular frente a los microorganismos intracelulares. El interferon tiene 2 acciones básicas: por un lado evita la replicación vírica en células aún sanas y, por otro lado, favorece la destrucción de las células ya infectadas o tumorales. Es producido por linfocitos Th1, LTC y por células NK. El IFN- γ tiene un efecto protector contra infecciones parasitarias y otros patógenos intracelulares y puede contribuir a muchos de los efectos tóxicos de las endotoxinas bacterianas.

Además de su efecto antiviral posee una importante actividad inmunomoduladora. Incrementa la expresión de antígenos de HLA de clase I y II en varios tipos celulares, lo que facilita su función presentadora de Ag y activa a los macrófagos, incrementando su capacidad tumoricida y de defensa contra las infecciones. Actúa de forma autocrina sobre las propias células NK que lo producen, aumentando su actividad citolítica y, como consecuencia, incrementando su efecto antitumoral. Sobre los linfocitos Th2 inhibe la proliferación, de manera que su presencia durante la estimulación antigénica induce la diferenciación de linfocitos T hacia células efectoras tipo Th1 favoreciendo, por lo tanto, el desarrollo de las respuestas inflamatorias. Actúa sobre los linfocitos B inhibiendo su proliferación y favoreciendo su diferenciación hacia células productoras de IgG2a o IgG3. El IFN- γ activa los neutrófilos y las células endoteliales, promoviendo la adhesión e

infiltración linfocitaria. Su efecto neto es favorecer las reacciones inflamatorias ricas en macrófagos a la vez que inhibe las ricas en eosinófilos dependientes de IgE.

TNF- α , peso molecular:17 kDa; homotrímero de 51kDa. Previamente denominado caquectina. El factor de necrosis tumoral se identificó inicialmente como una sustancia presente en el suero de animales tratados con lipopolisacárido bacteriano que in vitro era capaz de eliminar células tumorales. Es la principal interleuquina responsable del shock séptico asociado a bacterias.

La superfamilia de TNF está compuesta por más de 20 proteínas o ligandos, entre los que se incluye TNF- α cuya acción principal se desarrolla en el sistema inmune, modulando tanto la inmunidad innata como adquirida. Existen otras interleuquinas en esta familia como El TNF- β o linfotoxina, el TRAIL,. El BAFF, el TWEAK, que presentan una elevada homología en su secuencia aminoacídica. Es producida por un amplio espectro de células como monocitos, macrófagos, linfocitos B y T, células NK fibroblastos y mastocitos.

Ejerce su acción a través de dos receptores (TNFR1 y TNFR2) expresados en la mayoría de las células del organismo. El principal receptor responsable de la señalización intercelular parece ser el TNFR1, mientras que el 2 potencia esta actividad. Ambos receptores pueden presentarse de forma soluble debido a la sección del dominio extracelular del receptor por metaloproteasas. Las formas solubles actúan como inhibidores naturales de la actividad del TNF- α , ya que compiten con esta citoquina con los receptores transcelulares, bloqueando su actividad. De esta manera los receptores 1 y 2 no sólo ejercen su papel en la transducción de las señales, sino que también ejercen funciones autorreguladoras extracelulares que afectan a la biodisponibilidad del TNF- α (83).

El TNF induce la expresión de selectinas e integrinas y sus receptores en células endoteliales permitiendo la adhesión firme de los leucocitos. A su vez estimula en células endoteliales y macrófagos la expresión de citoquinas y quimioquinas.

El TNF en el torrente sanguíneo actúa a distancia como una hormona endocrina y ejerce una serie de acciones sistémicas: La producción de fiebre junto con la IL-1 por el aumento de la síntesis de prostaglandinas por las células del hipotálamo. Sobre los hepatocitos aumentan la síntesis de ciertas proteínas séricas, como la proteína A amiloide sérica y el fibrinógeno, junto con la IL-1 y la IL-6. La producción prolongada de TNF da

lugar a alteraciones metabólicas de la caquexia, con pérdida de células musculares y adiposas. Inhibe la síntesis de la lipoproteína lipasa, enzima necesaria para liberar los ácidos grasos de las lipoproteínas circulantes de manera que puedan ser utilizados por los tejidos. Además tiene la capacidad de reducir la glucosa plasmática. Produce trombosis intravascular debido a una pérdida de las propiedades anticoagulantes normales del endotelio. Estimula en las células endoteliales la expresión del factor tisular, un activador potente de la coagulación, que ante la presencia de neutrófilos activados dan lugar a taponamiento vascular, y, que en el caso de tumores conlleva a la necrosis del mismo (de ahí el nombre de TNF) (84) y, estimula la producción de IL-8 por células del endotelio, contribuyendo a la extravasación de linfocitos neutrófilos y monocitos. A nivel sistémico se relaciona con estados febriles, shock, necrosis tumoral y apoptosis celular (83). Se ha demostrado que el TNF- α induce la destrucción ósea por la vía del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL) en la Aps, de forma similar a la AR.

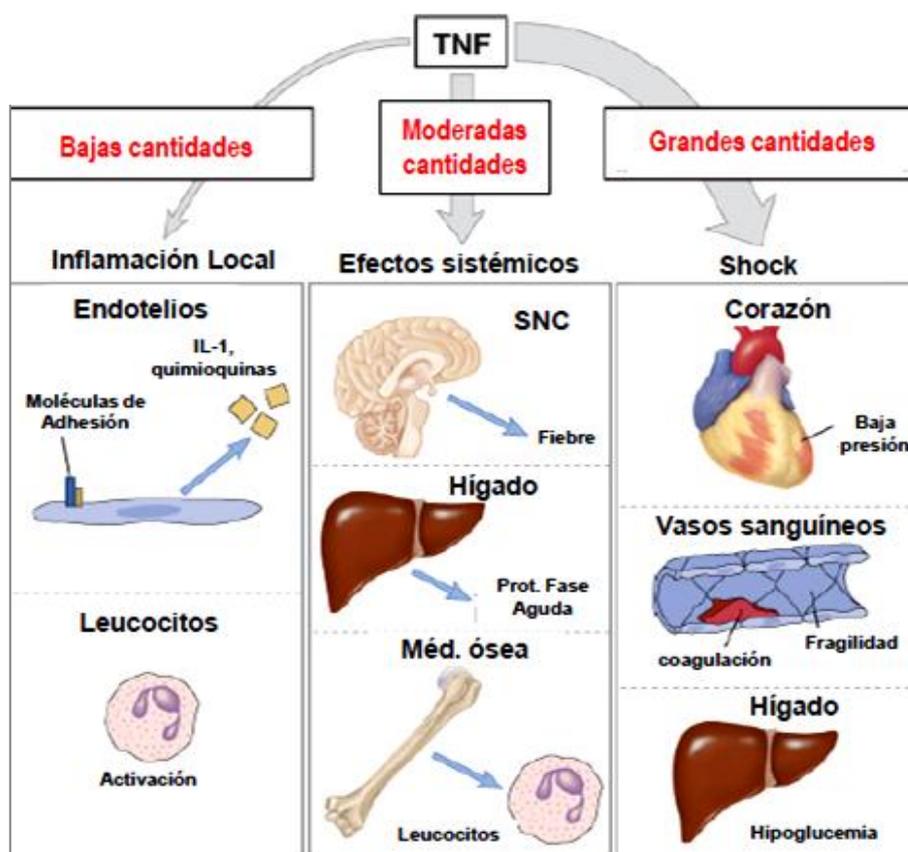


Figura 6. Esquema de efectos del TNF- α según cantidades secretadas del mismo.

1.3 PATOGENIA DE LA ARTRITIS PSORIÁSICA

1.3.1. La Aps como enfermedad heterogénea

La artropatía psoriásica se define como artropatía seronegativa que está incluida entre las espondiloartropatías inflamatorias, se caracterizan por la superposición de signos y síntomas, y manifiestan como denominador clínico común la combinación en diversos grados de un síndrome pelviraquídeo, un síndrome articular periférico, un síndrome entesopático y un síndrome extraarticular (fundamentalmente cutáneo).

La enfermedad suele comenzar de forma insidiosa, con dolor nocturno, leve rigidez matutina y/o artromialgias. En 1/3 de los pacientes, el inicio puede ser agudo con un episodio de oligo/poliartritis.

El síndrome pelviraquídeo: idéntico al descrito en el grupo de las espondiloartritis, como dolor lumbar inflamatorio, o alternante en nalgas. La presencia de las manifestaciones axiales en la Aps, dentro del amplio espectro de la enfermedad, la hicieron incluir dentro del grupo de las espondiloartropatías (15). Sin embargo, son varias las características epidemiológicas, clínicas y radiográficas que la separan de la EAnc clásica expuesto en la tabla 7 (85).

<u>Diferencias.</u>	<u>Espondilitis psoriásica.</u>	<u>Espondilitis anquilosante.</u>
Incidencia según género.	Hombre=Mujer.	Hombre>Mujer.
Patrón.	Axial y periférico.	Predominio Axial.
Afectación de i.f.d.	Sobre un 5%.	Ausente.
Sindesmofitos.	Asimétricos y distribuidos al azar.	Simétricos con distribución caudocraneal.
Afectación de sacroiliacas.	Frecuentemente asimétrica.	Simétrica.
HLA-B27(%).	47%.	85%.

Tabla 7. Diferencias entre espondilitis psoriasisica y espondilitis anquilosante.

El síndrome articular periférico: la artritis psoriásica puede afectar a cualquier articulación, y acompañarse o no de otras articulaciones inflamadas; según el número total son formas mono-oligoarticulares o poliarticulares. Las articulaciones que con más frecuencia se afectan son los dedos, m.c.f.(metacarpo falángicas), las muñecas, las rodillas y las m.t.f.(metatarso falángicas).

La artritis de las i.f.d.(interfalángicas distales), es sin duda, uno de los elementos distintivos de la enfermedad. En un comienzo se utilizó como patrón diferencial de la enfermedad, pero se pone en duda la forma exclusiva de afectación de las interfalángicas distales, considerándose como una transición hacia otros patrones de la enfermedad (28). Se ha relacionado esta forma articular con la presencia del HLA-B27, de forma directa o indirecta, a través de la asociación con la sacroileitis radiográfica (85,86). Independientemente de estos hallazgos lo que parece fuera de duda es su asociación con la onicopatía.

Se pueden observar una forma de artritis destructiva de las pequeñas articulaciones caracterizada por erosión marginal con osteolisis. El resultado final es la típica imagen denominada de “lápiz en copa”, esta alteración acompañada de subluxación produce la deformación en “telescopaje digital”.

La dactilitis, incluida así mismo como criterio de clasificación de las espondiloartropatías (87,88), como inflamación de los tendones de los dedos no tiene por que asociarse como sustrato anatómico de la enfermedad a la sinovitis de m.c.f, i.f.p o i.f.d (89). La presencia de oligoartritis y dactilitis precediendo a las lesiones cutáneas puede ser la primera manifestación de la Aps, incluso ser su primera manifestación.

El síndrome entesopático: idéntico al del grupo de espondiloartropatías. La inflamación de la unión del tendón al hueso constituye uno de los criterios de clasificación de las espondiloartropatías (87,88). Puede presentarse como manifestación axial, originando los sindesmofitos y las alteraciones en las articulaciones sacroiliacas, o, como afectación periférica. La frecuencia de aparición de la entesitis en los pacientes con Aps se cifra en torno al 15%. Un estudio de Salvarani (90) mostró la mayor presencia de entesitis en pacientes con psoriasis, considerando la posibilidad de incluir a estos pacientes (91), sin manifestación axial o periférica, como un subgrupo de Aps. Sin embargo, el hecho de que un 4% de los pacientes con Aps comiencen con entesitis exclusivamente (92) y que ese estudio tenía escaso tiempo de seguimiento (30 meses),

nos puede hacer pensar que en un futuro estos pacientes presenten alguna manifestación axial o periférica.

El síndrome extraarticular incluye un conjunto de manifestaciones que acontecen con diferentes frecuencias en los pacientes afectados de Aps extrapolables la mayoría de los del grupo de las EAS.

En el caso de la asociación con uveítis o iridociclitis en una revisión bibliográfica (93) se describe una prevalencia del 25% en pacientes con Espondiloartropatía psoriásica frente a un 33% en EAnq. En otro estudio(15) describen alteraciones oculares en un 35% de los pacientes con artritis psoriásica, siendo la conjuntivitis lo más frecuente, 15% iritis y 20% conjuntivitis.

La clásica afectación sistémica como pérdida de peso, o la cardíaca como valvulopatía deben incluirse como afectación extraarticular, aunque, últimamente existen varios estudios en que relacionan la Aps con mayor riesgo cardiovascular por mayor ateromatosis (94).

Como afectación extraarticular pondremos pues interés mayor a la afectación cutánea.

Se han descrito pacientes con Aps y linfedema (95). En la patogenia de esta asociación se implica un doble mecanismo. Por un lado, un proceso inflamatorio de las articulaciones y por otro una alteración en el drenaje de los nódulos linfáticos (96). La predominancia de uno u otro mecanismo produce la diferente respuesta al tratamiento antiinflamatorio.

Afectación mucocutánea: pueden aparecer lesiones en la piel de diversos grados y frecuencias, tanto su afectación cutánea típica como la ungueal, no han mostrado relación con ningún tipo clínico de reumatismo psoriásico (patrón articular) a excepción de la onicopatía con la afectación de IFD (97).

En pacientes con afectación cutánea, sin artritis, se ha mostrado mayor predisposición a padecer en un futuro artritis en aquellos que padecen onicopatía, psoriasis inversa, la afectación del cuero cabelludo o psoriasis extensa (13). Se distinguen los siguientes *tipos de afectación cutánea por la psoriasis:*

-*Psoriasis vulgar:* es la más frecuente, 2/3 de los pacientes la presentan. Son lesiones eritematosas con una descamación plateada periférica, la localización se sitúa preferentemente en las zonas de presión o sobre las superficies de extensión de las articulaciones.

-*Psoriasis en gotas*: son numerosas lesiones de pequeño tamaño y de rápida aparición, localizadas preferentemente en la parte proximal de las extremidades. Este tipo de psoriasis se relaciona con la infección estreptocócica del tracto respiratorio superior (98,98) Se han descrito casos de niños con psoriasis y glomerulonefritis postestreptocócicas.

-*Psoriasis folicular*: las lesiones afectan al folículo piloso y generalmente se localizan en el tronco.

-*Psoriasis inversa*: se caracteriza por presentarse en los grandes pliegues y en las zonas anatómicas de flexión. Destaca un gran componente eritematoso con escasa descamación.

-*Psoriasis pustulosa*: es una forma severa de psoriasis. Se forman micropústulas estériles que pueden reunirse en un “gran lago de pus” Comienza con una afectación sistémica, con fiebre y mal estar general del paciente. Estas lesiones pustulosas pueden localizarse exclusivamente en las palmas y las plantas, denominándose pustulosis palmo-plantar. En mujeres de edad media al parecer está relacionada con el HLA-B8 (99,99). Kahn (100) describe el síndrome SAPHO como asociado a la afectación espondilar en artritis psoriásica (Sinovitis Acné Pustulosis Hiperostosis Osteítis).

-*Eritrodermia psoriásica*: es un tipo de psoriasis generalizada. Puede ser una forma de presentación de la enfermedad. Los pacientes con este tipo de psoriasis a veces desarrollan alteraciones de la termorregulación y malabsorción (101).

-*Psoriasis ungueal*: este tipo de lesión se encuentra muy relacionada con la artropatía. Se considera que la afectación ungueal en pacientes con Aps dobla en frecuencia a otras formas de psoriasis exclusiva (20). Puede presentarse de forma aislada o acompañarse de las otras lesiones. Se manifiestan de distintas formas, según el lugar de la matriz ungueal donde se desarrolle el proceso inflamatorio. Esto es explicado por la anatomía de la entesis. La inserción de los tendones extensores está en íntima relación con el nacimiento de la matriz ungueal (102). Así se han descrito lesiones puntiformes, leuconiquia distal, onicolisis, hiperqueratosis ungueal distal y distrofia ungueal. Relacionando la afectación ungueal como un fenómeno secundario producido por la extensión de la inflamación en la entesitis (103).

1.3.2. Participación del sistema inmune en la patogenia de la Aps

Actualmente existen pocos datos biológicos para indicar si la Aps es parte del grupo de las EAS, si se trata de una entidad separada o si es una enfermedad heterogénea con las formas axial/oligoarticular que pertenecerían a las EAS y la variante poliarticular a la AR. Esta cuestión sólo se resolverá cuando se determine completamente la patogénesis de la enfermedad, lo que conducirá a una clasificación etiológica en vez de fenotípica. Pero los estudios histológicos (104,105) y de comportamiento clínico en pacientes con Aps frente a AR apuntan que el clasificarla dentro de las espondiloartropatías es más acertada que la que hacerlo en relación con la AR.

Al igual que en la afectación cutánea las lesiones de psoriasis se encuentran en zonas de extensión en relación al roce, en cuanto a la afectación entesítica también son zonas de extensión, de roce, de inserción ligamentosa (entesis), pudiendo estar en relación con el fenómeno de Koebner (con mínimo traumatismo se reproducen lesiones inflamatorias de psoriasis en la piel) al igual podía suceder en la entesopatía psoriásica. El desarrollo de entesitis en muy tempranos estadios de la Aps, afectando con mayor frecuencia a la fascia plantar y tendón de aquiles (31), con la objetivación de edema óseo medular demostrado por RMN, apoyan la base de un factor biomecánico (traumatismo de repetición) en su patogénesis (53,102).

La inflamación es un complejo proceso que puede ser definido como la respuesta del tejido vivo al daño. Esta respuesta ocurre en tejidos vascularizados, depositando células y moléculas esenciales en los lugares inflamados y tejidos extravasculares. Así se protege al huésped de microorganismos patógenos y se repara los tejidos de daños por agentes físicos o químicos.

La membrana sinovial es una estructura especializada que tapiza la cara interna de las articulaciones diartrodiales, las vainas de algunos tendones y las bolsas serosas. Consta de una capa íntima superficial (compuesta de uno a cuatro estratos de sinoviocitos fibroblásticos y macrofágicos) y una capa profunda de tejido colágeno (106). Produce el líquido articular que lubrica y nutre al cartílago avascular, y regula la presión y la temperatura local. También participa en la defensa y la respuesta inmunitaria intraarticular. Los sinoviocitos macrofágicos fagocitan y eliminan los desechos y las partículas intraarticulares.

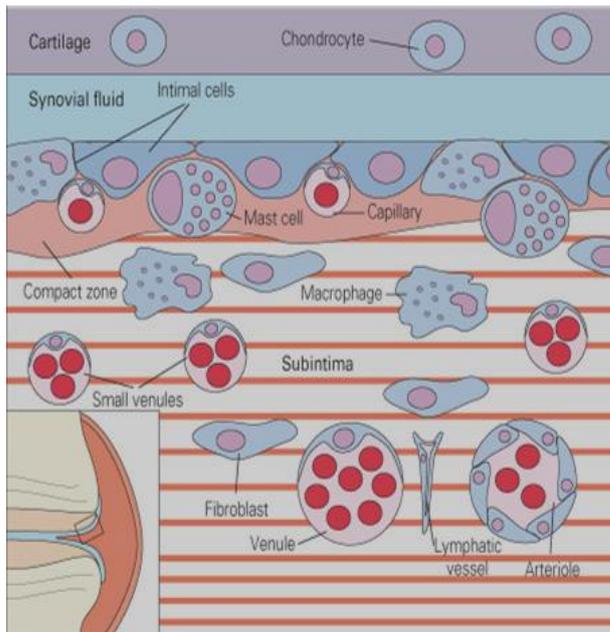


Figura 7. Esquema bidimensional de la sinovial:

- Cartílago con sus condrocitos.
- Líquido sinovial
- Capa intima superficial de la membrana sinovial, compuesta por sinoviocitos, vemos capilares y otros tipos de células.
- Capa colágena o subintima, donde se observan arteriolas, vénulas, vasos linfáticos, fibroblastos y otras células.

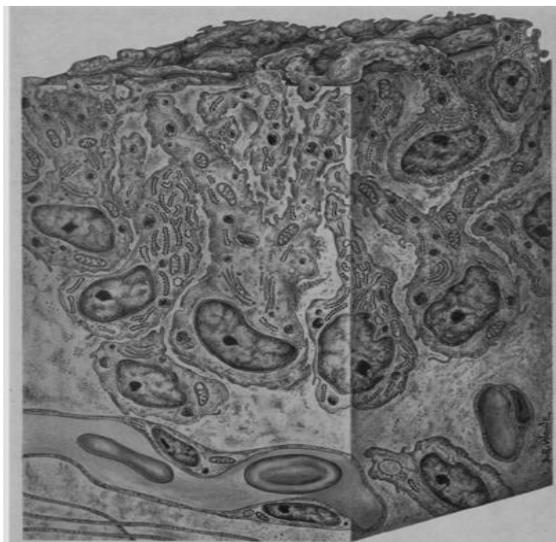


Figura 8. Esquema tridimensional de la sinovial:

- Líquido sinovial
- Capa intima superficial de la membrana sinovial, compuesta por sinoviocitos, vemos capilares y mastocitos.
- Capa colágena o subintima, donde se observan arteriolas, vénulas, vasos linfáticos, fibroblastos y otras células

La membrana sinovial es una estructura ricamente vascularizada, con una peculiaridad que probablemente tenga su importancia en la fisiopatología articular, y es que al *carecer estas estructuras de membrana basal*, puede que no se limite el paso de células inflamatorias.

La respuesta inmune innata es el primer mecanismo de defensa inmunológica frente a antígenos extraños. Se caracteriza por ser muy rápida, no específica y no conservar memoria inmunológica. Cuando los mecanismos de esta respuesta innata no son capaces de erradicar el antígeno, se pone en marcha la respuesta adaptativa, que tarda varios días

en ser operativa, debido al tiempo requerido para la activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos T y B en las correspondientes células efectoras.

Los linfocitos T vírgenes circulantes entran en los órganos linfoides secundarios y así reconocen la combinación específica de péptido antigénico-molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la superficie de una célula presentadora de antígenos (CPA), que desencadena la respuesta inmune adaptativa. La dosis, naturaleza y tiempo de exposición del antígeno, así como las citoquinas producidas durante la respuesta innata, influirán de manera determinante en la diferenciación funcional de las subpoblaciones de los linfocitos T colaboradores (T helper; Th) CD4+ a células Th1, Th2 o Th17.

Existen estudios que diferencian la patogenia de la Aps de la de la AR, apoyándose dicha diferenciación en aspectos más relacionados con la afectación cutánea (105). En la observación macroscópica de la sinovial de los pacientes con Aps se observa diferencias frente a la de la AR, la presencia de abundantes vasos tortuosos, dilatados, mientras que en la AR son vasos también abundantes pero con morfología lineal.

Al microscopio, la angiogénesis se manifiesta por la presencia de múltiples vasos de paredes finas (neovasos). Esta formación de nuevos vasos (angiogénesis), que es característica de los procesos inflamatorios crónicos y de tumores, es especialmente importante en la Aps ya desde sus inicios. En la membrana sinovial de pacientes con Aps se ha encontrado una expresión significativamente superior a la AR de diferentes factores angiogénicos, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y la angiopoyetina (Ang-2) (107). En un estudio de Aps en tratamiento con infliximab se observó que la mejoría clínica coincidió con disminución de VEGF y de Ang-2 junto con la disminución de neovasos (108).

Otras características de la histopatología sinovial, que clásicamente se han presentado como típicas de AR, es la hiperplasia del revestimiento y la presencia de folículos linfoides, siendo muy variables según la actividad de la enfermedad(109).

Se ha demostrado que el TNF- α induce la destrucción ósea por la vía del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL) en la Aps, de forma similar a la AR (76).

Sin embargo, hay autores que han puesto en duda que la sinovitis psoriásica sea causante de la destrucción ósea, y otros han indicado que en la Aps la sinovitis sería un fenómeno secundario producido por la extensión de la entesitis (103).

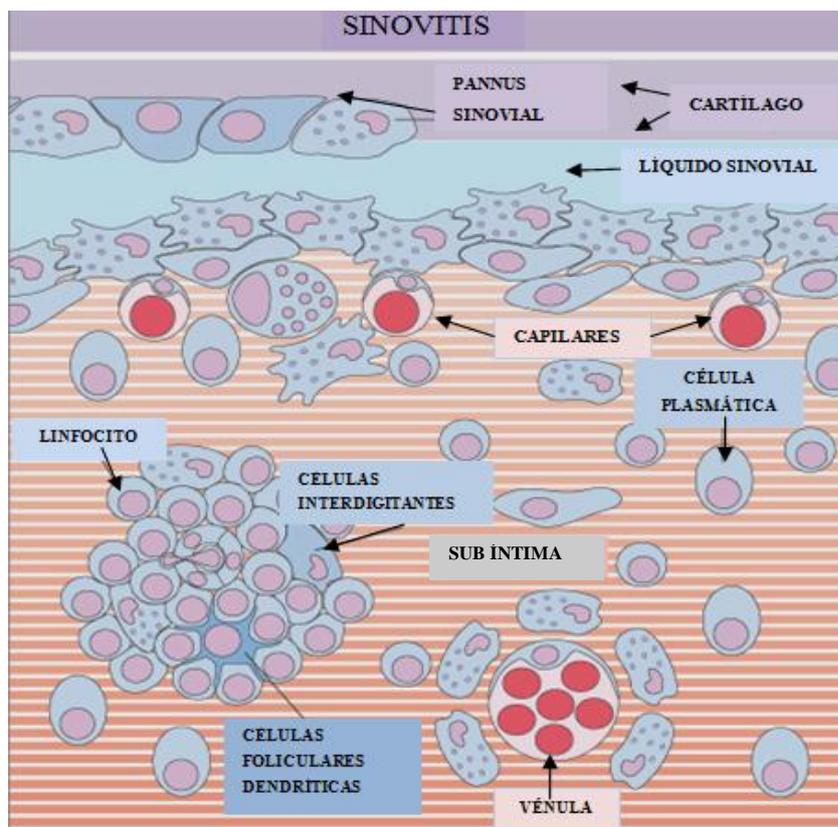


Figura 9. Esquema bidimensional de la sinovial inflamada.

Aunque los linfocitos T CD4+ (colaboradores) en la Aps son más abundantes que los CD8+ (citotóxicos) en el tejido sinovial de la AR, esta relación se invierte en el líquido articular. Además se ha encontrado oligoclonalidad de las células CD8+ del líquido sinovial, y algo menos de células CD4+, lo que indicaría que estas células se producen como resultado de estímulos antigénicos específicos. Este hallazgo es consistente con la asociación genética de la Aps a genes de HLA clase I, y facilita la identificación de posibles antígenos desencadenantes de la enfermedad. Por otro lado, la Aps exhibe en tejido sinovial y suero un perfil de citoquinas Th1 (interferón- γ , TNF- α , interleuquina 2), similar al de la AR. La infiltración por macrófagos sinoviales CD68+, que son los causantes de la producción y la secreción de citoquinas proinflamatorias esenciales para el mantenimiento de la sinovitis, como el TNF- α , no es tan intensa como en la AR.

En el tejido sinovial de las EA, incluida la Aps, los macrófagos sinoviales con receptores tipo scavenger (CD163+) son más abundantes que en AR (104). Estos macrófagos desempeñan un papel importante en las respuestas de inmunidad innata, donde la liberación de CD163+ al medio puede modular la actividad linfocítica.

Estos resultados sugieren diferentes consecuencias patogénicas de la sinovitis entre la AR y la Aps, aunque la Aps comparte algunos mecanismos patogénicos con la AR: El patrón de citoquinas Th1, la expresión de inductores angiogénicos en tejido sinovial, el papel central del TNF- α en su patogenia y, especialmente los mecanismos de erosión ósea mediados a través de RANKL.

En estudios de la histopatología sinovial de la Aps (104), tanto la afectación oligoarticular como la poliarticular, es más parecida a la de las EANq que a la de la AR. Como diferencia encontraron la tinción de proteínas citrulinadas intracelulares y los complejos HLA –II (péptido gp39) como exclusivos en sinovitis de AR. No estaban presentes en formas poliarticulares ni oligoarticulares de la Aps. Estos datos biológicos no apoyan la subclasificación clínica de la Aps en una variedad poliarticular tipo AR y una oligoarticular tipo EANq, y remarcan la necesidad de análisis más específicos de las características celulares y moleculares, especialmente las que están implicadas en la patología del hueso y el cartílago, para revelar las diferencias y similitudes patogénicas y fenotípicas.

Los mastocitos también se encuentran aumentados en la sinovial de las espondiloartropatías respecto a la AR, y se sabe que estas células de la inmunidad innata participan en la artritis a través de receptores de inmunocomplejos y TLR (105).

..	LinfocitoT predominante en sinovial y en liquido sinovial	Histología Vascular sinovial	Tipo de macrófago predominante	Folículos linfoides y tinción intracelular de proteínas citrulinadas. Otras células
AR	CD4/CD8	Hipertrofia vasos lineales	Macrófagos CD-68+	++ folículos linfoides. Mastocitos +
Aps	++CD4/CD8 En liquido++CD8 oligoclonales	++ hipertrofia vasos tortuosos +++VEGF y +++Ang2	Macrófagos CD-163+ scavenger++	- folículos linfoides. Mastocitos ++

Tabla 8. Diferencias histopatológicas en sinovial de AR vs de Aps. CD4: linfocitoT CD4. CD8: linfocito T CD8. VEGF: factor de crecimiento de endotelio vascular. Ang-2: angiopoyetina 2.

1.3.3. La Aps como enfermedad sistémica

La artropatía psoriásica como enfermedad heterogénea ha sido desarrollada previamente, donde se describen los distintos patrones de afectación articular y cutáneo.

Es una enfermedad inflamatoria crónica con afectación sistémica, que predispone a la presencia de síndrome metabólico, dislipemia aterogénica, hipertensión, obesidad (abdominal), diabetes mellitus y resistencia a la insulina, predisposición a la trombosis y esteatosis hepática (110).

Altera la calidad de vida del paciente, produce incapacidad física y laboral, relacionándose con mayor incidencia de depresión y ansiedad, tabaquismo, enolismo, aumentando la morbi-mortalidad de quien la padece. La presencia de síndrome metabólico triplica el riesgo de diabetes II y duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular (111).

Existe evidencia de un incremento en el riesgo de incidencia de comorbilidad en pacientes con psoriasis específicamente para diabetes mellitus (OR) de 1,33; hipertensión arterial sistémica OR 1,09; para obesidad OR 1,18; para dislipemia OR de 1,17 y para infarto agudo de miocardio un riesgo de 1,21 (94).

Otros factores que pueden contribuir a la comorbilidad en los pacientes con psoriasis son el alcoholismo y el tabaquismo, aumentando el riesgo de mortalidad (112) en pacientes hospitalizados por psoriasis. Hay estudios en que encuentran relacionados los niveles de leptina y el índice de masa corporal leptina/BMI (113) en pacientes con espondilitis y con actividad inflamatoria elevación de IL-6 así como elevación de TNF- α .

Se ha relacionado el tabaquismo con la psoriasis especialmente en las formas pustulosas, así como el desarrollo de psoriasis con acontecimientos estresantes, es conocida la asociación de psoriasis con puntuaciones altas de depresión, ansiedad, obsesividad y dificultades con la verbalización de emociones. Probablemente la comorbilidad psicológica relacionada con la psoriasis contribuya al sedentarismo, alcoholismo y tabaquismo, aumentando el riesgo de otras comorbilidades.

Los pacientes con psoriasis severa tienen un aumento de riesgo de 3,18 para el desarrollo de linfoma de Hodgking (114) y de 10,75 para el desarrollo de linfoma cutáneo de células T, aunque se encuentra en debate el posible aumento de incidencia de tumores en pacientes con psoriasis(115-117).

1.3.4. Las interleuquinas en la Aps

La descripción de las interleuquinas responsables de la Aps es compleja, pese a que existen gran variedad de estudios de estas en espondiloartropatías; el número de pacientes con artropatía psoriásica es bajo, y la gran heterogeneidad de formas de enfermedad entre los distintos grupos de enfermos en cada estudio dificulta su manejo.

El patrón de citoquinas en la sinovial (105) observado en la sinovitis de AR es del tipo macrófago-fibroblástico, con mayor expresión de IL-1 β y TGF- β 1. Esto mismo sucede en las sinovitis periféricas de las EAS; aunque en menor medida IL-6, IL-8 y TNF- α . Un estudio(118) describe el perfil de citoquinas en líquido sinovial de 47 pacientes con espondiloartropatía no psoriásica, 55 con AR, y 15 con Aps, dicho perfil de citoquinas en Aps es similar al de la espondiloartropatía no psoriásica y diferente del de la artritis reumatoide. La sinovitis en la artritis psoriásica muestra características similares a otras espondiloartropatías. Presenta una hiperplasia sinovial menos marcada que en la artritis reumatoide, una prominente vasculatura y un abundante infiltrado inflamatorio caracterizado por linfocitos T, neutrófilos y macrófagos activados. Hay un incremento selectivo de linfocitos T CD4 en la membrana sinovial y de CD8 en el líquido sinovial y hueso subcondral de las entesis (119-122). Igual que ocurre en la piel, los linfocitos T CD8 muestran una expansión clonal posiblemente en respuesta a un Ag aún no filiado. Los linfocitos T CD4 son policlonales y están polarizados fundamentalmente a Th1 y, en menor medida, a Th17. En consonancia con una respuesta Th1 y Th17, existe un incremento en la sinovial tanto de macrófagos activados que secretan TNF- α (123) como de neutrófilos. Con la evolución, la inflamación crónica puede causar la destrucción del cartílago y erosión ósea. Las erosiones son marginales, como en la artritis reumatoide, pero se vuelven irregulares con la progresión debido a la osteoclastogénesis y la neoformación ósea en la proximidad. La frecuencia y el fenotipo (124) de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y células sinoviales mononucleares en pacientes con artritis reactiva fue descrita en ese estudio en el que describen células IL-17 + que a veces coexpresan IL-22 y/o INF- γ , pero no IL-10. Estos datos apoyan la hipótesis de que las células Th17 están involucradas en la patogénesis de artritis reactiva que se encuentra incluida en la clasificación de las espondiloartropatías inflamatorias.

En un estudio comparativo de citoquinas en suero y líquido sinovial (125), se valoran los niveles de IL-12, IL-13 en artropatías inflamatorias. IL13 e IL12 sus niveles en suero fueron menores en los pacientes con artritis psoriásica que en las personas afectadas por

AR. Sólo los pacientes con artritis psoriásica tenían mayores niveles de IL13 en líquido sinovial que en el suero. La relación entre IL13 en líquido sinovial/suero fue mayor en el grupo Aps que en el grupo con AR.

Los factores TNF- α y TGF- β parecen ser citoquinas efectoras iniciales para la destrucción ósea (activando los osteoclastos) y nueva formación de hueso (por reparación y fibrosis), respectivamente, son objetivos para la intervención inmunoterapéutica, como ya se viene demostrando en los tratamientos con fármacos anti-TNF. Los TGF pueden jugar un papel significativo en la patogénesis de las artritis seronegativas. Parece ser que las enfermedades caracterizadas por IgA sérica elevada, incluyendo la EAnq y psoriasis, entre sus mecanismos patogénicos incluyen la producción y activación de TGF- β u otra molécula estrechamente relacionada. Se especula que el origen de estos TGF es una célula TsCD8+ estimulada que reaccionaría con el HLAB27 que ha sido activado, como recientemente se ha descrito (126).

Las ileitis subclínicas que se presentan el 70 % de los pacientes con espondiloartropatías aparece una sobreexpresión en la mucosa intestinal del ileon terminal, de receptores para la IL-23, idénticos a los que se observan en la entesis y, se ha demostrado en un experimento en ratón que la sobreexposición a esa molécula conlleva en individuos predispuestos al desarrollo de inflamación entesítica. Los TGF- β , en general estimulan la formación ósea y cartilaginosa, pero sus efectos precisos son complejos y dependen de su concentración, de que el hueso esté en crecimiento o dañado, del estado de actividad celular y de la presencia de otros factores incluyendo hormonas. Esto modificaría la susceptibilidad de la articulación a la anquilosis (127).

Al estudiar (128) la relación entre actividad de EAS y algunas citoquinas (TGF- β 1, TNF- α , IL-6, IL-1b e IL-1ra) no encontraron correlación entre los niveles plasmáticos y los parámetros clínicos (duración de la rigidez matinal, dolor- EVA, test de Schöber) y analíticos (VSG y PCR) de enfermedad activa; excepto la IL-6 con artritis periférica y con la VSG y la de la TGF- β 1 con la lumbalgia. En dos publicaciones de un mismo autor (129,130) sobre el mismo grupo de pacientes demuestra que no existe relación con los cambios en las mediciones de movilidad del paciente con los niveles de IL-6, ni sirve esta para predecir la progresión de la enfermedad en el siguiente año, interpreta así que la IL-6 sería el equivalente a un reactante de fase aguda. Autores españoles (131) encuentran niveles séricos aumentados de IL-6 y TNF- α en EAnq y más altos que en lumbalgias no inflamatorias, aunque sólo la IL-6 (pero no el TNF- α) correlaciona con parámetros

clínicos de actividad y parámetros analíticos de inflamación como VSG, PCR y contejo de plaquetas.

Otros autores (132), describen niveles séricos aumentados de TNF- α en las espondiloartropatías frente al grupo de controles sanos, pero la diferencia no es estadísticamente significativa; y concluyen que los niveles séricos normales o moderadamente elevados de TNF- α en las EAS no excluyen su papel local en la sinovial y otras áreas inflamadas.

Existen gran número de estudios de citoquinas en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos, fundamentalmente anti-TNF- α (60,133-135), en 20 pacientes con artritis psoriásica observaron que, de las citoquinas estudiadas, el TNF- α no disminuye inmediatamente durante la primera parte del estudio al tratar con estos fármacos. Una disminución significativa se detectó en la semana 12 (133). En contraste, IL-6, VEGF, FGF y E-selectina mostraron disminuciones tempranas después de la infusión de infliximab. El índice de afectación cutánea no se correlacionó con el TNF- α en el suero, pero se correlacionó significativamente con FGF, VEGF y MMP-2. La resolución de los síntomas cutáneos y sinoviales no está relacionada con TNF- α en suero en las fases iniciales de tratamiento. En 45 pacientes con psoriasis en tratamiento a largo plazo con etanercept encuentran (60) que disminuía IL-1, IL-6 e interferon- γ , y en menor medida TNF- α . Otro estudio (135) en 12 pacientes con espondiloartropatía en tratamiento con infliximab frente a 27 controles sanos INF- γ , IL-2, IL-4, IL-10 y TNF- α antes y después de la administración del fármaco y concluye que las células de los pacientes con EA producían más INF- γ , TNF- α e IL-10 que los controles sanos.

En cultivos celulares de sangre completa (136), estimulados con LPS, las células de 18 voluntarios sanos comparándolos con 19 pacientes con artritis en terapia de etanercept, se midió la producción de IL-6, TNF-alfa, IL-23, IL-17A e IL-21 por ELISA. La estimulación con LPS incrementó la producción de citoquinas Th17 en cultivos de sangre completa de pacientes con AR. La terapia con Etanercept disminuyó de la secreción de IL-21, mientras que aumentó la capacidad de esas células en el cultivo de sangre entera para producir IL-6.

Hay muchos estudios en esta línea en pacientes con espondiloartropatías y con artritis reumatoide en que demuestran que los niveles de IL-6 reflejan la actividad inflamatoria de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos anti-TNF (113,137,138).

En cambio eso no implica su utilidad como diana en el tratamiento de pacientes con artropatía psoriásica, (65) describen en dos casos de Aps en tratamiento con anti receptor de la IL-6 Tozilizumab que no mejora la piel ni la articulación. En contraste, los anti-TNF

han demostrado su eficacia contra la artritis y las lesiones de la piel en estos pacientes. En conjunto, estos resultados sugieren que la IL-6 tiene distintas funciones en la patogenia de la AR y Aps.

La IL-6 endógena (139,140) juega un papel crucial antiinflamatorio en las respuestas agudas local y sistémica, controlando el nivel de citoquinas proinflamatorias, pero no el de antiinflamatorias, estas actividades antiinflamatorias de la IL-6 no pueden ser compensadas por la IL-10.

Por los datos disponibles in vivo e in vitro, se cree que la IL-4 e IL-10 tienen actividad inmunosupresora. Basándose en ello, (141) se planteó como hipótesis que IL-4 e IL-10 correlacionaban inversamente con parámetros de inflamación en pacientes con artritis inflamatorias, sin embargo, sólo detectaron IL-4 en dos Aps de las 36 EAS que estudiaron (6 EAnq, 6 EsR y 24 Aps). En 34 pacientes con Aps (142) encontraron niveles séricos significativamente más altos de IL-6, sIL-2R, IL-1ra e IL-10 en comparación con voluntarios sanos. Pero sin correlación ni de la IL-6 ni de la IL-10 con el número de articulaciones dolorosas e inflamadas. Los niveles de sIL-2R se correlacionaron con el grado de afectación cutánea. En otro estudio (143) sobre la IL-6 y el sIL-2R en 47 pacientes con aps oligoarticular comparando con 41 pacientes con AR, 15 pacientes con psoriasis y 15 sanos hallaron que los pacientes con Aps tenían mayores niveles séricos de IL-6 y sIL-2R que voluntarios sanos y que pacientes con psoriasis, al tiempo que mostró menores niveles de IL-6 y sIL-2R que pacientes con AR. Los niveles de IL-6 se correlacionaron con el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, la evaluación del médico, PCR y VSG, mientras que los niveles de sIL-2R se correlacionaban solamente con el número de articulaciones inflamadas, la evaluación del médico y VSG, y la IL-6 y la sIL-2R entre sí. En 219 pacientes con psoriasis (144) con y sin afectación articular (134 Aps de estos 37 tenían actividad clínica inflamatoria articular), IL-6 estaba elevada en pacientes con inflamación, y también en pacientes con afectación articular sin inflamación frente a sólo afectación cutánea. Los niveles de IL-2rs no eran diferentes entre los tres grupos pudiendo servir la IL-2rs como marcador de la afectación psoriásica. En pacientes con EAnq (145) comparado con sujetos sanos, encuentran un aumento del receptor soluble de IL-2, IL-6 y TNF- α , mientras que IL-1 β no está elevada en estos pacientes. Describen correlación entre niveles de IL-6, PCR, y VSG con sIL-2R, IL-6 y TNF- α . Solo los niveles de sIL-2R estaban correlacionados con el BASMI Y BASFI.

En un estudio sobre 30 EAS, (128) señalan niveles plasmáticos aumentados de IL-10 y destacan su correlación con la actividad clínica y con la PCR; también, pero débilmente

con la VSG. La IL-10 se ha descrito como un producto celular Th2 que inhibe la síntesis de otras citoquinas (especialmente INF- γ). En un artículo de revisión (146) llegan a sugerir que la IL-10 puede promover efectos inflamatorios por aumentar el tráfico y extravasación de linfocitos. Señala el rango de citoquinas que inhibe la IL-10, entre ellas, TNF- α , IL-8 e IL-6. En cambio según otros autores la IL-10, junto con el TGF- β 1, forman el grupo más sólido de reguladores negativos de la acción inflamatoria de diversas citoquinas. La IL-10 (147), inhibe a nivel de membrana la expresión de otras proteínas (ICAM-1s, HLA-B27, moléculas clase II del CMH) que participan de manera importante en el procesamiento y presentación antigénica a células Th. En un estudio (148) de 51 pacientes con espondiloartropatía (21EsR , 30 Eind), 40 pacientes con AR y 11 con OA determinaron en el líquido sinovial las concentraciones de IL-17, IL-6, TGF- β , e INF- γ que fueron mayores significativamente en los pacientes con artritis reactiva/espondiloartropatía no diferenciada en comparación con los pacientes con AR. En suero además estaba elevada la IL-10 y las citoquinas antes expuestas.

La IL-22 se relaciona estructural y funcionalmente con la IL-10, forma parte de la superfamilia de la IL-10, comparte con la IL-10 su receptor 2 (IL-10R2). El receptor de IL-22 se expresa en la mayoría de los tejidos epiteliales y parenquimatosos. La IL-22 produce la proliferación de queratinocitos epidérmicos humanos y fibroblastos así como de sinoviocitos. Recientemente (149) se ha descrito que las células T activadas de los pacientes con AR producen mayor cantidad de IL-22 que los pacientes con artrosis, basándose en un estudio de 15 AR, 15 Aps y 15 OA.

El TNF- α (150) induce potentemente diversas quimiocinas y además aumenta la expresión de IL-22 y de elementos receptores de la vía y así se amplifica algunos de los efectos de IL-22. En este estudio se sugiere que las citoquinas juegan diferente papel en la patogénesis de la psoriasis determinan que ni INF- γ , ni IL-17, ni la IL-20 causan cambios morfológicos, pero sí de IL-22. La expresión del receptor de la IL-22 en los queratinocitos es regulada a la baja por el INF- γ . Este mismo autor describe en otro estudio (151) como la IL -22 al ser un miembro de la familia IL-10 representa una importante molécula efectora de activado Th22, Th1, y células Th17, así como subconjuntos de células Tc, células gamma-delta T, natural killer (NK) y las células NKT. IL-22 media sus efectos a través de un complejo heterodimérico receptor transmembrana que consiste en IL-22R1 e IL-10R2. Mientras que en algunos aspectos, IL-22 actúa sinérgicamente con el TNF- α , IL-1beta, o IL-17, la mayoría de las funciones de IL-22 son únicas, actúa favoreciendo la defensa antimicrobiana en las células epiteliales y los

hepatocitos, la regeneración y protección contra daños induciendo la producción de reactantes de fase aguda y algunas quimioquinas y destacan que la IL-22 no sirve en la comunicación entre células inmunes, si con células epiteliales, y sinoviocitos que son células diana de esta citoquina. En otros estudios recientes (152) en pacientes con AR, indican una posible implicación de IL-22 en la patofisiología de la AR en suero ya que permite la discriminación entre los pacientes con progresión radiológica y mayor número de erosiones.

Es de gran actualidad la implicación del eje Th23-17 en la inflamación de las espondiloartropatías encontrando a este respecto gran número de publicaciones.

La interacción entre la IL-23 y la IL-17 desempeña un papel fundamental en la inflamación autoinmunitaria sinovial en las fases precoces de la artritis, así como en la fase destructiva, promoviendo la osteoclastogénesis (75). Este último efecto se debe, a su vez, a la inducción de la expresión del activador del receptor de NF-kB (RANK) en precursores mieloides y de su ligando RANKL en linfocitos colaboradores (Th)(76).

La producción de IL-17A parece inducir la granulopoyesis y el aflujo de neutrófilos durante la infección aguda. La IL-23 producida por las células presentadoras de antígenos pocas horas después de la exposición a los productos microbianos, dispara una rápida respuesta de IL-17 en las células T residentes en el tejido que también actuaran a distancia alrededor de la articulación, en la entesis (126), lo cual estimula la producción de citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento que permiten reclutar neutrófilos en el sitio de la infección. Posteriormente, las células Th17 residentes en los tejidos proveen IL-17A para el continuo reclutamiento de neutrófilos (153). Tanto la IL-17A e IL-17F contribuyen a la respuesta del huésped a las bacterias extracelulares y hongos, e IL-17E se ha demostrado que desempeñan un papel en las infecciones parasitarias(154). IL-17, se detecta en niveles altos en artritis precoces (79), comparada con enfermedades ya evolucionadas. Los valores se reducían a niveles de control en pacientes con actividad controlada (155). En un estudio sueco(80,80) (80), identifican citoquinas en sueros de 86 individuos donantes de sangre y que posteriormente desarrollaron artritis (pre-pacientes) y 256 controles emparejados (1:3 ratio) se estudia IL 17 además de gran número de citoquinas y observan que la concentración de IL-17 en los individuos antes de inicio de la enfermedad, fue significativamente mayor que en pacientes después de la aparición de la enfermedad, tanto en casos que desarrollaron AR como en casos que desarrollaron Aps. Las frecuencias de las células Th17 (155) y niveles de interleucina-17 están fuertemente correlacionados con la actividad de la enfermedad sistémica, tanto en el inicio y la

progresión de la AR o Aps. Los valores se reducían a niveles de control en pacientes con actividad controlada. Lo estudian en artritis reumatoide muy temprana 36 pacientes, Aps activa muy temprana 20 pacientes que no habían seguido tratamiento con FAMEs ni con esteroides y compararon con artritis reumatoide establecida 21 pacientes y con controles.

IL-17 e IL 23 se han descrito ampliamente implicados en la patogénesis de la psoriasis. Existen fármacos dirigidos contra estas citoquinas, tratamientos muy eficaces para esta enfermedad (156). El bloqueo de IL-17RA con un anticuerpo anti-IL-17RA inhibió la producción de IL-6, IL-8, y MMP-3 en la Aps. Compara la funcionalidad del receptor de la IL17 en pacientes con Aps (n = 20), artritis reumatoide (AR, n = 20) y la osteoartritis (OA, n = 20). Demostrando así la importancia funcional de la IL-17RA en Aps. Los resultados de este estudio apoyan la hipótesis de que los anticuerpos bloqueantes del IL-17RA pueden ser una opción terapéutica para Aps. Actualmente hay resultados de un estudio fase III en Aps refractaria a FAMEs en tratamiento con Ustekimumab anticuerpo frente a la subunidad p40 de las citoquinas IL-12 e IL-23 en que describen gran eficacia de dicho fármaco (157).

La eficacia de estos fármacos se ha atribuido a bloquear la función de IL-17; producción de células T y su expansión IL-23-inducida. La IL-23, que es producida por las células dendríticas activadas, actúa sobre las células T de memoria, lo que resulta en elevación de IL-17.

La interleuquina IL-23 es una citoquina heterodimérica estrechamente relacionado con IL-12. Sin embargo, a pesar de una fuerte relación estructural que incluye una subunidad p40 compartida, no se traduce en similitud funcional. En contraste con la IL-23, IL-12 tiene sólo efectos marginales en la producción de IL-17 (158). De hecho, estas dos citoquinas parecen tener funciones diferentes en la regulación de las respuestas inmunes del huésped (153). La IL-23 impulsa el desarrollo de células T productoras de IL-17 y promueve la inflamación crónica dominado por IL-17, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral, así como activación de neutrófilos y monocitos. En un estudio (159) en pacientes con artritis reumatoide determinó los niveles de IL-18, IL-12 (el heterodímero estudiado era el p70) e IL-13 y se observó que el tratamiento con un anti-TNF reducía las concentraciones séricas de IL-18, pero no las de IL12 ni las de IL-13.

La IL-23 e IL-1 β puede inducir la formación de células cebadas y la degranulación de los mastocitos humanos (77).

El concepto de complejo enteso-sinovial se ha propuesto en sanos viendo como la nutrición y lubricación sinovial proviene del fibrocartílago entesítico(160,161). Cuando

por mecanismos de estrés la entesis es dañada se asocia a una reacción inflamatoria que se manifiesta en la sinovial adyacente. En un modelo murino se ha demostrado que la entesitis y nueva formación ósea entesítica se relaciona con células T en respuesta a IL-23 (126).

Otro estudio (162) describe a la IL-12p40 entre varios analitos (IL-10, IL-13, IFN- α , EGF y VEGF) como marcador con poder de discriminación entre pacientes con Aps frente a controles.

En cuanto a la IL-17 (163) observan otros autores que existe correlación de niveles en suero y líquido sinovial de IL17, IL-23 en 22 pacientes con AR, 22 Aps y 30 espondiloartritis no psoriasicas. Describen la tendencia a mayores niveles de IL-23 en la AR. Los niveles de IL-23, se correlacionan con parámetros de actividad de la enfermedad sólo en AR. En cambio en otro estudio (61) las concentraciones de IL-17, IL-6, TGF-beta, e IFN- γ fueron significativamente mayores en los pacientes con artritis reactiva/espondiloartropatía no diferenciada en comparación con los pacientes con AR. Los niveles de IL-10 eran comparables (no significativo) pero la relación de IFN- γ /IL-10 fue significativamente mayor en espondiloartropatía no diferenciada que en los pacientes con AR su estudio fue realizado sobre 21 Artritis reactiva, 30 espondiloartropatías indiferenciadas, 40 pacientes con artritis reumatoide y 11 pacientes con osteoartritis.

Comparando marcadores de artritis de 26 controles (164) frente a 52 pacientes con psoriasis de los cuales 26 tenían artritis y 26 sólo afectación cutánea encontraron diferencias como marcador de artritis psoriásica la osteoprotegerina, la PCR y la MMP3, valoraron además IL-12, IL12p40, IL-17 y TNFSF14 sin encontrar significación de estos marcadores entre los tres grupos.

Otras interleuquinas de interés en nuestro estudio son la IL-9 y la IL-13 ambas relacionadas con fenómenos de hiperreactividad bronquial, asma con implicación de los mastocitos. En cuanto a la IL-9 destacamos que es producida por linfocitos T helper activados. Tiene un amplio espectro de actividades no muy bien definidas entre las que se incluye la proliferación de precursores eritroides y de progenitores de mastocitos derivados de la médula ósea. Esta citoquina estimula la proliferación celular y previene la apoptosis. Al igual que la IL-7, también induce la proliferación de LT y estimula la producción de inmunoglobulinas en células B. Es una citoquina de la familia de la IL-2. Estudios genéticos en un modelo de ratón de asma demostrado que esta citoquina es un factor determinante en la patogenia de la hiperreactividad bronquial. De los estudios relacionando la IL-9 con artritis sólo hallamos uno (165) en que analiza

inmunomoduladores en el plasma de 6 pacientes con artritis reumatoide (RA) que se sometieron tratamiento con anticuerpos contra CD20 (rituximab).

La IL-13 es una proteína producida principalmente por las células Th2 activadas (166), y está implicada en la maduración y diferenciación de células B (167). Promueve la expresión de CD23 y moléculas de histocompatibilidad de clase II (167), así como el cambio de isotipo a IgE en las células B (168). La IL-13 disminuye la actividad de los macrófagos, inhibiendo por tanto la producción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, IL-6 y TNF, entre otras. Se han identificado numerosos polimorfismos en el gen de IL-13 y se han asociado con niveles de IgE y/o enfermedades alérgicas, se ve modificada por el hábito tabáquico y en relación con la artritis (169-171).

Esta citocina se considera parte de la respuesta inmune Th2 el desequilibrio en el balance Th1/Th2 podría participar en la etiopatogenia de enfermedades crónicas relacionadas con la edad (172). Los niveles séricos y en líquido sinovial de IL-13 se han visto aumentados en pacientes con distintos tipos de artropatías, incluida la AR (125). En suero los niveles de IL13 e IL12 son menores en los pacientes con artritis psoriásica que en las personas afectadas por la AR. Sólo los pacientes con Aps tenían mayores niveles de IL13 en líquido sinovial que en el suero. La relación entre IL13 en líquido sinovial / suero fue mayor en el grupo Aps que en el grupo con AR o con osteoartritis.

En un estudio de interleuquinas en pacientes con AR (159) valoraron los niveles de IL-18, IL-12 e IL-13 y observaron que el tratamiento con un anti-TNF reducía las concentraciones séricas de IL-18, pero no las de IL-12 ni las de IL-13. La síntesis de IL-13 (incluida como citoquina del subtipo Th2) es inducida por la IL-18 en cooperación con IL-2 y suprimida por el INF- γ . La concentración sérica de IL-12 es el resultado de la detección del heterodímero biológicamente activo que es el p70 ya descrito en otros estudios. La IL-12 en estos pacientes no variaba en relación con tratamientos con anti TNF.

La respuesta inmune Th2 se caracteriza por la expresión de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Teóricamente un descenso en la actividad de estas citoquinas Th2 podría acompañarse de mayor “gravedad” en estas enfermedades mientras que una actividad Th2 aumentada podría asociarse con un cuadro clínico más reparador.

2-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Las espondiloartropatías inflamatorias constituyen un síndrome prevalente en el que se identifican diferentes entidades nosológicas fundamentadas por las características clínicas y por el patrón de daño estructural articular y óseo de los pacientes. La Aps es una de las más frecuentes con una marcada diversidad en sus formas clínicas, distinguiéndose por el tipo de afectación articular periférica y axial tres grandes grupos; el espondilar, el oligoarticular y el poliarticular. La EAnq es la espondiloartritis más frecuente y con relativa homogeneidad clínica.

La heterogeneidad de las espondiloartropatías se fundamenta, no sólo en el fenotipo clínico de expresión, sino también en el grado de actividad o intensidad de la sintomatología que sufre el paciente. El nivel de actividad clínica se relaciona con los eventos inflamatorios tisulares subyacentes, y se han utilizado clásicamente parámetros analíticos para su valoración, los más empleados VSG y PCR que están determinados por la función de los hepatocitos, regulados por diferentes señales entre las que predominan las citoquinas proinflamatorias.

La diversidad fenotípica y de actividad clínica de los enfermos se relaciona con distintas alteraciones del sistema inmunitario, con implicación patogénica que, además, evolucionan de forma dinámica; con la intensidad y extensión del daño de las articulaciones diartrodiales y no diartrodiales axiales; así como del estado general del paciente, se explica por el daño tisular mediado por el sistema inmunitario.

En la medicina actual es muy relevante identificar biomarcadores que contribuyan al diagnóstico y a la predicción de respuesta a los tratamientos y de la evolución de la enfermedad. Las citoquinas en sangre circulante constituyen un parámetro de valoración del sistema inmune que se ha demostrado como un buen biomarcador en distintos procesos inflamatorios agudos y crónicos así como en neoplasias.

Nos planteamos la hipótesis de que las diferentes formas clínicas de Aps puedan asociarse a distintos patrones de alteración del sistema inmunitario y de los niveles de citoquinas circulantes. Además es plausible plantear que estas alteraciones sean distintas en Aps y EAnq, incluyendo formas clínicas de características semejantes por la afectación espondilar. Los niveles de citoquinas circulantes podrían relacionarse con los de reactantes de fase aguda y con los datos de actividad clínica de la enfermedad.

Teniendo en cuenta este planteamiento, nos propusimos investigar de forma prospectiva en una población de pacientes con Aps clasificados por su fenotipo clínico en espondilar, poliarticular y oligoarticular, de otro de EAnq y en una de sujetos sanos los siguientes parámetros:

- i. Cuantificación de la actividad clínica de la Aps y de la EAnq por BASDAI, ASDAS-PCR, ASDAS-VSG y análisis de su asociación con reactantes de fase aguda PCR, VSG, α 1-glicoproteína, ceruloplasmina, haptoglobina, proteína enlazante de retinol y de citoquinas circulantes.
- ii. Análisis de los niveles séricos de citoquinas y de su relación con las distintas formas clínicas de la Aps y de la EAnq.
- iii. Análisis de las relaciones entre niveles de citoquinas y de reactantes de fase aguda en estas enfermedades, de acuerdo con su fenotipo y nivel de actividad clínica.



3-MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el manejo y determinación de las variables objeto de nuestra investigación fueron necesarios algunos aparatos e instalaciones, así como productos químicos, reactivos, materiales plásticos, de vidrio fungibles y otros inventariables. Pero el más importante de todos, sin él no hubiera sido posible la realización de este trabajo, fue la sangre de nuestros pacientes, que desinteresadamente accedieron a participar en el estudio.

3.1.PACIENTES Y CONTROLES DEL ESTUDIO

Pacientes: Para la realización de este estudio se han considerado pacientes asistidos en la consulta del Servicio de enfermedades del Sistema Inmune- Reumatología ESI-R del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares.

Criterios de inclusión

Los participantes en el estudio deberían cumplir los siguientes requisitos:

- 1- Pacientes con espondiloartropatías que cumplieran los criterios diagnósticos de Amor (1990) o del ESSG (1991), y los específicos para cada una de las dos entidades nosológicas que se compararon:
 - Criterios de Nueva York modificados (1984) de EAnq.
 - Criterios de Vasey y Espinoza (1984) de Aps. Con posterioridad se comprobó que cumplieran criterios CASPAR para Aps.
- 2- Edad comprendida entre 18 y 75 años.
- 3- Tiempo de evolución de la enfermedad superior a 1 año.

Criterios de exclusión

No fue motivo de exclusión la forma clínica (axial, periférica o mixta) que padecieran, tratamiento, ni tampoco la forma evolutiva que presentaran hasta el momento. Se consideraran criterios de exclusión los siguientes:

- 1- Usuarios de drogas por vía parenteral.
- 2- Embarazadas.
- 3- Padecer procesos sistémicos intercurrentes.
- 4- Negativa a firmar el consentimiento informado.

Controles: Se estudiaron paralelamente muestras procedentes de voluntarios sanos de edad y sexo similares a los pacientes.

Se describirá con detalle la caracterización de los sujetos objeto del estudio en el apartado de resultados.

3.2.PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Para la recogida de los datos clínicos y analíticos se utilizaron diversos métodos, unos totalmente estandarizados en la práctica clínica habitual y otros restringidos por el momento sólo al campo de la investigación que serán los aquí descritos. En todos ellos se empleó el máximo rigor para conseguir la mayor fiabilidad de los resultados. Los cuestionarios utilizados se encuentran recogidos en los anexos correspondientes.

3.2.1. Consentimiento informado del paciente

Si el paciente cumplía criterios para ser incluido en el estudio, se le pedía su colaboración y se ofrecía información sobre este. Si accedía a participar se le solicitaba el consentimiento por escrito, (**Anexo II**) cuyo modelo se ajusta al publicado por Real Decreto 561/1993.

3.2.2. Valoración por parte del médico investigador

Se realizó la valoración de cada paciente en su visita a la consulta. Se confeccionó una **ficha clínica (Anexo III)** donde se recogieron todos los datos relativos al paciente y a su proceso articular en el momento de la visita y se rellenó el cuestionario:

- ❖ Anamnesis acerca de necesidad de AINEs.
- ❖ Presencia de dolor y rigidez matutina.

Estos dos primeros puntos sirven como datos clave en la determinación de actividad inflamatoria que describiremos en nuestros pacientes como presencia de actividad inflamatoria clásica o no.

- ❖ Anamnesis acerca de afectación extraarticular.
- ❖ Determinación de afectación estructural radiológica. Sacroileitis.
- ❖ Exploración física:
 - Determinación de la existencia o no de artritis, dactilitis y su localización.
 - Determinación de la existencia o no de entesitis y su localización.

- Determinación de afectación espondilar:

- ✓ Medición de amplitud torácica.
- ✓ Test de Schöber modificado:
- ✓ Medición de la distancia occipucio pared.
- ✓ Medición de la distancia dedo suelo.
- ✓ Medición de la flexión lateral de la columna.
- ✓ Medición de la rotación cervical.
- ✓ Medición de la distancia intermaleolar.

A continuación pasaremos más detalladamente a explicar cada uno de estos puntos de la ficha clínica:

❖ **Necesidad de AINEs:** se entiende como mejoría notable de los síntomas dolorosos que aquejan al paciente, cuando toma esta medicación y/o empeoramiento rápido con aumento del dolor tras la supresión, voluntaria o no, del tratamiento. Se trata pues de la valoración de la respuesta que presenta al tratamiento.

❖ **Presencia de dolor inflamatorio y rigidez matutina:** presencia de dolor con preferencia en la segunda mitad de la madrugada, ya sea espinal o articular, con rigidez matutina de más de 30 minutos de duración.

❖ **Afectación extraarticular:** haciendo especial referencia a afectación cutánea por psoriasis; recogida de la fecha de inicio de la afectación cutánea y su localización (vulgar, ungueal, pustulo-plantar o invertida). También se recogieron otros datos clínicos como la presencia de uveítis, o valvulopatía y otras comorbilidades.

❖ Determinación de **afectación estructural radiológica**, fundamentalmente de sacroileitis. Hemos utilizado en el presente estudio la valoración radiológica de las sacroiliacas para la clasificación en un subtipo de enfermedad u otro. La evidencia de sacroileitis sigue siendo requisito fundamental para el diagnóstico de EAnq según criterios modificados de Nueva York, siendo la puntuación de 0 a 4 según la intensidad de los cambios radiológicos en cuanto a borramiento de márgenes articulares, esclerosis, erosiones, estrechamiento del espacio articular y anquilosis. Se considera así mismo importante además de la valoración de la Rx de sacroiliacas, la columna, la valoración de la Rx de caderas al ser la afectación de la articulación coxofemoral un indicador de mal pronóstico en las espondiloartropatías.

❖ Determinación de la existencia o no de **artritis** y su localización: distinguiendo específicamente la presencia de oligoartritis o poliartritis. Cuantificación y localización

de las articulaciones inflamadas en el momento del estudio. En las recomendaciones actuales de los expertos se aconseja hacer constar el número de articulaciones tumefactas utilizando el índice articular de **66 articulaciones tumefactas** y dolorosas **recuento sobre 68 articulaciones**. Así mismo hemos realizado recuento de **dactilitis** en nuestros pacientes.

- Determinación de la existencia o no de **entesitis**. Existen varios índices entesíticos, el utilizado en nuestro estudio es el de MASES(173) (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesistis Score, que reduce a 13 las zonas a explorar y suprime los diferentes grados de intensidad del dolor a la palpación, este nuevo índice tiene buena correlación con otros previos y con el BASDAI.

❖ Determinación de **afectación espondilar**: Para la realización de dichas determinaciones se precisa una cinta métrica y un goniómetro. La limitación de la movilidad de las espondiloartropatías debe ser considerada en relación con el daño estructural propio de la enfermedad o con la agresividad de esta, no como dato de inflamación aguda. La utilizamos en el presente estudio, para diferenciar los pacientes con afectación espondilar de los que no la presentaban, utilizamos, el índice combinado denominado **BASMI** (174). (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), el cual incluye distancia trago pared, rotación cervical, distancia intermaleolar, flexión lateral y Schober modificado, con anterioridad expuesto .

A partir de esta valoración por parte del médico investigador se clasificó a los pacientes como **activos o inactivos a priori**, principalmente teniendo en cuenta los dos primeros ítems. A partir de la alteración, limitación en al menos tres medidas de afectación espondilar se clasificó a los pacientes en los subgrupos de formas **espondilares o articulares** periféricas que se corroboró con la observación del daño estructural radiológico.

3.2.3. Valoración por parte del paciente

El grupo ASAS (para el estudio y seguimiento de las espondiloartropatías) utilizando los filtros OMERACT (175) recomienda la utilización de los EVA de 0- 10cm (176). para la evaluación del dolor, donde 0= no dolor, y 10 = máximo dolor:

La mayoría de estas mediciones fueron desarrolladas por el grupo de A. Calin, en la clínica de Bath, de ahí que gran número de estas mediciones presenten la sigla B al inicio que indica el origen de su descripción en dicha localidad.

Estos cuestionarios autoadministrados están recogidos en el **Anexo IV**. La valoración de la variable dolor en el curso de las espondiloartropatías, al igual que sucede en otros reumatismos, mediante EVA tiene la ventaja de la buena reproductibilidad de los resultados obtenidos, además de permitir una distribución más homogénea del espectro de intensidad del dolor.

Sin embargo, y para intentar establecer con la mayor objetividad posible el origen inflamatorio del dolor, se aconseja recoger además la presencia de dolor nocturno (32). (dolor en reposo), la frecuencia de este dolor en el tiempo (diaria o no) y muy especialmente la necesidad y la intensidad del tratamiento antiinflamatorio que precisa, hechos ya descritos. Enumeraremos las principales mediciones recomendadas para la evaluación de los pacientes con espondiloartropatías:

- -DOLOR NOCTURNO ESPINAL y RIGIDEZ VERTEBRAL.
- -VALORACIÓN ACTIVIDAD GLOBAL DE LA ENFERMEDAD POR EL PACIENTE: -BAS-G PACIENTE.
- -VALORACIÓN ACTIVIDAD GLOBAL DE LA ENFERMEDAD POR EL MÉDICO: -BAS-G MEDICO.
- -EVALUACIÓN DOLOR RELACIONADO CON LA ENFERMEDAD EN LA ÚLTIMA SEMANA (-EVA ÚLTIMA SEMANA).
- -EVALUACIÓN DOLOR RELACIONADO CON LA ENFERMEDAD EN LA ÚLTIMOS SEIS MESES (EVA SEIS MESES).
- Índices compuestos de actividad inflamatoria:-BASDAI y ASDAS-PCR y ASDAS-VSG.
- Índices funcionales:-BASFI y HAQ-EA (CUESTIONARIO PARA LA EVALUACIÓN DEL ESTADO DE SALUD EN LA EAnq).

Detallaremos a continuación cada uno de los puntos anteriormente mencionados:

- -DOLOR NOCTURNO ESPINAL y RIGIDEZ VERTEBRAL.

Dolor y rigidez vertebrales son las dos variables más utilizadas en la EAnq para el estudio de la actividad inflamatoria desde el punto de vista clínico. El dolor es un síntoma subjetivo presente en muchas enfermedades. El dolor inflamatorio puede considerarse una manifestación de actividad de las espondiloartropatías; está en nuestro estudio recogido en la valoración clásica de actividad inflamatoria junto con la necesidad de cambio de tratamiento con AINES, y es un ítem que forma parte del índice

compuesto de actividad BASDAI, por lo que no lo reflejaremos por separado. Hay estudios (177), que correlacionan positivamente el dolor nocturno con daño estructural en las sacroiliacas.

La rigidez vertebral es la sensación de dificultad en el movimiento observada después de reposo prolongado. En general suele medirse tanto su intensidad (EAV de 0 a 10cm) como su duración en el tiempo (horas).

Se aconseja la valoración de la duración de la rigidez vertebral matutina así como de la intensidad del dolor vertebral tanto diurno como nocturno, durante la última semana a través de escalas EVA de 0-10cm.

El grupo ASAS establece que la rigidez puede ser medida por la duración de la rigidez matutina espinal (120 minutos), que también puede ser valorada por el promedio de las puntuaciones de las dos últimas preguntas del índice compuesto de actividad BASDAI.

Este grupo consideran la rigidez como el criterio de respuesta a tratamiento más significativo, por ello puntúa con más peso en el índice BASDAI (178).

▪ -VALORACIÓN ACTIVIDAD GLOBAL DE LA ENFERMEDAD POR EL PACIENTE O -BAS-G.

BASG última semana: grado de afectación por el dolor relacionado con la enfermedad que sufrió el paciente en la última semana antes de la consulta.

Es una sola pregunta, que realizada de ordinario por los clínicos permite tener una idea global del efecto de la EAnq en el bienestar del paciente. Esta es el **BASG** (33), (Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score) ASAS y OMERACT recomiendan la utilización de una EVA sobre la situación global del paciente en la última semana, siendo una escala de 0 a 10.

Esta medición se ha comprobado que presenta una alta correlación con el BASDAI y el BASFI, no tanto con el BASMI. En nuestro estudio se ha realizado dicha valoración tanto en referencia a la última semana, como referida a la que el paciente recuerde que se encontraba seis meses antes de la consulta de valoración.

▪ -VALORACIÓN ACTIVIDAD GLOBAL DE LA ENFERMEDAD POR EL MÉDICO -EVA- MEDICO.

Es una sola pregunta, que realizada de ordinario al clínico permite tener una idea global del efecto de la espondiloartropatía en el bienestar del paciente. Se trata de una EVA en la que el facultativo estima el grado de afectación por la enfermedad que el médico cree padece el paciente en el momento de la consulta.

▪ -EVALUACIÓN DOLOR RELACIONADO CON LA ENFERMEDAD EN LA ÚLTIMA SEMANA (-EVA ÚLTIMA SEMANA), EVA paciente: es el grado de dolor que refiere el paciente que ha padecido durante la anamnesis en la última semana. Es una sola pregunta, una escala EVA de 0 a 10 cm.

▪ -EVALUACIÓN DOLOR RELACIONADO CON LA ENFERMEDAD EN LA ÚLTIMOS SEIS MESES (EVA SEIS MESES

EVA últimos seis meses: grado de afectación por el dolor relacionado con la enfermedad que recuerda el paciente sufrido en los 6 meses previos a la consulta. Es una sola pregunta, una escala EVA de 0 a 10 cm. Esta valoración nos podría indicar la posible relación con la afectación funcional que presente el paciente.

▪ -Índices compuestos de actividad inflamatoria:-BASDAI y ASDAS-PCR y ASDAS-VSG.

BASDAI: el grupo de A. Calin elaboró un índice de actividad clínica (179), que supone un avance de otro anterior (DAI) elaborado por el mismo grupo. El BASDAI que consta de seis preguntas a través de EVA de 0-10cm, cuantifica la intensidad de las variables siguientes: fatiga, dolor vertebral, dolor articular, dolor entesítico (dolor a la presión de cualquier punto de entesitis) y rigidez matutina (valorando su intensidad y duración en el tiempo por EVA). El cálculo de este índice no es una media entre todos los valores, sino que tienen distinta ponderación los resultados de la EVA de las dos últimas preguntas. Se realiza la media del resultado de las preguntas 5 y 6 (rigidez y tiempo de duración de la rigidez) y posteriormente se realiza la media de las preguntas 1,2,3,4 y el obtenido entre las preguntas 5 y 6.

Este índice presenta como particularidades:

1-La inclusión de la fatiga como variable clínica a analizar. Según los autores se trata de un síntoma clínico importante y con frecuencia referido por los pacientes con EA (180).

2-La diferenciación del dolor en vertebral y articular, aunque no se recoge la presencia o no de artritis.

3-La valoración del grado máximo de entesitis con una simple EVA.

3-Se trata de un índice simple (178), rápido de aplicar (aproximadamente minuto y medio), que abarca gran parte del espectro clínico de las espondiloartropatías inflamatorias, y, que ha demostrado ser más reproducible y sensible al cambio (bajo

influencia de un tratamiento rehabilitador) que otros índices previos. En la actualidad el BASDAI es uno de los instrumentos habitualmente incluidos en los protocolos clínicos de evaluación de las espondiloartritis. Siendo habitualmente el índice de actividad del BASDAI más elevado en pacientes que presentan afectación periférica que en los que presentan sólo afectación axial (180). Se considera enfermedad activa cuando presenta un BASDAI igual o superior a 4.

ASDAS: Es un índice compuesto que mide la actividad de la enfermedad en pacientes con EAnq. Refleja la actividad de la enfermedad según la perspectiva del paciente que combina la determinación de parámetros objetivos de reactantes de fase aguda como son la VSG o la PCR; es preferible la versión con PCR (181). Son cinco variables ya recogidas en los ítems del BASDAI con una ponderación distinta de cada una: Dolor raquídeo (basdai 2), duración de la rigidez (basdai 6), valoración global de la enfermedad por el paciente (BASG), dolor/ inflamación articulaciones periféricas (basdai 3), reactantes de fase aguda (PCR o VSG) (182). El valor resultante de la fórmula matemática que combina estas variables presenta mayor validez, mayor capacidad discriminativa y mayor sensibilidad al cambio que las variables por separado y que el BASDAI (183).

Los puntos de corte en que se establece **capacidad discriminativa** son 1,3; 2,1 y 3,5 que diferenciará entre:

- Enfermedad inactiva ASDAS-PCR<1,3.
- Enfermedad actividad moderada ASDAS –PCR > 1,3 y <2,1.
- Enfermedad actividad alta ASDAS-PCR>2,1 y <3,5.
- Enfermedad actividad muy alta ASDAS- PCR> 3,5.

También el ASDAS presenta una mayor sensibilidad al cambio determinándose una mejoría clínicamente importante si hay una variación $\geq 1,1$ o una gran mejoría si la variación es $\geq 2,0$ en los niveles de ASDAS entre dos determinaciones.

En las formas poliarticulares podríamos utilizar por extrapolación de la artritis reumatoide el índice DAS 28 que es el más aceptado universalmente, pero en el presente estudio no sería rentable ya que predominan las formas espondilares. Y no podríamos comparar en conjunto los datos inflamatorios.

▪ **Índices funcionales:-BASFI y HAQ-EA.**

❖ **BASFI:** es un cuestionario autoadministrado que fue desarrollado originariamente en lengua inglesa por el mismo grupo del Dr Calin (184). Consta de

ocho preguntas relacionadas con la capacidad funcional de diferentes regiones anatómicas del organismo y otras dos acerca de la capacidad del paciente para realizar actividades cotidianas. Cada pregunta se contesta sobre una escala visual analógica (EVA) de 100mm cuyo extremo izquierdo representa la ausencia de dificultad para realizar la actividad a la que se refiere la pregunta, mientras que su extremo derecho representa la máxima dificultad. Se pide al paciente que realice una marca vertical en el punto de la EVA que crea que mejor refleja su situación actual. Para puntuar el cuestionario se mide la distancia entre el extremo izquierdo de la EVA y la marca realizada por el paciente, con lo que se obtiene una puntuación que puede estar comprendida entre 0 y 100 (o entre 0 y 10 si se mide en centímetros) la puntuación global es el promedio de las puntuaciones de cada una de las 10 preguntas y va de 0 a 100 de mejor a peor función. En esta última versión las EVA fueron sustituidas por escalas numéricas del 0 al 10.

❖ **HAQ-EA:(185)** (cuestionario para la evaluación del estado de salud en la EAnq). Es una modificación del instrumento habitualmente utilizado para la artritis reumatoide, mediante la adición de cinco preguntas específicas para la EAnq. Al igual que el HAQ, las opciones de respuesta para cada pregunta son “sin dificultad”, “con alguna dificultad”, “con mucha dificultad” o “incapaz de hacerlo”, y se puntúa de 0 a 3 (de mejor a peor función). En un estudio comparativo con el HAQ no modificado y el IFD (índice funcional de Dougados), el HAQ-EA mostró validez y sensibilidad al cambio similares a las de la versión no modificada y superiores al IFD. Se utiliza en muchos menos estudios que el BASFI y continúa aplicándose principalmente en Estados Unidos. El HAQ, que se utiliza para la AR es considerado el mejor de los predictores de mortalidad, incapacidad para trabajar, reemplazo de prótesis y coste médico.

3.2.4. Ficha clínica retrospectiva

Se realizó un estudio retrospectivo (**Anexo V**)de la historia clínica del paciente, con la recogida de todos los datos relativos al paciente y a su proceso articular y extraarticular, comprobando los criterios diagnósticos de su enfermedad, completando la clasificación diagnóstica, así como factores pronósticos de su enfermedad,(HLAB-27 si lo tenía realizado, afectación de caderas etc.), tiempo de evolución, tratamientos realizados previamente por el paciente, y presencia con anterioridad de procesos inflamatorios poli u oligoarticulares.

3.3.METODOLOGÍA DEL ESTUDIO DE LAS MUESTRAS

I. -Material biológico- obtención de muestras séricas

La obtención de muestras sanguíneas se realizó en la sala de extracciones de nuestro centro.

De cada paciente y cada control se obtuvo una muestra de 20 cc de sangre periférica de una vena de la flexura del codo, en condiciones de esterilidad estándar. Dicha cantidad se distribuyó en tres tubos.

Los dos primeros se enviaban para la realización de análisis de hematimetría, bioquímica y VSG en el laboratorio de análisis clínicos del Hospital Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, para su procesamiento y posterior recogida de resultados con el paciente en su consulta habitual. El tercer tubo se procesaba en el Laboratorio de la Unidad Experimental de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares, y se almacenaba adecuadamente codificado en una unidad de congelación hasta el día de su análisis.

-CONSULTA:

Para la realización de la entrevista clínica, información al paciente sobre el estudio, lectura y firma del consentimiento escrito, recogida de datos clínicos del protocolo, la exploración física y la metrología, se utilizó una de las consultas de las que disponía el Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune-Reumatología en la primera planta del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares.

II. -Determinación y cuantificación de reactantes de fase

- La VSG es la prueba más utilizada como indicador de la respuesta de fase aguda. Es una medida indirecta y cuantitativa de la formación de “rouleaux” y viene determinada por la concentración de fibrinógeno, inmunoglobulinas, proteínas de fase aguda y por las características de los hematíes. Se determina mediante el método de Westergren.
- Hemograma; los datos del hemograma quedaron recogidos en el estudio y se realizaron en el laboratorio de hematología.
- PCR; La determinación de la PCR es una medida directa de la respuesta de fase aguda. Para la determinación de niveles de PCR se utiliza como método de

cuantificación la nefelometría. En nuestro laboratorio la determinación fue de PCR estándar, no la ultrasensible.

Se solicitaron las otras determinaciones especiales en el laboratorio del hospital junto con la bioquímica básica la VSG y PCR, cuyos resultados fueron obtenidos con la analítica de control habitual del paciente fueron reactantes de fase aguda positivos: ceruloplasmina, orosomucoide o $\alpha 1$ glicoproteína, haptoglobina y ferritina. Y como reactantes de fase negativos se determinó la proteína enlazante del retinol.

Para la determinación de los RFA se utilizaban métodos habituales de determinación del laboratorio central a partir de técnicas de nefelometría.

III.-Determinación y cuantificación de citoquinas

Para la determinación y cuantificación de citoquinas se contó con las instalaciones de nuestro propio laboratorio en la Unidad de Investigación del Departamento de Especialidades médicas- Medicina Interna de la Facultad de Medicina en la Universidad de Alcalá de Henares.

Otras muestras fueron reservadas el mismo día en el mismo momento de la extracción, para su procesamiento, se centrifugaron a 3000 g durante 5 minutos a 4°C. De los sobrenadantes se obtuvieron 4 alícuotas que, una vez identificadas y etiquetadas correctamente, fueron congeladas a -80 °C (90, 120, 133). Sólo 24 horas antes de su determinación pasaban a un congelador de -40°C y allí permanecía 12 horas; a la mañana siguiente, mientras se preparaban los reactivos y materiales para su manipulación, se continuaba el proceso de descongelación progresiva.

De las alícuotas se realizó la determinación de citoquinas mediante estudio de citometría de flujo.

Se ha utilizado el kit comercial Th1/Th2/Th9/Th17/Th22 13plex FlowCytomix Multiplex, de eBioscience®, con referencia BMS817FF, sobre las muestras de suero para el análisis de las citoquinas: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-17A, IL-22, TNF- α e IFN- γ . Mediante de citometría de flujo, basado en bolas de captura de analitos (citoquinas) y un segundo anticuerpo para su cuantificación. El kit utilizado presenta unos límites de sensibilidad, que son especificados en el siguiente cuadro (figura 10):

<u>Sensibilidad</u>		
	hIFN- γ :	1.6 pg/mL
	hIL-1 β :	4.2 pg/mL
	hIL-2:	16.4 pg/mL
	hIL-4:	20.8 pg/mL
	hIL-5:	1.6 pg/mL
	hIL-6:	1.2 pg/mL
	hIL-9:	1.5 pg/mL
	hIL-10:	1.9 pg/mL
	hIL-12p70:	1.5 pg/mL
	hIL-13:	4.5 pg/mL
	hIL-17A:	2.5 pg/mL
	hIL-22:	43.3 pg/mL
	hTNF- α :	3.2 pg/mL

Figura 10 : Límites de sensibilidad del kit comercial Th1/Th2/Th9/Th17/Th22 13plex FlowCytomix Multiplex.

3.4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La estrategia de búsqueda viene condicionada por el sistema de recuperación de información de cada fuente, así como de sus descriptores e instructores. Por tanto, debemos tener en cuenta las características propias de cada fuente con el fin de poder recuperar el máximo de información relevante.

En nuestro trabajo la principal fuente de información ha sido la base de datos Medline. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>. Esta fuente documental producida por un organismo de reconocido prestigio, la “Nacional Library of Medicine” de Estados Unidos, se ha convertido en el primer y mayor referente en medicina, ya que se trata de la base de datos más completa a nivel mundial, su contenido puede ser considerado fiable y riguroso, su grado de cobertura y exhaustividad es muy elevada y la información que recoge se muestra muy estructurada y sometida a un tratamiento riguroso en cuanto al sistema de descriptores y de clasificadores.

Antes de iniciar la búsqueda hemos elaborado una lista de descriptores generales y específicos, que definirán el contenido de la búsqueda, adaptándolos a las necesidades y posibilidades del motor de búsqueda del sistema, es decir, traduciéndolos al inglés y delimitando la búsqueda mediante la utilización de operadores booleanos y límites.

La búsqueda avanzada, es decir, utilizando los descriptores incluidos en el tesauro MESH (MEDICAL SUBJECT HEADINGS), será más precisa, más pertinente y con un menor “ruido” documental, aunque menos exhaustiva. Por ello, hemos optado por realizar la búsqueda en lenguaje libre en el campo de búsqueda básica, mediante los términos siguientes:

Términos en castellano

Psoriasis, artropatía psoriasica, espondilitis anquilosante, citoquinas, interleuquinas, quimioquinas.

Términos en inglés

Psoriasis, psoriatic arthropathy, ankylosing spondylitis, serum cytokines, interleukins, chemokines T helper.

En la búsqueda se utilizó como conector básicamente “AND” entre psoriasis o artropatía psoriasica y los otros términos. Se han obtenido diferente número de resultados según la búsqueda:

-Psoriatic arthropathy AND serum cytokines or interleukines or chemokines	224980
-Psoriatic arthropathy AND cytokines	1204
-Psoriatic arthropathy AND serum cytokines	105
-Psoriatic arthropathy AND interleukins	216
-Psoriatic arthropathy AND serum interleukins	39
-Ankylosing Spondylitis AND serum cytokines or interleukines or chemokines	225029
-Ankylosing Spondylitis AND cytokines	1291
-Ankylosing Spondylitis AND serum cytokines	160
-Ankylosing spondylitis AND interleukins	200
-Ankylosing spondylitis AND serum interleukins	46

SELECCIÓN DE LOS ARTICULOS:

Una vez efectuada la búsqueda y seleccionadas las referencias que más se ajustaban al tema a tratar en nuestro trabajo utilizamos la opción de Related Articles de Medline que nos permitió ampliar los resultados obtenidos.

De los abstracts obtenidos de todos los resultados se hizo una lectura exhaustiva y se seleccionó aquellos cuyo contenido era referido a cualquiera de los ítems y de la pretensión de nuestro estudio. Obtuvimos los artículos a través de centros de

documentación de la biblioteca virtual en la gran mayoría, pero aquellos que pudieron ser obtenidos se solicitó a la SER (Sociedad Española de Reumatología) a través del servicio facilitado por la biblioteca Rotes-Querol gestora de esta sociedad para su obtención.

Se realizó una tabla excell incluyendo los datos extraídos de los abstracts de los distintos artículos para filtrar los resultados según citoquina de cada estudio, características poblacionales de los pacientes estudiados sus diagnósticos, tratamientos, distribución de cada patología en estudio (EAnq, Aps o espondiloartropatías) y fundamentalmente si las muestras estudiadas eran de suero o de líquido articular.

Así mismo se consultaron otros recursos bibliográficos como manuales clínicos, compendios, guías de práctica clínica, monográficos, junto con textos de referencia en inmunología y Reumatología del fondo bibliográfico del Servicio y de la biblioteca del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El conjunto de datos obtenidos se introdujeron en una tabla de excell. Posteriormente estos datos fueron transferidos a una base de datos de SPSS para su procesamiento y estudio. Para la realización de algunos de los gráficos se utilizó el programa informático Stat-grafics.

El análisis estadístico de los datos lo realizamos bajo la supervisión de los profesores del departamento de Matemáticas de la escuela Politécnica de la Universidad de Alcalá de Henares y consistió en:

- 1) Análisis descriptivo para variables cuantitativas mediante el cálculo de *la media* (m) como medida de tendencia central y la *desviación típica o estándar* (DS) como medida de dispersión; y para las variables cualitativas mediante el cálculo de porcentajes o *proporciones* % e *intervalos de confianza* (IC) al 95% de seguridad.
- 2) Comparación de los valores medios de RFA (reactantes de fase aguda) y citoquinas entre los grupos de pacientes y controles, entre los distintos grupos de pacientes, y comparando pacientes activos y no activos, mediante *la prueba de la t de student* para muestras independientes (prueba paramétrica) o *la prueba U de Mann-Whitney* (prueba no paramétrica). La determinación de la bondad de ajuste a una distribución normal (datos de normalidad) se realizó

mediante *la prueba de Kolmogorov-Smirnov*. También se comprobó la homogeneidad (homocedasticidad) de las varianzas mediante *la prueba de Levene*. Si seguían una distribución normal y las varianzas eran homogéneas se aplicaban test paramétricos, si no se cumplía alguno de los dos requisitos se aplicaban test no paramétricos.

- 3) Comparación de proporciones mediante *pruebas ji-cuadrado* (χ^2) para tablas de contingencia; en caso de tablas 2 x 2 se utilizó *el estadístico χ^2 con corrección de Yates*, y cuando alguna frecuencia esperada fue menor o igual a 5 se aplicó *la prueba exacta de Fisher*.
- 4) Análisis de las asociaciones existentes entre los niveles de citoquinas y RFA (variables cuantitativas continuas) mediante el cálculo de *coeficientes de correlación lineal de Pearson*. Y análisis de las asociaciones entre manifestaciones clínicas aisladas (variables cualitativas) y parámetros biológicos (variables cuantitativas) mediante el *coeficiente de correlación rho de Spearman*.
- 5) Análisis multivariante mediante regresión logística para la construcción de un modelo que sirva para predecir la actividad inflamatoria (variable nominal dicotómica), en función de los parámetros biológicos (variables cuantitativas continuas).

Todos los contrastes de hipótesis fueron bilaterales. Y en todas las pruebas estadísticas se consideran valores “altamente significativos” aquellos cuyo nivel de confianza es del 99,9%, es decir, un error alfa inferior al 0,001 ($p < 0,001$), “muy significativos” cuando su nivel de confianza es del 99% ($p < 0,01$), “significativos” si el nivel de confianza es del 95% ($p < 0,05$) y consideramos valores “casi significativos” aquellos cuyo nivel de confianza es del 90% ($p < 0,1$).



4-RESULTADOS

4.1.-DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

En el presente estudio se incluyeron 99 pacientes diagnosticados de espondiloartropatía inflamatoria, de los cuales, 32 eran mujeres y 67 varones, presentando una edad media de 45,73 años (rango 20-76). Todos los pacientes cumplieron los criterios de clasificación diagnóstica de espondiloartropatía tanto del grupo europeo de ESSG, como los de Bernard Amor. Los enfermos se estratificaron en dos grupos atendiendo a los criterios de EAnq de Nueva York y a los de artropatía psoriásica en función de los criterios de Vasey y Espinoza; siendo estos últimos comprobados a posteriori que cumplían los criterios Caspar. También se incluyeron en este estudio 21 controles sanos cuya edad media se encontraba en 40 años con una desviación estándar de 13,38. En la tabla 8 se describe las características de estos pacientes en cuanto a edad y tiempo de evolución de la enfermedad.

	Espondilitis Anquilosante n= 36			Artritis psoriásica n= 63		
	Mínimo/máximo	Media	DS	Mínimo/máximo	Media	DS
Edad (años)	24/72	43,56	13,42	22/76	47,81	12,38
Tiempo evolución (años)	1/42	14,03	10,09	1/44	11,94	10,6

Tabla 9. Edad y tiempo de evolución de los pacientes con espondiloartropatía inflamatoria.

Los pacientes con artritis psoriásica a su vez fueron estratificados en tres subgrupos: oligoartritis asimétrica, poliartritis simétrica y forma raquídea asociada o no a artritis periférica, expuesta su distribución en la tabla 9.

	Aps Espond. n= 14			Aps Oligo. n= 31			Aps Poli. n= 18		
	Mín./Máx.	M	DS	Min./Max.	M	DS	Min./Max.	M	DS
Edad (años)	32/69	51,64	11,56	22/69	45,26	11,8	30/76	49,22	13,56
Tiempo evolución (años)	5/44	17,64	14,06	1/33	10,23	9,98	2/30	10,44	7,18

Tabla 10. Edad y tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes con distintos subtipos de Aps.

Resultados

En el análisis inicial de este estudio se observó que no existían diferencias significativas de edad entre los grupos control, EAnq y Aps. Así mismo, no se encontraron diferencias significativas en las medidas de tendencia central en el tiempo de evolución de la enfermedad en los distintos subgrupos diagnósticos de pacientes con Aps frente a los pacientes con EAnq figuras 11 y 12.

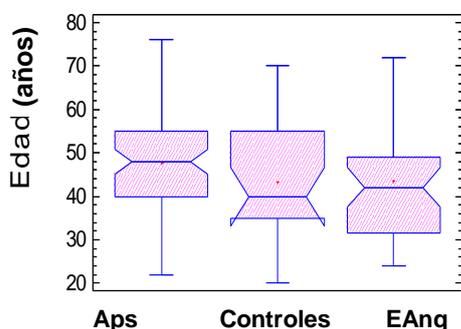


Figura 11. Cohortes de estudio y edad.

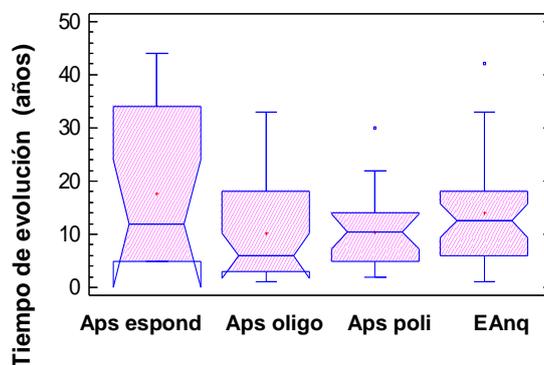


Figura 12. Subgrupos de pacientes y tiempo de evolución de la enfermedad.

En las figuras 11 y 12 se encuentran representados la edad y tiempo de evolución de la enfermedad por grupos de diagnóstico. Los datos se muestran como medidas de tendencia central, mediana y rango con un intervalo de confianza del 95%. El punto rojo significa el valor medio de los datos en todos los grupos representados. Aps, artritis psoriasica, cuyos subtipos: forma espondilar (Aps espond), forma oligoarticular (Aps oligo), forma poliarticular (Aps poli) están representados en la figura 12. EAnq representa espondilitis anquilosante.

Las características clínicas y actividad inflamatoria de los pacientes se exponen en la tabla 11 junto con la distribución de los pacientes en relación con algunas de las variables cualitativas como el género (hombre-mujer), HLA-B27 (positivo- negativo) o la edad que presentaban. De esta manera, el grupo de pacientes con EAnq estaba formado por 36 pacientes, 30 varones y 6 mujeres, expresando el 72 por ciento de estos pacientes el HLAB27+. El grupo de pacientes con Aps estaba formado por un total de 63 enfermos, de los que 37 eran varones y 26 mujeres. Respecto a la expresión positiva del HLA-B27 los resultados no son valorables. Sólo se han recogido los datos presentes en la historia al no considerar la expresión de este marcador en el diagnóstico inicial de los pacientes con Aps.

		Artritis psoriásica n= 63			Espondilitis Anquilosante n= 36	Pacientes n= 99
		Aps Espond.	Aps Oligo	Aps Poli.	EAnq	Total
SEXO	mujer	0	12	14	6	32
	varón	14	19	4	30	67
	Total	14	31	18	36	99
EDAD (media±des.std)		51,6±11,5	45,3±11,8	49,2±13,6	43±13,4	45,6±12,8
HLAB-27	Positiva	5	0	2	26	33
	Negativa.	1	0	0	3	4
	No realizada	8	31	16	7	62
	Total	14	31	18	36	99
Entesitis	Si	11	12	9	24	56
	No	3	19	9	12	33
	Total	14	31	18	36	99
Dactilitis	Si	3	16	15	5	39
	No	11	15	3	31	60
	Total	14	31	18	36	99
BASDAI	No activo	6	16	6	17	45
	Activo	8	15	12	19	54
	Total	14	31	18	36	99
Rx	Sacroileitis grado > II	4	0	0	32	36
	No Sacroileitis No PERIFÉRICA	0	5	0	0	5
	Si afectación PERIFÉRICA	2	20	16	0	38
	SI Sacroileitis y SI PERIFÉRICA	8	6	2	4	20
	Total	14	31	18	36	99
Tipo de psoriasis	-Placas o vulgar	4	19	10	0	33
	-No psoriasis	0	0	0	36	36
	-Ungueal o palmo plantar	8	9	8	0	25
	-Invertida	2	3	0	0	5
	Total	14	31	18	36	99
Actividad	No activo	9	20	9	19	57
	Si activo	5	11	9	17	42
	Total	14	31	18	36	99

Tabla 11. Características clínicas y actividad inflamatoria de los pacientes analizados. Resultados descritos con el número absoluto de pacientes. Edad detallada como valor de la media y su desviación estándar.

4.2. -PARAMETROS CLÍNICOS EVALUADOS

Los parámetros clínicos evaluados en cada grupo fueron: actividad inflamatoria, dolor, función física, número de articulaciones inflamadas, número de dactilitis y número de entesis con repercusión clínica. En el caso de los pacientes con artropatía psoriásica se distinguió el tipo de afectación por la psoriasis y localización cutánea predominante.

Para clasificar a los pacientes según forma de afectación clínica se realizó BASMI (metrología), y se comprobó la afectación radiológica de las articulaciones sacroiliacas.

4.2.a. ACTIVIDAD CLÍNICA: a partir de este dato extraído de la anamnesis y de la historia clínica del paciente se clasificaron a los pacientes en activos y no activos en función de la presencia de dolor nocturno y/o la necesidad de cambio en el tratamiento pautado. Dicho dato se consideró el criterio de referencia para la posterior comparación entre índices compuestos de actividad clínica como son el BASDAI, ASDAS-PCR o el ASDAS-VSG, y se analizó el poder discriminante de los mismos en las distintas patologías. Se determinaron cada uno de los índices compuestos de actividad clínica en todos los pacientes y se procedió a describir la distribución de estos en cada grupo de estudio.

4.2.b. DOLOR: se estimó el grado de dolor a partir de índices EVA (escalas analógicas visuales), a menor EVA, menos dolor. Dentro de estas se diferenciaron:

- BASG última semana: Grado de afectación por el dolor relacionado con la enfermedad que sufrió el paciente en la última semana antes de la consulta.
- BASG últimos seis meses: grado de afectación por el dolor relacionado con la enfermedad que recuerda el paciente sufrido en los 6 meses previos a la consulta.
- EVA paciente: es el grado de dolor que refiere el paciente.
- EVA médico: grado de afectación por la enfermedad que el médico cree que el paciente padece en el momento de la consulta.

4.2.c. FUNCIÓN FÍSICA: se valoró utilizando los test de BASFI y el HAQ-EA.

4.2.d. ARTICULACIONES INFLAMADAS/ ENTESIS/ DACTILITIS: que padece el paciente en el momento de la consulta objetivadas por un facultativo.

4.2.e. AFECTACIÓN RADIOLÓGICA: Establecida como afectación axial (afectación de las articulaciones sacroiliacas), periférica o mixta.

4.2.f. AFECTACIÓN CUTÁNEA: dado que la presencia de psoriasis cataloga directamente al paciente en el grupo de artropatía psoriásica sólo se procederá a describirla en ese grupo el tipo de psoriasis.

4.2.1. Parámetros clínicos en el conjunto de pacientes (EAnq + Aps)

4.2.1.a. ACTIVIDAD CLÍNICA: fue valorada por la necesidad de cambio de tratamiento y/o dolor nocturno: en 42 pacientes (42%) se consideraba necesario cambio de fármacos para el control de sus síntomas o presentaban dolor nocturno, por lo que el 42% se encontraban activos frente al 58% inactivos. Se exponen en la tabla 12 los índices compuestos: BASDAI y ASDAS (PCR y VSG) y el grado de actividad inflamatoria.

	Leve 0 a 1,3	Moderada $\geq 1,3$ a $< 2,1$	Alta $\geq 2,1$ a $< 3,5$	Muy alta $\geq 3,5$	total
ASDAS-VSG	13,7%	21%	37,9%	27,4%	100
ASDAS-PCR	15,8%	9,5%	40%	34,7%	100
BASDAI	Inactivos < 4 =	46,5%	Activos ≥ 4 =	53,5%	100
ACTIVIDAD	Inactivos =	58%	Activos =	42%	100

Tabla 12. Porcentaje de pacientes según los distintos grados de actividad clínica inflamatoria.

De los 99 pacientes estudiados presentaron actividad clínica, valorada a partir de los datos obtenidos de la historia clínica, 42 pacientes; mientras que si la actividad clínica era estudiada en base al índice BASDAI clasificaríamos un mayor número de pacientes como activos, 53 pacientes. En la figura 13 se compararon los porcentajes de actividad en los pacientes con espondiloartropatías según ambos valores. Este índice se obtiene a partir de un cuestionario relleno por el paciente que combina varios ítems sobre dolor inflamación, fatiga y rigidez matutina. En cuanto a los índices ASDAS combinan a su vez datos subjetivos del cuestionario BASDAI con datos analíticos de inflamación como son la VSG o la PCR. En la figura 14 se describió la actividad según el índice combinado con PCR y el índice combinado con VSG (figura 14).

Se aplicó un análisis discriminante para determinar cuál de los tres índices combinados, BASDAI; ASDAS-PCR, ASDAS-VSG, lleva mayor poder discriminante de actividad en los pacientes con espondiloartropatías. Se observó que el índice que más discrimina es el ASDAS-PCR, ya que es el que posee mayor valor absoluto de los coeficientes estandarizados en las funciones discriminantes, seguido del ASDAS-VSG, y el que poseía menor poder discriminante fue el BASDAI.

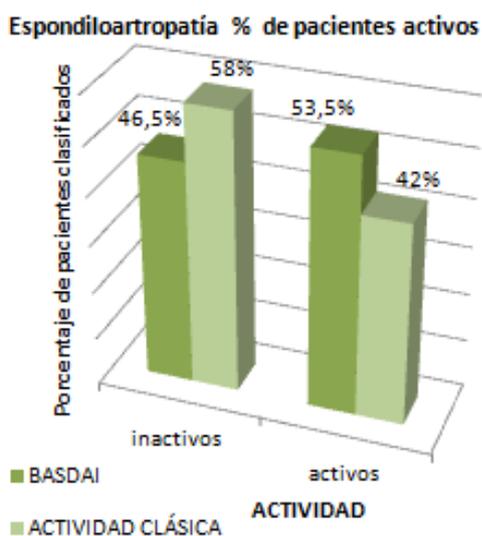


Figura 13. Porcentaje de pacientes según actividad inflamatoria clásica y BASDAI.

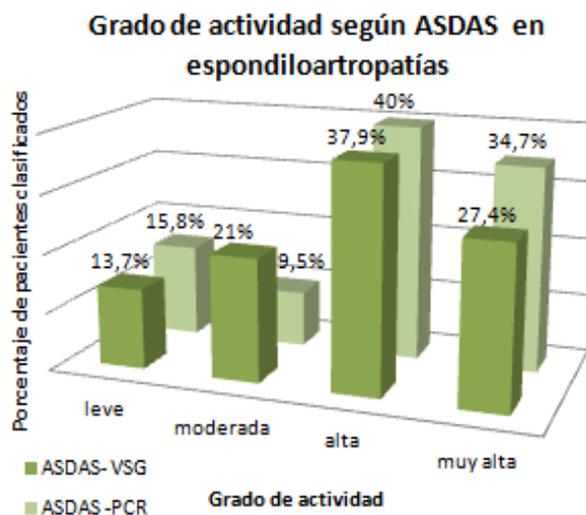


Figura 14. Porcentaje de pacientes según grado de actividad valorados por índices ASDAS-PCR y ASDAS-VSG.

En la figura 13 se compara el porcentaje de pacientes activos según el índice compuesto BASDAI con los activos siguiendo la valoración clásica de actividad clínica (en oscuro índice BASDAI, en claro según actividad valorada en la historia clínica). En la figura 14 se compara el porcentaje de pacientes clasificados según el grado de actividad por los índices compuestos ASDAS-VSG y ASDAS-PCR (en oscuro índice ASDAS-VSG, en claro índice ASDAS-PCR).

4.2.1.b. DOLOR: la distribución de los pacientes según el grado de sintomatología dolorosa a partir de índices EVA (escalas analógicas visuales), están reflejados en la figura 15, en el que diferencia en relación a una escala numérica de cero a 10 según el nivel de corte la afectación significativa por el dolor. El nivel 5 se toma como límite de dolor significativo. Se describe que a menor EVA, menor dolor.

En general se observó que el número de pacientes con afectación dolorosa baja fue mayor en todas las valoraciones realizadas, tanto en la semana previa a la consulta, como en los seis meses previos, siendo superponible estos valores de los seis meses con el EVA de dolor que presentaban en el momento de la entrevista.

En cuanto a la percepción, por parte del médico, de grado de afectación debida a la enfermedad, estimaba que afectaba en menor medida a los pacientes que lo que los enfermos refirieron en cualquiera de las valoraciones de dolor en el tiempo.

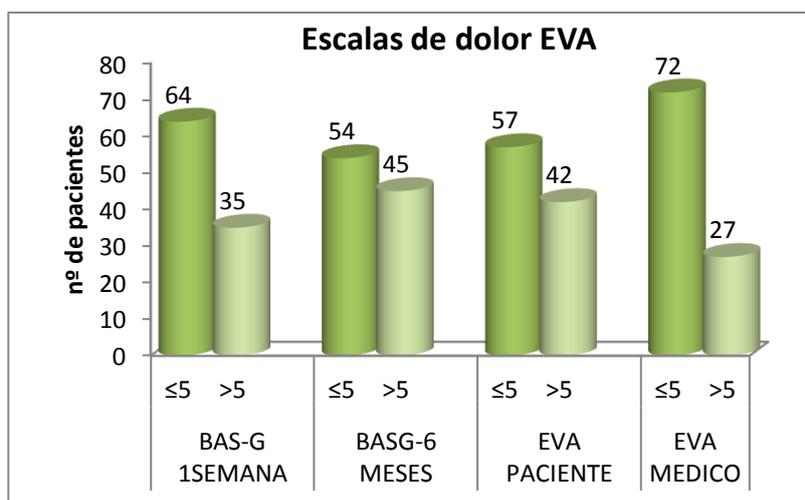


Figura 15. Escalas de dolor EVA en espondiloartropatías.

En la figura 15 se refleja el número de pacientes según los niveles de dolor reflejados en escalas EVA. Se separan por el nivel de afectación significativa del dolor (mayor/menor o igual de 5). BASG:(Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score): grado de afectación por el dolor relacionado con la enfermedad que sufrió el paciente; BASG-1 semana: en la última semana anterior a la consulta. BASG-6 meses: afectación que el paciente recuerda haber sufrido en los 6 meses previos a la consulta. EVA dolor que el paciente refiere en el momento de la entrevista. EVA médico: grado de afectación debida a la enfermedad que el médico estima padece el paciente cuando lo valora en consulta.

4.2.1.c. FUNCIÓN FÍSICA: A partir de la realización por parte del paciente del cuestionario BASFI y HAQ-EA se determinó la afectación funcional en relación con la enfermedad que padecían los pacientes. Representados en las figuras 16 y 17.

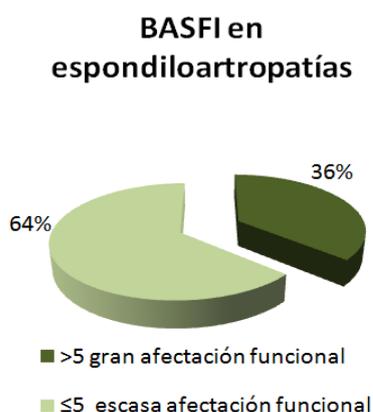


Figura 16. Afectación funcional BASFI.

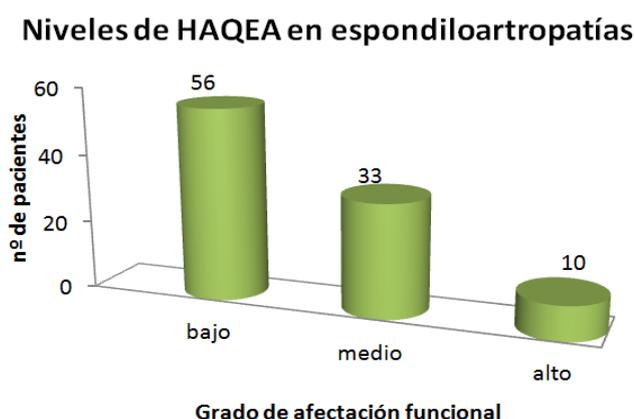


Figura 17. Grado de afectación HAQ-EA.

Resultados

En la figura 16 está representada la afectación funcional según BASFI de los pacientes con espondiloartropatías, en color claro según este índice se encontraría el porcentaje de pacientes con escasa afectación (64%) y resaltados en oscuro los que presentaban gran afectación funcional (36%). En la figura 17 está representado el grado de afectación según el HAQ-EA, el grado de limitación funcional para las actividades de la vida diaria, separó a 10 pacientes (10 %) con un grado de afectación funcional alta, 33 pacientes (33%) presentaban una afectación moderada y 57 (57%) presentaban una limitación funcional baja.

4.2.1.d. ARTICULACIONES INFLAMADAS/ ENTESIS/ DACTILITIS: Recogidos de los datos en el momento de la anamnesis y de la analítica, representados en la figura 18. En cuanto a la historia retrospectiva a partir de la cual se clasificaron en formas oligo o poliarticulares se desarrollarán en los diagnósticos específicos (EAnq y Aps).

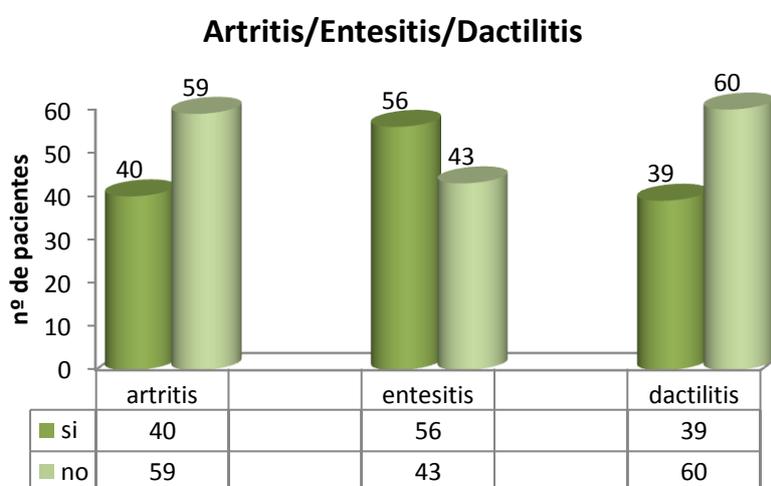


Figura 18. Distribución en número de pacientes con artritis, entesitis, dactilitis.

En la figura 18 están representados el número de pacientes diagnosticados de espondiloartropatía inflamatoria según la presencia de inflamación articular objetivada. Resaltados en color oscuro los que presentaron artritis, entesitis o dactilitis según barra correspondiente, frente a color claro los que no lo padecían. El número de pacientes que presentaron artritis en el momento del estudio fue de 40, de estos se distribuyó en: menos de 5 articulaciones inflamadas un total de 35 pacientes (35%), más de 5 articulaciones inflamadas 5 pacientes (5%) y sin artritis objetivada en el momento del análisis 59 pacientes (59%). El porcentaje de pacientes con entesitis era de 56 (56%), y con dactilitis de 39 (39%). Del total de 99 pacientes con espondiloartropatía el número de pacientes

que presentan afectación por artritis periférica era superponible al número de dactilitis, mientras que en cuanto a la presencia de entesitis no, siendo mayor el número de pacientes que presentaron entesitis frente a quienes no lo presentaron del total.

4.2.1.e. AFECTACIÓN RADIOLÓGICA: Se estableció la presencia de afectación radiológica por la observación de sacroileitis grado II bilateral o mayor de grado II si esta sacroileitis era unilateral. En cuanto a la afectación periférica se incluyó tanto daño estructural radiológico como descripción de aumento de partes blandas o entesofitos.

Según afectación radiológica 36 pacientes (36%) presentaban sólo sacroileitis, 5 (5%) no se objetivó alteración radiológica ni sacroileitis, 38 (38%) presentaban sólo alteración radiológica periférica y 20 (20%) tenían tanto sacroileitis como afectación radiológica periférica.

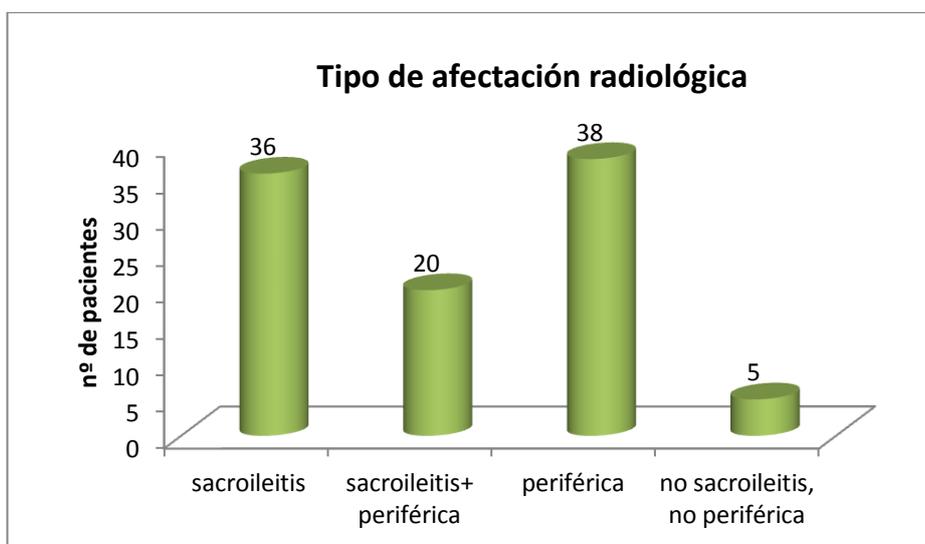


Figura 19. Distribución en número de pacientes según la afectación radiológica.

En la figura 19: del total de pacientes con espondiloartropatía inflamatoria se detectaron 56 que presentaban sacroileitis, con o sin afectación inflamatoria periférica. 58 pacientes del total presentaban alteración radiológica periférica con o sin sacroileitis, mientras que en 5 pacientes no se objetivó alteración periférica ni axial en la radiografía.

4.2.2. Parámetros clínicos en pacientes con EAnq

4.2.2.a. ACTIVIDAD CLÍNICA: fue valorada por la necesidad de cambio de fármacos y/o dolor nocturno: en 17 pacientes (47,2%) se consideraba necesario cambio de tratamiento para el control de sus síntomas o presentaban dolor nocturno, por lo que el 47% se encontraban activos frente al 53% inactivos. Se exponen los índices compuestos: BASDAI y ASDAS (PCR y VSG) y el grado de actividad inflamatoria en la tabla 13.

	Leve 0 a 1,3	Moderada ≥1,3 a <2,1	Alta ≥2,1 a <3,5	Muy alta ≥3,5	Total
ASDAS-VSG	17,6%	20,6%	29,4%	32,4%	100
ASDAS-PCR	17,6%	8,9%	35,3%	38,2%	100
BASDAI	Inactivos <4 = 48,6%		Activos ≥4 = 51,4%		100
ACTIVIDAD	Inactivos = 53%		Activos = 47%		100

Tabla 13. Porcentaje de pacientes con EAnq según los distintos grados de actividad inflamatoria.

De los 36 pacientes con EAnq estudiados 17 presentaron actividad clínica, valorada a partir de los datos obtenidos de la historia clínica; mientras que si la actividad clínica era estudiada en base al índice BASDAI clasificaríamos 19 como activos siendo un mayor número de pacientes. En la figura 20 se compararon los porcentajes de actividad en los pacientes con espondilitis según ambos valores. El BASDAI se obtiene a partir de un cuestionario relleno por el paciente que combina varios ítems sobre dolor inflamación, fatiga y rigidez matutina.

En cuanto a los índices ASDAS combinan a su vez datos subjetivos del cuestionario BASDAI con datos analíticos de inflamación como son la VSG o la PCR. En la figura 20 se describió la actividad según el índice combinado con PCR y el índice combinado con VSG.

Se comparó el poder discriminante de actividad de los tres índices combinados: BASDAI; ASDAS-PCR, ASDAS-VSG, en los pacientes con EAnq, frente a la valoración clásica de actividad, se observó que el coeficiente estandarizado que más discrimina es el ASDAS-PCR, seguido del ASDAS-VSG, finalizando el que posee menor poder discriminante es el BASDAI.

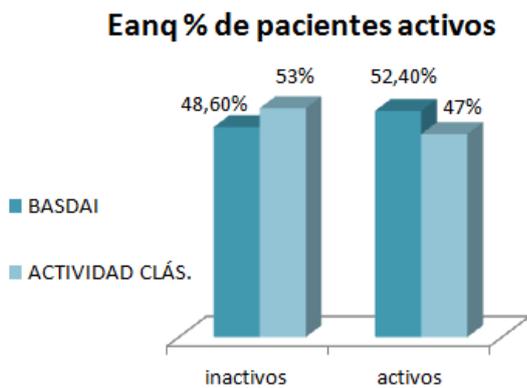


Figura 20. Porcentaje de pacientes con EAnq según grado actividad inflamatoria clásica e índice BASDAI.

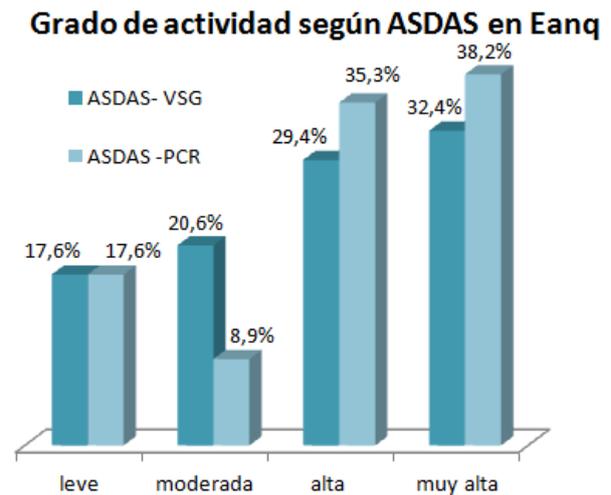


Figura 21. Porcentaje de pacientes con EAnq según grado de actividad valorados por ASDAS - PCR y ASDAS-VSG.

En la figura 20 se compara el porcentaje de pacientes activos con EAnq según el índice compuesto BASDAI con los activos siguiendo la valoración clásica de actividad clínica (en oscuro índice BASDAI, en claro según actividad valorada en la historia clínica). En la figura 21 se compara el porcentaje de pacientes clasificados según el grado de actividad por los índices compuestos ASDAS-VSG y ASDAS-PCR (en oscuro índice ASDAS-VSG, en claro índice ASDAS-PCR).

4.2.2.b. DOLOR: la distribución de los pacientes según el grado de sintomatología dolorosa a partir de índices EVA (escalas analógicas visuales), están reflejados en la figura 22, en el que diferenciamos en relación a una escala numérica de cero a 10. El nivel de corte en la afectación significativa por el dolor era el nivel 5. A menor EVA, menos dolor.

Treinta pacientes presentaron poca afectación por el dolor en la última semana antes de la consulta, frente a 6 pacientes que estaban más sintomáticos en la semana previa a la consulta. De estos mismos pacientes con espondilitis recordaban que en los 6 meses previos estaban más afectados por la enfermedad 23 pacientes frente a sólo 13 pacientes que presentaron afectación sintomática baja.

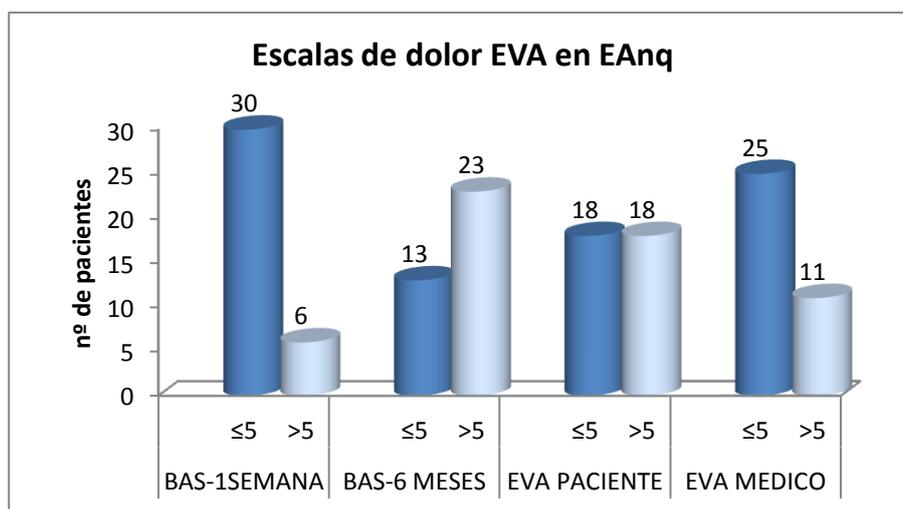


Figura 22. Escalas de dolor EVA en espondilitis anquilosante.

En la figura 22 el número de pacientes con EAnq, según los niveles de dolor están reflejados en escalas EVA. Se separan por el nivel de afectación significativa del dolor (mayor/menor o igual de 5). BASG:(Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score): grado de afectación por el dolor relacionado con la enfermedad que sufrió el paciente; BASG-1 semana: en la última semana anterior a la consulta. BASG -6 meses: afectación que el paciente recuerda haber sufrido en los 6 meses previos a la consulta. EVA paciente dolor que el paciente refiere en el momento de la entrevista. EVA médico: grado de afectación debida a la enfermedad que el médico estima padece el paciente cuando lo valora en consulta.

En cuanto a la percepción del facultativo del grado de afectación debida a la enfermedad que cree que el paciente padece en consulta: 25 pacientes presentaban escasa afectación y 11 tenían afectación severa. Encontramos que el número de pacientes en el momento de la consulta que presentaban dolor significativo era igual al número de los que no lo presentaban.

Se observa, en los pacientes con EAnq, que la medición de la actividad en el momento de la entrevista, es percibida por el paciente, muy distinta a la sensación de afectación que presentaba respecto a los seis meses previos, en que estaban muchos más pacientes limitados. Es menor la sensación de afectación general en la semana previa al estudio que el grado de afectación desde el punto de vista del médico.

4.2.2.c. FUNCIÓN FÍSICA: Según el índice BASFI la capacidad funcional de los pacientes con EAnq se verá afectada en un 44% de estos frente al 56% que tendrán una capacidad funcional aceptable. Representados en las figuras 23 y 24.

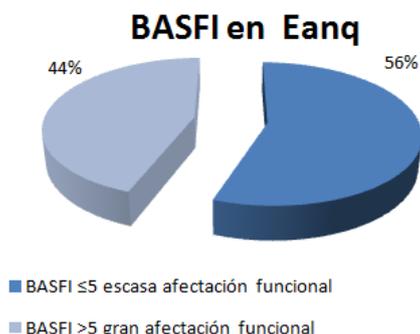


Figura 23. Afectación funcional BASFI en pacientes con EAnq.

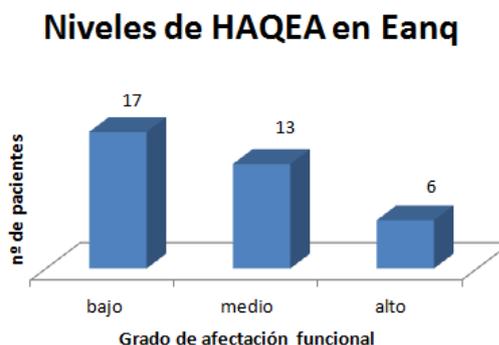


Figura 24. Grado de afectación HAQEA en pacientes con EAnq.

En la figura 23 está representada la afectación funcional según BASFI de los pacientes con EAnq, en color claro según este índice se encontraría el porcentaje de pacientes con escasa afectación (44%) y resaltados en oscuro los que presentaban gran afectación funcional (56%). En la figura 24 está representado el grado de afectación según el HAQEA, el grado de limitación funcional para las actividades de la vida diaria, separó a 6 pacientes (17%) con un grado de afectación funcional alta, 13 pacientes (36%) presentaban afectación moderada y 17 (47%) presentaban limitación funcional baja.

4.2.2.d. ARTICULACIONES INFLAMADAS/ ENTESIS/ DACTILITIS: El número de pacientes que presentaron artritis en el momento del estudio fue de 4, todos fueron de menos de 4 articulaciones inflamadas. Y revisada la historia clínica previa ninguno de los pacientes con EAnq había presentado poliartritis. Representados en la figura 25.

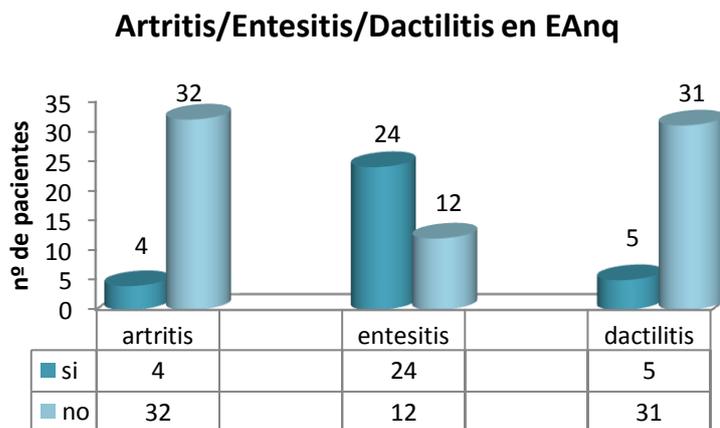


Figura 25. Distribución en número de pacientes con EAnq de artritis, entesitis, dactilitis.

En la figura 25 están representados el número de pacientes diagnosticados de EAnq según la presencia de inflamación articular objetivada. Resaltados en color oscuro los que presentaron artritis, entesitis o dactilitis según la barra correspondiente, frente a color claro los que no lo padecían. El número de pacientes que presentaron artritis en el momento del estudio fue muy bajo y superponible al número de dactilitis. Presentan entesitis gran número de pacientes 2/3 del total, frente a 1/3 que no presentaron entesitis.

4.2.2.e. AFECTACIÓN RADIOLÓGICA: Se estableció la presencia de afectación radiológica la presencia de sacroileitis grado II bilateral o mayor de grado II si la sacroileitis era unilateral. En cuanto a la afectación periférica se incluyó tanto daño estructural radiológico como descripción de aumento de partes blandas o entesofitos. Reflejados estos datos en la figura 26.

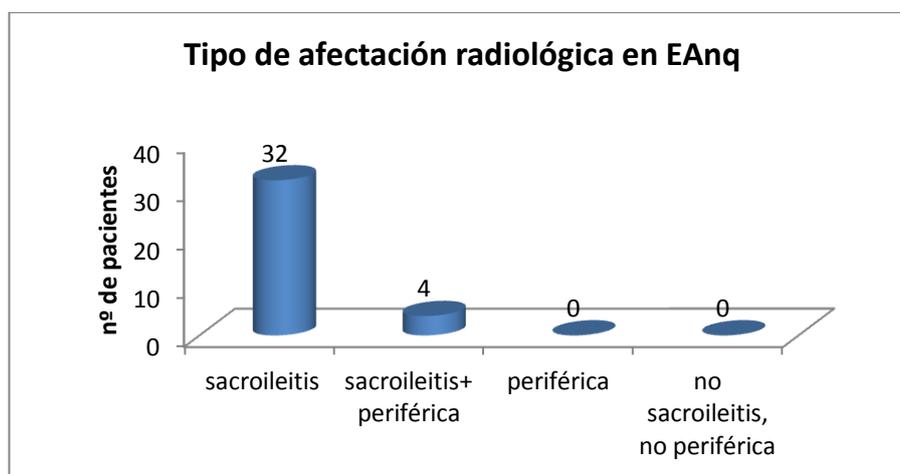


Figura 26. Distribución en número de pacientes con EAnq según la afectación radiológica.

Observamos en la figura 26 que según afectación radiológica 32 pacientes (89%) presentaban sólo sacroileitis, 0 (0%) no se objetivó alteración radiológica ni sacroileitis, (0%) presentaban sólo alteración radiológica periférica y 4 (11%) tenían tanto sacroileitis como afectación radiológica periférica. Ningún paciente presentaba sólo afectación periférica sin sacroileitis.

4.2.2.f. AFECTACIÓN CUTÁNEA: Ninguno de los pacientes incluidos en este grupo tuvo lesiones cutáneas de psoriasis, ni antecedentes familiares de primer grado diagnosticados de psoriasis, ya que si esto hubiera ocurrido hubiera pasado a clasificarse en el siguiente grupo de pacientes.

4.2.3. Parámetros clínicos en pacientes con artritis psoriasica

4.2.3.a. ACTIVIDAD CLÍNICA: fue valorada por la necesidad de cambio de tratamiento y/o dolor nocturno: en 25 pacientes (39,7%) se consideraba necesario cambio de fármacos para el control de sus síntomas o presentaban dolor nocturno, por lo que el 40% se encontraban activos frente al 60% inactivos. Se exponen los índices compuestos: BASDAI y ASDAS (PCR y VSG) y el grado de actividad inflamatoria en la tabla 14.

	Leve 0 a 1,3	Moderada ≥1,3 a <2,1	Alta ≥2,1 a <3,5	Muy alta ≥3,5	Total
ASDAS-VSG	13,1%	23%	39,3,6%	24,6%	100
ASDAS-PCR	16,4%	8,2%	42,6%	32,8%	100
BASDAI	Inactivos < 4 =45%		Activos ≥ 4= 55%		100
ACTIVIDAD	Inactivos =60%		Activos = 40%		100

Tabla 14. Porcentaje de pacientes con Aps clasificados según actividad clínica.

De los 63 pacientes con artritis psoriasica 25 presentaron actividad clínica, valorada a partir de los datos obtenidos de la historia clínica (40%), mientras que si la actividad clínica era estudiada en base al índice BASDAI clasificaríamos un mayor número de pacientes como activos, 51% pacientes. Este índice se obtiene a partir de un cuestionario rellenado por el paciente que combina varios ítems sobre dolor inflamación, fatiga y rigidez matutina.

En cuanto a los índices ASDAS combinan a su vez datos subjetivos del cuestionario BASDAI con datos analíticos de inflamación como son la VSG o la PCR.

Se comparó el poder discriminante de actividad de los tres índices combinados: BASDAI; ASDAS-PCR, ASDAS-VSG, en los pacientes con artritis psoriasica, frente a la valoración clásica de actividad, se observó que el coeficiente estandarizado que más discrimina es el BASDAI seguido del ASDAS-PCR, finalizando el que posee menos poder discriminante es el ASDAS-VSG.

En la figura 27 se compara el porcentaje de pacientes clasificados como activos según el índice compuesto BASDAI con los clasificados como activos en la consulta habitual siguiendo la valoración clásica de actividad clínica.

En la figura 28 se compara el porcentaje de pacientes según el grado de actividad por los índices compuestos ASDAS-VSG y ASDAS-PCR

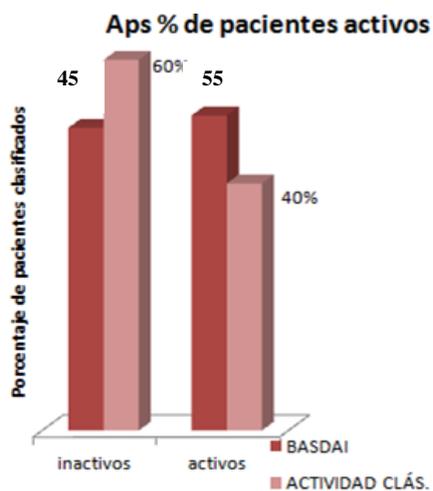


Figura 27. Porcentaje de pacientes con Aps según grado actividad inflamatoria clásica e índice BASDAI.

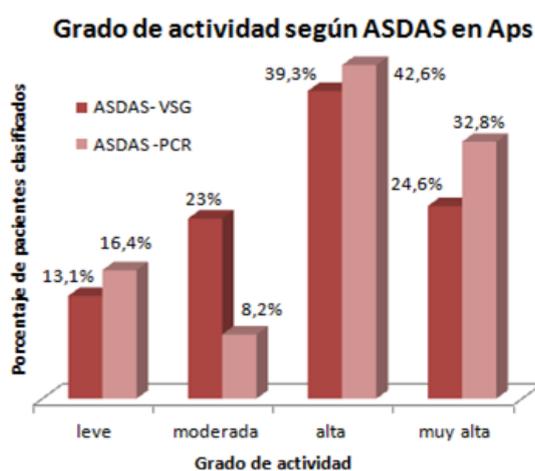


Figura 28. Porcentaje de pacientes con Aps según grado de actividad valorados por ASDAS - PCR y ASDAS-VSG.

En la figura 27 se compara el porcentaje de pacientes activos según el índice compuesto BASDAI con los activos siguiendo la valoración clásica de actividad clínica (en oscuro índice BASDAI, en claro según actividad valorada en la historia clínica). En la figura 28 se compara el porcentaje de pacientes clasificados según el grado de actividad por los índices compuestos ASDAS-VSG y ASDAS-PCR (en oscuro índice ASDAS-VSG, en claro índice ASDAS-PCR).

4.2.3.b. DOLOR: la distribución de los pacientes con Aps según el grado de sintomatología dolorosa a partir de índices EVA (escalas analógicas visuales), están reflejados en la figura 29, en el que diferenciamos en relación a una escala numérica de cero a 10 determinando como nivel de corte en la afectación significativa por el dolor el nivel 5 y describiendo que a menor EVA, menos dolor.

Se observó que el número de pacientes más afectados según EVA dolor relacionado con la enfermedad en la última semana antes de la consulta era bastante más alto que los que el médico objetiva. El número de pacientes según el grado de afectación por el dolor relacionado con la enfermedad que recuerda el paciente sufrido en los 6 meses previos a la consulta era superponible al EVA que refiere en el momento de la entrevista.

En los pacientes con Aps se observó que la medición de la actividad en el momento de la entrevista era de mayor afectación a la que el paciente presentaba en los seis meses previos. Es menor la sensación de afectación por la enfermedad desde el punto de vista del médico que en cualquier otro momento por parte del paciente.

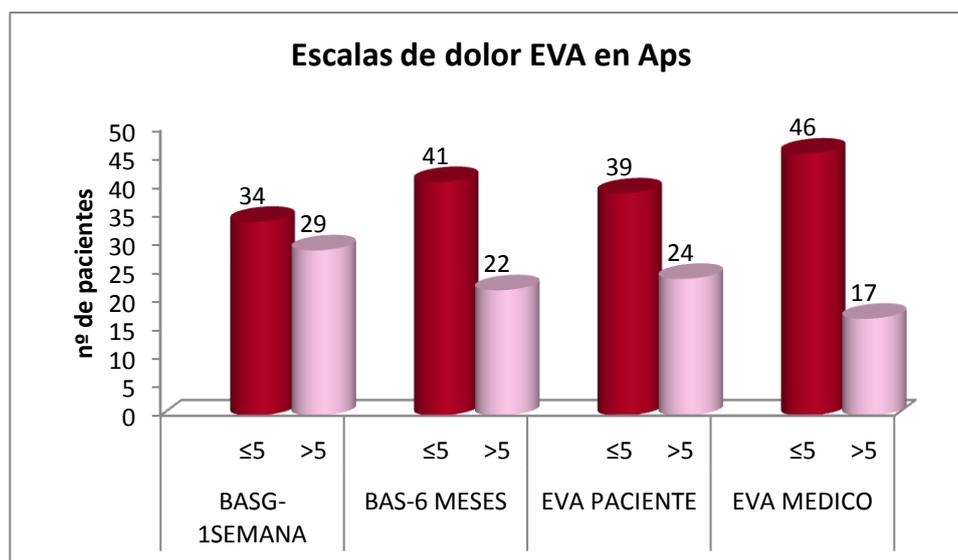


Figura 29. Escalas de dolor EVA en artritis psoriásica.

En la figura 29 se refleja el número de pacientes con Aps, según los niveles de dolor reflejados en escalas EVA. Se separan por el nivel de afectación significativa del dolor (mayor/menor o igual de 5). BASG:(Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score): grado de afectación por el dolor relacionado con la enfermedad que sufrió el paciente; BASG -1 semana: en la última semana anterior a la consulta. BASG 6 meses: afectación que el paciente recuerda haber sufrido en los 6 meses previos a la consulta. EVA dolor que el paciente refiere en el momento de la entrevista. EVA médico: grado de afectación debida a la enfermedad que el médico estima padece el paciente cuando lo valora en consulta.

4.2.3.c. FUNCIÓN FÍSICA: Según el índice BASFI la capacidad funcional de los pacientes con EAnq se verá afectada en un 36% de estos frente al 64% que tendrán una capacidad funcional aceptable. Representados en las figuras 30 y 31.

El grado de limitación funcional para las actividades de la vida diaria, establecido a partir del índice HAQ-EA separó al 10 % de los pacientes con un grado de afectación funcional alta, un 33% presentaban una afectación moderada y un 57% presentaban una limitación funcional baja.

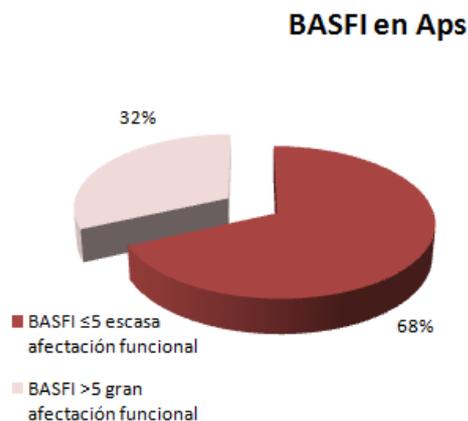


Figura 30. *Afectación funcional BASFI en pacientes con Aps.*

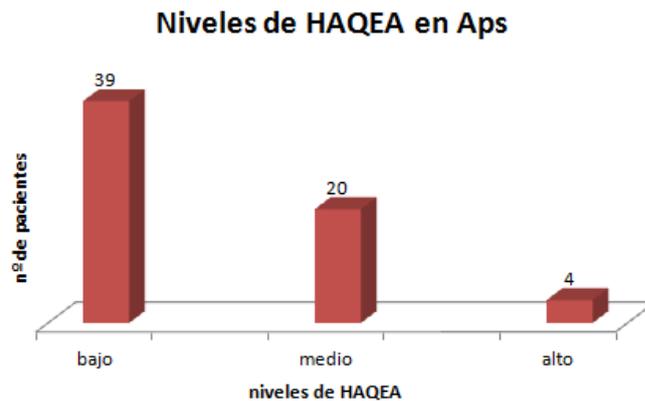


Figura 31. *Grado de afectación HAQ-EA pacientes con Aps.*

En las figuras 30 se observa que según el índice BASFI la capacidad funcional de los pacientes con artritis psoriasisica se vio afectada en un 68% (resultados en la figura en color oscuro) de estos frente al 32% que tendrán una capacidad funcional aceptable (resultados en la figura en color claro).

El grado de limitación funcional para las actividades de la vida diaria, representado en la figura 30, establecido a partir del índice HAQ-EA separó a 4 pacientes (6,5 %) con un grado de afectación funcional alta, 20 pacientes (32,2%) presentaban una afectación moderada y 39 (62,3%) presentaban una limitación funcional baja.

4.2.3.d. NÚMERO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS/ ENTESITIS/ DACTILITIS: Representados en la figura 32. El nº de articulaciones periféricas inflamadas en el momento del estudio en estos pacientes fue de menor de 5 en 31 pacientes (49%), 5 pacientes tenían 5 o más de 5 articulaciones inflamadas (7,9%) de los que el máximo de articulaciones afectadas fue de 12 en un paciente. El resto de los pacientes 27 (42,9%) no presentaron artritis en el momento del estudio.

En el momento del estudio del total de 63 pacientes con Aps el número de pacientes con artritis periférica fue superponible al número de dactilitis, sin relación con la localización de la afectación articular. El porcentaje de pacientes con entesitis era de 50,8% (32 pacientes), y con dactilitis de 54% (34 pacientes).

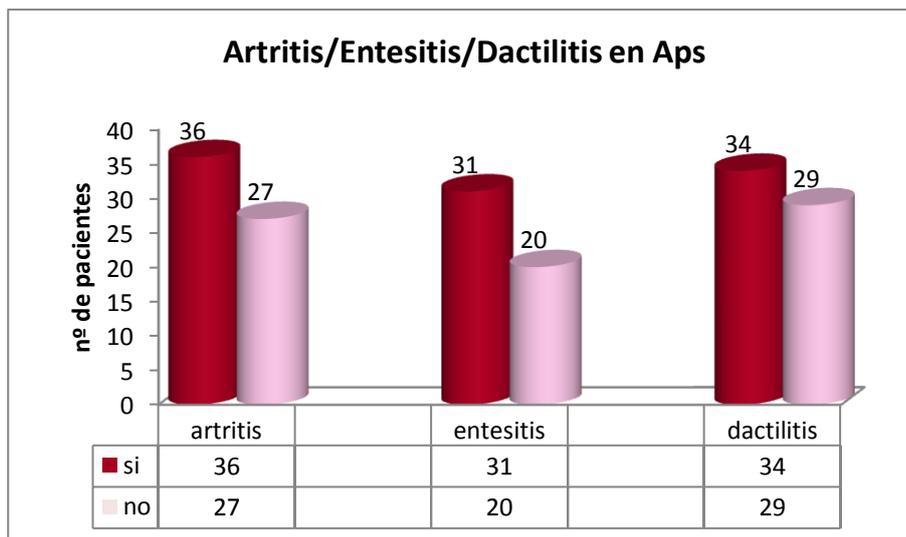


Figura 32. Distribución en número de pacientes con Aps de artritis, entesitis, dactilitis.

En la figura 32 están representados el número de pacientes diagnosticados de Aps según la presencia de inflamación articular objetivada. Resaltados en color oscuro los que presentaron artritis, entesitis o dactilitis según la barra correspondiente, frente a color claro los que no lo padecían.

Según el número de articulaciones inflamadas que presentaron **durante la evolución** de su enfermedad y en base a la afectación radiológica se realizó la distribución en los tres subgrupos de artropatía psoriásica.

De los pacientes que habían presentado durante la evolución de su enfermedad menos de 5 articulaciones inflamadas se encontraron 31 (49%) Aps Oligoarticular.

Con 5 o más articulaciones inflamadas 18 pacientes (28,6%) Aps Poliarticular.

Con forma predominantemente espondilar con o sin afectación periférica se estudiaron 14 pacientes (22,2%).

4.2.3.e. AFECTACIÓN RADIOLÓGICA: Se estableció la presencia de afectación radiológica la presencia de sacroileitis grado II bilateral o mayor de grado II si esta sacroileitis era unilateral. En cuanto a la afectación periférica se incluyó tanto daño estructural radiológico como descripción de aumento de partes blandas o entesofitos. Se observa esa distribución en la figura 32.

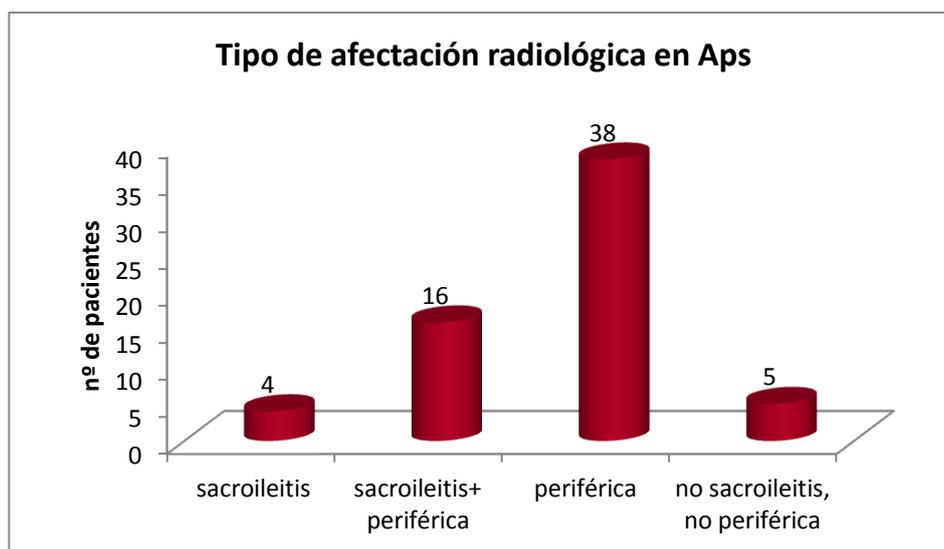


Figura 33 Distribución en número de pacientes con Aps según la afectación radiológica.

Observamos en la figura 33 que según afectación radiológica en los pacientes con Aps sólo 4 pacientes (6.3%) presentaron sacroileitis, en 5 (7.9%) no se objetivó alteración radiológica ni sacroileitis, 38 (60.3%) presentaban exclusivamente alteración radiológica periférica y 16 (25.4%) tenían tanto sacroileitis como afectación radiológica periférica.

4.2.3.f. AFECTACIÓN CUTÁNEA: En cuanto a la forma de afectación cutánea por la psoriasis distinguimos tres subtipos según la afectación que predominara en el paciente: forma en placas o vulgar 33 pacientes (52,3%); forma ungueal o palmo-plantar 25 pacientes (39,7%) forma invertida 5 pacientes (8%).

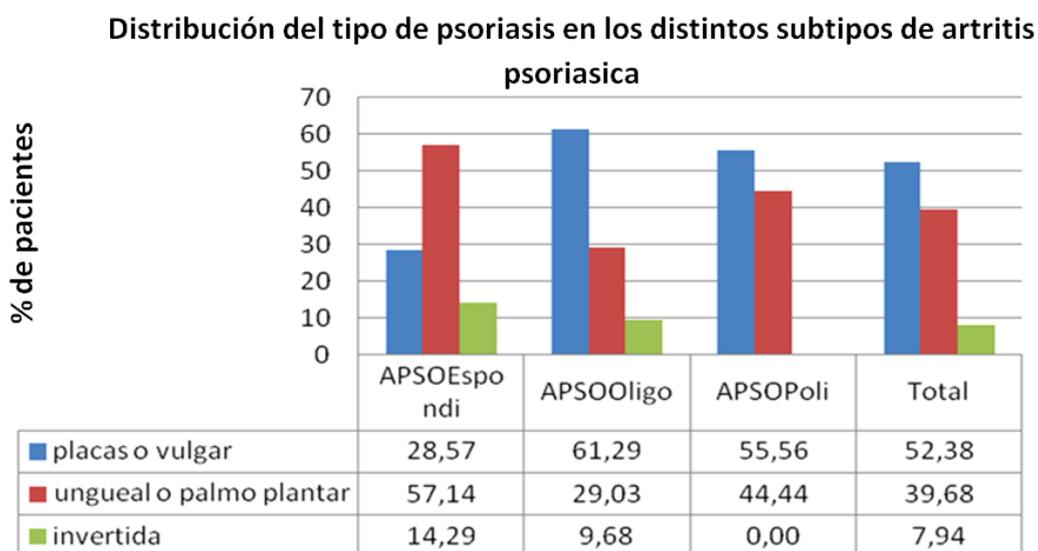


Figura 34. Porcentajes de pacientes, según la forma de afectación cutánea predominante.

La forma espondilar de afectación articular se asocia con mayor frecuencia a psoriasis ungueal o palmo plantar (57,4%). En la psoriasis poliarticular no se observa afectación cutánea en zonas de pliegues (psoriasis invertida). La forma más frecuente de psoriasis es la psoriasis en placas o vulgar que es la que se observa también con mayor frecuencia a la artritis no espondilar (oligoarticular y poliarticular).

También para valoración del tipo de psoriasis distinguimos entre los pacientes que comenzaron con la psoriasis antes de los 40 años, también denominada psoriasis tipo 1 y los que lo hicieron después, o psoriasis tipo 2. 41 (65%) fueron antes de los 40 años y el resto 22 (35%) comenzó la psoriasis después de los 40 años.

4.3. COMPARACIÓN DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA CLÍNICA Y TRATAMIENTOS EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE PACIENTES.

		EAnq n=36		Aps n=63		Total pacientes n=99	
		n	%	n	%	n	%
BASDAI	No act.	17	47,2%	28	44,4%	45	44,5%
	activo	19	52,8%	35	55,6%	54	53,5%
ASDAS-PCR	Muy alto	14	38,2%	21	32,8%	35	34,6%
	Alto	13	35,3%	27	42,6%	40	39,6%
	Medio	3	8,9%	5	8,2%	8	7,9%
	Bajo	6	17,6%	10	16,4%	16	15,8%
ASDAS-VSG	Muy alto	12	32,4%	16	24,6%	28	27,7%
	Alto	11	29,4%	25	39,3%	36	35,6%
	Medio	7	20,6%	14	23%	21	20,8%
	Bajo	6	17,6%	8	13,1%	12	11,9%
HAQ-EA	Alto	6	17,6%	4	6,5%	10	10,4%
	Medio	13	35,3%	20	32,2%	33	33,6%
	Bajo	17	47,1%	39	62,3%	56	56%
BAS Ultima semana	Activo BASG>5	13	37,1%	22	34,9%	35	34,6%
BAS Ultimos6 meses	Activo BASG>5	16	45,7%	29	46%	45	44,5%
BASFI activos	BASFI> 5	16	44,1%	20	31,7%	36	35,6%
ACTIVIDAD CLASICA	Activo	18	50%	25	39,7%	43	42,6%
	No Activo	18	50%	38	60,3%	46	45,5%
TRATAMIENTO	AINE	24	66,6%	18	28,6%	42	41,6%
	FAMEs	7	19,4%	35	55,5%	42	41,6%
	Anti-TNF	5	13,8%	10	15,9%	15	14,8%

Tabla 15. Resumen comparativo de los indicadores de actividad clínica y función física en los grupos de estudio.

La tabla 15 constituye un resumen comparativo de la distribución de los pacientes en los dos principales grupos de diagnóstico, cotejando los diferentes parámetros clínicos de actividad inflamatoria, parámetros funcionales y los tratamientos utilizados. Se exponen los datos en número absoluto de pacientes y los porcentajes de su distribución.

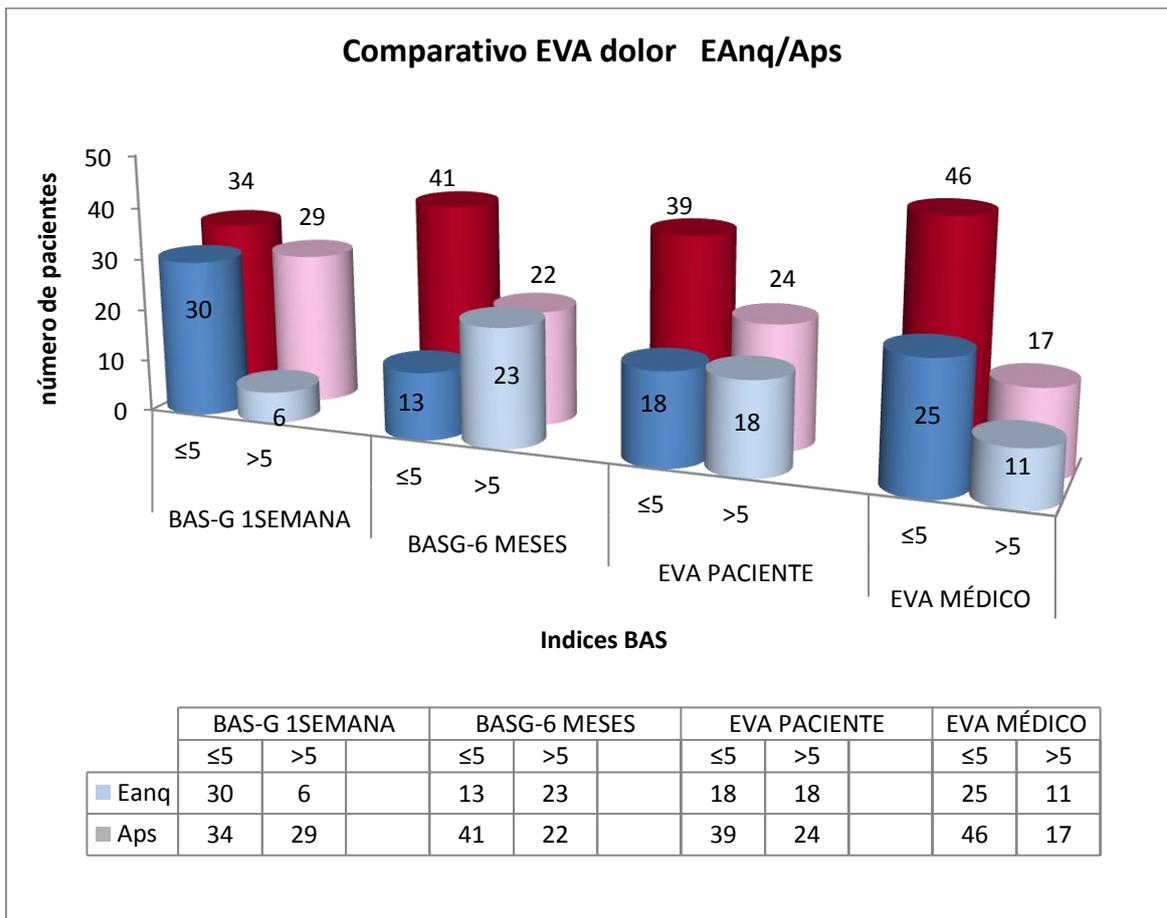


Figura 35. Distribución gráfica comparativa de EVA dolor entre EAnq y Aps.

En la figura 35 se observa comparativamente los resultados obtenidos de la aplicación de las escalas analógicas de valoración del dolor entre ambos grupos de pacientes. Se aprecian diferencias en la percepción del dolor, habiéndose aplicado en ambos grupos de pacientes las mismas escalas. Son escalas en las que prima la subjetividad individual.

Curiosamente la valoración en que fue más equiparable entre ambos grupos de pacientes fue la valoración realizada por el facultativo. De manera más objetiva describía cómo 17 pacientes con artritis psoriasisica presentaban afectación mayor por el dolor frente a 46 que no se veían tan afectados (17/46). Y en el caso de los pacientes con espondilitis serían 11 con gran afectación frente a 25 menos afectados (11/25).

4.4-DESCRIPCIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS PARÁMETROS BIOLÓGICOS ANALIZADOS

En la siguiente tabla se indican las cifras de referencia y concentraciones séricas normales relativas a los parámetros analíticos.

REACTANTES DE FASE AGUDA	Valor de referencia	Distribución en los pacientes
VSG	Hasta 25mm 1ª hora	12 (8-22)
PCR	Hasta 5mg/dl	5,6 (3,2-17,8)
Ferritina	20-204 ng/ml	67 (36-118)
IgA	80-254 mg/dl	269 (194,7-347,7)
α_1 -Glicoproteína Ácida (AGA u orosomucoide)	46-98 mg/dl	99 (80-123)
Haptoglobina (HAP)	56-149 mg/dl	149 (105-205)
Proteína transportadora del retinol (RBP)	3-6 mg/dl	3,5 (3,1-4,4)
Ceruloplasmina (COE)	20-35mg/dl	30 (26,4-36)

Tabla 16. Valores de referencia de normalidad de los reactantes de fase aguda.

En la tabla 16 se muestran los valores obtenidos de reactantes de fase: VSG, PCR, ferritina, IgA, α_1 -glicoproteína-ácida, haptoglobina, proteína transportadora de retinol y ceruloplasmina en los pacientes establecido como mediana y rango intercuartílico (25-75). y las cifras de referencia de la población normal en el laboratorio de nuestro centro.

4.4.1. Reactantes de fase aguda

Se objetivaron diferencias significativas en los niveles medios de α_1 -glicoproteína ácida entre los pacientes con EAnq y los pacientes con Aps, estando en ambos casos por encima del nivel normal del rango establecido para la población sana y siendo significativamente más alto en el grupos de pacientes con EAnq que en los pacientes con psoriasis y en estos más alto que el nivel tomado como referencia.

En la tabla 17 se exponen los valores de los parámetros analíticos determinados en el grupo de pacientes. Se expresan por separado los niveles medios hallados en EAnq y Aps.

REACTANTES	<i>Espondiloartropatías n=99</i>	<i>EAnq n=36</i>	<i>Aps n=63</i>
VSG	17,09±15,6	19,71±20,6	15,6±11,7
PCR	12,17±14,58	14,98±18,6	10,58±11,6
Ferritina	103,7±12,4	116,3±181	96,8±78,6
IgA	280,6±122,7	266,5±124,7	288,1±122,1
AGA	104,9±36,2	117,9±43	97,7±29,9 * p=0,012
HAP	161±77,3	177,9±90,6	151,62±67,5
RBP	3,76±0,94	4,05±1	3,65±0,88
COE	32±8,59	34,9±10,88	33±6,73

Tabla 17. Descriptivos de parámetros analíticos en pacientes y comparativo entre EAnq y Aps.

En la tabla 17 se observan los niveles medios de los distintos reactantes de fase en los grupos estudiados. Se expresan los datos utilizando la media y desviación estándar.

* $p < 0,05$: Diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes.

Representados gráficamente en la figura 36.

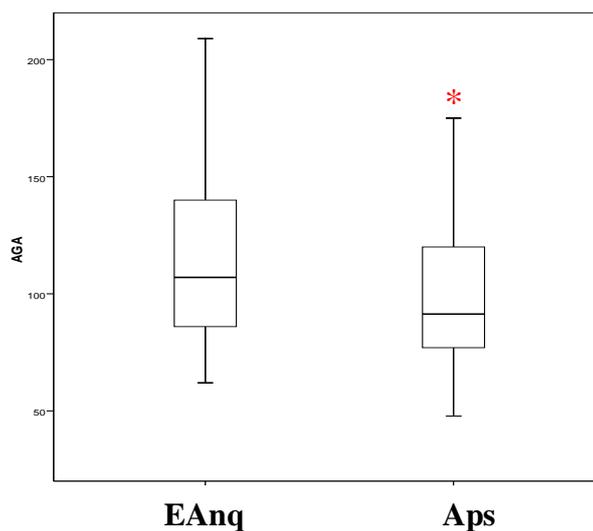


Figura 36: Niveles medios de $\alpha 1$ -glicoproteína ácida (AGA) en los dos grupos de estudio.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media. Muestra ésta figura la presencia de diferencias en los niveles de AGA entre el grupo de pacientes que padecen Aps y los que padecen EAnq encontrándose niveles significativamente mayores en los pacientes con EAnq.

4.4.2. Niveles de citoquinas

Los niveles medios de citoquinas y sus medidas de desviación estándar se encuentran reflejados en la siguiente tabla. Se encontraron diferencias significativas en los niveles de IL-1 β , IL-6, IL-9, IL-10, IL-17A y, a un nivel casi significativo en los valores de TNF- α . Se describen, expuesto en la tabla 18, en las primeras columnas los niveles medios de citoquinas en los controles y en el conjunto de pacientes con espondiloartropatía inflamatoria.

CITOQUINAS	Control n=21	Espondiloartropatías n=99	EAnq n=36	Aps n=63
IL-1 β	237,47 \pm 74,1	219,83 \pm 62,55	194,3 \pm 56,86	234,43 \pm 61,35 † p=0,004 t
IL-2	754,85 \pm 95,6	791,01 \pm 114,57	782,15 \pm 122,57	795,58 \pm 110,97
IL-4	950,9 \pm 85,23	937,11 \pm 113,71	902,44 \pm 128,85	956,92 \pm 99,84
IL-5	513,3 \pm 86,6	638,44 \pm 117,28	835,26 \pm 194,33	525,96 \pm 84,06
IL-6	151,16 \pm 149,5	106,58 \pm 218,86	72,37 \pm 18,65 * p=0,047 t	126,13 \pm 272,85 † p=0,046 t
IL-9	79,5 \pm 18,4	128,96 \pm 213,9	189,03 \pm 349,7 * p=0,005 u	96,55 \pm 51,73 † p=0,033 u
IL-10	426 \pm 168,4	373,40 \pm 102,33	337,03 \pm 93,6	393,68 \pm 102,25 † p=0,018 t
IL-12p70	367,6 \pm 145,9	346,01 \pm 127,45	331,9 \pm 141,7	354,34 \pm 118,66
IL-13	548,26 \pm 49,6	567,04 \pm 59,84	555,44 \pm 57,42	572,74 \pm 60,64
IL-17A	1422,5 \pm 185,8	1542,96 \pm 255,17	1495,74 \pm 240,77	1567,34 \pm 260,83* * p=0,023 t
IL-22	2558,9 \pm 562	2406,45 \pm 510,25	2360,3 \pm 489,7	2431,36 \pm 523,15
INF- γ	2648,8 \pm 480,3	2719,45 \pm 488,93	2647,59 \pm 456,76	2757,1 \pm 504,4
TNF- α	538,3 \pm 146,9	521,26 \pm 128,31	482,46 \pm 143,6	543,44 \pm 114 † p=0,078

Tabla 18. Descriptivos de parámetros de citoquinas de los controles y los pacientes.

En la tabla 18 se exponen los niveles medios de citoquinas y comparativo de medias entre grupos de estudio. Se expresan los datos utilizando la media y desviación estándar.

*p<0,05: Diferencias significativas entre los pacientes y los controles.

†p<0,05: Diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes.

En todos los casos que siguieron una distribución normal se aplicó la t de Student para comparar la media de los valores de dos muestras independientes. Los casos siguieron distribución normal a excepción de la IL-9 en que al no seguir dicha distribución se

aplico la U de Man Withney. Se encontraron diferencias significativas en los niveles de IL-1 β , IL-6, IL-9, IL-17A y, a un nivel casi significativo en los valores de TNF- α . Representados con más detalle en las siguientes figuras 37 y 38.

Como se observa en la tabla 18 y figura 37 los pacientes con Aps presentaron unos niveles séricos de IL-1 β , IL-6 e IL-10 significativamente superiores a los cuantificados en los enfermos con EAnq. En cuanto a la IL-9 se encontraron niveles superiores en los pacientes con EAnq frente a los controles y a los pacientes con Aps. Con respecto a los niveles de IL-17 se observó que las formas de Aps se asociaban a concentraciones de esta citoquina significativamente superiores a las concentraciones observadas en los controles.

PRINCIPALES VALORES DE CITOQUINAS EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO

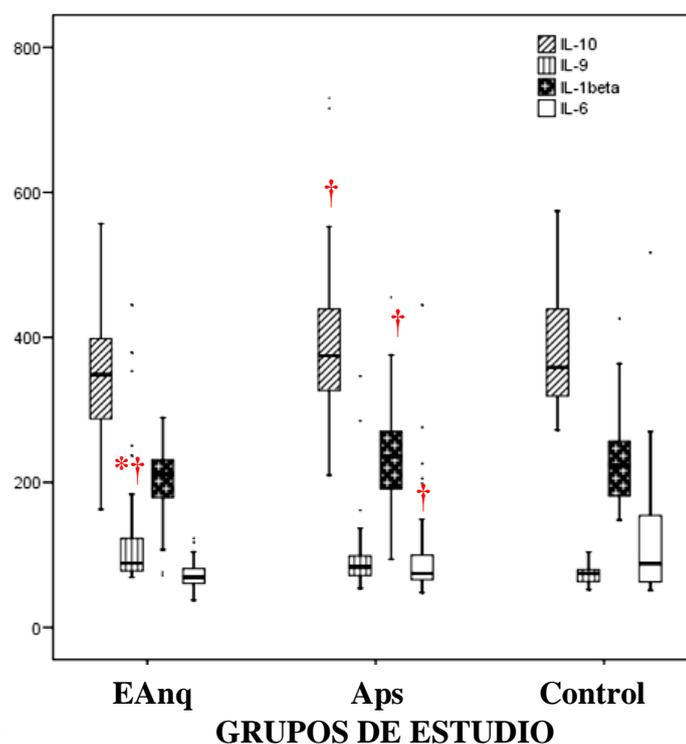


Figura 37. Resumen comparativo de los niveles de las interleuquinas :IL-10, IL-9, IL-1 β e IL-6.

* $p < 0,05$: Diferencias significativas entre los pacientes y los controles.

† $p < 0,05$: Diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes.

La figura 37 es un resumen comparativo de los niveles de las interleuquinas: IL-10, IL-9, IL-1 β e IL-6. No se encuentra representada la IL-17A (presente en siguiente figura), debido a que el su rango de distribución no permitiría la visualización comparativa del resto.

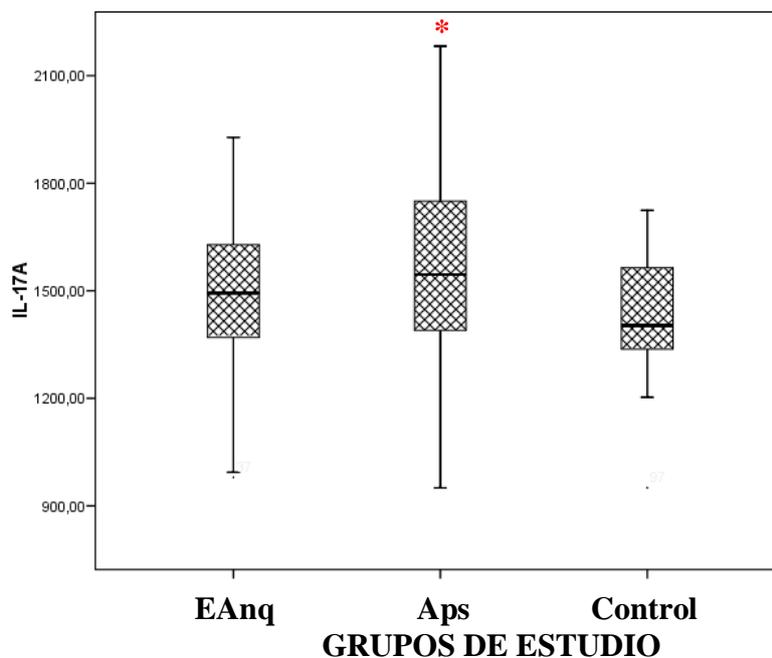


Figura 38. Resumen comparativo de los niveles de las interleuquinas :IL-17A.

* $p < 0,05$: Diferencias significativas entre los pacientes y los controles.

En la figura 38 se observan los niveles comparativos de IL-17A, entre los dos grupos de pacientes y los controles. La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

Con respecto al resto de citoquinas estudiadas no existieron diferencias significativas en sus concentraciones séricas ni entre los grupos de pacientes, ni con respecto a los controles sanos. Aunque se encontraron cercanos al nivel de significación en los niveles de TNF- α estando estos más altos en los pacientes con Aps que en los pacientes con EAnq.

4.4.3. Descripción de la distribución de los niveles de citoquinas en subtipos de artritis psoriásica

A continuación estudiamos los niveles séricos de citoquinas en los diferentes grupos de pacientes con artritis psoriasisica, definidos por sus características clínicas, formas espondilares, formas oligoarticulares y formas poliarticulares.

Comparamos los niveles observados en estos subtipos de pacientes con los observados en el grupo control de sujetos sanos y también con los niveles observados de los pacientes con EAnq (tabla 19 y figuras 39 y 40).

	Controles	EAnq.	Aps espond.	Aps oligo.	Aps Poli.
IL-1 β	237,47 \pm 74,1	194,3 \pm 56,86 † p=0,032 vs Espond ‡ p=0,012 vs Oligo ◆ P=0,004 vs Poli	221,21 \pm 28,41	230,20 \pm 56,33	252,00 \pm 83,69
IL-2	754,85 \pm 95,6	782,15 \pm 122,57	791,77 \pm 65,57	812,63 \pm 124,67	767,64 \pm 113,63
IL-4	950,9 \pm 85,23	902,44 \pm 128,85 † p=0,07 vs Espond ‡ p=0,014 vs Oligo	975,25 \pm 54,78	975,68 \pm 105,59	910,35 \pm 105,68 † p=0,046 vs Espond ‡ p=0,042 vs Oligo
IL-5	513,3 \pm 86,6	835,26 \pm 194,33	522,63 \pm 50,01	535,12 \pm 90,55	512,8 \pm 95,1
IL-6	151,16 \pm 149,5	72,37 \pm 18,65 * p=0,047 ‡ p=0,064 vs Oligo ◆ p=0,026 vs Poli	72,15 \pm 7,79	83,19 \pm 28,08 † p=0,05 vs Espond	131,76 \pm 102,3 † p=0,038 vs Espond ‡ p=0,016 vs Oligo
IL-9	79,5 \pm 18,4	189,03 \pm 349,7 * u p=0,005 † u p=0,061 vs Espond ◆ up=0,004 vs Poli	96,54 \pm 56,27	106,55 \pm 60,37 * p=0,026	79,32 \pm 20,3
IL-10	426 \pm 168,4	337,03 \pm 93,6 † p=0,048 vs Espon ‡ p=0,002 vs Oligo	380,59 \pm 52,59	421,77 \pm 120,12 ◆ p=0,046 vs poli	355,49 \pm 86,19
IL-12p70	367,6 \pm 145,9	331,9 \pm 141,7	342,68 \pm 86,25	390,55 \pm 132,71 ◆ p=0,018 vs poli	302,41 \pm 95,52083
IL-13	548,26 \pm 49,6	555,44 \pm 57,42	576,70 \pm 36,75	579,98 \pm 72,83	556,7 \pm 51,89
IL-17A	1422,5 \pm 185,8	1495,74 \pm 240,77 ‡ p=0,078 vs Oligo	1585,64 \pm 158,19 * p=0,010	1618,49 \pm 298,45 * p=0,037	1458,99 \pm 232,77 † p=0,09 vs Espondi ‡ p=0,047 vs Oligo
IL-22	2558,9 \pm 562	2360,3 \pm 489,7 ◆ U p=0,066 vs Poli	2354,29 \pm 462,5	2364,58 \pm 493,57	2606,31 \pm 59,96
INF- γ	2648,8 \pm 480,3	2647,59 \pm 456,76	2827,97 \pm 348,16	2834,94 \pm 563,83	2567,89 \pm 470,1
TNF- α	538,3 \pm 146,9	482,46 \pm 143,6 ‡ p=0,029 vs oligo	521,86 \pm 73,17	557,58 \pm 130,28	535,88 \pm 112,02

Tabla 19: Descriptivos de parámetros de citoquinas de los subtipos de Aps, controles y EAnq.

* p<0,05: Diferencias significativas entre los pacientes y los controles.

◆ p<0,05: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de formas poliarticulares.

† p<0,05: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de formas espondilares.

‡ p<0,05: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo con formas oligoarticulares.

En casi todos los casos siguieron una distribución normal por lo que se aplicó la t de Student, a excepción de los niveles de IL-9 y de IL-22 en pacientes con EAnq por lo que se aplicó en ese caso los test no paramétricos U de mann-whithney.

En la tabla 19 se observan los niveles medios de las distintas citoquinas en los grupos estudiados y su comparación entre subtipos de Aps, controles y EAnq. Los pacientes con formas poliarticulares presentaron unos niveles séricos de IL-4 significativamente inferiores a los cuantificados en los enfermos con patrón oligoarticular o espondilar. En cuanto a los de IL-10 y de IL12p70 encontramos niveles inferiores en los pacientes con formas poliarticulares frente a las formas oligoarticulares. Con respecto a los valores de IL-6 se observó que las formas poliarticulares se asociaban a concentraciones de esta citoquina significativamente superiores a los de las formas oligoarticulares y espondilares, siendo en estas últimas significativamente inferiores frente a las formas oligoarticulares. La IL-17A presentaba niveles significativamente mayores que en sujetos sanos en los pacientes con formas oligoarticulares y espondilares, mientras que en las poliarticulares se observaban niveles significativamente inferiores a los presentes en esas dos formas y sin diferencias con respecto a los controles. La IL-9 presentaba sólo en el caso de las formas oligoarticulares niveles significativamente superiores que los controles, sin diferencias con otros grupos de pacientes.

Al comparar los niveles de estos subgrupos con los que presentaban los pacientes con EAnq se encontraron niveles significativamente inferiores de IL-1 β en EAnq que en las tres formas de afectación psoriásica. La IL-4 en la EAnq se comportaba de similar forma al subgrupo de afectación poliarticular, en ambos casos se observaron niveles significativamente inferiores de IL-4 que en las formas espondilares y oligoarticulares de Aps. Se encontraron niveles de IL6 en EAnq significativamente inferiores a los controles y a los que presentaron los pacientes afectados de forma oligoarticular y forma poliarticular, sin diferencias entre formas espondilares en los niveles de IL-6 con los afectados de EAnq. La IL-9 se encontraba elevada en pacientes con EAnq y en las formas oligoarticulares de Aps siendo en ambos casos significativamente superior a los niveles observados en sanos, se observaban niveles significativamente más elevados de esta citoquina en EAnq frente a los que presentaban en las formas poliarticulares de Aps y en el límite de significación frente a las formas espondilares.

Los niveles de IL-10 eran significativamente inferiores en los pacientes con EAnq que en las formas de Aps oligoarticular y espondilar, (al igual que sucedía con los niveles de IL-4). El TNF- α también presentaba niveles significativamente inferiores en pacientes con EAnq que los que presentaban los pacientes con formas oligoarticulares.

La IL-22 presentaba niveles en el límite de significación superiores en las formas poliarticulares de Aps que en la EAnq.

La IL-17A también se encontraba próxima al límite de significación encontrándose niveles más elevados en los pacientes con formas oligoarticulares con respecto a los pacientes con EAnq.

Con respecto al resto de citoquinas estudiadas no existieron diferencias significativas en sus concentraciones séricas ni entre los subgrupos de pacientes ni con respecto a los controles sanos.

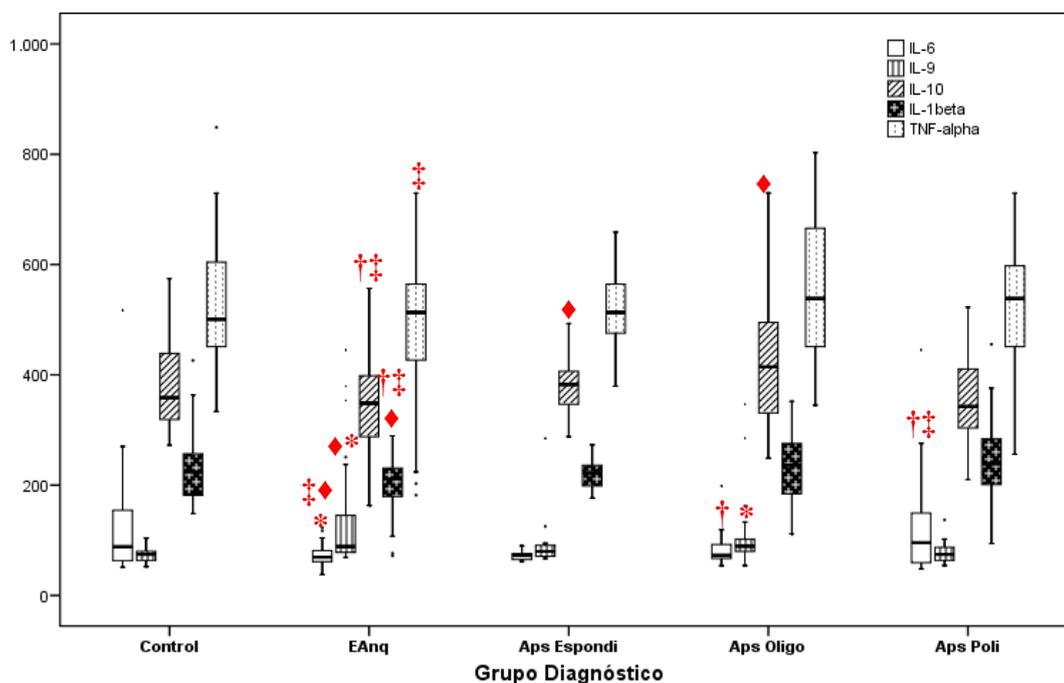


Figura 39. Resumen comparativo de los niveles de las interleuquinas : IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-9, y TNF- α , entre los distintos grupos de diagnóstico.

* $p < 0,05$: Diferencias significativas entre los pacientes y los controles.

♦ $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de paciente con el grupo de paciente con formas poliarticulares.

† $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de paciente con el grupo de paciente con formas espondilares.

‡ $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de paciente con el grupo de pacientes con formas oligoarticulares.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

En la figura 39 se observan los niveles comparativos de de las interleuquinas : IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-9, y TNF- α . No se encuentran representadas las diferencias observadas en los niveles de IL-4, IL-17A e IL-22 (representada en siguiente figura), debido a que su

Resultados

rango de distribución no permitiría la visualización comparativa del resto. La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

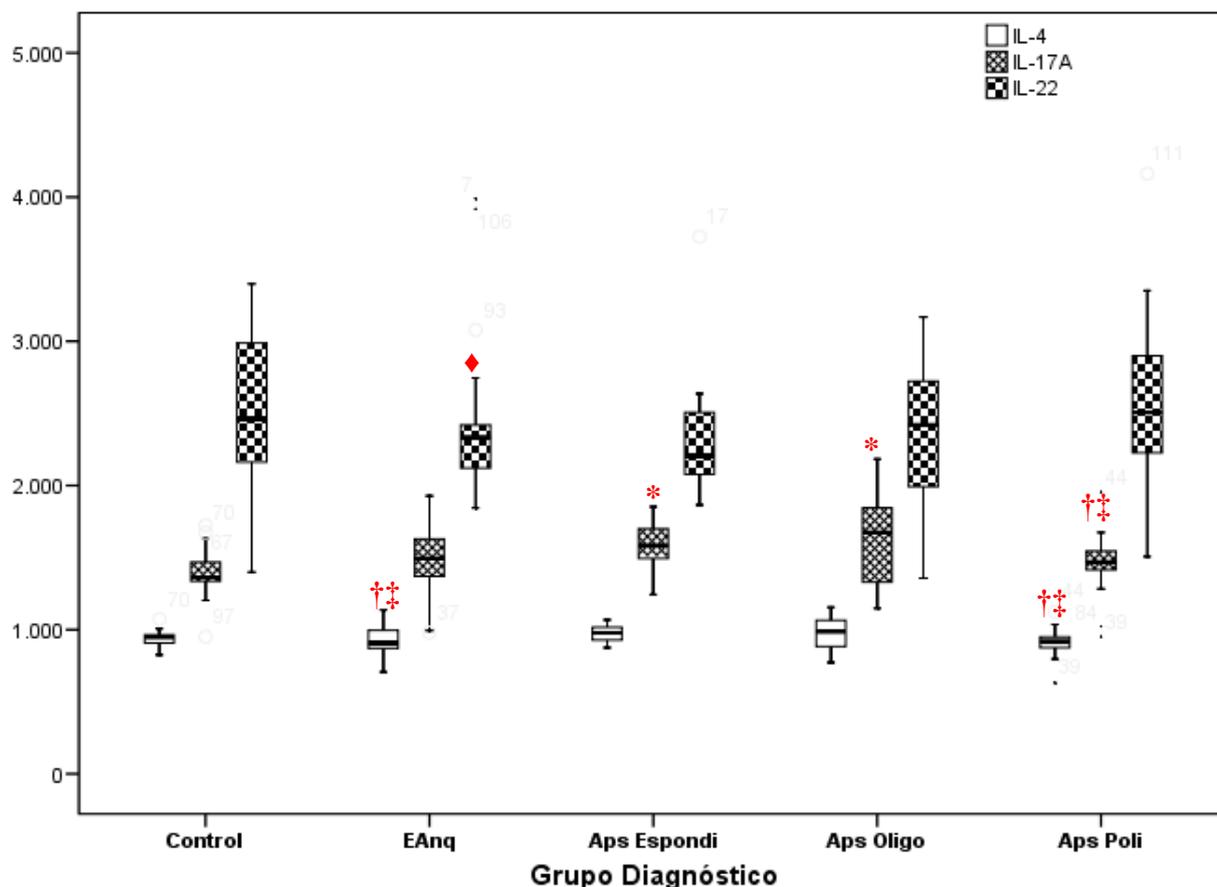


Figura 40. Resumen comparativo de los niveles de las interleuquinas : IL-4, IL-17A e IL-22, entre los distintos grupos de diagnóstico.

* $p < 0,05$: Diferencias significativas entre los pacientes y los controles.

◆ $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de paciente con el grupo de formas poliarticulares.

† $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de formas espondilares.

‡ $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de paciente con el grupo de formas oligoarticulares.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

4.4.4. Descripción de la distribución de los niveles de reactantes de fase en subtipos de artritis psoriasica

A continuación estudiamos los niveles séricos de los reactantes de fase según los subtipos de artritis psoriásica estudiados. La VSG y la ceruloplasmina son los dos únicos reactantes de fase en los que se objetivaron diferencias en los tres subtipos de artropatía psoriasica. Representado en la tabla 20.

	Aps espond n=14	Aps oligo n=31	Aps Poli n=18
VSG	13,18±10,6	12,1±8,6	23,3±13,8 † p =0,030 vs espond ‡ p=0,005 vs oligo
PCR	7,8±6,24	13,2±14,19 P=0,089 con espond	8,4±9,3
Ferritina	92,3±17	113,99±93,38	74,3±70,8
IgA	334,7±128	282,5±112,6	271±133,4
AGA	98,9±38,8	100,5±28,6	92,6±26,6
HAP	152,6±79,8	152,9±68,2	148,5±60
RBP	3,7±0,28	3,79±0,83	3,4±1,1
COE	30,2±7,7	28,4±5,70	33,4±6,78 ‡ p=0,058 vs oligo

Tabla 20 . Descripción de los niveles de los diferentes reactantes de fase en los subtipos de Aps.

† p<0,05: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de formas espondilares.

‡ p<0,05: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo con formas oligoarticulares.

En todos los casos siguieron una distribución normal por lo que se aplicó la t de Student para comparar la media de los valores de dos muestras independientes.

Se muestra cómo la VSG se encontró significativamente más alta en los pacientes que padecían Aps poliarticular frente a los niveles de la forma oligoarticular y la espondilar. Estos datos podrían ser debidos en parte a la mayor proporción de pacientes mujeres en el

Resultados

grupo de formas poliarticulares Los niveles de ceruloplasmina no se ven diferenciados por cuestión de género. Por lo que se desglosaron en el caso de las distintas citoquinas, según actividad inflamatoria diferenciando también por género, intentando evitar ese sesgo, ya que la distribución habitual de la enfermedad presenta mayor número de mujeres en los casos poliarticulares, tal y como ocurría entre nuestros pacientes.

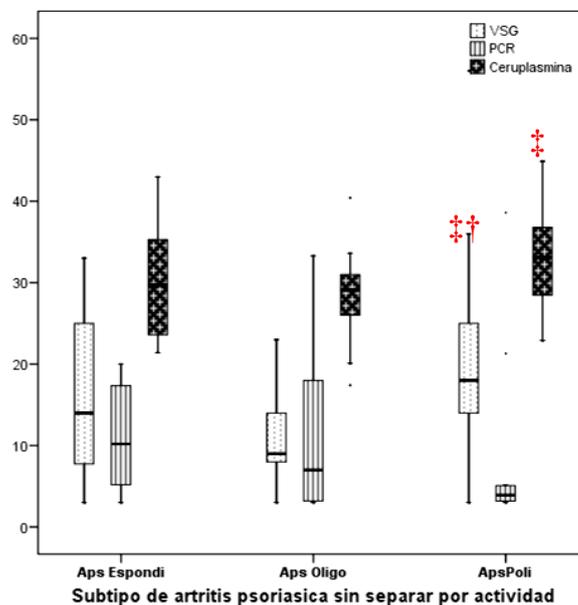


Figura 41. Valores de reactantes de fase en subtipos de Aps sin separar por actividad.

† $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de formas espondilares.

‡ $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo con formas oligoarticulares.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

Hasta el momento en esta descripción de resultados se han expuesto los niveles medios de todas cada las citoquinas y reactantes de fase junto con su desviación estándar en todos los grupos del estudio. Los resultados que se describirán a partir de este punto representan exclusivamente aquellos datos significativos o casi significativos, evitando de este modo la excesiva acumulación de números que carecerían de interés.

4.4.5. Descripción de distribución de citoquinas y reactantes de fase según género

Debido a que la distribución por género de la patología que estudiamos no es homogénea, en las formas espondilares predominan los pacientes varones y en las formas poliarticulares predominan las mujeres, se comparó la distribución de citoquinas según éste. No se observaban diferencias significativas de los niveles de citoquinas entre controles varones y mujeres, acercándose al nivel de significación las diferencias encontradas en IL-6 $p=0,088$ siendo los niveles más elevados de esta citoquina en mujeres que en hombres.

Al comparar cada una de las enfermedades pareadas con controles de su mismo género no se observaron diferencias significativas en ninguna de las citoquinas determinadas. En cambio si se realizaba el análisis combinando con controles del género opuesto si se observaron diferencias en cuanto a los niveles de IL-6. En el comportamiento estadístico del resto de citoquinas estudiadas no se encontraron diferencias por el género.

	Control ♀ (12) 191,65±180,90	EAnq ♂ (14) activ. 73,11±19,9	EAnq ♂ (16) inact. 74,06±20,32	EAnq ♀ activ.	EAnq ♀ inact.	Aps ♂(14) activ. 85,18±35	Aps ♂(23) inact. 78,36±19,46	Aps ♀ activ.	Aps ♀ Inact.
Control ♂ (8) 90,43±47,56	$p=0,088$	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Control ♀ (12) 191,65±180,90		$p=0,045^*$	$p=0,046^*$	ns	ns	$p=0,068$	$p=0,053$	ns	ns

Tabla 21. Diferencias en niveles de IL-6 de actividad inflamatoria según género entre los pacientes y controles.

* $p<0,05$: Diferencias significativas entre los pacientes y los controles.

En la tabla 21 se observan los niveles medios de IL-6 en todos los pacientes y en los controles según género. Se expresan los datos utilizando la media y desviación estándar. Entre paréntesis número de individuos estudiados.

4.5.-COMPARACIÓN DE PARÁMETROS BIOLÓGICOS SEGÚN ACTIVIDAD CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD

Se describen los parámetros analíticos y citoquinas que presentaron diferencias significativas comparando en las siguientes tablas los resultados obtenidos en el conjunto de los pacientes con espondiloartropatías (EAnq+Aps), de EAnq y de los enfermos con Aps. Los resultados que presentaron diferencias con algún nivel de significación son expuestos en las tablas correspondientes.

Se realizaron comparaciones de los niveles medios de los parámetros biológicos entre los dos grupos de actividad, medida desde datos clínicos exclusivamente, y también mediante el índice de actividad BASDAI. Así mismo se ha realizado el análisis univariante de cada uno de los parámetros analíticos determinados según la afectación funcional, la presencia o no de entesopatía, frente a la existencia o no de dactilitis, la artritis, la afectación radiológica (la presencia de afectación periférica en exclusiva frente a la presencia de sacroileitis radiológica) y, finalmente la utilización o no de FAMEs y de fármacos anti-TNF.

La distribución de los pacientes se encuentra en la descripción inicial de caracterización de los mismos al inicio del presente capítulo de resultados.

Se realizó análisis del comportamiento de las distintas variables según los grupos que describiremos a continuación, se utilizaron pruebas t de Student o pruebas U de Mann-Whitney dependiendo de que las variables se ajustaran o no a la distribución normal y, los resultados se indican en las tablas. Si seguían la distribución normal se aplicó t de Student: con el símbolo **t**. Si no cumplían distribución normal y homoscedasticidad se utilizó el test de la U de Mann-Whitney representado en estas tablas con el símbolo **u**.

Se describe a su vez el nivel de significación p, distinguiendo entre niveles altamente significativos si $p < 0,001$, significativos si $p < 0,05$ y casi significativos si p se encontraba localizada entre 0,1 y 0,05.

4.5.1. Análisis univariante según actividad clínica inflamatoria

Se describen a continuación los niveles medios de los reactantes de fase y citoquinas junto con la desviación estándar presente en cada uno de los grupos estudiados comparándolos según la presencia o no de actividad inflamatoria desde el punto de vista clínico. Expuesto en tabla 22.

ACTIVIDAD	<i>Espondiloartropatías</i> <i>n=99</i>	<i>E Anq</i> <i>n =36</i>	<i>Aps</i> <i>n=63</i>
	<i>Activas vs no activas</i>	<i>Activas vs no activas</i>	<i>Activas vs no activas</i>
VSG	25,78±19,13 vs 10,99±8,3* p=0,000 u	30,88±24,7 vs 10,32±9,71* p=0,005 t#	22,38±13,9 vs 11,33±7,61* p=0,001t#
PCR	18,43±17,02 vs 7,77±10,7* p=0,000 u	22,53±6,1 vs 6,10± 6,23... * p=0,000 u	13,69±9,65 vs 8,61±12,39* P=0,093 u
IgA	308,8±142,4 vs 260,28±103,2* p=0,07 t	ns	ns
AGA	124,3±36,3 vs 91,2±29,6* p=0,000 t	142,2±42,7 vs 97,96±32,4* p=0,004 t#	112,9±26,7 vs 87,2±27,9* p=0,02 t
HAP	200,6±83,3 vs 131,09±56,8* p=0,000 t	226,6±99,3 vs 129,1±45,9* p=0,004 t#	181,5±65,7 vs 132±62,2* p=0,011 t
COE	35,27±7,54 vs 29,44±8,62* P=0,014 t	37,5±8,3 vs 32,4±12,99* p=0,027 t	33,87±6,98 vs 28,06±5,5* p=0,012 t
Ferritina	ns	ns	131,11±103,7 vs 77,5±43,8* p=0,049 t#
IL-2	ns	ns	832,9±110,8 vs 771,9±105,7* p=0,034 t
IL-6	ns	ns	108,81±81,4 vs 85,41±44,08 * p=0,052 u

Tabla 22. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según actividad inflamatoria.

* p<0,05: Diferencias significativas entre los pacientes activos y no activos.

En los pacientes con espondiloartropatía se observaron diferencias significativas entre los pacientes activos y no activos en los niveles de VSG, PCR, α_1 -glicoproteína, haptoglobina a un nivel “altamente significativo” (p<0,001) y ceruloplasmina a un nivel significativo (p<0,05). Muy cercanas a este nivel de significación se encontraron diferencias en los niveles medios de IgA, sin llegar a ser significativos.

En los pacientes con EAnq se observaron diferencias significativas entre los pacientes activos y no activos en los niveles de VSG, PCR, α_1 -Glicoproteína, Haptoglobina a un nivel “altamente significativo” (p<0,001) y Ceruloplasmina a un nivel significativo (p<0,05). Sin servirnos el resto de parámetros analíticos ni citoquinas estudiados para diferenciar la actividad o no de los pacientes con EAnq.

En los pacientes con Aps se observaron diferencias significativas entre los pacientes activos y no activos en los niveles de α_1 -Glicoproteína y VSG, a un nivel “altamente significativo” (p<0,01) y Ferritina, Haptoglobina, IL-2, Ceruloplasmina e IL-6 a un nivel significativo (p<0,05). Siendo los niveles de PCR próximos a la significación estadística.

Resultados

Procederemos a continuación a exponer en las figuras 42 y 43 los reactantes de fase, su comparación en EAnq activa e inactiva y en Aps activa e inactiva.

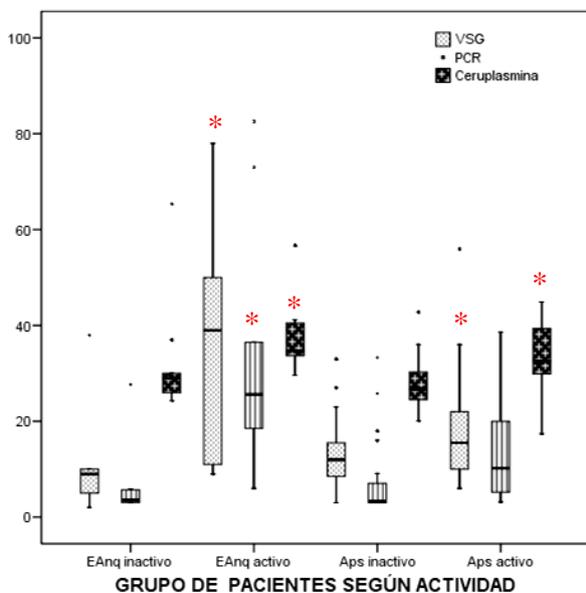


Figura 42. Comparativo de niveles de VSG, PCR, ceruloplasmina en los grupos según su actividad inflamatoria.

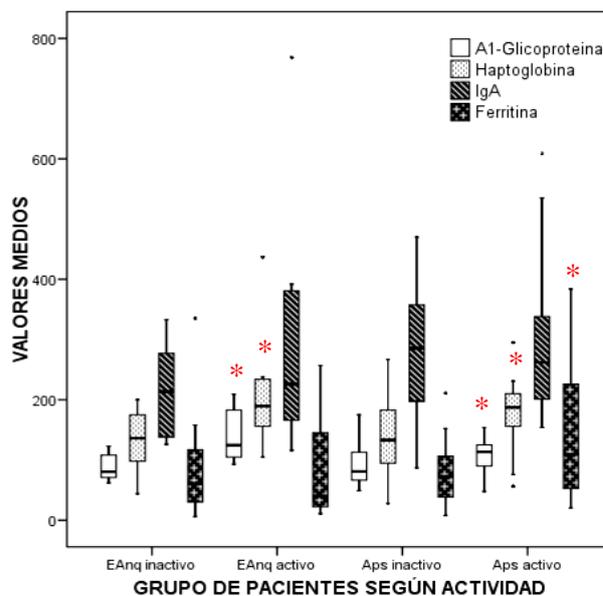


Figura 43. Comparativo de niveles de α1-glicoproteína, haptoglobina, IgA y ferritina en los grupos según actividad

* $p < 0,05$: Diferencias significativas entre los pacientes activos y no activos valorados desde el punto de vista clásico.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

En la figura 42 se observa que la Aps activa presenta valores más elevados de VSG, ceruloplasmina que en la Aps inactiva, sin servir la PCR como marcador de actividad inflamatoria. Mientras que en la EAnq activa si presenta niveles significativamente más elevados de PCR, VSG y ceruloplasmina

En la figura 43 vemos cómo existían diferencias significativas en los niveles de α1-glicoproteína, haptoglobina y ferritina, tanto enfrentando EAnq activa con inactiva y en la Aps activa frente a la inactiva. La IgA que en el grupo de espondiloartropatías en conjunto se encontraba en el límite de significación para considerarla marcador de actividad inflamatoria, no presenta diferencias en sus niveles entre formas activas y no activas tanto de Aps como de EAnq.

En el caso de las interleuquinas expondremos en las figuras 44 y 45 su comparación con controles, EAnq activa e inactiva y Aps activa e inactiva.

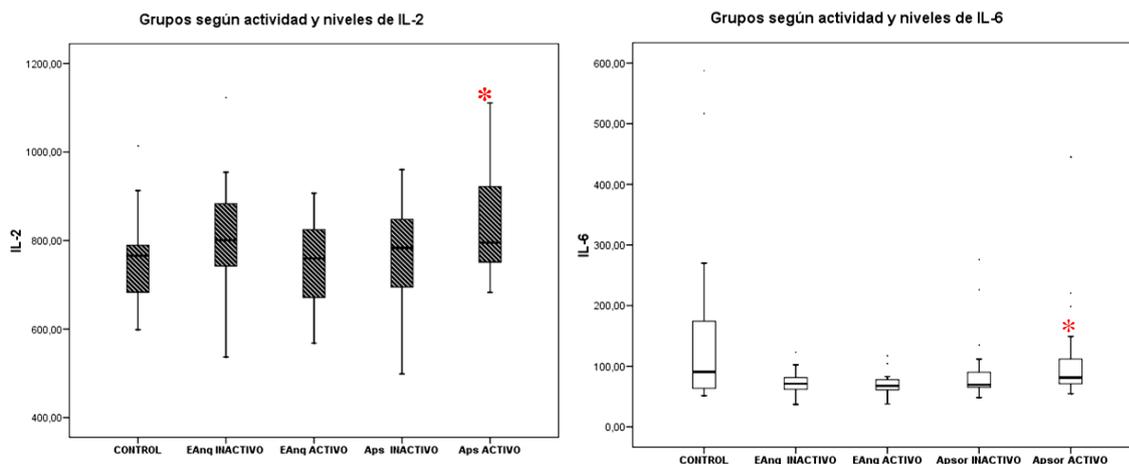


Figura 44. Comparativo de niveles de IL-2 en los grupos según actividad inflamatoria.

Figura 45. Comparativo de niveles de IL-6 en los grupos según actividad inflamatoria.

* $p < 0,05$: Diferencias significativas entre los pacientes activos y no activos valorados desde el punto de vista clásico.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

En ambas figuras 44 y 45 se observa cómo sólo en los pacientes con artritis Aps existen diferencias significativas entre los pacientes activos y no activos según los niveles de IL-2 e IL-6 respectivamente presentando niveles más altos los pacientes con actividad inflamatoria.

4.5.2. Curvas ROC en artropatía psoriásica

Al comparar los parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según actividad inflamatoria, según lo observado en el apartado anterior (4.1), objetivamos que en los pacientes con EAnq tanto la PCR como la VSG, tienen utilidad para catalogar al paciente como activo o no activo, hecho descrito en múltiples estudios clínicos que desarrollaremos en la discusión. En cambio en la Aps nos sirve sólo la VSG como discriminante de actividad (también descrito), no sirviendo la PCR como discriminante de actividad en estos sujetos.

Decidimos por ello la evaluación y comparación de la VSG, con del resto de reactantes fase aguda y las IL-2 e IL-6, que en nuestro estudio presentaban diferencias significativas en sus valores entre formas activas y no activas de la enfermedad (Figuras 46 a 51).

Utilizamos las curvas ROC (receiver operating characteristic curve) para evaluar la capacidad discriminativa de actividad inflamatoria de estos parámetros.

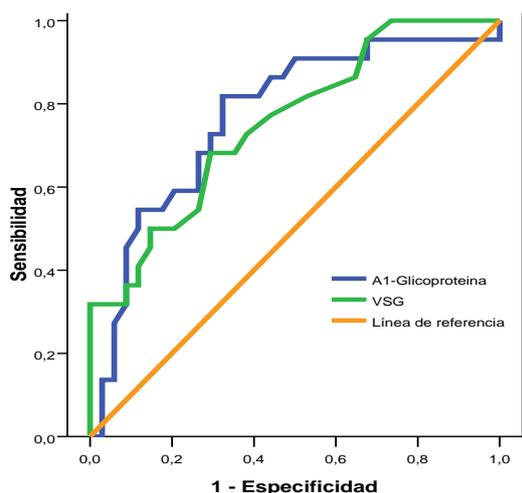


Figura 46. Comparativo curvas ROC de VSG y *a1*-glicoproteína en pacientes con Aps.

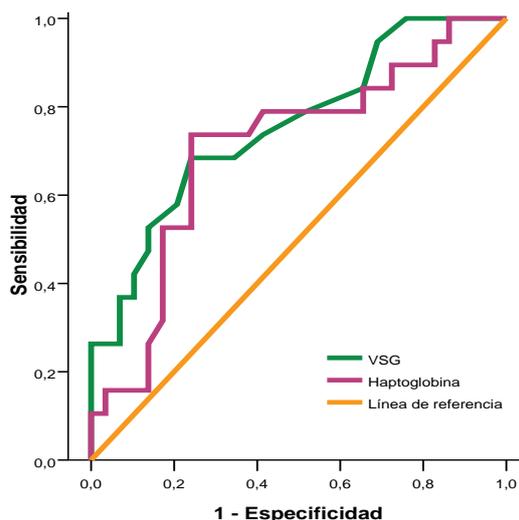


Figura 47. Comparativo curvas ROC de VSG y haptoglobina en pacientes con Aps.

El área bajo la curva en el caso de la VSG era de 0,753, en el caso de *a1*-glicoproteína adquirió un valor de 0,769 y en el de la haptoglobina de 0,706.

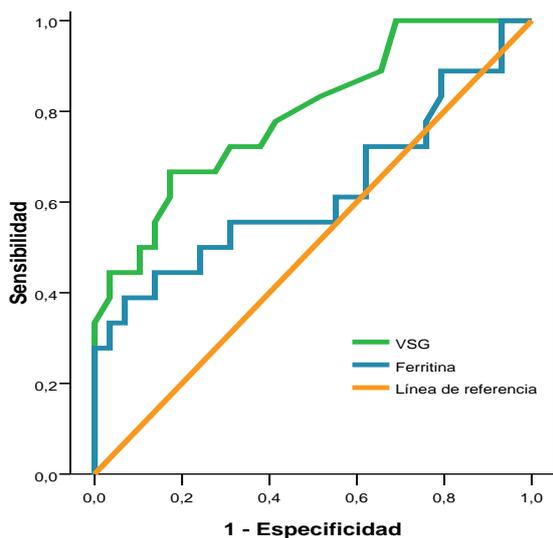


Figura 48. Comparativo curvas ROC de VSG y ferritina en pacientes con Aps.

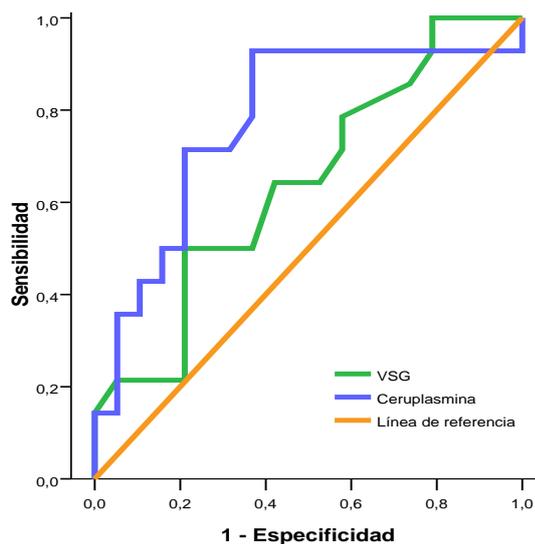


Figura 49. Comparativo curvas ROC de VSG y ceruloplasmina en pacientes con Aps.

El área bajo la curva en el caso de la VSG era de 0,753, en el caso de la ferritina adquirió un valor de 0,624 y en el de la ceruloplasmina de 0,766.

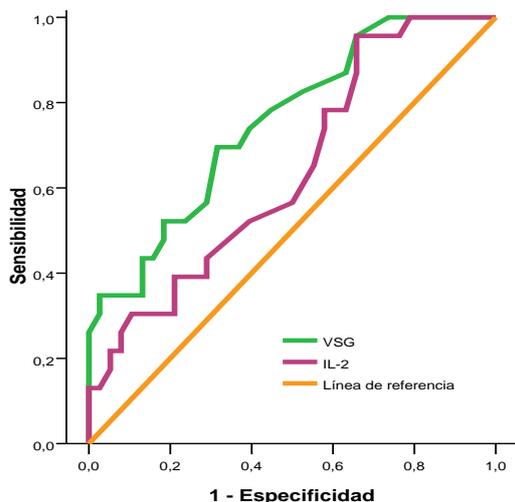


Figura 50. Comparativo curvas ROC de VSG e IL-2 en pacientes con Aps.

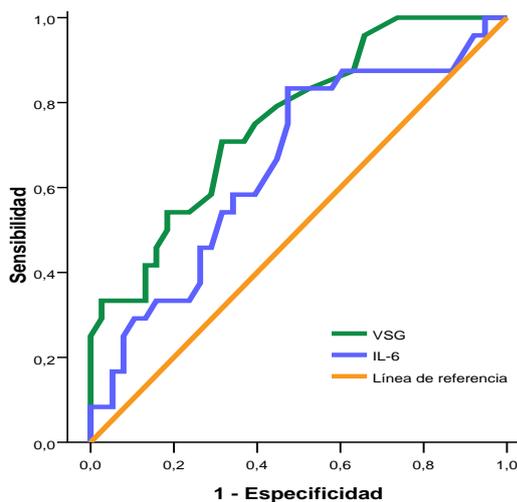


Figura 51. Comparativo curvas ROC de VSG e IL-6 en pacientes con Aps.

El área bajo la curva en el caso de la VSG era de 0,753, en el caso de IL-2 adquirió un valor de 0,641 y en el de la IL-6 de 0,656.

Al comparar los distintos test diagnósticos de actividad con la VSG observamos que la determinación de la α 1-glicoproteína y la ceruloplasmina presentan en nuestros pacientes un desplazamiento hacia arriba y hacia la izquierda de la curva ROC para la VSG, aumentando el área bajo la curva por lo que conlleva una mayor utilidad diagnóstica de actividad. El número de puntos valorables en la comparación con la ceruloplasmina es inferior al realizado en otras curvas, y aunque presente mayor área bajo la curva el hecho de que su línea se cruce con la que se toma como referencia debida al azar limita su extrapolación y utilidad.

Son catalogados dichos test como buenos al presentar un área bajo la curva cercano a 0,8 incluso comparable y mejor en alguno de los casos, que, el valor del área obtenido para la VSG que es la que utilizamos en la práctica habitual.

4.5.3. Análisis univariante según actividad clínica BASDAI

Se describen a continuación los niveles medios de los reactantes de fase y citoquinas junto con la desviación estándar presente en cada uno de los grupos estudiados comparándolos según el índice compuesto BASDAI. Tabla 23.

	<i>Espondiloartropatías</i> <i>n=99</i>	<i>EAnq</i> <i>n=36</i>	<i>Aps</i> <i>n=63</i>
BASDAI	<i>BASDAI: > 4s vs <4</i>	<i>>4 vs <4</i>	<i>>4 vs <4</i>
VSG	22,5±18,07 vs 10,83±8,74 <i>* p=0,000 u</i>	28,3±24,5 vs 10,6±9,85 <i>* p=0,009 t=</i>	19,41±12,9 vs 10,9±8,19 <i>* p=0,003 t≠</i>
PCR	14,48±16,19 vs 9,49±12,09 <i>* p=0,000 u</i>	21,53±23,2 vs 8,04±7,9 <i>* p=0,03 u</i>	ns
IgA	302,8±129,12 vs 255,08±111,1 <i>p=0,071 t</i>	ns	311,6±115,1 vs 256,9±126,6 <i>p=0,097 t</i>
AGA	ns	ns	ns
HAP	182,3±82,6 vs 135,3±62 <i>* p=0,000 t</i>	220,8±105,6 vs 134,9±43,9 <i>* p=0,013 t≠</i>	ns

Tabla 23. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según BASDAI.

* p<0,05: Diferencias significativas entre los pacientes activos y no activos valorados según el índice BASDAI.

Se expresan los datos utilizando la media y desviación estándar.

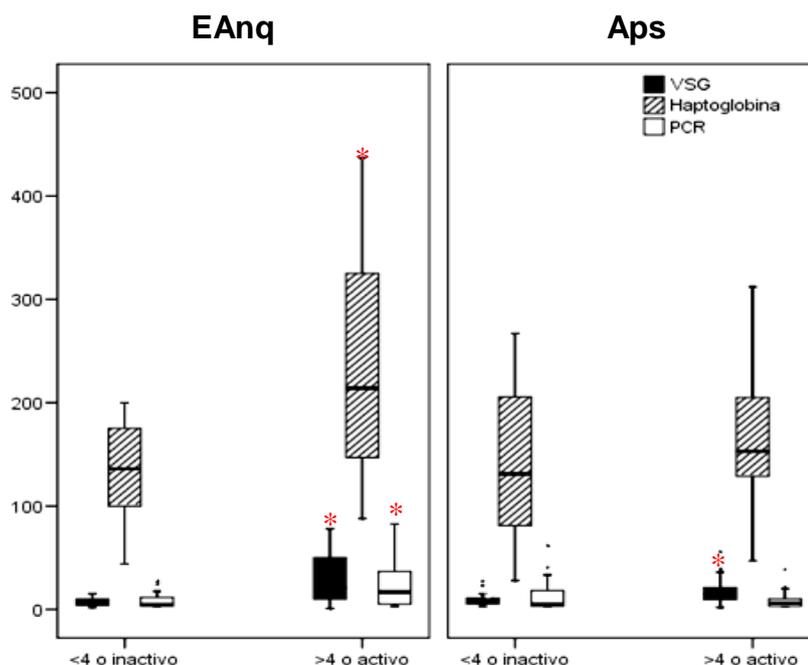


Figura 52. Comparación de parámetros biológicos según índice BASDAI.

* p<0,05: Diferencias significativas entre los pacientes activos y no activos valorados según el índice BASDAI.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

En la figura 51 se exponen los gráficamente los valores de los parámetros biológicos que presentan niveles diferentes según el índice de actividad BASDAI, tanto en los pacientes con EAnq como en los pacientes con Aps. Vemos cómo existían diferencias significativas sólo en algunos reactantes de fase estando los niveles de PCR, VSG y haptoglobina más elevados en los pacientes con actividad inflamatoria en EAnq, según el BASDAI. En pacientes con artropatía psoriasisica no se observan diferencias en niveles de PCR ni de haptoglobina entre los que se encontraban activos por el índice BASDAI mayor de 4, frente a los inactivos. Observando sólo en los pacientes con artritis psoriasisica los niveles de VSG niveles más elevados en pacientes con actividad inflamatoria. Si utilizamos este para diferenciar en el conjunto de pacientes con espondiloartropatía los activos de los no activos, seguirían la VSG, la PCR y la haptoglobina siendo discriminantes entre grupos de actividad a un nivel “altamente significativo” ($p < 0,001$), permanecería a nivel casi significativo los niveles de IgA. La ceruloplasmina y la IL-17A ya no lo serían.

Si utilizamos el índice de BASDAI en EAnq para diferenciar los pacientes activos de los no activos, seguirían la VSG y la PCR siendo discriminantes entre grupos de actividad a un nivel “altamente significativo” ($p < 0,001$), y disminuiría el grado de significación de la haptoglobina a nivel significativo ($p < 0,05$), la ceruloplasmina ya no sería significativa.

Si utilizamos el índice de BASDAI para diferenciar los pacientes activos de los no activos, en la artritis psoriasisica seguirían la VSG siendo discriminante entre grupos de actividad a un nivel “altamente significativo” ($p < 0,01$), y será casi significativo el nivel de IgA.

4.5.4. Análisis univariante según afectación funcional BASFI

Se describen a continuación los niveles medios de los reactantes de fase y citoquinas junto con la desviación estándar presente en cada uno de los grupos estudiados para intentar determinar cuál de ellos podría diferenciar entre la presencia de escasa afectación funcional frente a afectación funcional importante. Tabla 24.

	<i>Espondiloartropatías</i> <i>n=99</i>	<i>EAnq</i> <i>n=36</i>	<i>Aps</i> <i>n=63</i>
BASFI	≤ 5 vs < 5	≤ 5 vs < 5	≤ 5 vs < 5
VSG	15,04±12,4 vs 20,7±19,5 $p=0,086$ t	ns	ns

Resultados

PCR	10,2±11,2 vs 15,6±18,7 p=0,079 t	9,5±9,1 vs 20,97±24 p=0,076 t	ns
AGA	99±32,4 vs 115,8±40,4 * p=0,037 t	ns	ns
HAP	142 ± 66 vs 188,1±86,1 * p=0,011 t	136,6±53,8 vs 222,5±106 * p=0,013 t	ns
COE	30,1±6,6 vs 34,7±10,3 p=0,058 t	ns	ns
Ferritina	81,58±72 vs 129,3±84,5 * p=0,051 t	ns	ns
IL-12p70	ns	286,5±77,3 vs 383,3±180,6 * p=0,05 t	ns
IL-6	ns	ns	86,14±42,4 vs 212,1±477 p=0,088 t

Tabla 24. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según BASFI.

* p<0,05: Diferencias significativas en parámetros biológicos según el índice BASFI.

Se expresan los datos utilizando la media y desviación estándar.

En la tabla 24 se exponen los niveles comparativos de parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según afectación funcional baja o elevada.

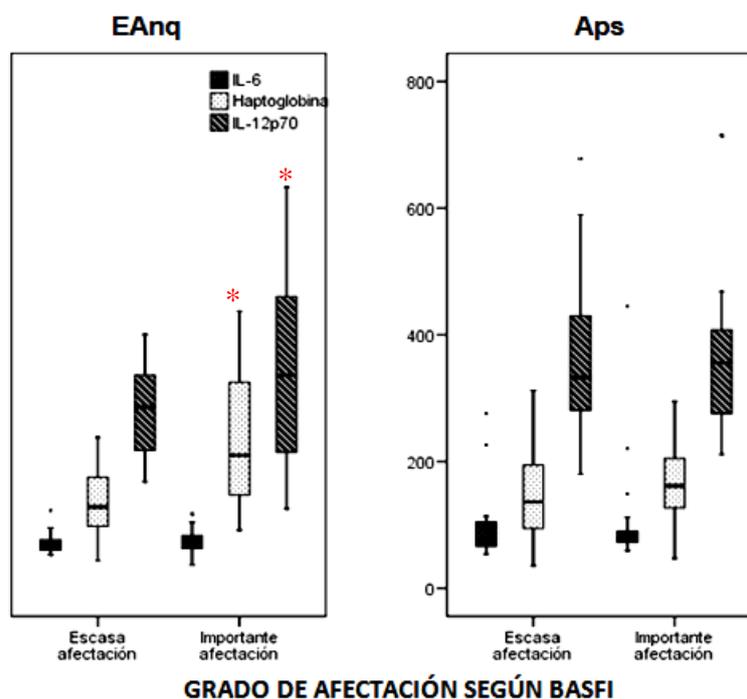


Figura 53. Comparación de parámetros biológicos según índice BASFI.

* p<0,05: Diferencias significativas en parámetros biológicos según el índice BASFI.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

En la figura 53 representa la comparación de citoquinas y reactantes de fase que presentan niveles diferentes según el estado de afectación funcional BASFI tanto en los

pacientes con EAnq como en los pacientes con Aps. Se observa cómo la IL-12p70 presentó niveles significativamente más elevados en los pacientes con EAnq y afectación funcional importante, también en los niveles de haptoglobina y casi presenta diferencias significativas los niveles de PCR. Mientras que en la Aps no se observan diferencias entre ninguna de las moléculas estudiadas.

4.5.5. Análisis univariante según entesitis

Se describen los niveles medios de los reactantes de fase y citoquinas cuyas diferencias han resultado significativas, comparándolos según la presencia o no de entesitis, en cada uno de los grupos estudiados. Expuesto en tabla 25.

ENTESITIS	<i>Espondiloartropatías</i> <i>n=99</i>	<i>EAnq</i> <i>n=36</i>	<i>Aps</i> <i>n=63</i>
	<i>Si vs no</i>	<i>Si vs no</i>	<i>Si vs no</i>
VSG	19,9±17,3 vs 13,6±12,4 *p=0,013 u	24,6±22,7 vs 10,42±11,9 * p=0,021 t≠	ns
PCR	ns	20,05±21,1 vs 5,26±4,75 * p=0,006 u	ns
Ferritina	ns	79,1±70,9 vs 217,3±326 p=0,086 t≠	ns
HAP	177,3±81,8 vs 139,3±65,7 * p=0,033 t	201,2±94,3 vs 119,4±45,6 * p=0,028 t=	ns

Tabla 25. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según entesitis.

* p<0,05: Diferencias significativas en parámetros biológicos según entesitis.

Se expresan los datos utilizando la media y desviación estándar.

Observamos en la tabla 25 en las espondiloartropatías que las diferencias entre los dos grupos según la presencia o no de entesitis a un nivel significativo (p<0,05) estaba presente en los valores de VSG y Haptoglobina. Destacamos las diferencias encontradas entre los pacientes con EAnq que presentaban entesitis frente a los que no presentaban entesitis a un nivel “muy significativo” (p<0,001) de los niveles de PCR y a un nivel “significativo” (p<0,05) en VSG y haptoglobina. Muy cercanas a este nivel de significación se encontraron diferencias en los niveles medios de Ferritina. En cambio en los pacientes con Aps no observamos diferencias significativas entre los pacientes que presentaban entesitis con respecto a los que no la presentaban. Datos representados a continuación en la figura 54.

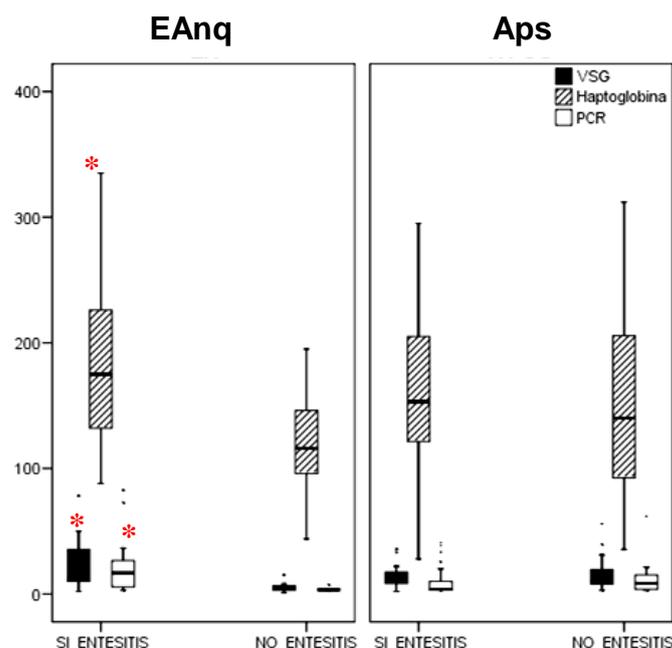


Figura 54. Comparación de parámetros biológicos según entesitis.

* $p < 0,05$: Diferencias significativas en parámetros biológicos según entesitis.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

En la figura 54 se observa cómo la VSG, la haptoglobina y la PCR presentaron niveles significativamente más elevados en los pacientes con EAnq y entesitis frente a quienes no padecían entesitis. Mientras que en la Aps no se observan diferencias entre ninguna de las moléculas estudiadas.

4.5.6. Análisis univariante según dactilitis

Se describen a continuación los niveles medios de los reactantes de fase y citoquinas, cuyos resultados presentan diferencias significativas, comparándolos según la presencia o no de dactilitis en cada uno de los grupos estudiados. Tabla 26.

DACTILITIS	<i>Espondiloartropatías</i> <i>n=99</i>	<i>E Anq</i> <i>n =36</i>	<i>Aps</i> <i>n=63</i>
	<i>Si vs no dactilitis</i>	<i>Si vs no dactilitis</i>	<i>Si vs no dactilitis</i>
VSG	20,6±19 vs 14,8±12,7 p=0,076 t	ns	18,12±13,7 vs 12,7±8,37 p=0,064 t#
IL-1β	239,3±67,6 vs 214,5±61,7* * p=0,048 t	ns	ns
IL-12p70	ns	219,8±52,8 vs 349,9± 143,6 *p=0,055 t	ns

Tabla 26. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según dactilitis.

* $p < 0,05$: Diferencias significativas en parámetros biológicos según entesitis.

Se expresan los datos utilizando la media y desviación estándar.

En espondiloartropatías en conjunto las diferencias encontradas entre los pacientes que presentaban dactilitis frente a los que no la presentaban a un nivel “significativo” ($p < 0,05$) de los niveles de IL-1 β , estando más elevado en los pacientes que presentaban dactilitis frente a los que no lo presentaban. Muy cercanas a este nivel de significación se encontraron diferencias en los niveles medios de VSG.

Se consideró la existencia de diferencias significativas en la EAnq en los niveles medios de IL12p70 entre los pacientes que sufren dactilitis frente a los que no (al igual que sucede en la afectación BASFI).

En la dactilitis de la Aps sólo encontramos muy cercanas al nivel de significación las diferencias en los niveles medios de VSG.

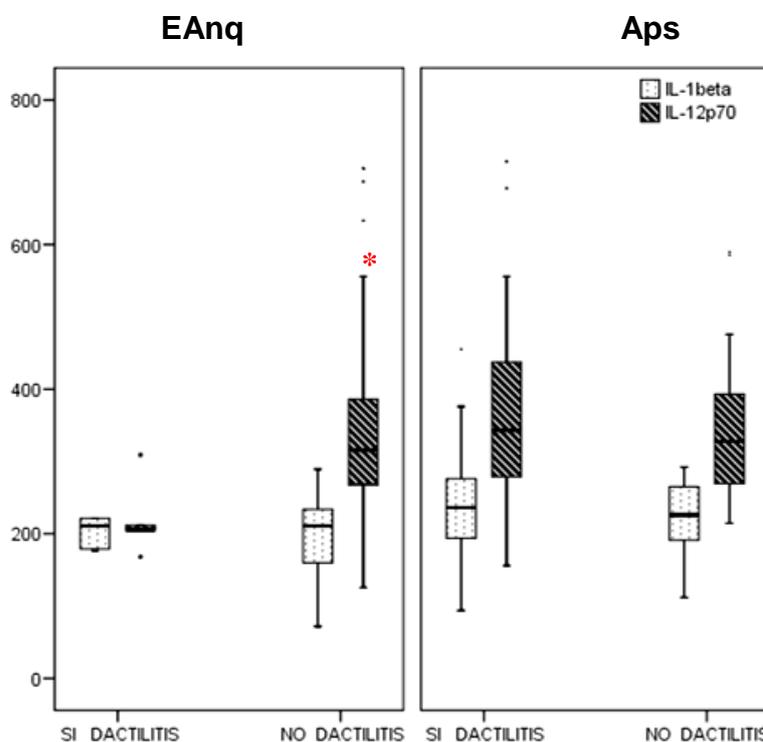


Figura 55. Comparación de parámetros biológicos según dactilitis.

* $p < 0,05$: Diferencias significativas en parámetros biológicos según dactilitis.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

En la figura 55 se observa cómo la IL-12p70 se encuentra en niveles más elevados en pacientes con EAnq que no padecen dactilitis frente a los que si la sufren. Mientras que en la Aps no se observan diferencias entre ninguna de las moléculas estudiadas.

4.5.7. Análisis univariante según artritis.

Se describen a continuación los niveles medios de los reactantes de fase y citoquinas que han presentado diferencias significativas, según presentaran o no artritis, en cada uno de los grupos estudiados. Tabla 27.

ARTRITIS	<i>Espondiloartropatías</i> <i>n=99</i>	<i>EAnq</i> <i>n=36</i>	<i>Aps</i> <i>n=63</i>
	<i>Si vs no Artritis</i>	<i>Si vs no Artritis</i>	<i>Si vs no Artritis</i>
VSG	22,57±18,77 vs 12,18±10,2 <i>* p=0,002 t</i>	36,58±29,6 vs 13,88±12,77 <i>* p=0,053 t</i>	18,97±13,25 vs 10,48±6,71 <i>* p=0,002t</i>
PCR	15,59±16,5 vs 9,42±12,3 <i>* p=0,039 u</i>	25,9±24,7 vs 11,2±14,77 <i>* p=0,039 u</i>	12,94±12,9 vs 7,64±9,1 P=0,080 u
AGA	116,3±39,6 vs 94,1±29,9 <i>* p=0,005 t</i>	147,5±51,5 vs 105,86±33,3 <i>* p=0,012 t</i>	107,5±31,2 vs 82,97±21,66 <i>* p=0,011 t</i>
HAP	187,9 ± 85,7 vs 135,84±60,5 <i>* p=0,003 t</i>	274,4±100,9 vs 145,7±60,6 <i>* p=0,000 t</i>	167±68,4 vs 124,4±59,85 <i>* p=0,035 t</i>
COE	35,63±9,99 vs 28,37±4,66 <i>* p=0,002 t</i>	43,03±8,3 vs 29,74±4,66 <i>* p=0,007 t</i>	32,9±7,2 vs 27,3,±4,53 <i>* p=0,055 t</i>
Ferritina	ns	ns	118,76±95,6 vs 71,05±37,28 <i>* p=0,026 t</i>

Tabla 27. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según artritis.

* $p < 0,05$: Diferencias significativas en parámetros biológicos según entesitis.

Se expresan los datos utilizando la media y desviación estándar.

En los pacientes con espondiloartropatía se observaron diferencias significativas entre los pacientes con artritis y los que no presentaban artritis en los niveles de VSG, PCR, α_1 -glicoproteína, haptoglobina y ceruloplasmina. No se encontraron diferencias en los niveles medios de IgA, ferritina ni de ninguna de las citoquinas estudiadas.

En los pacientes con EAnq se observaron diferencias significativas entre los pacientes con artritis en los niveles de VSG, PCR, α_1 -glicoproteína, haptoglobina y ceruloplasmina. Sin servirnos el resto de parámetros analíticos ni citoquinas estudiados para diferenciar la actividad o no de los pacientes con EAnq.

En los pacientes con Aps se observaron diferencias significativas entre los pacientes con artritis en los niveles de α_1 -glicoproteína y VSG, ferritina, haptoglobina, ceruloplasmina a un nivel significativo ($p < 0,05$). Siendo los niveles de PCR próximos a la significación estadística.

En la figura 56 se exponen estos hallazgos.

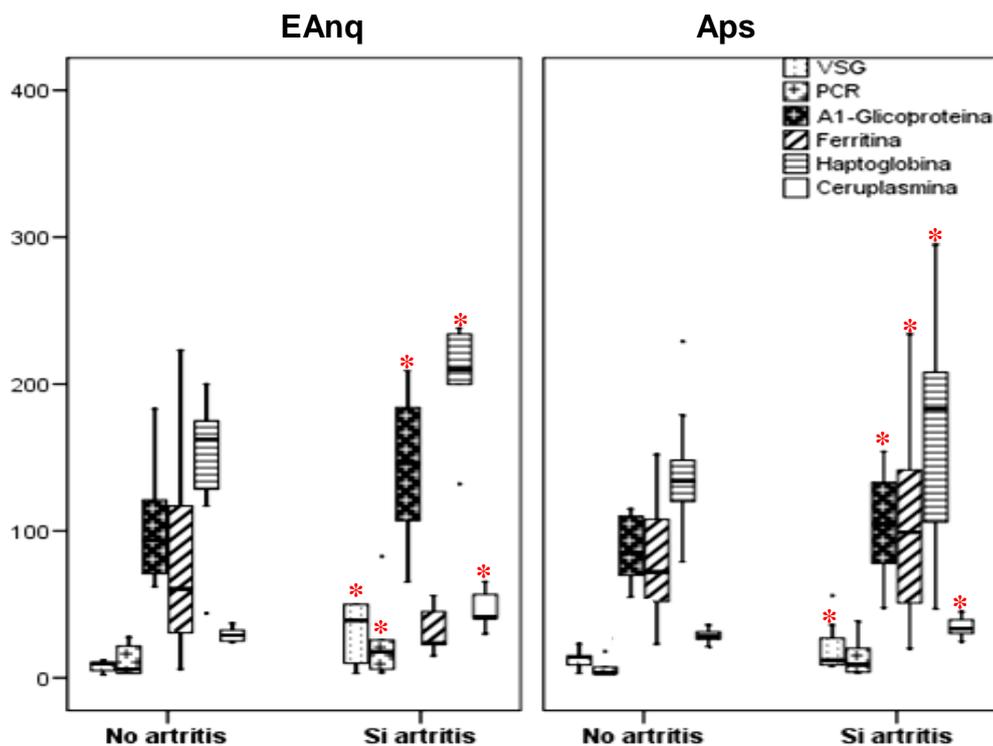


Figura 56. Comparación de parámetros biológicos según artritis.

* $p < 0,05$: Diferencias significativas en parámetros biológicos según artritis.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

En la figura 56 vemos cómo la VSG, $\alpha 1$ -glicoproteína, haptoglobina, y ceruloplasmina se encuentran más elevadas en los pacientes que presentan artritis frente a los que no, tanto en los pacientes con EAnq como en los pacientes con Aps; a nivel altamente significativo en el caso de la artritis psoriasisica $p < 0,01$ de la VSG, y la $\alpha 1$ -glicoproteína. Y significativo $p < 0,05$ en el caso de la haptoglobina, la ceruloplasmina y la ferritina. En la EAnq resultan los valores más elevados, a un nivel altamente significativo, de la ceruloplasmina, la haptoglobina, la $\alpha 1$ -glicoproteína en los pacientes que padecían artritis frente a los que no la padecían; mientras que la PCR y la VSG presentaban niveles más elevados en los pacientes con artritis con un nivel de significación $p < 0,05$. No presentaban diferencias significativas la PCR en el caso de la Aps ni la ferritina en la EAnq entre los pacientes que presentaban artritis frente a no artritis, ni el resto de citoquinas ni reactantes estudiados.

4.5.8. Análisis univariante según tratamiento con FAMES

Se describen a continuación los niveles medios de los reactantes de fase y citoquinas junto con la desviación estándar presente en cada uno de los grupos estudiados comparándolos según tratamiento o no con FAMES. Tabla 28.

FAMES	<i>Espondiloartropatías</i> <i>n=99</i>	<i>EAnq</i> <i>n=36</i>	<i>Aps</i> <i>n=63</i>
	<i>FAMES si vs no</i>	<i>FAMES si vs no</i>	<i>FAMES si vs no</i>
VSG	ns	ns	17,5±12,4 vs 10,9±8,3 * p=0,042 t=
IgA	ns	ns	266,5±124,7 vs 347,3±94,8 * p=0,027 t
RBP	ns	ns	3,5±0,86 vs 4,2±0,73 * p=0,048 t
IL-1β	235,1±61,6 vs 201,5±59,3 * p=0,007 t	ns	ns
IL-10	394,26±106,3 vs 348,4±92,36 * p=0,026 t	ns	ns

Tabla 28. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según tratamiento con FAMES o no.

* p<0,05: Diferencias significativas en parámetros biológicos según entesitis.

Se expresan los datos utilizando la media y desviación estándar.

Destacamos en el conjunto de los enfermos con espondiloartropatías las diferencias encontradas entre los dos grupos tratamiento con FAMES/ no tratamiento con FAMES a un nivel “muy significativo” (p<0,01) en los niveles medios de IL-1β. También se detectaron diferencias a un nivel significativo (p<0,05) en los valores de IL-10. Se observa en Eanq que las diferencias encontradas entre los grupos según tratamiento están muy cercanas al nivel de significación estadístico en los niveles medios de IL-17A y de INF-γ.

En la representación gráfica de esta tabla se realiza la separación en dos figuras para observar con mayor nitidez las diferencias ya que el rango de los parámetros determinados claramente era dispar entre estas variables.

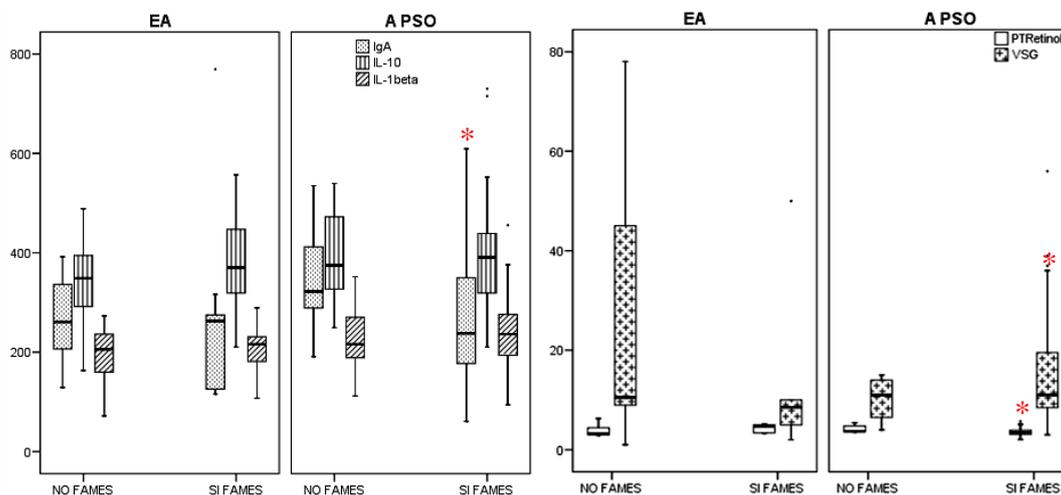


Figura 57. Comparativo de niveles de IL-10, IgA e IL-1 β en los grupos según tratamiento FAMES.

Figura 58. Comparativo de niveles de VSG y de proteína transportadora del retinol en los grupos según tratamiento FAMES.

* $p < 0,05$: Diferencias significativas en parámetros biológicos según artritis.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

Como se observa en las figuras 57 y 58 en Aps destacamos que las diferencias encontradas entre los grupos tratamiento con FAMES frente a NO FAMES a un nivel significativo ($p < 0,05$) en los valores de VSG, IgA y Proteína Transportadora del Retinol. Siendo menores los niveles de VSG en los pacientes que no estaban en tratamiento con FAMES, en cambio presentaban niveles más elevados de IgA y de RBP, quienes no estaban con FAMES. Se encontraron cercanos al nivel de significación estadístico los niveles medios de IL-12p70.

Si se toman todos los pacientes con espondiloartropatía se observan diferencias significativas en los niveles de IL-10 y de IL-1 β estando más elevadas en los pacientes en tratamiento con FAMES.

4.5.9. Análisis univariante según tratamiento con fármacos anti-TNF

Dentro de los parámetros de tratamiento que evaluamos hemos de tener en cuenta que los pacientes en tratamiento con FAMES, lo estaban también con AINEs y los que están con anti-TNF se encuentran en tratamiento a su vez con FAMES.

Resultados

Se describen a continuación los niveles medios de los reactantes de fase y citoquinas junto con la desviación estándar presente en cada uno de los grupos estudiados comparándolos según tratamiento o no con fármacos biológicos. Tabla 29.

	<i>Espondiloartropatías</i> <i>n=99</i>	<i>EAnq</i> <i>n=36</i>	<i>Aps</i> <i>n=63</i>
	<i>Anti-TNF si vs no</i>	<i>Anti-TNF si vs no</i>	<i>Anti-TNF si vs no</i>
PCR	ns	3,04±0,83 vs 16,9±19,4 * p=0,000 t	ns
COE	26,1±5,35 vs 33,2±8,7 * p=0,032 t	ns	24,38±3,99 vs 31,6±6,57 * p=0,024 t
HAP	ns	107±66,08 vs 189,7±89,7 p=0.092 t	ns

Tabla 29. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según tratamiento con anti-TNF- α o no.

* p<0,05: Diferencias significativas en parámetros biológicos según tratamiento con anti-TNF.

Se expresan los datos utilizando la media y desviación estándar.

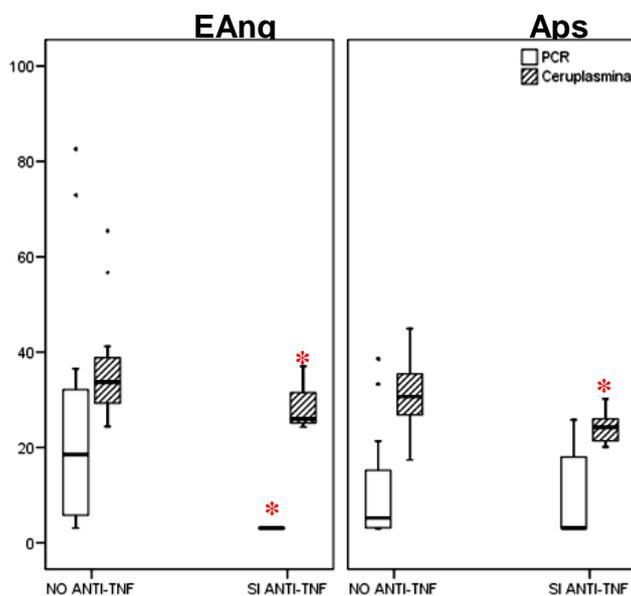


Figura 59. Comparación de parámetros biológicos según tratamiento anti-TNF.

* p<0,05: Diferencias significativas en parámetros biológicos según tratamiento anti-TNF.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

En la figura 59 vemos cómo la PCR presenta niveles más altos en pacientes con EAnq que no se encontraban en tratamiento con anti-TNF siendo la diferencia altamente significativa en este grupo de pacientes $p < 0,01$. En cambio se observa que no existen diferencias en los niveles de PCR en los pacientes que padecen Aps según se encuentren o no en tratamiento con anti-TNF. En los pacientes con Aps si se observan diferencias significativas $p < 0,05$ siendo inferiores los niveles de ceruloplasmina en los pacientes en tratamiento con anti-TNF, que en los pacientes que no se encuentran con dicho tratamiento.

Finalmente se compararon los FAMEs con FAMEs+ Anti-TNF en el total de pacientes sólo presentan diferencias casi significativas en el nivel de ceruloplasmina $p = 0,058$

4.5.10. Análisis univariante según radiología

Se describen a continuación los niveles medios de los reactantes de fase y citoquinas junto con la desviación estándar presente en las tres formas diferenciadas de afectación radiográfica. No se comparan en cada uno de los grupos de pacientes por el diagnóstico ya que si así lo hiciéramos al haber muy pocos pacientes o ninguno en algunas formas de afectación radiológica en la EAnq perdería fiabilidad el estudio. Se describen sólo las diferencias encontradas entre los tres grupos de afectación radiológica que serían afectación axial, afectación mixta y afectación periférica en exclusiva. Tabla 30.

Rx	AXIAL=28	MIXTA=36	PERIFÉRICA=35
AGA	115±38,9	110,1±42,4	93,5±26 * $p=0,010$ t= vs axial p=0,088 t= vs mixta
COE	35,6±11,14	29,32±6 p=0,08 t vs axial	ns
IL-1 β	193,6±56,8	225,9±70,7 p=0,068 t vs axial	238,66±57,54 * $p=0,001$ t vs axial
IL-10	341,1±94	ns	394,4,1±112,4 * $p=0,031$ t vs axial
IL-6	73,2±18,4	ns	99,18±50,7 * $p=0,005$ t vs axial
TNF- α	478,29±130,3	ns	547,65±118 * $p=0,026$ t vs axial
IL-12p70	ns	307,1±74,05	362,52±124,2 † $p=0,026$ t vs mixta
IL-9			

Tabla 30. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas según afectación radiográfica.

Resultados

* $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de afectación axial.

† $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de afectación mixta.

Se expresan los datos utilizando la media y desviación estándar.

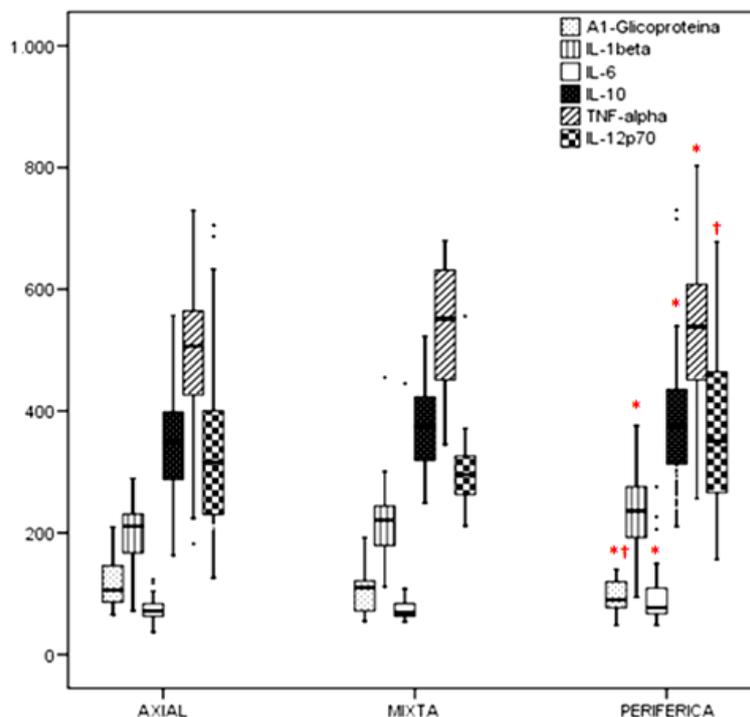


Figura 60. Comparación de parámetros biológicos según afectación radiológica.

* $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de afectación axial.

† $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de afectación mixta.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

En la figura 60 se observan fundamentalmente diferencias en los niveles de citoquinas entre el grupo de afectación radiológica periférica, con el grupo de afectación axial. La $\alpha 1$ -glicoproteína se encuentra en niveles menores en las formas periféricas que en las afectaciones axial $p < 0,01$. También se observan diferencias altamente significativas entre estos dos grupos en los niveles de IL-1 β y de IL-6, encontrándose en ambos casos niveles más altos en las formas periféricas puras frente a las axiales. Se encontraron diferencias

significativas $p < 0,05$ en los niveles de TNF- α e IL-10, encontrándose en ambos casos con niveles más altos en las formas periféricas frente a las formas axiales.

La forma mixta sólo presentó diferencia en los niveles de los parámetros determinados con la IL-12p70 $p < 0,05$ frente a la afectación articular periférica, encontrándose niveles más elevados de IL12p70 en las formas periféricas que en las mixtas. Se observó que la $\alpha 1$ glicoproteína ácida casi presentaba nivel de significación diferenciando sus niveles entre las formas periféricas y las mixtas $p = 0,08$. Así mismo casi presenta diferencias significativas con respecto a la forma axial en los niveles de IL-1 β y de ceruloplasmina encontrándose la ceruloplasmina más baja en las formas mixtas que en las axiales y la IL-1 β más alta en las formas mixtas que en las axiales.

4.5.11. Análisis univariante según tipo de afectación cutánea

El tipo de afectación cutánea puede ser descrito según la forma de presentación clínica o según la edad inicial en que se presentaron las lesiones cutáneas.

-Según forma clínica cutánea de presentación: se describen los niveles medios de los reactantes de fase y citoquinas junto con la desviación estándar presente en las tres formas diferenciadas de afectación cutánea (placas o vulgar, ungueal, invertida) y lo comparamos con los pacientes que no presentaban psoriasis (EAnq). Las diferencias encontradas según los tres grupos de afectación. Tabla 31.

PIEL	No psoriasis	Placas o vulgar	ungueal	invertida
AGA	117,95 \pm 43	96,89 \pm 5,34 * p=0,030 vs no ps	99,21 \pm 29,6 $p=0,084$ t= vs no ps	ns
COE	34,9 \pm 10,88	32,2 \pm 6,3	27,78 \pm 6,8 $p=0,08$ t vs placas * p=0,047 vs no ps	ns
VSG	19,71 \pm 20,65	16,9 \pm 12,3	15,9 \pm 11,2	5,6 \pm 4,1 † p=0,05 t vs placas ‡ p=0,056 vs ungueal * p=0,001 no ps
TNF- α	549,9 \pm 112,8	482,46 \pm 143,6 * p=0,035 no ps	ns	ns
IL-4	902,44 \pm 128,8 4	964,13 \pm 91,47 * p=0,026 no ps	ns	ns
IL-6	72,37 \pm 18,65	100,47 \pm 75,24 * p=0,044 no ps	ns	ns
IL-10	337,9 \pm 93,6	412,24 \pm 116,5 * p=0,005 no ps	ns	ns
IL-1 β	194,28 \pm 56,85	240,09 \pm 61,96 * p=0,002 no ps	227,53 \pm 64,65 * p=0,038 no ps	ns

Tabla 31. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas según afectación cutánea.

Resultados

* $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de EAnq.

† $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de afectación en placas.

‡ $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de afectación ungueal.

Se expresan los datos utilizando la media y desviación estándar.

En la representación gráfica de esta tabla se realiza la separación en dos figuras para observar con mayor nitidez las diferencias ya que el rango de los parámetros determinados de las distintas variables era desigual.

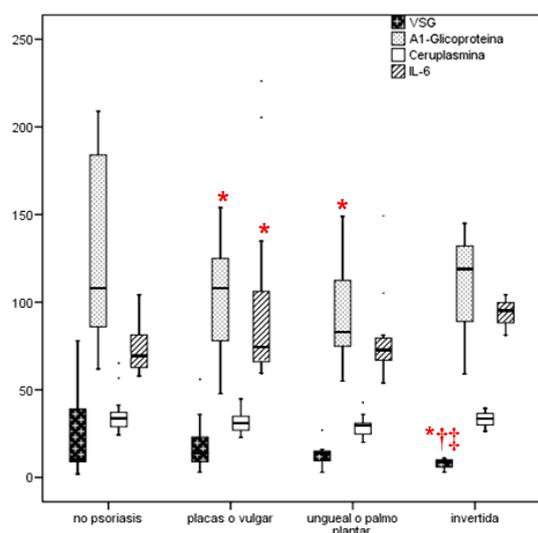


Figura 61. Comparativo de niveles de VSG, IL-6 ceruloplasmina y $\alpha 1$ -glicoproteína según forma de afectación cutánea.

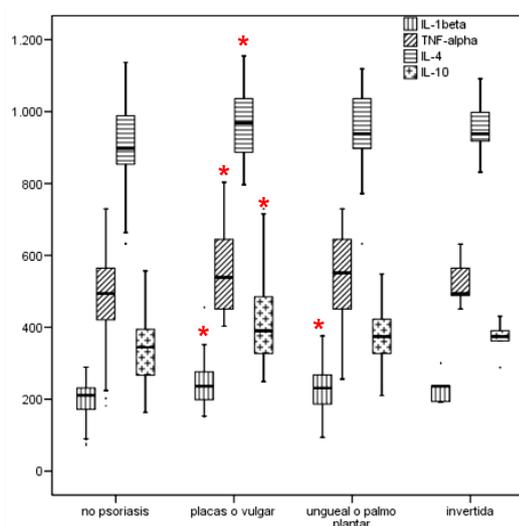


Figura 62. Comparativo de niveles de IL-1 β y TNF- α , IL-4 e IL-10 según forma de afectación cutánea.

* $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de EAnq.

† $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de afectación en placas.

‡ $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de afectación ungueal.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

En las figuras 61 y 62 se observa la concentración de citoquinas y reactantes de fase que presentan niveles diferenciados según la afectación cutánea. Se observa que los niveles de $\alpha 1$ glicoproteína ácida son más elevados dentro de las espondiloartropatías en las formas que no presentan psoriasis frente a la psoriasis en placas. La IL-6, IL-1 β , IL-4, IL-10 y

TNF- α se encuentran más elevada en las formas de psoriasis vulgar que en las formas sin psoriasis, la ceruloplasmina se encuentra a niveles significativamente inferiores en las formas ungueales o palmo-plantares que en los pacientes que no presentaron psoriasis. encontrándose sólo niveles inferiores de VSG en las formas invertidas frente a la psoriasis ungueal, a la palmo-plantar y a las formas sin psoriasis.

-Según manifestación de psoriasis diferenciada por edad de inicio: se describen los niveles medios de los reactantes de fase y citoquinas junto con la desviación estándar presente en las dos formas diferenciadas de afectación cutánea: tipo1 cuando se inicia la psoriasis antes de los 40 años y tipo 2 si se inicia después de los 40 años, se comparó con los pacientes que no presentaban psoriasis (EAnq). Tabla 32.

	<i>No psoriasis</i>	<i>Forma de psoriasis 1</i>	<i>Forma de psoriasis 2</i>
		<i>Inicio<40años</i>	<i>Inicio>40años</i>
AGA	117,9 \pm 45	95,77 \pm 30,1p * p=0,14 vs no psor	NS
Ferritina	ns	80,81 \pm 64,2	130,9 \pm 96,62 † p=0,04 vs <40
IL-1 β	194,28 \pm 56,86	240,63 \pm 65,1 * p=0,14 vs no psor	222,8 \pm 53,22 p=0,062 *vs no psor
IL-4	902,44 \pm 128,8	963,66 \pm 96,04 * p=0,02 vs no psor	ns
IL-6	72,37 \pm 18,65	98,34 \pm 69,4 * p=0,026 vs no psor	ns
IL-10	337,9 \pm 93,6	402,83 \pm 114,1 * p=0,008 vs no psor	ns
TNF- α	482,46 \pm 143,66	551,2 \pm 115,2 * p=0,023 vs no psor	ns

Tabla 32. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas según edad de inicio de afectación cutánea.

* p<0,05: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de EAnq.

† p<0,05: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de inicio menor a 40 años.

Se expresan los datos utilizando la media y desviación estándar.

En la representación gráfica de esta tabla se realiza la separación en dos figuras para observar con mayor nitidez las diferencias ya que el rango de los parámetros determinados de las distintas variables era desigual.

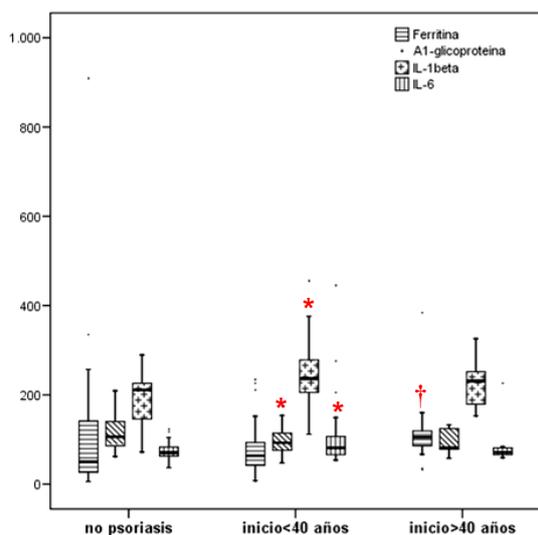


Figura 63. Comparativo de niveles de IL-1 β , IL-6 ferritina y α 1-glicoproteína según edad de inicio de afectación cutánea.

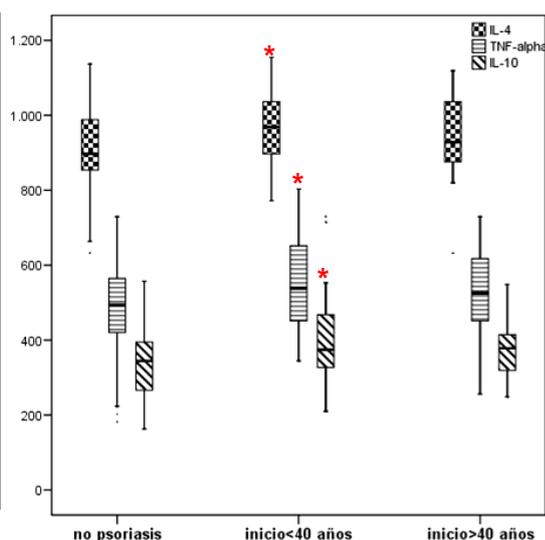


Figura 64. Comparativo de niveles de IL-4 y TNF- α , e IL-10 según edad inicio afectación cutánea.

* $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de EAnq.

† $p < 0,05$: Diferencias significativas entre ese grupo de pacientes con el grupo de inicio antes de los 40 años.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

En las figuras 63 y 64 se observan las citoquinas y reactantes de fase que presentan niveles diferenciados significativos según la edad de inicio de la afectación cutánea. Observamos que los niveles de IL-6, IL-1 β , IL-4 TNF- α e IL-10 se encontraban en niveles significativamente más altos en los pacientes cuyo inicio de la psoriasis fue anterior a los 40 años frente a los pacientes que no padecían psoriasis. Mientras que la α 1-glicoproteína ácida presentaba niveles menores en esos mismos que en los pacientes que no presentaron psoriasis (EAnq). En cambio los niveles de ferritina fueron significativamente más altos en los pacientes con inicio de psoriasis después de los 40 años.

4.5.12. Análisis univariante según actividad clínica inflamatoria en subgrupos de artritis psoriasica

Se describen a continuación los niveles medios de los reactantes de fase y citoquinas junto con la desviación estándar presente en las tres formas diferenciadas de afectación en la Aps y se determina la existencia de diferencias en los niveles de las distintas citoquinas y reactantes comparándolos según actividad inflamatoria. Tabla 33.

ACTIVIDAD	<i>Aps espondilar</i>	<i>Aps oligoarticular</i>	<i>Aps poliarticular</i>
	<i>ACTIVO si vs no</i>	<i>ACTIVO si vs no</i>	<i>ACTIVO si vs no</i>
VSG	ns	17±12 vs 9,6±5 p=0,091 t	30,9±15 vs 15,78±7,2 * p=0,019 t
PCR	13,3±5,7 vs 4,8±4,2 * p=0,008 t	14,9±9,8 vs 12,34±16,1 * p=0,054 u	12,6±11,8 vs 4,1±1,8 p=0,064 t
IgA	422,8±93,8 vs 246±93,1 * p=0,018 t	ns	ns
AGA	135,8±20,8 vs 68,2±13,1 * p=0,000 t	ns	104,2±28,8 vs 81,1±19,3 p=0,063 t
HAP	223±44,2 vs 94,7±45,7 * p=0,001 t	ns	ns
COE	34,6±6,2 vs 22,9±1,4 * p=0,011 t	ns	ns
IL-2	ns	867,3±131,6 vs 782,6±112,9 p=0,069 t	834,3±96 vs 708,4±96 * p=0,017 t
IL-6	79,2±6,8 vs 68,2±5,17 * p=0,005 t	ns	ns
IL-10	346,06±40,4 vs 399,8±50,17 p=0,064 t	ns	ns
IL-12p70	293,1±19,8 vs 373,7±98,4 * p=0,055 t	ns	ns
IL-13	ns	618±67 vs 561±69,5 * p=0,041 t	ns
IL-17A	ns	ns	1586,3±171,6 vs 1345,8±228 * p=0,028 t
TNF-α	478,2±28,2 vs 546,11 ±80,3 p=0,097 t	ns	ns

Tabla 33. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas según actividad inflamatoria en subtipos de Aps.

* p<0,05: Diferencias significativas entre formas activas y formas no activas.

Se expresan los datos utilizando la media y desviación estándar.

Representamos por separado los valores medios de los parámetros que presentaron diferencias en los tres subgrupos de Aps, en las figuras 65, 66 y 67, según actividad en tres gráficas, intentando agrupar por rangos similares que permitan la visualización comparativa de las mismas.

Resultados

En las formas espondilares de Aps se encontraron elevados los niveles de PCR, α 1-glicoproteína, IgA, ceruloplasmina, haptoglobina e IL-6 en los pacientes activos comparados con los niveles en los no activos. En cambio los niveles de IL12p70 estaban descendidos en las formas activas comparados con las no activas. Se encuentra cercana al nivel de significación estadístico en los niveles medios de IL-10 y más alejados de significación los de TNF- α siendo en ambos casos también niveles inferiores en las formas con actividad clínica que las que no presentaban actividad.

En artritis psoriasisica oligoarticular destacamos niveles más elevados de PCR y de IL-13 en formas activas frente a las inactivas. Muy cercanas a este nivel de significación se encontraron diferencias en los niveles medios de IL-2 y VSG.

Destacamos niveles más elevados en las formas poliarticulares con clínica activa de los valores de VSG, IL-2 e IL-17A que en las no activas. Muy cercanas a este nivel de significación se encontraron los niveles medios de PCR, ferritina y α 1-glicoproteína.

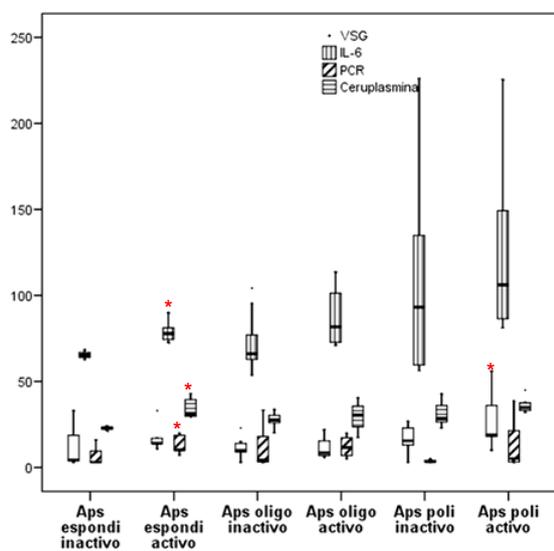


Figura 65. Comparativo de niveles de VSG, IL-6 PCR y ceruloplasmina según actividad clínica en subtipos de Aps.

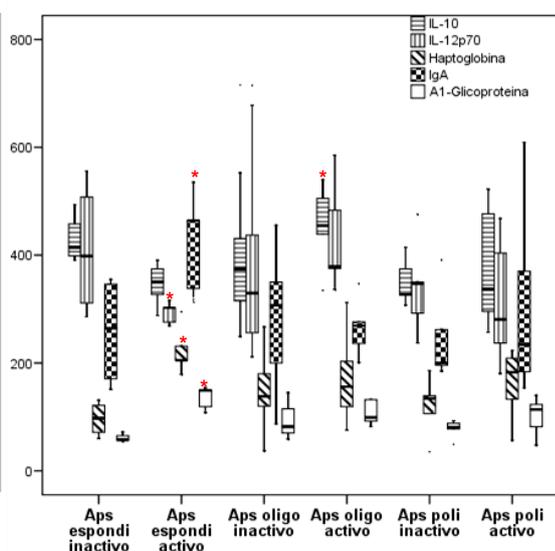


Figura 66. Comparativo de niveles de IL-10, IL-12p70, haptoglobina, α 1-glicoproteína, IgA, según actividad clínica en subtipos de Aps.

* $p < 0,05$: Diferencias significativas entre formas activas y no activas.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

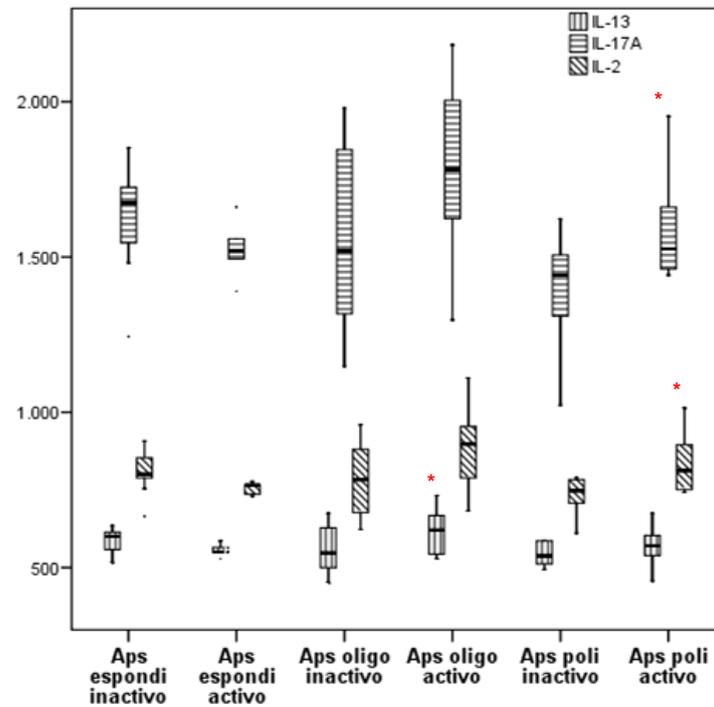


Figura 67. Comparativo de niveles de IL-13, IL17A e IL-2 según actividad clínica en subtipos de Aps.

* $p < 0,05$: Diferencias significativas entre formas activas y no activas.

La línea central representa la media y las barras de error muestran un intervalo de confianza del 95% para la media.

4.6. -ANÁLISIS DE LAS RELACIONES ENTRE PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS

Para estudiar las posibles relaciones existentes entre parámetros clínicos y biológicos se realizaron correlaciones bivariadas mediante el cálculo de los coeficientes de *correlación lineal de Pearson* (r). Para las variables que seguían una distribución no paramétrica se utilizó el cálculo de los *coeficientes de correlación de rangos rho de Spearman* (r_s). Los resultados cuantificados vendrán expresados en sus correspondientes tablas de correlación. Se refleja en el gráfico de análisis de componentes principales de cada una de las variables la correlación que existe entre estas.

En las tablas se indica la existencia de correlación entre los parámetros de actividad inflamatoria, clínicos y biológicos de reactantes de fase; los valores de los coeficientes de correlación se detallan en la celda correspondiente. Las celdas vacías indican ausencia de correlación entre los parámetros del análisis bivalente. Se marcan los niveles de significación estadística encontrados como valores entre paréntesis; los valores de $p < 0,05$ se resaltan como (*), los valores de $p < 0,01$ como (**). En los casos en que las variables siguieran una distribución no paramétrica el coeficiente de correlación se describe en cursiva.

En el gráfico contiguo a cada una de las tablas que se realizaron, se muestra cómo es la correlación que previamente hemos descrito. Se representa en los dos ejes de un plano mediante el análisis de componentes principales de cada una de las variables. Este gráfico generado con el análisis de componentes principales refleja una visión global de las correlaciones existentes entre las medidas clínicas y biológicas:

- Ángulos muy agudos indican correlaciones positivas altas entre las variables.
- Ángulos obtusos cercanos a 180° indican correlaciones negativas entre ellas.
- Ángulos próximos a 90° indican la ausencia de correlación.

Primeramente en cada apartado de esta sección se mostrarán los datos referentes a cada grupo diagnóstico: Espondiloartropatía, EAnq y Aps. Finalmente se realizará el estudio del análisis bivalente en cada grupo de pacientes separados en formas con actividad inflamatoria clínica y sin actividad inflamatoria.

4.6.1. Análisis bivalente en el conjunto de pacientes (EAnq + Aps)

En la tabla 34 y figura 68 se muestran los niveles de correlación entre parámetros clínicos y analíticos en el grupo de pacientes con espondiloartropatía sin separar por actividad inflamatoria. Representándose la correlación existente en dicha figura mediante el gráfico de análisis de componentes principales de cada una de las variables en los dos ejes de un plano.

En los pacientes con espondiloartropatías (tabla 34), sin diferenciar por actividad clínica, se observó una clara correlación de las citoquinas entre sí, y de los índices clínicos de actividad con reactantes de fase.

De las moléculas estudiadas entre los reactantes de fase es la IgA la que presentó menor grado de correlación con el resto, especialmente con la PCR y la VSG. Mientras que la proteína transportadora de retinol se observó correlación negativa tanto con la VSG como con la PCR ($r_s=-0,517$ y $r_s=-0,408$) respectivamente, en ambos casos con alta significación estadística $p<0,01$.

De las citoquinas estudiadas las que presentaron correlación más baja con el resto son la IL-9 y la IL-6. Con ausencia de correlación con la IL-6 de IL-4, IL-9, IL-12p70 e IL-13. En el caso de la IL-9 se observó correlación negativa con la IL-1 β $r_s=-0,264$; y ausencia de esta con la IL-6 y la IL-22. La mayoría del resto de correlaciones existentes entre las citoquinas se establecieron con un alto grado de significación $p<0,01$.

En cuanto a las correlaciones entre las citoquinas y los otros parámetros analizados se observó que:

-La VSG presentó correlación negativa con la IL-9 ($r_s=-0,229$; $p<0,05$).

-La ceruloplasmina presentó correlación negativa con la IL-12p70 ($r=-0,372$) con un alto nivel de significación $p<0,01$.

-La IL-17A presentó correlación positiva con la PCR ($r_s=0,216$; $p<0,05$) y la haptoglobina ($r=0,287$; $p<0,05$).

El resto de los valores analizados no presentaron correlación.

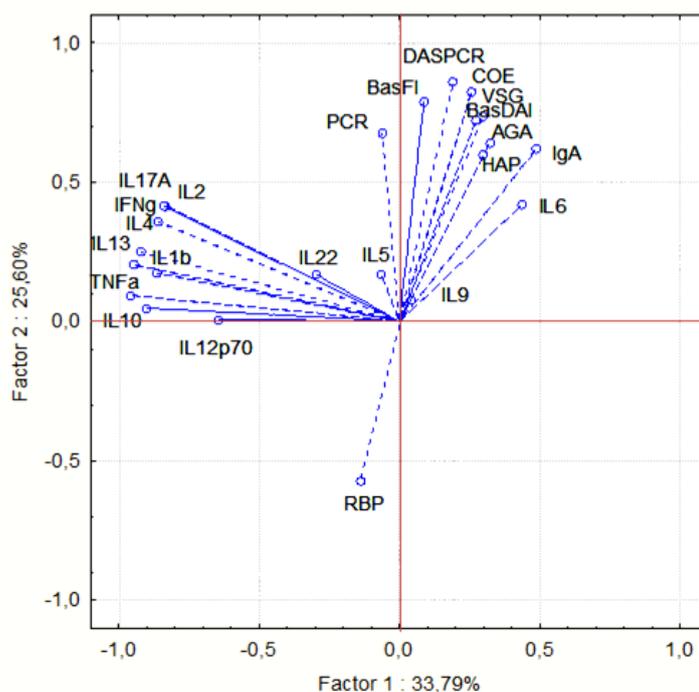


Figura 68. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en los pacientes totales con espondiloartropatía.

La coordenada x explicaría hasta un 33,79% de las correlaciones existentes entre los distintos puntos proyectados sobre un plano. La coordenada y lo haría hasta en un 25,60%.

Nota explicativa: VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; IgA: Inmunoglobulina A; AGA: α -1 glicoproteína ácida, HAP: haptoglobina, COE: ceruloplasmina; RBP: proteína transportadora del retinol; BasDAI: índice de actividad de Bas; DASPCR: índice de actividad relacionado con la proteína C reactiva; BasFI: índice funcional de Bas. IL-: interleuquina; IL-1b: interleuquina 1- β ; INF- γ :interferon γ ; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

El gráfico generado con el análisis de componentes principales refleja una visión global de las correlaciones existentes entre las variables. Ángulos muy agudos indican correlaciones positivas altas entre las variables. Ángulos obtusos cercanos a 180° indican correlaciones negativas entre ellas. Y ángulos próximos a 90° indican la ausencia de correlación.

4.6.2. Análisis bivariante en EAnq

En la tabla 35 y figura 69 se muestran los niveles de correlación entre parámetros clínicos y analíticos en el grupo de pacientes con EAnq sin separar por actividad inflamatoria. Representándose la correlación existente en dicha figura mediante el gráfico de análisis de componentes principales de cada una de las variables en los dos ejes de un plano.

En los pacientes totales con EAnq (tabla 35), en conjunto sin diferenciar por actividad clínica, se observa una clara correlación de las citoquinas entre sí, y de los índices clínicos de actividad con reactantes de fase.

De las moléculas estudiadas entre los reactantes de fase fue la IgA la que no presentó correlación con el resto. También la ceruloplasmina fue la que en menor medida se correlacionaba. Mientras que la proteína transportadora de retinol presentó correlación negativa tanto con la VSG, con la PCR así como con la ceruloplasmina ($r=-0,565$, $r=-0,636$ y $r=-0,757$) respectivamente, en todos los casos con significación estadística $p<0,05$.

De los índices de actividad estudiados sólo el BASFI no presentó correlación con los reactantes de fase ni citoquinas, observándose correlación de este índice funcional con los niveles de ceruloplasmina ($r=0,571$; $p<0,05$).

De las citoquinas estudiadas, la IL-9 que no se correlacionó con ninguna otra citoquina en estos pacientes. Las que presentaron correlación más baja con el resto fueron IL-6, IL-22 y la IL-12p70.

Se observó ausencia de correlación de la IL-6 con todas las citoquinas a excepción de la IL-1 β ($r=0,402$ $p<0,05$), la IL-4 ($r=0,359$; $p<0,05$) y la IL-10 ($r=0,385$; $p<0,05$).

La IL-12p70 presentó ausencia de correlación con IL-22, el TNF- α , IL1 β , IL-6 e IL-9.

La mayoría del resto de correlaciones existentes entre las citoquinas se establecen con un alto grado de significación $p<0,01$.

En cuanto a las correlaciones entre las citoquinas y los otros parámetros analizados observamos:

- La ceruloplasmina presentó correlación con la IL-6 ($r=0,661$; $p<0,01$).
- La haptoglobina correlación positiva con la IL-17A ($r=0,424$; $p<0,05$).
- El BASFI, índice funcional, presentó correlación negativa con los niveles de TNF- α y de IL-1 β con $r=-0,363$ y $r=-0,369$ con un grado de significación $p<0,05$.

No se detectaron otras correlaciones entre citoquinas- reactantes ni índices clínicos analizados.

Resultados

VSG	<u>1</u>																							
PCR	<u>.482(**)</u>	<u>1</u>																						
IgA			<u>1</u>																					
AGA	<u>.742(**)</u>	<u>.629(**)</u>		<u>1</u>																				
HAP	<u>.714(**)</u>	<u>.628(**)</u>		<u>.755(**)</u>	<u>1</u>																			
COE						<u>1</u>																		
RBP	-.565(*)	-.636(*)				-.757(*)	<u>1</u>																	
BasDAI	<u>.534(**)</u>	<u>.416(*)</u>		<u>.421(*)</u>	<u>.466(*)</u>			<u>1</u>																
DASPCR	<u>.587(**)</u>	<u>.695(**)</u>		<u>.610(**)</u>	<u>.639(**)</u>			<u>.886(**)</u>	<u>1</u>															
BasFI						<u>.571(*)</u>		<u>.783(**)</u>	<u>.752(**)</u>	<u>1</u>														
IL-1β										-.369(*)	<u>1</u>													
IL-2											<u>.887(**)</u>	<u>1</u>												
IL-4											<u>.927(**)</u>	<u>.844(**)</u>	<u>1</u>											
IL-5											<u>.660(**)</u>	<u>.766(**)</u>	<u>.720(**)</u>	<u>1</u>										
IL-6						<u>.661(**)</u>					<u>.402(*)</u>	<u>.359(*)</u>			<u>1</u>									
IL-9			387(*)													<u>1</u>								
IL-10											<u>.856(**)</u>	<u>.816(**)</u>	<u>.952(**)</u>	<u>.734(**)</u>	<u>.385(*)</u>		<u>1</u>							
IL-12p70												<u>.649(**)</u>	<u>.363(*)</u>	<u>.707(**)</u>			<u>.457(**)</u>	<u>1</u>						
IL-13											<u>.791(**)</u>	<u>.739(**)</u>	<u>.801(**)</u>	<u>.816(**)</u>			<u>.775(**)</u>	<u>.521(**)</u>	<u>1</u>					
IL-17A					<u>.424(*)</u>						<u>.924(**)</u>	<u>.841(**)</u>	<u>.909(**)</u>	<u>.838(**)</u>			<u>.866(**)</u>	<u>.418(*)</u>	<u>.830(**)</u>	<u>1</u>				
IL-22											<u>.517(**)</u>		<u>.352(*)</u>								<u>1</u>			
IFN-γ											<u>.886(**)</u>	<u>.879(**)</u>	<u>.883(**)</u>	<u>.594(**)</u>			<u>.858(**)</u>	<u>.474(**)</u>	<u>.710(**)</u>	<u>.880(**)</u>		<u>1</u>		
TNF-α										-.363(*)	<u>.938(**)</u>	<u>.814(**)</u>	<u>.959(**)</u>	<u>.695(**)</u>			<u>.913(**)</u>		<u>.849(**)</u>	<u>.919(**)</u>		<u>.877(**)</u>	<u>1</u>	
	VSG	PCR	IgA	AGA	HAP	COE	RBP	BasDAI	DAS PCR	BasFI	IL-1β	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-9	IL-10	IL-12 p70	IL-13	IL-17A	IL-22	IFN-γ	TNF-α	

Tabla 35: Correlación entre parámetros clínicos y biológicos en EANq.

Nota explicativa : VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; IgA: Inmunoglobulina A; AGA: alfa-1 glicoproteína, HAP: haptoglobina, COE: ceruloplasmina; RBP: proteína transportadora del retinol; BasDAI: índice de actividad de Bas; DAS-PCR: índice de actividad de relacionado con la proteína C reactiva; BasFI: índice funcional de Bas. IL-: interleuquina; IL-1β: interleuquina 1-beta; INF-γ:interferon gamma; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. En las celdas se indican los valores de los coeficientes de correlación. El grado de significación se encuentra simbolizado entre paréntesis como:**La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).En cursiva coeficiente de correlación r de Spearman.

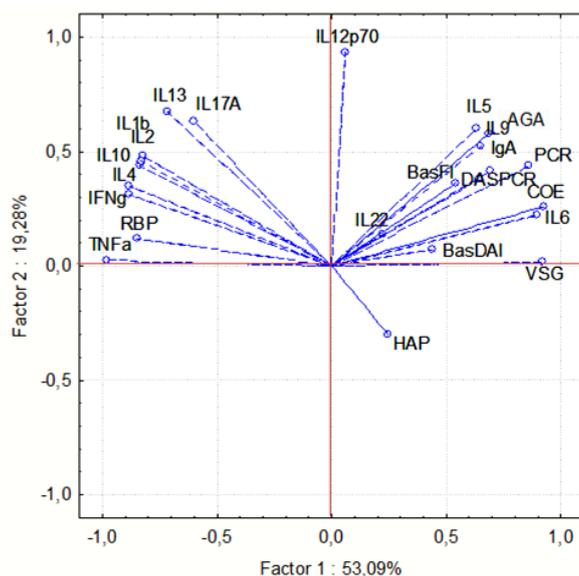


Figura 69. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en pacientes con EAnq.

La coordenada x explicaría hasta un 53,09% de las correlaciones existentes entre los distintos puntos proyectados sobre un plano. La coordenada y lo haría hasta en un 19,28%.

Nota explicativa: VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; IgA: Inmunoglobulina A; AGA: α -1 glicoproteína ácida, HAP: haptoglobina, COE: ceruloplasmina; RBP: proteína transportadora del retinol; BasDAI: índice de actividad de Bas; DASPCR: índice de actividad relacionado con la proteína C reactiva; BasFI: índice funcional de Bas. IL-: interleuquina; IL-1b: interleuquina 1- β ; INF-g:interferon γ ; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

El gráfico generado con el análisis de componentes principales refleja una visión global de las correlaciones existentes entre las variables. Ángulos muy agudos indican correlaciones positivas altas entre las variables. Ángulos obtusos cercanos a 180° indican correlaciones negativas entre ellas. Y ángulos próximos a 90° indican la ausencia de correlación.

4.6.3. Análisis bivalente en Aps

En la tabla 36 y figura 70 se muestran los niveles de correlación entre parámetros clínicos y analíticos en el grupo de pacientes con Aps sin separar por actividad inflamatoria.

Representándose la correlación existente en dicha figura mediante el gráfico de análisis de componentes principales de cada una de las variables en los dos ejes de un plano.

En los pacientes con Aps (tabla 36), en conjunto sin diferenciar por actividad clínica, se observó una clara correlación de las citoquinas entre sí, y también aunque en menor medida de los índices clínicos de actividad con reactantes de fase.

De las moléculas estudiadas entre los reactantes de fase fueron la ceruloplasmina, la VSG y la IgA las que presentaron menor grado de correlación con el resto. Mientras que la RBP presentó correlación negativa tanto con la VSG como con la PCR ($r=-0,374$ y $r=-0,499$) respectivamente, con significación estadística $p<0,05$ con la VSG y $p<0,01$ con la PCR.

De las citoquinas estudiadas la de correlación más baja con el resto fue la IL-6. Se observó ausencia de correlación con la IL-6 de la IL-2, IL-4, IL-10, IL-12p70, IL-13 e INF- γ . En el caso de la IL-12p70 se observó ausencia de correlación con la IL-10 y la IL-22. La mayoría del resto de correlaciones existentes entre las citoquinas se establecieron con un alto grado de significación $p<0,01$.

De las correlaciones entre citoquinas y resto de los parámetros analizados se observó:

-La VSG presentó correlación negativa con la IL-9 ($r_s=-0,354$; $p<0,01$).

-La PCR presentó correlación positiva con la IL-10 ($r=0,251$) y con la IL-2 ($r=0,266$) en ambos casos con un nivel de significación $p<0,05$.

-La IL-6 presentó correlación positiva con la VSG, con la IgA ($r_s=0,328$; $p<0,05$), BASDAI ($r_s=0,277$ $p<0,05$) DAS-PCR ($r_s=0,255$; $p<0,05$) y BASFI ($r_s=0,252$; $p<0,05$).

-La ceruloplasmina presentó correlación negativa con la IL-22 ($r=-0,348$; $p<0,05$).

-La proteína transportadora del retinol con la IL-22 ($r=-0,348$; $p<0,05$), que en cambio muestra correlación positiva la RBP con la IL-9 ($r_s=0,404$; $p<0,05$).

-El BASFI además de la correlación antes descrita con la IL-6 se observó correlación altamente significativa $p<0,01$ con el BASDAI, VSG y DAS-PCR ($r=0,856$, $r=0,358$ y $r=0,784$) respectivamente y correlación significativa con PCR, IgA y α -1 glicoproteína ($r=0,268$, $r=0,267$ y $r=0,301$) respectivamente. No se detectaron otras correlaciones entre citoquinas-reactantes ni índices clínicos analizados.

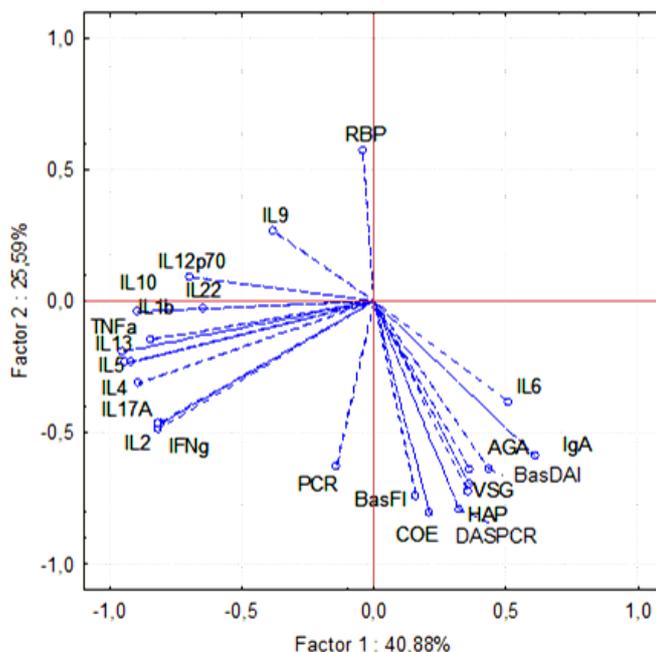


Figura 70. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en pacientes con Aps.

La coordenada x explicaría hasta un 40,88% de las correlaciones existentes entre los distintos puntos proyectados sobre un plano. La coordenada y lo haría hasta en un 25,59%.

Nota explicativa: VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; IgA: Inmunoglobulina A; AGA: α -1 glicoproteína ácida, HAP: haptoglobina, COE: ceruloplasmina; RBP: proteína transportadora del retinol; BasDAI: índice de actividad de Bas; DASPCR: índice de actividad relacionado con la proteína C reactiva; BasFI: índice funcional de Bas. IL-: interleuquina; IL-1b: interleuquina 1- β ; INF-g:interferon γ ; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

El gráfico generado con el análisis de componentes principales refleja una visión global de las correlaciones entre las variables. Ángulos muy agudos indican correlaciones positivas altas entre las variables. Ángulos obtusos cercanos a 180° indican correlaciones negativas entre ellas. Ángulos próximos a 90° indican la ausencia de correlación.

4.6.4. Análisis bivariante en el conjunto de pacientes separando por actividad inflamatoria

En las tablas 37 y 38 junto con las figuras 71 y 72 se muestran los niveles de correlación entre parámetros clínicos y analíticos en pacientes activos y en inactivos. Representándose la correlación existente en las figuras correspondientes mediante el gráfico de análisis de componentes principales de cada una de las variables en los dos ejes de un plano.

En los pacientes con **espondiloartropatías inactivos** (tabla 37), se observó una clara correlación de las citoquinas entre sí, y en mucha menos medida de los índices clínicos de actividad con los reactantes de fase.

La α -1 glicoproteína fue de los reactantes el que presentó correlación con los niveles de VSG, PCR, IgA y Haptoglobina ($r = 0,392$, $r_s = 0,383$, $r = 0,404$, $r = 0,595$; $p < 0,01$).

La PCR además de con la AGA presentó correlación con los niveles de Haptoglobina ($r_s = 0,426$) con alto nivel de significación y con la Ceruloplasmina ($r_s = 0,465$; $p < 0,05$).

Llamaba la atención la no presencia de correlación de la VSG con reactantes (excepto IgA y AGA), con índices de actividad inflamatoria ni citoquinas. Tampoco se observó correlación alguna de la proteína transportadora de retinol.

Los índices clínicos valorados se correlacionaban poco entre sí. Y sólo en el caso del BASFI se observó correlación con el DASPCR y con el BASDAI y con alguna citoquina como es la IL-12p70 ($r = 0,311$ $p < 0,05$) y el TNF- α con el que la correlación fue negativa ($r = -0,270$; $p < 0,05$).

De las citoquinas estudiadas las que presentaron menor número de correlaciones con el resto fueron la IL-6 la IL-9 y en menor medida la IL-22. En el caso de la IL-9 se observó sólo que se correlacionó con la IL-13 ($r_s = 0,301$ $p < 0,05$) y con la IL-2 ($r_s = 0,346$; $p < 0,01$).

La IL-6 no se correlacionó con la IL-2, IL-4, IL-9, IL12p70, ni IL-13.

La IL-22 no se correlacionó con la IL-12p70 ni con la IL-9.

La mayoría del resto de correlaciones existentes entre las citoquinas se establecen con un alto grado de significación $p < 0,01$.

No se detectaron otras correlaciones entre citoquinas-reactantes ni índices clínicos analizados, en los pacientes con espondiloartropatías inactivas.

Resultados

VSG	<u>1</u>																									
PCR		<u>1</u>																								
IgA	,336(*)		<u>1</u>																							
AGA	<u>.392(**)</u>	<u>.383(**)</u>	<u>.404(**)</u>	<u>1</u>																						
HAP		<u>.426(**)</u>		<u>.595(**)</u>	<u>1</u>																					
COE		,465(*)				<u>1</u>																				
RBP							<u>1</u>																			
BasDAI								<u>1</u>																		
DAS PCR			,315(*)						<u>.782(**)</u>	<u>1</u>																
BasFI									<u>.756(**)</u>	<u>.680(**)</u>	<u>1</u>															
IL-1β												<u>1</u>														
IL-2		,274(*)		<u>.384(**)</u>						<u>.709(**)</u>	<u>1</u>															
IL-4										<u>.769(**)</u>	<u>.850(**)</u>	<u>1</u>														
IL-5					,303(*)					<u>.873(**)</u>	<u>.810(**)</u>	<u>.863(**)</u>	<u>1</u>													
IL-6		,301(*)								<u>.562(**)</u>				<u>.373(**)</u>	<u>1</u>											
IL-9												<u>.346(**)</u>					<u>1</u>									
IL-10				,287(*)	,301(*)					<u>.637(**)</u>	<u>.625(**)</u>	<u>.758(**)</u>	<u>.744(**)</u>	,322(*)			<u>1</u>									
IL-12p70									,311(*)	,340(*)	<u>.447(**)</u>	<u>.400(**)</u>	<u>.381(**)</u>				<u>.348(**)</u>	<u>1</u>								
IL-13				,285(*)						<u>.712(**)</u>	<u>.759(**)</u>	<u>.862(**)</u>	<u>.871(**)</u>		,301(*)	<u>.699(**)</u>	<u>.423(**)</u>	<u>1</u>								
IL-17A				,312(*)						<u>.798(**)</u>	<u>.845(**)</u>	<u>.910(**)</u>	<u>.879(**)</u>	,316(*)		<u>.746(**)</u>	<u>.461(**)</u>	<u>.864(**)</u>	<u>1</u>							
IL-22										<u>.575(**)</u>	,288(*)	<u>.361(**)</u>	<u>.495(**)</u>	<u>.463(**)</u>		,296(*)		<u>.393(**)</u>	<u>.434(**)</u>	<u>1</u>						
IFN-γ										<u>.739(**)</u>	<u>.780(**)</u>	<u>.803(**)</u>	<u>.810(**)</u>	,272(*)		<u>.587(**)</u>	<u>.674(**)</u>	<u>.723(**)</u>	<u>.838(**)</u>	<u>.395(**)</u>	<u>1</u>					
TNF-α				,281(*)																						
	VSG	PCR	IgA	AGA	HAP	COE	RBP	Bas DAI	DAS PCR	BasFI	IL-1β	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-9	IL-10	IL-12p70	IL-13	IL-17A	IL-22	IFN-γ	TNF-α			

Tabla 37: Correlación entre parámetros clínicos y biológicos en espondiloartropatías inactivas.

Nota explicativa: VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; IgA: Inmunoglobulina A; AGA: alfa-1 glicoproteína, HAP: haptoglobina, COE: ceruloplasmina; RBP: proteína transportadora del retinol; BasDAI: índice de actividad de Bas; DAS-PCR: índice de actividad relacionado con la proteína C reactiva; BasFI: índice funcional de Bas. IL-: interleuquina; IL-1β: interleuquina 1- beta; INF-γ:interferon gamma; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. En las celdas se indican los valores de los coeficientes de correlación. El grado de significación se encuentra simbolizado entre paréntesis como: **La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral). *La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral). En cursiva coeficiente de correlación r de Spearman.

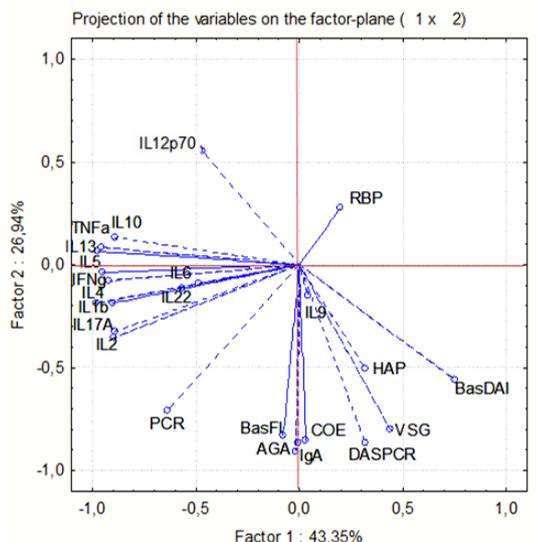


Figura 71. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en pacientes con espondiloartropatía inactivos.

La coordenada x explicaría hasta un 43,35% de las correlaciones existentes entre los distintos puntos proyectados sobre un plano. La coordenada y lo haría hasta en un 26,94%.

Nota explicativa: VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; IgA: Inmunoglobulina A; AGA: α -1 glicoproteína ácida, HAP: haptoglobina, COE: ceruloplasmina; RBP: proteína transportadora del retinol; BasDAI: índice de actividad de Bas; DASPCR: índice de actividad relacionado con la proteína C reactiva; BasFI: índice funcional de Bas. IL-: interleuquina; IL-1b: interleuquina 1- β ; INF-g:interferon γ ; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

El gráfico generado con el análisis de componentes principales refleja una visión global de las correlaciones entre las variables. Ángulos muy agudos indican correlaciones positivas altas entre las variables. Ángulos obtusos cercanos a 180° indican correlaciones negativas entre ellas. Ángulos próximos a 90° indican la ausencia de correlación.

En los pacientes con **espondiloartropatías activos** (tabla 38), se observa una clara correlación de las citoquinas entre sí, y, en menor medida de los índices clínicos de actividad con los reactantes de fase.

La IgA no presentó correlación con ninguno de los reactantes de fase ni con los marcadores de actividad clínica. Sólo correlación negativa con la IL-13 ($r = -0,374; p < 0,05$).

De las moléculas estudiadas entre los reactantes de fase tanto la α -1 glicoproteína como la haptoglobina presentaban correlación altamente significativa $p < 0,01$ con los niveles de PCR ($r = 0,558, r = 0,488$), VSG ($r = 0,729, r = 0,520$) y entre sí ($r = 0,684$).

El índice clínico de actividad inflamatoria DAS-PCR se correlaciona con los niveles de VSG, PCR, AGA, HAP ($r=0,470$; $r=0,556$; $r=0,472$ y $r=0,606$) respectivamente todos con alto nivel de significación estadístico $p<0,01$.

Se observó también correlación negativa de la proteína transportadora del retinol con la VSG, pero no con otros reactantes de fase ($r=-0,521$; $p<0,01$).

El otro índice de actividad clínica el BASDAI presentó también correlación, con menor número de reactantes de fase y con un nivel de significación menor, pero aún así si resultó significativo $p<0,05$ con la VSG ($r=0,385$) y con la haptoglobina ($r=0,364$).

Se observó existencia de correlación entre el índice que valora la función física (BASFI) y ambos índices de actividad clínica BASDAI y DAS-PCR ($r=0,643$, $r=0,520$) con alto nivel de significación $p<0,01$. Pero el BASFI no presentó correlación con ninguno de los reactantes de fase, aunque si presentó correlación negativa con la IL-17A ($r=-0,363$ $p<0,05$).

De las citoquinas estudiadas las que presentaron menor número de correlaciones con el resto fueron la IL-6, IL-9 y la IL-22. En el caso de la IL-9 se observó correlación con IL-5, IL-10 IL-12p70 e IL-13.

La IL-6 sólo presenta correlación con la IL-1 β , IL-10, IL-4 IL-22 y TNF- α ($r_s=0,479$; $r_s=0,365$; $r_s=0,305$; $r_s=0,322$; $r_s=0,337$) con nivel de significación $p<0,05$ en todas excepto con la IL-1 β y con la IL-10 en que $p<0,01$. La IL-22 sólo presentó correlación con IL-1 β , IL-5, IL-6 y TNF- α .

La mayoría del resto de correlaciones existentes entre las citoquinas se establecen con un alto grado de significación $p<0,01$.

En cuanto a las correlaciones entre las citoquinas y los otros parámetros analizados se observó:

-La VSG presentó correlación negativa con la IL-4 ($r=-0,365$; $p<0,05$) con la IL-10 y la IL-12p70, $r=-0,328$ y $r=-0,388$; en todos $p<0,05$).

-El índice BASDAI presentó correlación negativa con $p<0,01$ frente a varias citoquinas IL-5 ($r_s=-0,439$), la IL-12p70 ($r=-0,443$) y la IL-17A ($r=-0,464$). El DAS-PCR también se correlacionó aunque en menor medida con la IL-5 ($r_s=-0,367$; $p<0,05$) y con la IL-17A ($r=-0,335$; $p<0,05$).

No se detectaron otras correlaciones entre citoquinas-reactantes ni índices clínicos analizados, en los pacientes con espondiloartropatías activas.

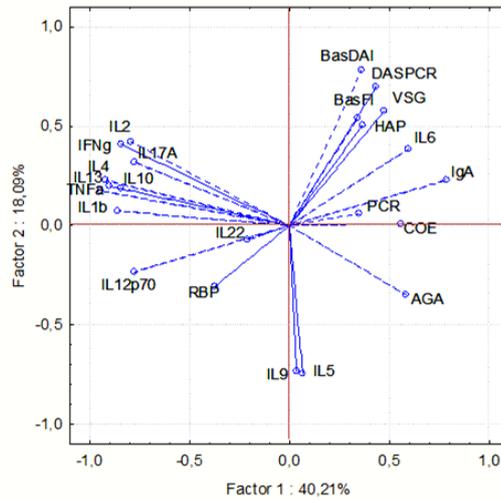


Figura 72. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en pacientes con espondiloartropatía activos.

La coordenada x explicaría hasta un 40,21% de las correlaciones existentes entre los distintos puntos proyectados sobre un plano. La coordenada y lo haría hasta en un 18,09%.

Nota explicativa: VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; IgA: Inmunoglobulina A; AGA: α -1 glicoproteína ácida, HAP: haptoglobina, COE: ceruloplasmina; RBP: proteína transportadora del retinol; BasDAI: índice de actividad de Bas; DASPCR: índice de actividad relacionado con la proteína C reactiva; BasFI: índice funcional de Bas. IL-: interleuquina; IL-1b: interleuquina 1- β ; INF-g:interferon γ ; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

El gráfico generado con el análisis de componentes principales refleja una visión global de las correlaciones entre las variables. Ángulos muy agudos indican correlaciones positivas altas entre las variables. Ángulos obtusos cercanos a 180° indican correlaciones negativas entre ellas. Ángulos próximos a 90° indican la ausencia de correlación.

4.6.5. Análisis bivariante en EAnq separando por actividad inflamatoria

En las tablas 39 y 40 junto con las figuras 71 y 72 se muestran los niveles de correlación entre parámetros clínicos y analíticos en el grupo de pacientes con EAnq en pacientes activos y en pacientes inactivos.

Representándose la correlación existente en las figuras correspondientes mediante el gráfico de análisis de componentes principales de cada una de las variables en los dos ejes de un plano.

En los pacientes totales con **EAnq inactivos** (tabla 39), se observó una clara correlación entre las citoquinas, de los índices clínicos de actividad entre sí, y de reactantes con citoquinas.

La α -1 glicoproteína ácida se correlacionó con la VSG ($r=0,709$; $p<0,01$).

La VSG se correlacionó a su vez con la IgA y con la IL-17A ($r=0,566$ y $r=0,477$ respectivamente $p<0,05$).

Se observó correlación negativa de la haptoglobina con la IgA y con el índice BASDAI ($r=-0,644$ y $r=-0,533$ respectivamente; $p<0,05$).

Los niveles de ceruloplasmina se correlacionaron con el índice funcional BASFI y con los niveles de IL-6 ($r=0,755$, $r=0,737$; $p<0,05$).

La PCR presentó sólo correlación con los niveles de IL-6 ($r_s=0,551$; $p<0,05$).

La proteína transportadora del retinol se correlacionó con los niveles de IL-13 ($r=0,839$; $p<0,05$).

La α 1- glicoproteína presentó correlación con gran número de citoquinas como la IL-1 β , la IL-2, IL-4, IL-13, IL-17A, e IL-22 con valores de $r=0,507$; $r=0,520$; $r=0,515$; $r=0,540$; $r=0,520$; $r=0,582$ respectivamente con un nivel de significación de $p<0,05$.

El índice funcional BASFI también presentó correlación en este caso negativa con varias citoquinas como la IL-1 β , IL-5, IL-17A y TNF- α ($r=-0,523$; $r=-0,508$; $r=-0,512$; $r=-0,581$) con nivel de significación de $p<0,05$.

En cuanto a las citoquinas se observó que la IL-6, la IL-9 y la IL-22 no presentaron correlaciones con ninguna otra citoquina.

La IL-12p70 presentó correlación sólo con la IL-2, INF- γ y con IL-13 ($r=0,762$, $r=0,796$, $r=0,543$; $p<0,01$) sin presentarla con otras citoquinas.

La mayoría del resto de correlaciones existentes entre las demás citoquinas se establecen con un alto grado de significación $p<0,01$.

No se detectaron otras correlaciones entre citoquinas-reactantes ni índices clínicos analizados, en los pacientes con EAnq inactivos.

Resultados

VSG	<u>1</u>																								
PCR		<u>1</u>																							
IgA			<u>1</u>																						
AGA				<u>1</u>																					
HAP					<u>1</u>																				
COE						<u>1</u>																			
RBP							<u>1</u>																		
BasDAI								<u>1</u>																	
DASPCR									<u>1</u>																
BasFI										<u>1</u>															
IL-1β											<u>1</u>														
IL-2												<u>1</u>													
IL-4													<u>1</u>												
IL-5														<u>1</u>											
IL-6															<u>1</u>										
IL-9																<u>1</u>									
IL-10																	<u>1</u>								
IL-12p70																		<u>1</u>							
IL-13																			<u>1</u>						
IL-17A																				<u>1</u>					
IL-22																					<u>1</u>				
IFN-γ																						<u>1</u>			
TNF-α																							<u>1</u>		
	VSG	PCR	IgA	AGA	HAP	COE	RBP	BasDAI	DAS PCR	BasFI	IL-1β	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-9	IL-10	IL-12p70	IL-13	IL-17A	IL-22	IFN-γ	TNF-α		

Tabla 39: Correlación entre parámetros clínicos y biológicos en EAnq inactiva.

Nota explicativa : VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; IgA: Inmunoglobulina A; AGA: alfa-1 glicoproteína , HAP: haptoglobina, COE: ceruloplasmina; RBP: proteína transportadora del retinol; BasDAI: índice de actividad de Bas; DAS-PCR: índice de actividad relacionado con la proteína C reactiva; BasFI: índice funcional de Bas. IL-: interleuquina; IL-1β: interleuquina 1- beta; INF-γ:interferon gamma; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. En las celdas se indican los valores de los coeficientes de correlación. El grado de significación se encuentra simbolizado entre paréntesis como: **La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral). *La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral) En cursiva coeficiente de correlación r de Spearman.

Resultados

VSG	<u>1</u>																							
PCR		<u>1</u>																						
IgA			<u>1</u>																					
AGA	<u>.668(**)</u>	<u>.970(**)</u>		<u>1</u>																				
HAP	.656(*)	<u>.775(**)</u>		<u>.762(**)</u>	<u>1</u>																			
COE						<u>1</u>																		
RBP							<u>1</u>																	
BasDAI								<u>1</u>																
DASPCR		<u>.636(**)</u>			<u>.819(**)</u>				<u>.698(**)</u>	<u>1</u>														
BasFI							.755(*)	<u>.637(**)</u>	.521(*)	<u>1</u>														
IL-1β											<u>1</u>													
IL-2									.554(*)	<u>.824(**)</u>	<u>1</u>													
IL-4											<u>.967(**)</u>	<u>.893(**)</u>	<u>1</u>											
IL-5													.539(*)	<u>1</u>										
IL-6						.716(*)				.524(*)			.539(*)		<u>1</u>									
IL-9																<u>1</u>								
IL-10										<u>.917(**)</u>	<u>.844(**)</u>	<u>.959(**)</u>	.575(*)	<u>.677(**)</u>			<u>1</u>							
IL-12p70												.577(*)		<u>.856(**)</u>			.531(*)	<u>1</u>						
IL-13										<u>.754(**)</u>	<u>.849(**)</u>	<u>.825(**)</u>	.581(*)				<u>.861(**)</u>		<u>1</u>					
IL-17A										<u>.753(**)</u>	<u>.725(**)</u>	<u>.887(**)</u>	.576(*)				<u>.875(**)</u>	<u>.814(**)</u>	<u>.732(**)</u>	<u>1</u>				
IL-22																						<u>1</u>		
IFN-γ										<u>.895(**)</u>	<u>.884(**)</u>	<u>.923(**)</u>		.610(*)			<u>.945(**)</u>		<u>.806(**)</u>	<u>.857(**)</u>		<u>1</u>		
TNF-α										<u>.975(**)</u>	<u>.813(**)</u>	<u>.970(**)</u>					<u>.928(**)</u>		<u>.825(**)</u>	<u>.797(**)</u>		<u>.881(**)</u>	<u>1</u>	
	VSG	PCR	IgA	AGA	HAP	COE	RBP	BasDAI	DAS PCR	BasFI	IL-1β	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-9	IL-10	IL-12p70	IL-13	IL-17A	IL-22	IFN-γ	TNF-α	

Tabla 40: Correlación entre parámetros clínicos y biológicos en EAnq activa.

Nota explicativa: VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; IgA: Inmunoglobulina A; AGA: alfa-1 glicoproteína, HAP: haptoglobina, COE: ceruloplasmina; RBP: proteína transportadora del retinol; BasDAI: índice de actividad de Bas; DAS-PCR: índice de actividad relacionado con la proteína C reactiva; BasFI: índice funcional de Bas. IL-: interleuquina; IL-1β: interleuquina 1- beta; INF-γ:interferon gamma; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. En las celdas se indican los valores de los coeficientes de correlación. El grado de significación se encuentra simbolizado entre paréntesis como: **La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral). *La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral). En cursiva coeficiente de correlación r de Spearman.

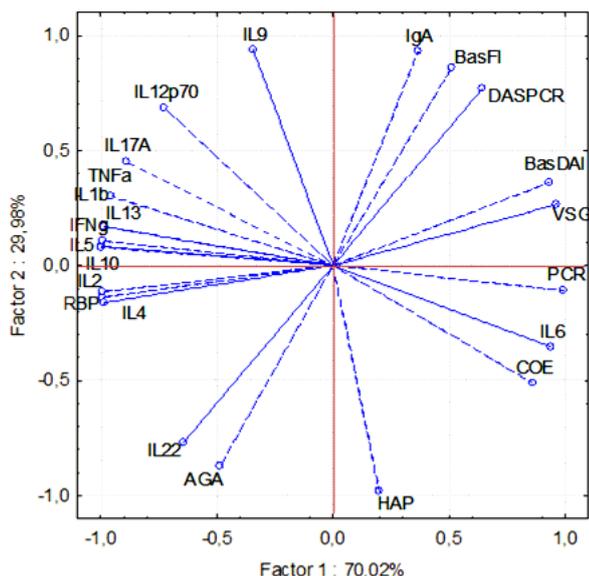


Figura 73. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en EAnq inactivos.

La coordenada x explicaría hasta un 70,02% de las correlaciones existentes entre los distintos puntos proyectados sobre un plano. La coordenada y lo haría hasta en un 29,98%.

Nota explicativa: VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; IgA: Inmunoglobulina A; AGA: α -1 glicoproteína ácida, HAP: haptoglobina, COE: ceruloplasmina; RBP: proteína transportadora del retinol; BasDAI: índice de actividad de Bas; DASPCR: índice de actividad relacionado con la proteína C reactiva; BasFI: índice funcional de Bas. IL-: interleuquina; IL-1b: interleuquina 1- β ; INF-g:interferon γ ; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

El gráfico generado con el análisis de componentes principales refleja una visión global de las correlaciones entre las variables. Ángulos muy agudos indican correlaciones positivas altas entre las variables. Ángulos obtusos cercanos a 180° indican correlaciones negativas entre ellas. Ángulos próximos a 90° indican la ausencia de correlación.

En los pacientes totales con **espondilitis anquilosante activos** (tabla 40), se observa una clara correlación de las citoquinas entre sí, de los índices clínicos de actividad entre sí y escasas correlaciones entre los reactantes de fase, siendo en estos últimos los pocos existentes entre PCR, VSG, AGA y HAP muy altos y muy significativos.

De las moléculas estudiadas entre los reactantes de fase fue la α -1 glicoproteína la que presentó correlación con la VSG, la PCR y la haptoglobina ($r=0,668$, $r_s=0,970$ y $r=0,762$; $p<0,01$).

También la haptoglobina se correlacionó con la VSG ($r=0,656$; $p<0,05$), con la PCR ($r_s=0,775$; $p<0,01$) y con el índice DAS-PCR ($r=0,819$; $p<0,01$).

De los índices de actividad estudiados el DAS-PCR también presentó correlación con la PCR ($r_s=0,636$; $p<0,01$), la IL-2 ($r=0,554$; $p<0,05$), la haptoglobina antes descrita y el BASDAI ($r=0,608$; $p<0,01$).

El BASDAI presentó con la IL-5 correlación negativa ($r_s=-0,513$; $p<0,05$).

La ceruloplasmina presentó correlación con los niveles de IL-6 ($r=0,716$; $p<0,05$).

La IL-17A y el interferon- γ se correlacionaron con los niveles de PCR ($r_s=0,608$ y $r_s=-0,900$ respectivamente con $p<0,05$).

De las citoquinas estudiadas, la IL-22 que no se correlacionó con ninguna otra citoquina en estos pacientes y las que presentaron correlación más baja con el resto fueron la IL-6, IL-9, IL-5 y la IL-12p70.

La mayoría del resto de correlaciones existentes entre las demás citoquinas se establecen con un alto grado de significación $p<0,01$.

No se detectaron otras correlaciones entre citoquinas-reactantes ni índices clínicos analizados, en los pacientes con EAnq con actividad clínica.

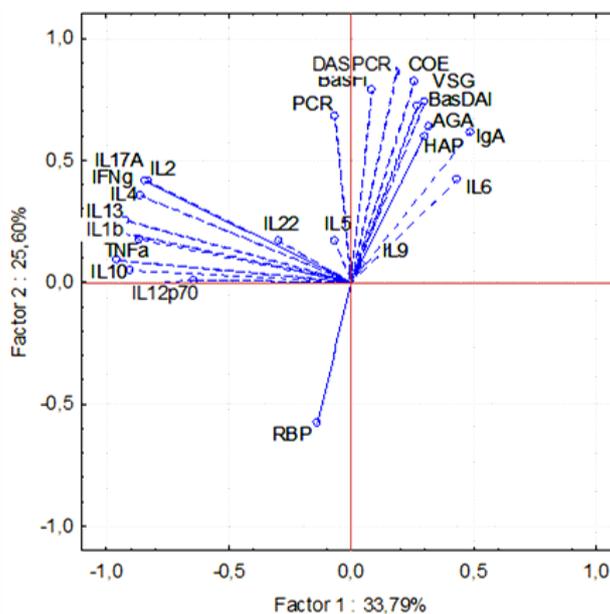


Figura 74. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en EAnq activos.

La coordenada x explicaría hasta un 33,79% de las correlaciones existentes entre los distintos puntos proyectados sobre un plano. La coordenada y lo haría hasta en un 25,60%.

Nota explicativa: VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; IgA: Inmunoglobulina A; AGA: α -1 glicoproteína ácida, HAP: haptoglobina, COE: ceruloplasmina; RBP: proteína transportadora del retinol; BasDAI: índice de actividad de Bas; DASPCR: índice de actividad relacionado con la proteína C reactiva; BasFI: índice funcional

de Bas. IL-: interleuquina; IL-1b: interleuquina 1- β ; INF-g:interferon γ ; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

El gráfico generado con el análisis de componentes principales refleja una visión global de las correlaciones entre las variables. Ángulos muy agudos indican correlaciones positivas altas entre las variables. Ángulos obtusos cercanos a 180° indican correlaciones negativas entre ellas. Ángulos próximos a 90° indican la ausencia de correlación.

4.6.6. Análisis bivariante en Aps separando por actividad inflamatoria

En las tablas 41 y 42, junto con las figuras 73 y 74 se muestran los niveles de correlación entre parámetros clínicos y analíticos en el grupo de pacientes con Aps en pacientes activos y en pacientes inactivos respectivamente.

Representándose la correlación existente en las figuras correspondientes mediante el gráfico de análisis de componentes principales de cada una de las variables en los dos ejes de un plano.

En los pacientes con **Aps inactiva** (tabla 41), observamos una clara correlación de las citoquinas entre sí, y de los índices clínicos de actividad entre sí y algunos reactantes entre sí.

De las moléculas estudiadas entre los reactantes de fase observamos que la VSG no presentó correlación con ningún otro reactante de fase ni con citoquinas.

La PCR presentó correlación con la α -1 glicoproteína, y con la haptoglobina con un nivel de significación estadístico alto $p < 0,01$. ($r_s = 0,509$ y $r_s = 0,533$ respectivamente).

La α -1glicoproteína ácida se correlaciona además de con la PCR, con la haptoglobina y con la IgA con un nivel alto de significación estadística $p < 0,01$ ($r = 0,696$ y $r = 0,493$ respectivamente).

La haptoglobina además de correlacionarse con la PCR, con la α -1glicoproteína ácida tal y como hemos expuesto se correlacionó con la IgA ($r = 0,448$; $p < 0,05$).

La ceruloplasmina presentó correlación negativa con la IL-12p70 ($r = -0,459$; $p < 0,05$). Esta citoquina (IL12-p70) presentó así mismo correlación positiva con el BASFI ($r = 0,434$; $p < 0,01$).

Las citoquinas entre ellas presentaron correlaciones altamente significativas $p < 0,01$; destacaremos que la IL-9 no presenta correlación con ninguna citoquina a excepción de la IL-12p70 ($r_s = 0,371$; $p < 0,05$).

La IL-6 con la IL-1 β y con la IL-22 ($r_s = 0,627$ y $r_s = 0,508$ respectivamente; $p < 0,01$), con la IL-5 ($r_s = 0,476$; $p < 0,01$), el TNF- α e INF- γ ; ($r_s = 0,477$; $r_s = 0,339$; $p < 0,01$ y $p < 0,05$ respectivamente). Con el resto de citoquinas no presentó correlación.

La IL-2 no presentó correlación con la IL-9, como ya hemos descrito, ni con la IL-12p70, ni IL-22.

La IL-12p70 tampoco se correlacionó con la IL-22.

Finalmente la IL-10 se correlacionó negativamente con el BASDAI ($r = -0,326$; $p < 0,05$)

La mayoría del resto de correlaciones existentes entre las demás citoquinas se establecieron con un alto grado de significación $p < 0,01$.

No se detectaron otras correlaciones entre citoquinas-reactantes ni índices clínicos analizados, en los pacientes con Aps sin actividad clínica.

Resultados

VSG	<u>1</u>																								
PCR		<u>1</u>																							
IgA			<u>1</u>																						
AGA		<i>.509(**)</i>	<i>.493(**)</i>	<u>1</u>																					
HAP		<i>.533(**)</i>	<i>.448(*)</i>	<i>.696(**)</i>	<u>1</u>																				
COE						<u>1</u>																			
RBP							<u>1</u>																		
BasDAI								<u>1</u>																	
DASPCR									<u>1</u>																
BasFI										<u>1</u>															
IL-1β											<u>1</u>														
IL-2											<i>.660(**)</i>	<u>1</u>													
IL-4											<i>.713(**)</i>	<i>.882(**)</i>	<u>1</u>												
IL-5											<i>.851(**)</i>	<i>.757(**)</i>	<i>.820(**)</i>	<u>1</u>											
IL-6											<i>.627(**)</i>			<i>.476(**)</i>	<u>1</u>										
IL-9	<i>-.347(*)</i>															<u>1</u>									
IL-10											<i>.553(**)</i>	<i>.568(**)</i>	<i>.661(**)</i>	<i>.646(**)</i>	<i>.352(*)</i>		<u>1</u>								
IL-12p70						<i>-.459(*)</i>				<i>.434(**)</i>	<i>.380(*)</i>	<i>.435(**)</i>	<i>.463(**)</i>		<i>.371(*)</i>			<u>1</u>							
IL-13											<i>.689(**)</i>	<i>.812(**)</i>	<i>.898(**)</i>	<i>.872(**)</i>			<i>.675(**)</i>	<i>.353(*)</i>		<u>1</u>					
IL-17A											<i>.717(**)</i>	<i>.849(**)</i>	<i>.909(**)</i>	<i>.828(**)</i>		<i>.324(*)</i>	<i>.686(**)</i>	<i>.551(**)</i>	<i>.874(**)</i>	<u>1</u>					
IL-22											<i>.602(**)</i>		<i>.377(*)</i>	<i>.594(**)</i>	<i>.508(**)</i>		<i>.323(*)</i>		<i>.505(**)</i>	<i>.452(**)</i>	<u>1</u>				
IFN-γ											<i>.683(**)</i>	<i>.730(**)</i>	<i>.782(**)</i>	<i>.766(**)</i>	<i>.339(*)</i>		<i>.509(**)</i>	<i>.636(**)</i>	<i>.746(**)</i>	<i>.814(**)</i>	<i>.392(*)</i>		<u>1</u>		
TNF-α											<i>.834(**)</i>	<i>.819(**)</i>	<i>.831(**)</i>	<i>.895(**)</i>	<i>.477(**)</i>		<i>.637(**)</i>	<i>.462(**)</i>	<i>.873(**)</i>	<i>.868(**)</i>	<i>.557(**)</i>	<i>.755(**)</i>	<u>1</u>		
	VSG	PCR	IgA	AGA	HAP	COE	RBP	BasDAI	DAS PCR	BasFI	IL-1β	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-9	IL-10	IL-12p70	IL-13	IL-17A	IL-22	IFN-γ	TNF-α		

Tabla 41: Correlación entre parámetros clínicos y biológicos en *Aps inactiva*.

Nota explicativa: VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; IgA: Inmunoglobulina A; AGA: alfa-1 glicoproteína, HAP: haptoglobina, COE: ceruloplasmina; RBP: proteína transportadora del retinol; BasDAI: índice de actividad de Bas; DAS-PCR: índice de actividad de relacionado con la proteína C reactiva; BasFI: índice funcional de Bas. IL-: interleuquina; IL-1β: interleuquina 1-beta; IFN-γ: interferón gamma; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. En las celdas se indican los valores de los coeficientes de correlación. El grado de significación se encuentra simbolizado entre paréntesis como: **La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral). *La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral). En cursiva coeficiente de correlación r de Spearman.

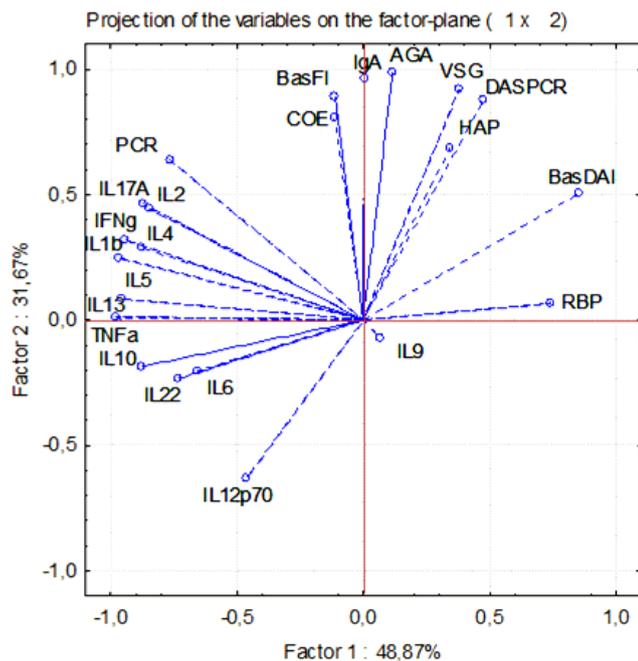


Figura 75. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en Aps inactivos.

La coordenada x explicaría hasta un 48,87% de las correlaciones existentes entre los distintos puntos proyectados sobre un plano. La coordenada y lo haría hasta en un 31,67%.

Nota explicativa: VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; IgA: Inmunoglobulina A; AGA: α -1 glicoproteína ácida, HAP: haptoglobina, COE: ceruloplasmina; RBP: proteína transportadora del retinol; BasDAI: índice de actividad de Bas; DASPCR: índice de actividad relacionado con la proteína C reactiva; BasFI: índice funcional de Bas. IL-: interleuquina; IL-1b: interleuquina 1- β ; INF-g:interferon γ ; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

El gráfico generado con el análisis de componentes principales refleja una visión global de las correlaciones entre las variables. Ángulos muy agudos indican correlaciones positivas altas entre las variables. Ángulos obtusos cercanos a 180° indican correlaciones negativas entre ellas. Ángulos próximos a 90° indican la ausencia de correlación.

En los pacientes con **Aps activa** (tabla 42), observamos una clara correlación de las citoquinas entre sí, y de los índices clínicos de actividad entre sí, y de algunos reactantes.

De las moléculas estudiadas entre los reactantes de fase observamos que la VSG sólo presentó correlación y de signo negativo con la proteína transportadora de retinol, llamando la atención la ausencia de correlación con otros reactantes de fase.

La PCR presenta correlación con la α -1 glicoproteína y con la Haptoglobina con un nivel de significación estadístico alto $p < 0,01$. ($r_s = 0,594$ y $r_s = 0,792$ respectivamente). Y con la IgA ($r = 0,443$; $p < 0,05$).

La α -1glicoproteína ácida se correlaciona además de con la PCR, con la Haptoglobina y con la IgA con alto nivel de significación estadística $p < 0,01$ ($r = 0,811$; $r = 0,553$ respectivamente).

De las citoquinas estudiadas la que presenta ausencia de correlación con el resto es la IL-6.

La IL-22 no se correlaciona con la IL-4 ni con la IL-6, IL-9, IL-10, IL-12p70, ni con INF- γ .

La IL-1 β también presentó ausencia de correlación con IL-6, IL-10 e IL-12p70.

El resto de citoquinas se correlacionaron, en la mayoría de los casos con un alto nivel de significación, $p < 0,01$.

En cuanto a las correlaciones entre las citoquinas y el resto de los parámetros analizados observamos:

-La VSG presenta correlación negativa con la IL-4 y la IL-13 ($r = -0,467$ y $r = -0,407$; $p < 0,05$) y positiva con la IL-6 ($r_s = 0,541$; $p < 0,01$)

-La PCR sólo presenta correlación que es negativa con la IL-1 β ($r_s = -0,509$; $p < 0,05$).

-La IgA presenta correlación negativa con gran número de citoquinas: IL-1 β ($r = -0,574$); IL-2 ($r = -0,620$); IL-4 ($r = -0,578$); IL-5 ($r = -0,624$); IL-13 ($r = -0,555$); TNF- α ($r = -0,619$; $p < 0,01$) con alto nivel de significación estadístico $p < 0,01$ en todas ellas. IL-17A ($r = -0,444$); IL-9 ($r_s = 0,434$); INF- γ ($r = -0,445$), con nivel significativo estadístico $p < 0,05$. Y presentó correlación positiva con la IL-6 ($r_s = 0,465$; $p < 0,05$).

La IL-6 a su vez presentó, además de con la VSG y con la IgA, sólo correlación con ceruloplasmina ($r_s = 0,593$; $p < 0,05$).

La IL-9 presentó correlación positiva con la proteína transportadora del retinol ($r_s = 0,494$; $p < 0,05$) y negativa con la IgA, antes descrita.

La IL-13 presentó correlación negativa con la VSG, IgA ya antes descritas.

Se observó en los pacientes con artritis psoriasisica activa que los índices clínicos de actividad presentaron correlaciones negativas con gran número de citoquinas:

BASDAI con: IL-2 ($r = -0,506$); IL-4 ($r = -0,486$); IL-5 ($r = -0,469$); IL-10 ($r = -0,416$); IL-12p70 ($r = -0,481$); IL-13 ($r = -0,468$) y TNF- α ($r = -0,504$) con nivel significativo estadístico $p < 0,05$ en todas ellas ; IL-17A ($r = -0,616$; $p < 0,01$); INF- γ ($r = -0,581$; $p < 0,01$).

DAS-PCR con: IL-1 β ($r = -0,460$; $p < 0,05$); IL-5 ($r = -0,429$; $p < 0,05$); IL-13 ($r = -0,429$; $p < 0,05$); TNF- α ($r = -0,410$; $p < 0,05$); INF-g ($r = -0,462$; $p < 0,05$) con nivel significativo estadístico $p < 0,05$ en todas ellas. IL-2 ($r = -0,534$; $p < 0,01$); IL-17A ($r = -0,577$; $p < 0,01$); BASFI con IL-12p70 ($r = 0,434$ $p < 0,01$).

La mayoría del resto de correlaciones existentes entre las demás citoquinas se establecen con un alto grado de significación $p < 0,01$.

No se detectaron otras correlaciones entre citoquinas- reactantes ni índices clínicos analizados, en los pacientes con Aps activa.

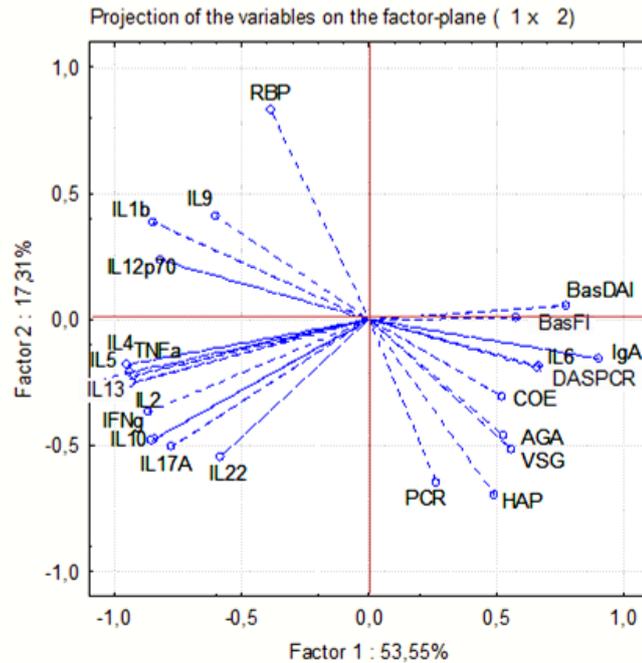


Figura 76. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en Aps activa.

La coordenada x explicaría hasta un 53,55% de las correlaciones existentes entre los distintos puntos proyectados sobre un plano. La coordenada y lo haría hasta en un 17,31%.

Nota explicativa: VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; IgA: Inmunoglobulina A; AGA: α -1 glicoproteína ácida, HAP: haptoglobina, COE: ceruloplasmina; RBP: proteína transportadora del retinol; BasDAI: índice de actividad de Bas; DASPCR: índice de actividad relacionado con la proteína C reactiva; BasFI: índice funcional de Bas. IL-: interleuquina; IL-1b: interleuquina 1- β ; INF-g:interferon γ ; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

El gráfico generado con el análisis de componentes principales refleja una visión global de las correlaciones entre las variables. Ángulos muy agudos indican correlaciones positivas altas entre las variables. Ángulos obtusos cercanos a 180° indican correlaciones negativas entre ellas. Ángulos próximos a 90° indican la ausencia de correlación.

4.7. -ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS RELACIONES ENTRE PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS.

Detectadas las diferencias entre los grupos en función del diagnóstico y de la actividad clínica, así como las asociaciones entre parámetros clínicos y biológicos, sólo nos queda exponer el análisis multivariante que realizamos con la intención de descubrir los posibles factores que influyeran en la detección de la actividad inflamatoria de la enfermedad.

4.7.1 Predictores de actividad en Espondiloartropatías:

Primeramente se realizó una selección metódica de las variables candidatas mediante un análisis univariante de los parámetros estudiados.

Se incluyeron en el **modelo inicial** las variables siguientes: recuento del número de articulaciones, dactilitis, entesitis, EVA-paciente, EVA-médico, VSG, PCR, ceruloplasmina, α 1-glicoproteína, haptoglobina, IL-2, IL-6.

Realizamos un análisis de regresión logística múltiple donde la variable dependiente o resultado era la actividad inflamatoria (enfermedad activa-enfermedad inactiva). Se fueron eliminando paso a paso, las variables menos significativas $p = 0,15$ y así fueron saliendo del modelo por este orden: dactilitis, entesitis, EVA-paciente, recuento de articulaciones, haptoglobina, ceruloplasmina, IL2, IL6, quedando en el **modelo final** aquellas variables con significación estadística.

Con el test de razón de verosimilitud comprobamos que no existían diferencias significativas entre el modelo reducido y el inicial, por lo cual asumimos que las variables eliminadas no aportaban información al modelo.

Así pues el modelo final de regresión logística quedó con las variables: VSG, PCR, EVA-medico, α 1-glicoproteína, entesitis. Para determinar su *bondad de ajuste*, realizamos el test de Hosmer-Lemeshow y obtenemos un valor de $C=5,532$. Que con 7 grados de libertad tiene un nivel de significación de $p=0,595$. La ecuación logística para la predicción de enfermedad activa en espondiloartritis será:

$$P(\text{actividad})=1/(1+e^{-z})$$

$$z=-6,665+(0,013xVSG) +(0,025xAGA)-(0,006xPCR)-(0,492xENT)+(1,12xEVAm).$$

Donde AGA=concentración sérica de α 1-glicoproteína en mg/ dl.

Donde PCR =concentración sérica de PCR en mg/ dl.

Donde VSG=valor de VSG en mm/1ªhora.

Donde ENT.=nº de entesis afectadas.

Donde EVAm=valor de EVA- médico en cm.

4.7.2 Predictores de actividad en Espondilitis Anquilosante:

Primeramente se realizó una selección metódica de las variables candidatas mediante un análisis univariante de los parámetros estudiados.

Se incluyeron en el **modelo inicial** las variables siguientes: recuento del número de articulaciones, dactilitis, entesitis, EVA-paciente, EVA-médico, VSG, PCR, ceruloplasmina, α 1-glicoproteína, haptoglobina, IL-2, IL-6.

Realizamos un análisis de regresión logística múltiple donde la variable dependiente o resultado era la actividad inflamatoria en pacientes con EAnq (enfermedad activa-enfermedad inactiva) y como posibles variables independientes o predictoras, consideramos todos los parámetros biológicos antes descritos. Se fueron eliminando paso a paso, las variables menos significativas $p = 0,15$ y así fueron saliendo del modelo por este orden: dactilitis, entesitis, EVA-paciente, recuento del número de articulaciones, EVA-médico, haptoglobina, ceruloplasmina, IL2, IL6, quedando en el **modelo final** aquellas variables con significación estadística.

Con el test de razón de verosimilitud comprobamos que no existían diferencias significativas entre el modelo reducido y el inicial, por lo cual asumimos que las variables eliminadas no aportaban información al modelo.

Así pues el modelo final de regresión logística quedó con las variables: VSG, PCR, α 1-glicoproteína, entesitis. Para determinar su *bondad de ajuste*, realizamos el test de Hosmer-Lemeshow y obtenemos un valor de $C=7,8$. Que con 7 grados de libertad tiene un nivel de significación de $p=0,453$. La ecuación logística para la predicción de enfermedad activa en espondilitis será:

$$P(\text{actividad})=1/(1+e^{-z})$$

$$z=-0,51+(0,062 \times \text{VSG})+(0,025 \times \text{AGA})-(0,063 \times \text{PCR})-(3,322 \times \text{ENT}).$$

Donde AGA=concentración sérica de α 1-glicoproteína en mg/ dl.

Donde PCR=concentración sérica de PCR en mg/ dl.

Donde VSG=valor de VSG en mm/1ªhora.

Donde ENT.=nº de entesis afectadas.

4.7.3 Predictores de actividad en Artritis Psoriásica:

Primeramente se realizó una selección metódica de las variables candidatas mediante un análisis univariante de los parámetros estudiados. Y se obtuvieron como posibles integrantes del modelo de regresión:

Se incluyeron en el **modelo inicial** las variables siguientes: recuento del número de articulaciones, dactilitis, entesitis, EVA-paciente, EVA-médico, VSG, PCR, ceruloplasmina, α 1-glicoproteína, haptoglobina, IL-2, IL-6.

Realizamos un análisis de regresión logística múltiple donde la variable dependiente o resultado era la actividad inflamatoria en pacientes con Aps (enfermedad activa-enfermedad inactiva) y como posibles variables independientes o predictoras, consideramos todos los parámetros antes descritos. Se fueron eliminando paso a paso, las variables menos significativas $p = 0,15$ y así fueron saliendo del modelo por este orden: entesitis, dactilitis, EVA-paciente, EVA-médico, haptoglobina, ceruloplasmina, IL6, IL-2, quedando en el **modelo final** aquellas variables con significación estadística.

Con el test de razón de verosimilitud comprobamos que no existían diferencias significativas entre el modelo reducido y el inicial, por lo cual asumimos que las variables eliminadas no aportaban información al modelo.

Así pues el modelo final de regresión logística quedó con las variables: VSG, PCR, α 1-glicoproteína, recuento número de articulaciones. Para determinar su *bondad de ajuste* , realizamos el test de Hosmer-Lemeshow y obtenemos un valor de $C=9,19$. Que con 7 grados de libertad tiene un nivel de significación de $p=0,239$. La ecuación logística para la predicción de enfermedad activa en Aps será:

$$P(\text{actividad})=1/(1+e^{-z})$$

$$z=-6,51+(0,041xVSG)+(0,041xAGA)-(0,040 x PCR)+(1,076 x Rtto).$$

Donde AGA=concentración sérica de α 1-glicoproteína en mg/ dl.

Donde PCR=concentración sérica de PCR en mg/ dl.

Donde VSG=valor de VSG en mm/ 1ªhora.

Donde Rtto.=nº de articulaciones inflamadas.



5-DISCUSIÓN

DISCUSIÓN:

En el desarrollo del presente apartado de discusión seguiremos el orden establecido en que se presentaron los resultados.

La afectación inflamatoria que se produce en las espondiloartropatías tiene rasgos característicos que la diferencian de otros reumatismos de patogenia inmunológica. Esta identidad se caracteriza por su localización preferente por las entesis donde se producen osificaciones ectópicas y la mayor frecuencia de afectación en varones, generalmente al final de la etapa de crecimiento. Este proceso inflamatorio presenta una gran respuesta a los AINEs, se observa una predisposición genética a padecerla y se describen en los focos de lesión tisular el predominan de fagocitos sobre linfocitos resaltando la posible participación etiológica de microorganismos.

5.1. Características constitutivas de los pacientes.

Las características constitutivas del grupo de pacientes incluidos en este estudio son similares a las de otros estudios y concuerdan con la bibliografía descrita hasta el momento, sobre aspectos epidemiológicos, aceptados por la comunidad científica, que constituyen la base de estas enfermedades(186-189). Dentro de los estudios realizados en espondiloartropatías los pacientes con EAnq y los pacientes con Aps constituyen más del 75 por ciento del total de los diagnósticos. En este estudio comparamos los datos clínico-biológicos entre ambos grupos (EAnq y Aps) sin incluir otros subtipos de diagnósticos de espondiloartropatías intentando así evitar la dispersión de datos.

La prevalencia de las espondiloartropatías en conjunto puede llegar hasta el 1-2 por ciento de la población general, considerándose incluso más frecuente que la de la artritis reumatoide (AR) (190). En un reciente estudio epidemiológico se analizaron las características de 1168 pacientes con espondiloartritis valorados en unidades de reumatología pertenecientes a 46 hospitales de España (estudio emARII) Casals-Sánchez y cols (191). Estos pacientes estaban distribuidos por diagnósticos siendo la EAnq el diagnóstico más frecuente 55,2 por ciento, la Aps con un 22,2 por ciento, la espondiloartropatía indiferenciada con un 16,1 por ciento, la asociada a enfermedad inflamatoria intestinal con un 4,4 por ciento y la artritis reactiva con un 1,4 por ciento.

En otro registro español Collantes y cols (188), recogieron datos epidemiológicos de un total de 1385 pacientes con espondiloartropatías, de los cuales el 68 por ciento eran varones y el 32 por ciento mujeres. De estos pacientes un 61 por ciento padecían EAnq, un 21 por ciento Aps; el resto eran otras formas de espondiloartropatías que se observan con menor frecuencia. Su edad media fue de 47 ± 13 años y el tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 12 ± 9 años. Las espondiloartropatías afectan a individuos jóvenes, generalmente con una edad de inicio por debajo de los 45 años, constituyendo la limitación de la edad de inicio parte de los criterios diagnósticos(192). Como consecuencia a mayor edad de los pacientes, mayor tiempo de evolución de estas enfermedades.

La edad media del grupo de los pacientes estudiados con espondiloartropatías era de $45,73\pm 12,98$ años. Los pacientes con EAnq era de $43,56 \pm 13,42$ años, con tiempo medio de evolución de la enfermedad de $14,03\pm 10,09$ años y de los que padecían Aps la edad media era de $47,81\pm 12,38$ años, con tiempo medio de evolución de $11,94\pm 10,6$ años. La media de tiempo de evolución de ambos grupos no presentaba diferencias significativas.

Si se estratifican los subtipos de afectación de los pacientes con artropatía psoriasica se observa que la edad media de los pacientes con formas espondilares era de $51,64\pm 11,56$ años; mientras que de las formas oligoarticulares era de $45,26\pm 11,8$ años y en la forma poliarticular de $49,22\pm 13,56$ años.

En cuanto al tiempo de evolución medio de dichas formas articulares no variaba entre las formas oligoarticulares y poliarticulares ($10,23\pm 9,98$ años y $10,44\pm 7,18$ años respectivamente), mientras que en las formas espondilares el tiempo de evolución era de $17,64\pm 14,06$ años, estando significativamente más elevado en los pacientes con afectación del raquis. Esto sugiere que las formas de afectación espondilar se inician más tempranamente en edad que las formas oligoarticulares o las poliarticulares.

Algunos autores apuntan al dinamismo entre las distintas formas de artritis, encontrando que en el primer año de evolución de la enfermedad el 64 por ciento de los pacientes habían cambiado de patrón articular (193). Otros autores afirman el cambio de formas oligoarticulares a poliarticulares (194). Con el presente estudio, no se puede confirmar o discrepar sobre el dinamismo entre distintas formas de Aps, ya que al no haber sido una premisa establecida la evaluación retrospectiva de su evolución en el tiempo no se puede concluir en este sentido. Sin embargo, los datos obtenidos en el estudio del tiempo de evolución de los pacientes incluidos en este

trabajo sugieren que estas dos formas patológicas no representan una evolución temporal de la Aps, sino dos estados diferentes de la misma enfermedad.

Al estudiar la distribución de los pacientes con respecto al género, se observó que en el grupo de espondiloartropatías presentaban una proporción de 3,1:1 (varones : mujeres) estos datos coinciden con los estudios previos (187). En el grupo de las EAnq la proporción resultante en este trabajo ha sido de 5:1 a favor del varón, y una distribución 2,4:1 en el grupo de las Aps. Que la EAnq sea entre 2-3 veces más frecuente en varones que en mujeres sugiere, según algunos autores, que la anquilosis puede estar relacionada con las hormonas específicas de los varones (195).

En el estudio emARII (191) el 68 por ciento eran varones cuya mediana de edad estaba de 49,2 años. La edad de inicio estimada por la mediana de la enfermedad fue de 30,4 años y el tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 8,7 años.

En el grupo de pacientes del presente estudio con Aps el 67 por ciento son varones y el tiempo medio de evolución de $12,98 \pm 10,3$ años, resultados similares a los obtenidos en el emARII. La forma de afectación clínica de los pacientes en ese estudio emARII es en primer lugar la forma de afectación mixta con un 43 por ciento, seguida de la forma axial con un 40 por ciento y por último la periférica con un 12 por ciento. En el grupo de estudio objeto de la presente tesis, teniendo en cuenta que sólo se incluyen pacientes con EAnq y pacientes con psoriasis la distribución de las formas de afectación clínica fueron en cuanto a la forma mixta un 20 por ciento, la axial un 36 por ciento y la periférica 38 por ciento. Como consecuencia se obtiene una diferente distribución en las formas de afectación que puede explicarse por la exclusión de los grupos de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Reiter o espondiloartropatías indiferenciadas, con el objetivo de no dispersar este estudio. La Aps con afectación espondilar es más frecuente en hombres que en mujeres (196) (3,6:1). El HLA-B27 sólo parece ser un factor de riesgo en hombres, las mujeres parecen tener una enfermedad periférica más agresiva asociada a una peor capacidad funcional, al observarse más frecuente en mujeres la presencia de formas poliarticulares. La Aps se encuentra incluida dentro de las espondiloartropatías inflamatorias tanto por aspectos clínicos como histológicos (105,197).

Para el recuento de articulaciones afectadas se utilizó la valoración del total de las del organismo separando a los pacientes según el número de las inflamadas en formas oligoarticulares, formas poliarticulares y formas espondilares. Al valorar la artritis se decidió no utilizar el índice DAS-28 debido a que se esperaba un escaso número de

pacientes con afectación poliarticular al tratarse de un estudio comparativo con formas de EAnq.

En los pacientes incluidos en este trabajo la afectación de sacroiliacas estaba presente en 14 de los 63 pacientes con Aps (22 por ciento) y, en los 36 pacientes que padecían EAnq, siendo 50 pacientes con formas espondilares del total de las 99 pacientes con espondiloartropatías estudiados. La definición de la enfermedad axial en la Aps (198) varía con criterios similares a los utilizados para la EAnq. Dependiendo de la definición utilizada, la prevalencia de la enfermedad axial se describe del 25 por ciento al 70 por ciento de los pacientes con Aps (11). El grupo de pacientes estudiados se encontraba justo en el límite inferior de incidencia de afectación espondilar. Eso puede haber sido debido a que nuestra recogida de datos fue realizada de forma continua según acudían a la consulta y cumplían con criterios diagnósticos sin elegir entre el total de pacientes con espondiloartropatías que constituyen los tratados en nuestro hospital. Un 45 por ciento de los pacientes mostraban menos de 5 articulaciones inflamadas, un 10 por ciento eran formas poliarticulares, el resto no presentaban inflamación articular o no constaba inflamación por tratarse de formas axiales puras.

Las Aps se distribuyeron la mayoría de ellas como formas oligoarticulares un 49 por ciento (31 de los 63 pacientes incluidos). La afectación por género era claramente diferencial afectando con mayor frecuencia en las formas poliarticulares a mujeres mientras que las formas espondilares afectaban esencialmente a varones.

Como afectación axial pura, se encontraron 36 pacientes, (36 por ciento), de los cuales 32 con EAnq y 4 con Aps, 20 pacientes con afectación mixta, 20 por ciento, (afectación de raquis y periférica a la vez) y 38 pacientes con forma periférica, compuesta únicamente por pacientes con psoriasis. Por último, 5 pacientes no pudieron ser incluidos dentro de ninguna de las formas de artritis anteriormente descritas al presentar además de psoriasis, sintomatología inflamatoria lumbar sin hallazgos radiológicos y/o entesopatía o dactilitis. Esta distribución difiere parcialmente con los datos obtenidos por Collantes 2007 (188) que incluye: el 54 por ciento enfermedad axial, un 20 por ciento enfermedad periférica, un 24 por ciento enfermedad mixta y un 0,6 por ciento formas entesíticas aisladas. Debido a que el estudio de la presente trabajo ha sido diseñado fundamentalmente para comparar las características de un grupo de pacientes con artropatía psoriásica se decidió no incluir otras formas de espondiloartropatías. Dichas premisas conllevan diferencias en las proporciones de los grupos estudiados con respecto al total de espondiloartropatías. Al

comparar con estudios de enfermos diagnosticados de Aps coincide la distribución observada en este trabajo en los distintos subgrupos como la descripción de la serie española de pacientes con Aps de Reina y cols (199) en que predominan las formas oligoarticulares (44,5 por ciento de un total de 343 pacientes), coincidiendo con la mayoría de estudios epidemiológicos descritos (ver apartado introducción). En más del 50 por ciento del total de pacientes del estudio de Reina y cols describen que habían presentado onicopatía y casi la mitad de estos habían presentado dactilitis.

En cuanto a otra de las facetas de la enfermedad como es la presencia de dactilitis del total de pacientes objeto de la presente tesis un 40,6 por ciento presentaban dactilitis, en el 13,8 por ciento de los pacientes con EAnq y en el 53,9 por ciento de los pacientes con Aps.

La incidencia de dactilitis en los pacientes afectos de Aps también presenta gran variabilidad según los diferentes estudios; está descrito desde un 16 a un 78 por ciento (200-203). En múltiples ensayos clínicos realizados en pacientes con Aps aconsejan examinar la presencia de dactilitis en cada uno de los dedos (204). Llegan a aplicar un índice de evaluación de dactilitis graduándolo en 3 niveles, pero el valor discriminante del nivel de dactilitis es muy dependiente del observador, al tratarse de un índice subjetivo(200). Se han realizado estudios en Aps con resonancia magnética intentando cuantificar y definir la dactilitis en artropatía psoriásica (205). Ninguna de esas determinaciones descritas han sido aceptadas universalmente para valorar el grado de afectación inflamatoria, sino que lo recomendado es la descripción de la presencia o ausencia de dactilitis, tal y como se ha realizado en nuestro trabajo, en que el porcentaje de pacientes afectados con dactilitis se encuentra en el rango descrito en la literatura. En el estudio del REGISPONSER la proporción de dactilitis era bastante más baja que la observada entre nuestros enfermos (11,4%), pero esta vendría referida al total de pacientes con espondiloartropatías que incluían otros diagnósticos como espondiloartropatías indiferenciadas, enfermedad inflamatoria intestinal y otros (206).

La entesitis afecta típicamente a los pacientes con espondiloartropatía inflamatoria. Registros recientes realizados en enfermos que presentan Aps encuentran afectación entesítica entre el 30 y el 50 por ciento de los pacientes con psoriasis (207,38). Sin estar establecido de forma generalizada la forma óptima de evaluación, incluso se ha valorado la afectación entesítica en esos pacientes por medio de ultrasonografía (208). De los pacientes estudiados un 56 por ciento presentaban entesitis, siendo la proporción más alta en los diagnosticados de EAnq (66 por ciento) frente a los de Aps

(50 por ciento). Estos resultados coinciden con lo descrito en REGISPONSER una vez separados los diagnósticos, la prevalencia de entesitis es también mucho más baja debido a la misma explicación expuesta en el apartado de dactilitis (206). En un estudio comparativo entre grupos de pacientes de distintos registros latinoamericano y europeo la prevalencia de entesitis era mayor en el latinoamericano que en el Regisponser (209), debido probablemente a que el registro iberoamericano es específico de EAnq.

5.2. Valoración de la actividad inflamatoria

Desde una perspectiva clínica interesa comentar las diferencias y relaciones existentes entre los procesos activos e inactivos de cada grupo de pacientes, insistiendo en la dificultad que supone catalogar estos dos estadios de la enfermedad desde el punto de vista clínico. Tanto el grupo ASAS como el grupo GRAPPA están intentando establecer un índice que en la Aps abarque todos los aspectos clínicos de la enfermedad sin que hasta el momento actual se haya establecido a nivel general formas de medición de la afectación sistémica de esta enfermedad tan heterogénea (34,38,89,203,205,210-213). Están establecidos como útiles de medición de actividad inflamatoria clínica y afectación funcional los índices BASDAI y BASFI utilizados en las espondiloartropatías(49,174,179,214).

En base a la actividad inflamatoria clínica de la enfermedad, según criterio del facultativo evaluador en el estudio de la presente tesis, se encontraban un 42 por ciento de las espondiloartropatías activas, siendo en el caso de la EAnq un 47 por ciento y en el caso de la Aps el 40 por ciento. El valor medio del BASDAI del conjunto de los pacientes estaba en 4,34.

De todas las formas estudiadas en emARII de 1168 pacientes sólo se determinó BASDAI en 399 siendo el valor máximo de este de 4,5 y el mínimo 2,9. El valor promedio de los pacientes del presente estudio está en el rango descrito en la literatura (206).

En la medición de la afectación axial la utilización del índice de actividad BASDAI y el índice funcional BASFI son los instrumentos más universalmente aceptados en las espondiloartropatías inflamatorias(179,184,204). El problema que describen en estudios en Aps es que estos índices presentan unos niveles elevados tanto en las formas de afectación axial severa como en las formas de artritis periférica, sin

discriminar entre ambos grupos (215), lo que constituye una ventaja en nuestra valoración ya que al no discriminar entre los distintos subgrupos es útil para comparar entre ellos.

Al evaluar por índice BASDAI y ASDAS cada uno de los grupos de pacientes se encontraban porcentajes distintos de pacientes activos y no activos. Utilizamos así mismo el índice ASDAS-PCR y el ASDAS-VSG que evalúan la actividad inflamatoria pero que añaden a la valoración subjetiva del paciente un dato objetivo de inflamación analítico, intentando así convertir al índice ASDAS-PCR en más fiable para medir la actividad inflamatoria que aporten un marcador objetivo no susceptible de “variables anímicas”.

En el presente estudio se aplicó un análisis discriminante para determinar cuál de los tres índices combinados BASDAI; ASDAS-PCR ó ASDAS-VSG poseía mayor capacidad de identificación de actividad inflamatoria con respecto al dato que establecimos como gold standard, que era el objetivado desde el punto de vista clínico. Se observó que en los pacientes con artropatía psoriasisica, ASDAS- PCR Y ASDAS – VSG son menos discriminantes en la valoración de actividad inflamatoria de la Aps que el BASDAI al comparar la capacidad de diferenciar entre los pacientes con actividad inflamatoria por el método tradicional. Estos resultados coinciden con los obtenidos en el estudio descrito por Eder y cols 2010 en formas axiales de artropatía psoriasisica (216). Mientras que en el conjunto de espondiloartropatías así como en la EAnq son más discriminantes el ASDAS-PCR y el ASDAS-VSG que el BASDAI hecho ya descrito en otros estudios (181,182).

En resumen del análisis discriminante de actividad el coeficiente estandarizado que mejor evalúa la actividad inflamatoria clínica en los pacientes con Aps es el BASDAI, mientras que en EAnq y espondiloartropatías es el ASDAS-PCR.

En cuanto a la afectación de la función física utilizamos el BASFI que de forma similar al BASDAI demuestra una alta correlación con otros índices funcionales de actividad como es el HAQ, pero no discrimina entre los pacientes con afectación axial o periférica(217). Este hecho apoya el haber utilizado estos índices para comparar la afectación funcional en los pacientes del presente estudio y su utilidad en el análisis con los distintos parámetros biológicos.

De todas las formas estudiadas en el estudio emAR II sólo se determinó el BASFI en 315 pacientes siendo el valor máximo de este de 4,6 y el mínimo 3. En los pacientes del presente estudio el valor medio de BASFI fue de 3,9.

La afectación de IFD o la onicopatía no se asociaron con peor capacidad funcional midiéndolos por clase funcional ACR en otro estudio (199), sin cuantificar según el índice BASFI. Se asoció a peor capacidad funcional la actividad inflamatoria de la enfermedad reflejada en la VSG.

Los estudios de función física en los pacientes con espondiloartropatía incluyen el BASFI y el HAQ (185,214). Debido a que la principal utilidad de estos índices es la posible comparación evolutiva en el paciente (mejoría o no en el estatus funcional) carecería en nuestro estudio su utilidad al no tratarse de una evaluación en el tiempo, por lo que la descripción de un valor medio de afectación aporta escasa información, por lo que han sido estratificados en el presente estudio en tres grupos según el grado funcional de forma cualitativa como alto, medio y bajo. En el conjunto de pacientes con espondiloartropatías un 10 por ciento presentaron un grado de afectación alto por la enfermedad, hasta un 33 por ciento grado de afectación medio; siendo bajo un 57 por ciento. En el caso de la Aps el test de valoración de salud como el HAQ ha demostrado que presentan utilidad en la medición de la función y calidad de vida equivalente a la AR (218).

Al valorar los pacientes con EAnq presentaron el 16 por ciento un grado de afectación alto por la enfermedad, medio un 36 por ciento; y bajo el resto. En la valoración de la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes objeto del presente estudio se observaba peor grado de afectación funcional medido por HAQ en los diagnosticados de EAnq que en los diagnosticados de Aps, (16 por ciento frente a 6 por ciento) en el grupo de afectación funcional alto.

En estudios longitudinales que utilizan como medida el HAQ se observa que tan solo el 28 por ciento de los pacientes con Aps no presentan ningún tipo de incapacidad (219,220,221); por lo que se aconseja la realización del índice HAQ (204) en estos enfermos (222), tal y como se realizó en nuestro estudio. Según un reciente estudio inglés el valor que mejor sirve para predecir la posible remisión de los pacientes con Aps es el HAQ basal (223). La proporción de pacientes con Aps en los que observamos presentaban menor afectación del estado de salud fue del 53 por ciento con escasa afectación en su calidad de vida. No se compararon estos datos con otros estudios ya que no se han evaluado frente a AR y no se encontraron trabajos que comparasen este índice entre pacientes con EAnq y pacientes con Aps. Tampoco ha sido objetivo del presente estudio la evaluación de la incapacidad laboral.

Cuando se realizaba el estudio de los índices EVA entre los pacientes con EAnq y los pacientes que padecían Aps al aplicar los mismos cuestionarios se observaron claras diferencias entre ambos grupos tanto en EVA global 1 semana, EVA paciente, y BAS 6 meses. Mientras que en el EVA médico son equiparables en ambos grupos de pacientes. Sugiriendo la necesidad de inclusión de algún ítem de evaluación por el facultativo cuando se intenten estudiar estos grupos entre sí como corrector de la subjetividad del paciente en la valoración del dolor.

Al valorar la afectación cutánea esta se determinó diferenciar tres formas: placas o vulgar, ungueal o palmo-plantar e invertida, coincidiendo con alguno de los grupos que según Wilson y cols (13) se asocian con mayor frecuencia. Se evaluó también según edad de inicio de la psoriasis en dos grupos (edad límite de aparición de psoriasis los 40 años). No se realizó la determinación de PASI, al ver en la revisión bibliográfica que este índice no se correlaciona directamente con el grado de afectación articular (224,225).

En los pacientes que presentaban la forma espondilar de afectación articular se asociaba con mayor frecuencia a psoriasis ungueal o palmo plantar (57,4 por ciento). En pacientes con Aps poliarticular no se observaba afectación cutánea en zonas de pliegues (psoriasis invertida). La forma más frecuente de psoriasis era la psoriasis en placas o vulgar que a su vez era la que se observaba también con mayor frecuencia en la artritis no espondilar (oligoarticular y poliarticular).

Los datos descritos en el presente estudio coinciden en parte con los de Wilson y cols (13) que en una cohorte de pacientes describen cómo las formas de afectación cutánea por psoriasis que se asocian con una mayor probabilidad de artritis más agresiva son la distrofia ungueal, las lesiones del cuero cabelludo y la psoriasis invertida. Al ser el estudio de Wilson publicado con posterioridad al inicio de la presente evaluación no se tomaron dichos datos como referencia y se estudiaron según la afectación cutánea predominante, coincidiendo dos de los grupos que según Wilson y cols (13) se asocian con mayor afectación articular.

La mayoría de los pacientes se encontraban tomando algún tratamiento en el momento del estudio. 66,6 por ciento tomaban sólo AINES en las espondilitis y un porcentaje mucho más bajo 28,6 por ciento en las Aps. Esta distribución de los tratamientos vendría explicada por la no indicación de FAMEs en las espondilitis que no presentan afectación periférica. En el conjunto de los pacientes con afectación

periférica tomaban FAMES un total de 41,6 por ciento y con tratamiento anti-TNF un 14,8 por ciento (13,8 por ciento de los afectados por EAnq y 15,9 por ciento de los afectados por Aps). Coinciden estos datos con los obtenidos en otros estudios REGISPONSER (206,209) destacando que la mayor parte de los pacientes en tratamiento con FAMES en los pacientes estudiados padecían Aps ya que no está demostrada la utilidad de estos en las formas espondilares puras.

5.3. Características de los parámetros biológicos-reactantes de fase de los grupos de pacientes

Los clínicos consideran que la VSG es un parámetro aceptable para la monitorización de enfermedades inflamatorias reumáticas (226,227), por tener la capacidad para discriminar la enfermedad inflamatoria de la no inflamatoria. Como biomarcadores de actividad pro-inflamatoria en las espondiloartropatías se encuentran reconocidos tanto la VSG como la PCR aunque poseen baja especificidad y sensibilidad (228,229,230). Por tanto, es necesario desarrollar otra serie de biomarcadores que ayuden a evaluar la eficiencia de los fármacos biológicos. Estudios previos señalan a la IL-6 junto con la PCR como indicadores de actividad de la enfermedad, considerándose actualmente los mejores predictores de la respuesta al tratamiento (231). En los pacientes con espondiloartropatías del presente estudio, se encontraron niveles significativamente elevados en los reactantes de fase aguda en las formas activas respecto de las no activas tanto en la VSG, la PCR, la ceruloplasmina, α 1-glicoproteína, la haptoglobina como en la IgA. Estos resultados indican que las formas activas presentan un estado pro-inflamatorio más elevado que las formas no activas.

El estudio de Smith y cols, demuestra que existe relación entre la VSG y la PCR con la actividad clínica en las espondiloartropatías (232). En este trabajo se estudiaron 112 pacientes (92 EAnq, 8 Are, 6 Aps y 6 EII) y 103 controles, y se encontraron relaciones significativas entre la actividad clínica frente al aumento de la VSG y a la PCR en el conjunto de pacientes con espondiloartropatías y por separado, en el grupo de EAnq. Sin embargo, la distribución de los pacientes diagnosticados como espondiloartropatías era casi del 80 por ciento como EAnq respecto del 36 por ciento obtenido en nuestro trabajo. Smith y cols, presentan solo un 6 por ciento de Aps frente al 64 por ciento del nuestro. Si bien, la distribución de las cohortes entre ambos

trabajos es diferente, los resultados obtenidos al comparar la VSG y la PCR respecto de la actividad clínica en las espondiloartropatías son similares.

Al estudiar en la EAnq y comparar la utilidad de la VSG y la PCR hay autores que apoyan que ambos reactantes de fase aguda se relacionan con la actividad de la enfermedad, no siendo ninguna de las dos medidas claramente superior en términos de validez, según la revisión sistemática en EAnq realizada por Ruof y Stucki (230). Reconocen, además, que los reactantes de fase aguda clásicos no miden el proceso global de la enfermedad en la EAnq. La PCR es considerada marcador de actividad inflamatoria en EAnq (131,233) al estiman que la PCR es más sensible que la VSG para valorarla en las formas espondilares puras, y encontrar (234) sólo la VSG relacionada con rigidez matinal en EAnq. En estudios de evaluación de eficacia de fármacos anti-TNF entre varios marcadores de inflamación utilizan la PCR en pacientes con EAnq, así como la IL-6 y ven como el tratamiento con infliximab mejora ambos parámetros (137). Al igual que describimos en el conjunto de espondiloartropatías en los pacientes con EAnq del presente estudio se observaban diferencias significativas entre los pacientes activos y no activos.

Al evaluar la importancia de la VSG y la PCR como discriminante de actividad inflamatoria en la Aps observamos que los resultados difieren con respecto al grupo total de pacientes con espondiloartropatías. Así en los pacientes con Aps se observaban niveles más elevados en rango significativo entre los pacientes activos y no activos en los niveles de VSG y no en los de PCR. La determinación de la VSG y/o PCR es con frecuencia decepcionante en Aps (235), ya que se observan elevadas en sólo la mitad de estos pacientes. Sin embargo, la VSG y/o PCR están incluidos en los criterios de respuesta más utilizados para la AR, tales como ACR y el DAS, y al extrapolar su utilización se considera fiable en la evaluación de la Aps. Así pues los estudios prospectivos para identificar biomarcadores para la enfermedad psoriásica son una prioridad en la agenda de investigación del Grupo GRAPPA (Grupo de Investigación y Evaluación de la psoriasis y la Aps). Dentro de esos biomarcadores sería útil diferenciar los que indican actividad inflamatoria frente a los que pudieran servir como diferenciadores de cada tipo de enfermedad. Dichos marcadores (228) han de cumplir los requisitos del filtro OMERACT o medidas de desenlace utilizadas en enfermedades reumatológicas, es decir, la veracidad, la discriminación, y la viabilidad de los mismos. Se ha demostrado que el aumento de la VSG en pacientes con Aps está ligado a las manifestaciones articulares con independencia de la extensión cutánea

(236). En nuestro estudio se confirma dicha afirmación ya que se relacionan los niveles de VSG con la actividad inflamatoria y con la artritis sin observarse diferencias en las diversas formas de afectación cutánea. Sólo la forma de psoriasis invertida es la que presentaba niveles significativamente más bajos de VSG que el resto, pero dicha forma como hemos descrito con anterioridad no se observa en los pacientes con formas poliarticulares, que son los que muestran VSG más elevadas. Al separar en los subgrupos en formas activas vs no activas sólo se encontraban diferencias en los niveles de VSG en las formas poliarticulares, coincidiendo con lo publicado (237), mientras que no existen diferencias en las formas oligo ni espondilares. Estos datos explicarían cómo en los distintos estudios existen diferencias en la utilidad de los marcadores de inflamación en la Aps, ya que dependiendo de la forma de artritis que predomine servirá o no la PCR y/o la VSG como marcador de actividad inflamatoria.

Gladman en diversos estudios apoya que la evidencia de inflamación significativa en la primera visita predice una peor progresión de la enfermedad, mientras que una VSG baja protege de dicha evolución (26,237,238). Se ha propuesto que los niveles elevados de VSG como uno de los mejores predictores de la progresión del daño, siendo uno de los factores asociados con un aumento de la morbi-mortalidad en la Aps.

En un estudio multicéntrico sobre 343 pacientes con Aps realizado por Reina y cols (199), destaca el elevado número de pacientes con normalidad en los reactantes de fase aguda (VSG y PCR) y sin articulaciones tumefactas. En estudios comparativos con AR se observa una menor actividad inflamatoria en la Aps (239,219), que describían como una enfermedad menos grave y deformante y con menor mortalidad (240). Se aceptaba que la Aps seguía un curso benigno hasta que Gladman y cols demostraron cómo muchos pacientes presentaban deformidad estructural, daño articular y marcada discapacidad funcional (26).

En la artropatía psoriásica los reactantes de fase aguda no presentan una correlación clara con la inflamación clínica que presenta el paciente (235) a diferencia de lo que ocurre en la EANq en que la PCR es claramente un marcador biológico de actividad inflamatoria. La PCR en la Aps según algunos autores parece estar más relacionada con el daño articular (241), esto podría venir explicado por el hecho de que los pacientes con psoriasis sin actividad inflamatoria presentan una elevación basal de los niveles de PCR; además de verse más altos niveles de PCR que algunos relacionan con

alto índice de masa corporal (242). Los niveles elevados de PCR ultrasensible se ha visto que se encuentra elevado asociado al índice de afectación cutáneo (PASI) independientemente del índice de masa corporal (242). En nuestros pacientes encontramos en general niveles de PCR similares en ambos grupos de pacientes. Al separar los tres subgrupos que presentaban artropatía psoriasica en formas espondilares, oligoarticulares y poliarticulares, la PCR estaba más elevada en las formas activas espondilares y en menor medida en las formas oligoarticulares activas y las poliarticulares siendo en estas últimas casi significativas desde el punto de vista estadístico. Esto explicaría lo que describió Helliwel en el año 1991 se relacionando la PCR más con el daño estructural articular (241).

En cuanto a la utilización de otros reactantes de fase aguda como los estudiados por Mackiewicz y cols (243), analizan la relación de seis reactantes de fase (PCR, α 1-antitripsina, ceruloplasmina, α 1-glicoproteína y haptoglobina) con las concentraciones séricas de IgA en 45 pacientes con EANq, observaron correlaciones significativas de IgA con PCR, con α 1-antitripsina, con α 1-glicoproteína y con haptoglobina. Para estos autores, esto sugiere que la inmunoestimulación gastrointestinal interviene en la patogenia e inflamación de la EANq, y que los procesos de glicosilación hepatocelular inducidos por citoquinas juegan un papel importante en las espondilitis siendo distinto al que presentan otras enfermedades como el LES. En los pacientes objeto de la presente tesis se determinaron los niveles de estas proteínas a excepción de la α 1-antitripsina y se observaron niveles más elevados de estas en los pacientes con enfermedad activa frente a los pacientes inactivos. La IgA en el grupo total de espondiloartropatías se encontraba significativamente más elevada en las formas activas que en las inactivas, pero no resultó elevada en EANq ni en Aps por separado. Mientras que al separar las formas de Aps en los tres subtipos se observó en la forma espondilar una elevación significativa en las formas activas de Aps espondilar, lo que sugiere que esta IgA se encuentra en relación con las formas de afectación del raquis o con el éxito en la regulación de la inflamación en estas.

Al valorar las correlaciones existentes entre los reactantes de fase en los pacientes activos con EANq, llamaba la atención la α 1-glicoproteína que presentó muy alta correlación con la VSG, la PCR y la haptoglobina, mientras que en las Aps activas se observó que esa misma molécula α 1-glicoproteína se correlacionaba con la PCR, y la haptoglobina pero no con la VSG. Esta glicoproteína se le considera al igual que la PCR reactante de fase tipo 1 cuya producción está conjuntamente activada por la IL-1

y la IL-6. Mientras que los reactantes tipo 2 que son el fibrinógeno, la haptoglobina y la ceruloplasmina requieren la activación por la IL-6 y son suprimidos por la IL-1. En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se utiliza la α 1-glicoproteína como reactante de fase indicando la presencia de actividad inflamatoria, esta glicoproteína interacciona con el colágeno e interviene en el crecimiento y la unión de los fibroblastos (244), pudiera relacionarse estos datos con teorías etiopatogénicas, refrendadas en múltiples estudios (245), que describen cómo la inflamación intestinal puede ocurrir en un porcentaje elevado de los pacientes con espondiloartropatías (246). Esta inflamación intestinal se subestima, en múltiples ocasiones en los pacientes con espondiloartropatías, al ser la mayoría de las veces asintomática, aún con evidencia histológica de inflamación, pero formas subclínicas están documentadas en dos tercios de los pacientes con afectación articular (247). Hay mecanismos genéticos e inmunológicos comunes detrás de la inflamación concomitante en las articulaciones y el tracto intestinal. Recientemente se ha descrito la presencia de IL23R en intestino y entesis en ratones (126). Según estudio de Taylor y cols (32) los niveles de α 1-glicoproteína en pacientes con EAnq predicen un incremento en la afectación radiológica espinal. Al diferenciar a los pacientes según la afectación radiológicamente predominante como formas periféricas, axiales y mixtas solo se encontraban diferencias significativas en los reactantes de fase en los niveles de α 1-glicoproteína entre las formas axiales respecto de las periféricas coincidiendo con el estudio antes expuesto de Taylor y cols (32). El grupo de Taylor solo estudia a pacientes con EAnq, aún así en nuestro grupo tanto de espondiloartropatías como en el de EAnq y Aps se cumple. Los niveles de α 1-glicoproteína se correlacionaron de forma significativa con la PCR, IgA y haptoglobina en Aps tanto activa como inactiva.

En nuestras EAnq inactivas se correlaciona la α 1-glicoproteína altamente con los niveles de VSG. La IgA se correlacionó con la VSG. Además la IgA se correlacionaba muy negativamente con la haptoglobina. Es difícil de explicar esta correlación negativa que pudiera deberse a que respondieran a un estímulo o mecanismo común que preferentemente elevase IgA y en menor medida la haptoglobina.

La α 1-glicoproteína se ha visto que pudiera intervenir en la cicatrización de las heridas al estimular la proliferación de los fibroblastos (248). E interactuar con el colágeno en la formación de fibras largas de espaciamento fibroso (249).

Al utilizar el índice BASDAI >4 como límite para diferenciar las formas de espondiloartropatías activas de las no activas, en este estudio solo se han hallado diferencias significativas en los niveles elevados de VSG en todos los grupos en pacientes activos respecto de los inactivos. La PCR y la haptoglobina también presentaron niveles más elevados solo en las formas activas de EA_{nq}, pero no para las Aps (sirviendo en este grupo sólo la VSG). El resto de reactantes de fase aguda analizados no mostraron diferencias al utilizar el BASDAI. De esta forma, estos resultados demuestran que este índice no presenta tanta capacidad de discriminar entre los pacientes inflamados y no inflamados como la de la valoración clínica de los facultativos. Y por lo tanto, en la actual praxis clínica en la que se utilice el BASDAI como índice de actividad inflamatoria, deberíamos tener en cuenta que, el BASDAI presenta una menor capacidad de discriminar inflamación que la valoración de la actividad por parte del facultativo especialista.

Al utilizar el índice BASFI >5 para discriminar el grado de afectación funcional se observó una elevación significativa de los niveles de haptoglobina, $\alpha 1$ -glicoproteína, ceruloplasmina y ferritina en estos pacientes con espondiloartropatías con respecto a los de BASFI ≤ 5 . Estos resultados son concordantes con los descritos en 21 pacientes a los que se trató con infliximab se observó mejoría de los niveles de VSG, PCR, haptoglobina y del BASFI, así como una mejoría más marcada en el dolor óseo generalizado en los pacientes que presentaban afectación predominantemente axial (250). En otro estudio se describe que los niveles basales altos de PCR y de BASFI son los que sirven de marcador pronóstico en la respuesta ASDAS-20 al tratamiento con Etanercept (251). En el conjunto de pacientes con espondiloartropatías el BASFI presentaba correlación con todos los reactantes a excepción de la proteína transportadora del retinol y la IgA. Lo que nos lleva a pensar que los niveles de inflamación más elevados y sobre todo la presencia de artritis podrían implicar mayor afectación funcional del paciente.

Al valorar la relevancia de la entesitis en los pacientes con espondiloartropatías se observó que se asocia a un aumento significativo de los niveles de VSG y haptoglobina, pero, no se observó con el resto de reactantes de fase aguda estudiados. Estos hallazgos en relación con los niveles de BASFI, la presencia de entesitis y los niveles de haptoglobina elevados, sugieren que podría servir como marcador de limitación funcional relacionado con la entesopatía en pacientes con EA_{nq}. La búsqueda bibliográfica realizada sólo localizamos la relación entre HLA-B27+ con

actividad inflamatoria y niveles de haptoglobina descrita por Reynolds (252), y, extrapolando la mayor frecuencia de entesopatía en estos pacientes (253,254) apoya la relación de la elevación de la haptoglobina con la presencia de entesitis. Llama la atención la correlación negativa existente entre los niveles de haptoglobina y la VSG en las EAnq inactivas. Estos enfermos presentan menos entesopatía. La elevación de PCR, VSG y haptoglobina en los pacientes con EAnq con entesitis contrasta con lo observado en Aps en la que ninguno de los reactantes presentaban diferencia en sus niveles entre la presencia o no de entesitis.

No se obtuvo ninguna diferencia en el estudio de los reactantes de fase aguda ante la presencia o ausencia de las dactilitis, lo que sugeriría que esta afectación no proporciona información biológica relevante que ayude a discriminar los pacientes que padecen inflamación. Sin embargo, al analizar de estos con espondiloartropatías que además presentan artritis periférica si se objetiva un relevante aumento de los niveles de la VSG, PCR, α 1-glicoproteína, haptoglobina y ceruloplasmina como sería de esperar, tal y como se describió previamente al estudiarlos en función de la valoración de la actividad inflamatoria. La presencia de artritis periférica tanto en espondiloartropatías, EAnq y Aps, está directamente relacionada con la actividad inflamatoria en los mismos.

De esta manera los resultados coinciden excepto en los niveles de IgA en todos los grupos de pacientes, que no están significativamente elevados en los afectados por artritis periférica, de lo que se deduciría que la IgA no es un buen marcador biológico para discriminar entre los pacientes que presentan artritis periférica respecto de los que no la presentan (255-257). En conclusión, los niveles de VSG, PCR, α 1-glicoproteína, haptoglobina y ceruloplasmina son buenos biomarcadores con capacidad de discriminar la presencia de artritis periférica dentro de los pacientes con espondiloartropatía tanto en EAnq como en Aps (a excepción de la PCR en la Aps).

Estos resultados obtenidos sugieren que la dactilitis no conlleva la presencia de artritis periférica. En una reciente revisión sobre la dactilitis en pacientes con Aps describen que la coexistencia de sinovitis con la dactilitis varía desde un 16 a un 52% de los casos, pero remarcan que la patogenia de la dactilitis está aún por descifrar (258), otros autores defienden que la dactilitis puede ser debida a entesitis, tenosinovitis de los flexores o edema de partes blandas (259). Coincide nuestra observación en cuanto a la dactilitis con lo descrito por Olivieri y cols (260) que afirma que la dactilitis no presenta como condición necesaria la sinovitis para el

desarrollo de tumefacción. Esto justificaría que en los pacientes con Aps, en los cuales, una de las manifestación más características es la presencia de dactilitis, no se observa una elevación de los niveles de reactantes de fase aguda. Sólo la VSG presentó en los pacientes con Aps niveles casi significativamente más elevados en los pacientes con dactilitis; pudiera ser que la dactilitis no implique una inflamación activa en el momento del estudio, sino una consecuencia de haberlo estado las articulaciones adyacentes, de hecho está descrito que pacientes con Aps pueden presentar un cuadro de linfedema en relación con la artritis que pudiera ser traducible en el dedo a la descripción de la dactilitis. (En futuros estudios podría considerarse investigar en este sentido, al poder estar en la etiopatogenia implicado el VEGF, su posible relación con la Aps así como con la hipervascularización tortuosa presente en la sinovial de estos pacientes. En relación con estos datos un reciente estudio de Ligresi (261) intenta explicar cómo los macrófagos producen TNF- α en respuesta al daño tisular, este TNF- α estimula la angiogénesis directamente mediante la activación de células endoteliales y, de forma indirecta mediante la inducción de la producción de VEGF por células murales. TNF- α también induce en estas células la producción de α 1-glicoproteína. Esta α 1-glicoproteína suprime la señalización del TNF- α en macrófagos y células endoteliales sin inhibir la señalización celular mural, promueve esta glicoproteína la angiogénesis mediada por VEGF, regulando los estímulos angiogénicos debidos al TNF- α e induce la producción de VEGF por los macrófagos.

Si bien, la IgA no ha sido capaz de discriminar entre los paciente con artritis periférica y los que no, acorde a los resultados de nuestro trabajo, el papel patogénico de la IgA en las espondiloartropatías activas está propuesto en gran número de estudios (262,263,264). Esos trabajos se describen niveles elevados de la IgA y de la PCR secundarios a una respuesta inmune iniciada frente a antígenos bacterianos originados en el intestino. De esta forma, la inflamación se iniciaría por el agente microbiano, estimularía el intestino, y se perpetuaría una sobreproducción crónica anormal de la IgA en este tipo de pacientes (265). Hay autores que plantean que, la no correlación de la IgA con la VSG en la EAnq, se explicaría cómo que la inmunoglobulina puede reflejar actividad inflamatoria en esta enfermedad, pero, en relación con otros aspectos distintos a los que valora la VSG, que está claramente relacionada con la artritis periférica (255,264). En el presente estudio la IgA no se correlaciona tampoco con el resto de reactantes de fase en el grupo de pacientes que

padecen EAnq, lo que nos sugiere que se relacione con el inicio del cuadro inflamatorio.

Tanto la IgA como la proteína transportadora de retinol están significativamente más elevadas en los pacientes con Aps que no se encontraban en tratamiento con FAMEs frente a los que si lo estaban, mientras que los niveles de VSG están más elevados en quienes están en tratamiento.

No se encuentran diferencias en los niveles de esta Ig en los subtipos de Aps oligoarticular, ni poliarticular según la actividad inflamatoria que presentasen los pacientes. Podríamos pensar que la utilización de FAMEs fuese un factor de confusión en relación con la ausencia de niveles de IgA más elevados en las formas oligo y poli de Aps. En un estudio realizado por Zhao y cols en sujetos *naive* a tratamiento con FAMEs describen cómo las células Treg juegan un importante papel en la patogénesis y actividad de la EAnq (266) y observan que niveles de IgA se correlacionan negativamente con las Treg.

Al no servir la IgA como discriminante en la afectación articular periférica y si ser útil como marcador de inflamación en las espondiloartropatías podría plantearse que niveles elevados de esta inmunoglobulina fuesen útiles como marcador de inflamación axial.

Si se separan los pacientes según se encuentran en tratamiento o no con FAMEs se observan niveles significativamente menores de VSG en los enfermos sin tratamiento con FAMEs, hemos de tener en cuenta que las formas periféricas son las que habitualmente se tratan con estos fármacos y que dichas formas son las que habitualmente si están activas son las que presentan niveles más elevados de VSG. En cambio los niveles de RBP y de IgA están más bajos en pacientes con tratamiento con FAMEs frente a los que no siguen dicho tratamiento. La proteína transportadora de retinol es considerada como reactante de fase negativo.

La proteína transportadora de retinol (vitamina A) se asocia a la prealbumina, con la que presenta mínima diferencia conformacional en su estructura proteica, y, pudiera estar relacionada con el transporte de FAMEs, sin embargo, en nuestros pacientes no se observan diferencias entre las formas de artropatía psoriasica cuyo tratamiento difiere en la utilización o no habitual de FAMEs.

Esta RBP, dura sólo unas horas en circulación antes de degradarse. Participa con la albumina en el transporte de hormonas esteroideas y tiroideas. En los problemas nutricionales y hepáticos su nivel desciende rápidamente. Su principal utilidad clínica

reside en su uso como evaluador del estado nutricional del individuo. Se presentan niveles altos en pacientes con insuficiencia renal crónica y en enfermedad de Hodgkin. Aparecen valores bajos en hipotiroidismo y en disfuncionalismo hepático. Se ha observado que el retinol, y, en menor medida el ácido retinoico, es un importante cofactor en la estimulación de linfocitos T previamente activados vía CD3(267)

El sello distintivo de la EAnq es la neo-osificación y en los pacientes con espondiloartropatía activa disminuyen los niveles de RBP. En la espondiloartropatía psoriasisica los entesofitos vertebrales son más toscos que los que se observan en la EAnq y los niveles séricos anormales de retinol constituyen un factor bioquímico vinculado a hiperostosis patológica (268). O'Shea y cols (269) estudiaron las concentraciones de retinol en una cohorte de pacientes con EAnq que fueron significativamente inferiores que en controles; sin correlacionarse con los índices de actividad de la enfermedad definidos serológicamente (VSG y PCR) o clínicamente (BASDAI o BASFI). En el estudio objeto de la presente tesis la RBP tampoco sirvió como discriminante de estado inflamatorio en ninguno de los ítems estudiados. Se observan diferencias entre sujetos con Aps en tratamiento y no con FAMEs encontrando niveles más bajos de RBP en los tratados con FAMEs.

En la Aps activa la RBP se correlacionaba también negativamente con la VSG sin presentar correlación en las formas inactivas. Pudiera interpretarse que niveles más bajos de la RBP en los pacientes activos y en tratamiento con FAMEs fuesen debidos a su utilización en el transporte de dichos fármacos. Pero la proporción mayor de pacientes en tratamiento con FAMEs se encuentran en el grupo de pacientes sin actividad inflamatoria, donde no se correlacionaba con ninguno de los reactantes, y, en las EAnq que no se encuentran en tratamiento con FAMEs también se observa esa correlación negativa con reactantes, por lo que hemos de pensar que no es debido su descenso en las formas activas a su unión con los fármacos.

En nuestro estudio se observa que la proteína transportadora del retinol presenta una correlación negativa con los principales reactantes de fase estudiados VSG y PCR tanto en espondiloartropatías como en EAnq y Aps; con lo que estaría en relación con ser reactante de fase negativo, como se ha sugerido previamente.

El efecto exacto de retinol sobre el hueso no está definido. En pacientes con psoriasis cutánea extensa está descrito el descenso de los niveles de RBP frente a los niveles que presentan sujetos sanos (270). Los derivados del ácido retinoico se utilizan en el tratamiento de la afectación cutánea por la psoriasis. La formación de hueso,

hiperostosis, se ha relacionado como una consecuencia bien definida del exceso de vitamina A o su derivados sintéticos (268).

En cuanto a las diferencias encontradas entre los pacientes en tratamiento o no con fármacos anti-TNF, se observan sólo diferencias en los niveles de ceruloplasmina, ésta presenta niveles significativamente más altos en quienes no se encuentran en tratamiento con anti-TNF. Existen estudios que describen concentración de ceruloplasmina está elevada en AR y Aps (271,272). IL1- β y TNF- α presentaban correlación negativa con zinc y positiva con el cobre en pacientes con AR, los niveles de este último elemento en suero elevados parecen estar vinculados al aumento de la síntesis de ceruloplasmina por el hígado (273). Al estudiar por separado, en EAnq se objetivan también niveles de PCR más elevados en los enfermos que no estaban en tratamiento con anti-TNF.

5.4. Características de los parámetros biológicos- citoquinas de los grupos de pacientes

Una vez comparados los reactantes de fase en los distintos estudios con el presente trabajo, comparamos los niveles de las diferentes citoquinas obtenidas en la presente valoración con las publicaciones hasta el momento existentes.

Debido a la extensa heterogeneidad de los estudios que estudian las citoquinas en espondiloartropatías, y debido a que incluyen grupos de pacientes con distribución diagnóstica muy variada no podemos realizar una evaluación en conjunto, por lo que la realizaremos con aquellos estudios que valoren pacientes con EAnq y estudios de Aps para que esta sea más homogénea y por lo consiguiente más fiable.

Los niveles de citoquinas en relación con la edad y el sexo están en discusión. Además, potencialmente los fármacos, inhibidores de citoquinas circulantes y autoanticuerpos frente a estas citoquinas podría influenciar dichas mediciones, de ahí que los datos descritos en la literatura científica al no ser desde esta perspectiva tampoco homogénea, en grupos de diagnósticos ni de tratamientos, dificultan aún más el concluir datos extrapolables universalmente (274).

Las espondiloartropatías son enfermedades inflamatorias crónicas en las que las células T, los monocitos/macrófagos presentan un papel patogénico relevante; teniendo en cuenta esto, merece la pena recordar que los datos existentes acerca del papel de las distintas citoquinas producidas por las distintas células en estas enfermedades son controvertidos (131,275,276). El interés en el presente estudio viene

determinado porque, además de describir el patrón según actividad clínica inflamatoria, se investiga la posible existencia de diferencias según tipo de afectación.

Para interpretar los resultados obtenidos en los niveles circulantes de citoquinas relacionados preferentemente con el compartimento de linfocitos T, debe considerarse la heterogeneidad de los patrones de producción de estas citoquinas que permiten definir diferentes subpoblaciones celulares:

Así, la producción de IFN γ se asocia a una respuesta tipo Th1 (277,139) y la producción de IL-4 a una respuesta tipo Th2 (278,279,280,281). Existen datos que demuestran que durante una respuesta inmunitaria, IL-23 puede promover un estado de activación con distintas características de los perfiles bien caracterizados Th1 y Th2; es lo que se ha denominado respuesta Th17 siendo estos linfocitos responsables de la producción de IL-17. Por otro lado la producción de IL-6, TNF- α e IL-10 se identifica con estados inflamatorios en virtud de su capacidad pro-inflamatoria (IL-6 y TNF- α) o anti-inflamatoria (IL-10). Se ha adscrito al tipo de respuesta Th9 un papel principalmente anti-helmíntico y en ciertas enfermedades inflamatorias (282) que implica la activación del mastocito y que se relaciona con la IL-13 (283).

En los grupos de pacientes objeto del actual estudio, se observan niveles más elevados de IL-17A, en aquellos que presentan Aps, y de IL-9 en los que padecen EAnq con respecto a los niveles hallados en los grupos controles. Sin embargo, no se han objetivado diferencias en los valores obtenidos de las citoquinas IFN- γ , IL-4 en ambos grupos de pacientes con respecto a los sujetos sanos. Estos datos sugieren que existe un predominio de respuestas inmunes adaptativas de tipo Th17 en los pacientes con Aps y un predominio de las respuestas de tipo Th9 en los pacientes con EAnq. Estos resultados demuestran que ambos grupos de pacientes presentan un diferente comportamiento inmunológico.

Por otro lado, al tipo de respuesta Th17 se le ha descrito un papel en la autoinmunidad y en la defensa frente a neoplasias y a ciertos patógenos extracelulares como bacterias y hongos (78,284-286). A su vez, la IL-17 se ha encontrado en concentraciones elevadas próximas a los mastocitos y neutrófilos implicados tanto en la afectación cutánea manifestada en los pacientes con psoriasis como en la artritis reumatoide (66,77) asociándole un papel de reclutamiento de las células inmigrantes procedentes de la sangre periférica.

Está en discusión la procedencia de las células Th9. Por un lado se considera que podrían ser un estado de diferenciación a partir de los linfocitos Th2, o de una línea de diferenciación independiente. La capacidad para producir IL-9 es compartida por muchos subconjuntos de células T CD4 en los seres humanos, incluyendo Th9, Th17, Th2, y quizás las células Th1 (287). Se encuentra la IL-9 íntimamente relacionada con la presencia de la IL-4, que podría jugar un papel importante en la acción proinflamatoria/antiinflamatoria. Esta IL-4 actuaría sinérgicamente con el TGF- β para inducir la producción de respuestas Th9 (288).

Aunque la IL-9 se estudió principalmente en la inmunidad de tipo Th2, se ha descrito una nueva función de la IL-9 en la promoción de la inflamación y la mediación de la destrucción autoinmune del tejido (289). Se ha postulado que la IL-9 podría actuar como un factor de crecimiento para células y/o macrófagos patógenos T.

Nowak y cols (290) estudian la relación de la IL-17 con la IL-9 y proponen que las células Th17 producen IL-9, pudiendo coexistir e interactuar con las células Th9 durante las condiciones de autoinmunidad, alergia e infección. Además de promover efectos indirectos sobre las células T a través de las células presentadoras de antígeno, IL-9 parece aumentar el efecto supresor de las células Treg, así como mejorar la proliferación y/o acumulación de células Th17 (291), parece ser que las células Treg aumentan la producción de IL-10 consecuencia de la acción de la IL-9.

Entre nuestros pacientes con EAnq sólo hallamos correlación de esta citoquina IL-9 (Th2, Th9 o Th17) con la IgA, en el conjunto de pacientes con EAnq, y cuando los estudiamos separándolos en formas activas y formas inactivas se pierde esa correlación. Tampoco existía correlación con otras citoquinas, reactantes ni con ninguno de los dos índices clínicos, BASFI y BASDAI estudiados. La IL-9, al igual que la IgA implicaba afectación espondilar y no artritis, ambas moléculas se pudieran relacionar con la patogenia específica de esta afectación. IL-9 aumenta el nivel de células T CD4 + + IL-17A en los seres humanos según estudios previos (292).

No se debe olvidar, que el principal papel de las células Th9 productoras de IL-9, como ya hemos descrito, es el de efector y anti-helmíntico intestinal. Además, presenta un amplio espectro de actividades no muy bien definidas entre las que se incluye la proliferación celular de linfocitos T y protección ante la apoptosis, induce la proliferación de precursores eritroides y de progenitores de mastocitos derivados de la médula ósea. La IL-9 también parece tener efectos sobre las células epiteliales, y, en la

mucosa intestinal en estudios en ratones para regular estas barreras, llevando su sobre-expresión en esta localización a un aumento de la permeabilidad intestinal (293).

Esto induce a relacionar que la activación o producción de IL-9 en los pacientes con EAnq pudiera probablemente influir en su etiopatogenia en cuanto a la regulación fundamentalmente de la inflamación a nivel de la barrera intestinal en concordancia con la IgA y el predominio de la acción antiinflamatoria de las moléculas en estos pacientes. La IL-9 se ha visto puede ser secretada tanto por células Th2, Th9, Th17 como Treg (294).

Hasta el momento actual no hemos encontrado ningún estudio en que se describa el papel de IL-9 en pacientes con artropatía inflamatoria, ni se ha establecido un tratamiento específico frente a esta citoquina. En un estudio en pacientes con AR describen descenso de esta citoquina a partir de tratamiento con rituximab, aunque no definen su significación clínica.

Cuando en los pacientes con EAnq comparamos las citoquinas según actividad inflamatoria, no encontramos diferencias en ninguna de ellas entre los pacientes activos y los no activos. Los datos bibliográficos recogidos de la literatura científica a este respecto son controvertidos, esperábamos en nuestros pacientes objetivar una elevación de este reactante en las formas activas de EAnq, al menos de la IL-6, que es considerada como reactante de fase aguda.

En dos publicaciones del mismo autor (129,130), sobre el mismo grupo de pacientes con EAnq, demuestra que no existe relación con los cambios en las mediciones de movilidad del paciente con los niveles de IL-6, ni sirve esta para predecir la progresión de la enfermedad en el siguiente año, interpreta así que la IL-6 sería el equivalente a un reactante de fase aguda. Autores españoles (131) encuentran niveles séricos aumentados de IL-6 y TNF- α en EAnq siendo estos más altos que los hallados en lumbalgias no inflamatorias, aunque sólo la IL-6 (pero no el TNF- α) correlaciona con parámetros clínicos de actividad y parámetros analíticos de inflamación como VSG, PCR y conteo de plaquetas, concluyen que las citoquinas macrofágicas (TNF- α e IL-6) están aumentadas en los pacientes con EAnq y que la IL-6 se encuentra estrechamente relacionada con la actividad de la enfermedad. El estudio de Keller (275) no encuentran esa clara elevación de IL-6.

En relación con nuestro estudio, analizando las diferencias entre los dos estudios y el objeto de la presente tesis, se explicaría por la distribución en cuanto al género comparándolo con los controles. Al tener la Aps distinta distribución por género que

la EAnq incluimos mayor número de controles mujeres. Keller comparó EAnq frente a lumbalgias con la distribución por género no pareado, por lo que al incluir más controles mujeres no encontraron diferencias en los niveles de IL-6 de las espondilitis.

Cuando en nuestro estudio comparamos los grupos pareados por género no encontramos diferencias significativas, en cambio, si combinamos control con grupo de pacientes de distinto género, observamos que existen diferencias al estar en el género femenino la IL-6 más elevada. Probablemente al igual que sucede con la VSG en las mujeres los niveles basales de esta interleuquina se encuentre más elevada que en los hombres, este dato obtenido en la presente tesis debería evidenciarse/ ratificarse con estudios más amplios y más complejos en la población general.

	EAnq hombre/mujer	AR M/F	controles (lumbalgias) M/F
Gratacós:	59/10	9/34	31/5
Keller:	20/5		4/6
Nosotros:	EAnq 30/6	Aps 37/26	controles 8/12

Otro dato que pudiera explicar el que en nuestros pacientes con EAnq los niveles de IL-6 sean inferiores que en los controles, (a diferencia de lo objetivado en el grupo de Gratacós), pudiera ser por el hecho diferencial de estar algunos de nuestros pacientes con tratamiento con fármacos anti-TNF (en su estudio realizado en los años noventa, no utilizaban anti-TNF).

En esta línea hay muchos estudios en pacientes con espondiloartropatías y con AR en que demuestran que los niveles de IL-6 reflejan la actividad inflamatoria de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos anti-TNF (113,137,138). Pero, en contra de que este fuese el factor de confusión nos centramos en que también la misma proporción de pacientes con Aps estaban en tratamiento con anti-TNF y, en los pacientes con Aps, si se observaron diferencia entre las formas activas y no activas de Aps en los niveles de IL-6. Y, seguimos encontrando diferencias en los niveles de IL-6 una vez eliminados de ambos grupos los pacientes que se encontraban en tratamiento con anti-TNF- α , por lo que la diferencia en nuestros pacientes no podemos relacionarla con el efecto del fármaco biológico .

Recientemente se ha descrito (64) cómo el Tozilizumab fármaco que bloquea al receptor de la IL-6 no es un tratamiento efectivo en la EAnq, esto apoyaría nuestros hallazgos.

Llama la atención, en nuestro estudio, que la correlación de la IL-6 con la IL-1 β , IL-4, IL-10, presente en la EAnq, tanto sin separar por actividad, como en las formas

activas, en ambos casos, añadiéndose la presencia de correlación en las formas activas con el INF- γ . Esto pudiera ser debido a que predomine una acción antiinflamatoria en el grupo de nuestros pacientes con EAnq.

Cuando comparamos las diferencias en los niveles de las distintas citoquinas entre los pacientes que padecían EAnq con los que padecían Aps observamos diferencias significativas en los niveles séricos de IL-1 β , IL-6 e IL-10 siendo inferiores a los cuantificados en los enfermos con Aps; mientras que de la IL-9 encontramos niveles superiores en EAnq.

Los niveles de IL-1 β e IL-10 fueron significativamente más elevados en el conjunto de pacientes que se encontraban en tratamiento con FAMEs y en el conjunto de los que padecían formas periféricas en que también están más elevados. Coincidiendo el que son las formas periféricas de Aps las que están tratamiento con estos fármacos. En cambio no se encuentran diferencias significativas de estas citoquinas al estudiarlas, intra-grupalmente, dentro de las Aps o de las EAnq según reciban o no FAMEs, esto nos induciría a pensar que las diferencias encontradas entre los tratamientos o según forma de afectación pudieran interpretarse como sesgos de selección, ya que esa diferencia vendría avalada por el hecho de que nuestros pacientes con FAMEs son fundamentalmente formas periféricas de Aps.

En cuanto a la relación de estas citoquinas con los reactantes de fase hemos de resaltar que la IL-1 β , IL-6 y TNF- α son considerados los mayores inductores de reactantes de fase aguda por el hígado (ver capítulo introducción). Los dos mediadores IL-1 e IL-6 han sido utilizados para clasificar los reactantes de fase en dos subgrupos:

Los tipo 1 de los reactantes de fase aguda: requieren de la acción sinérgica de IL-6 e IL-1 para su máxima producción, entre estos reactantes tenemos a la PCR y la α 1-glicoproteína.

Los reactantes tipo 2 sólo requieren de la IL-6 para su producción máxima, y son inhibidas por la IL-1, entre estas estaría la haptoglobina, el fibrinógeno y la ceruloplasmina.

In vivo, α 1-glicoproteína claramente tiene efectos protectores en varios modelos de inflamación (244). Esta proteína es capaz de inducir o aumentar la secreción de varias citocinas por parte de los monocitos para expresar otras citoquinas pro y anti-inflamatorias tales como IL-6, IL-12 y el receptor soluble del TNF- α . Tilg y cols mostró que α 1-glicoproteína humana indujo la secreción de IL-1 receptor antagonista (que inhibe la actividad de IL-1) (295,296).

Hochepped y cols (244) apoyan que el efecto de la α 1-glicoproteína es sinérgico sobre la estimulación de citoquinas pro-inflamatorias por lo tanto tiene un efecto amplificador de la respuesta inflamatoria local, mientras que en ausencia de LPS, hay una tendencia a un efecto de modulación a la baja de la respuesta inflamatoria.

La α 1-glicoproteína al inducir la secreción de IL-1r, así como su posible efecto en la cicatrización de la lesión, al estimular la proliferación de los fibroblastos (248) interactúa con el colágeno en la formación de fibras largas de espaciamento fibroso (249), pudieran explicar, estos estudios mencionados, nuestros hallazgos como son la presencia de niveles elevados de este reactante de fase en las formas espondilares o con cambios estructurales axiales; mientras que en los pacientes con formas periféricas en las que el daño es erosivo encontramos elevados los niveles de IL-1 β .

De las correlaciones que objetivamos en nuestro estudio respecto a la α 1-glicoproteína con las citoquinas determinadas, sólo hallamos en el caso de las EAnq inactivas correlación con IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-13, IL-17A e IL-22. No encontramos correlación de este reactante con ninguna otra citoquina en el resto de grupos estudiados.

La plasticidad de las células T helper es explicada en otros estudios (297,298) por el ambiente de citoquinas que encuentren en su entorno estas células, hacen que se polaricen hacia la producción de IL-9, de IL-17 o de IL-10 modulándose así su función. Así el TGF- β con la IL-6 llevan a la producción de IL-17, la IL-10 modula sustancialmente la función de las células TH17 y contra regula su acción (299). Esta IL-10 se puede producir por varios tipos de células, incluyendo las células Th1 y Th17 (297). Esto sugiere que la IL-10 participa en el control de la magnitud de muchos tipos de respuesta inmune y para prevenir el daño tisular. Las diferencias halladas en esta citoquina las intentaremos explicar cuando comparemos los subgrupos de Aps ya que es a expensas casi exclusivamente de uno de los subgrupos por lo que observamos estas diferencias de nuestros pacientes.

En este sentido varios autores reportan la hipótesis de que la IL-4, junto con el TGF- β y la IL-10 podrían tener un potente papel antiinflamatorio e intervenir en la reparación por parte del compartimento inmunológico una vez ya iniciada una respuesta inmune. Keller y cols (275) hipotetizan que el aumento de IL-4 e IL-10 en la EAnq estaría relacionada con un papel anti-inflamatorio, ya que bloquean la producción por parte del monocito de IL1 β , TNF- α e IL-6. Joosten y cols en modelos murinos encuentran que la presencia de IL-4 protege frente a la destrucción articular,

interviniendo en la reparación ósea (300). Estos mismos autores encuentran que la IL-10 al tener muy potente efecto antiinflamatorio protege contra la destrucción del cartílago articular (301). Los efectos protectores de la interleucina-4 sobre la destrucción de los tejidos y los cambios morfológicos de los condrocitos ha sido descrita por otros autores (302).

A continuación pasaremos a describir las diferencias en los niveles de citoquinas que observamos en los pacientes con Aps primeramente con los controles sanos, posteriormente según actividad inflamatoria, para seguir con los niveles diferenciales entre las tres formas de Aps finalizando con la comparación de estas tres formas frente a la EAnq.

Durante los últimos años, el número de estudios que avalan la importancia de la IL-17 en el sistema inmunológico ha aumentado exponencialmente. IL-17 interfiere entre la inmunidad innata y adaptativa (303). Puede ser producida por una gran variedad de tipos celulares, el sistema evolucionaría principalmente de una respuesta mediada por IL-17 innata (304), que puede en muchos casos ser suficiente para borrar un patógeno invasor; si esto no funciona la presencia de TGF- β como un componente asociado al estrés celular y la inflamación junto con la IL-6, IL-1 y el TNF- α , secretada por las células presentadoras de antígenos activadas, proporcionaría las condiciones para la diferenciación de las células Th17, como forma ya adaptativa de defensa inmune, se plantea la hipótesis de que la autoinmunidad sólo se desarrolla si esta fuerza inmunológica adicional logra eliminar el patógeno, resultando la inflamación crónica relacionada a una desregulación en este sistema adaptativo (285).

La IL-17 está descrita como una citoquina proinflamatoria que actúa en gran variedad de tejidos del organismo, su principal papel biológico es la activación y expansión rápida de neutrófilos durante procesos infecciosos y otros daños inflamatorios (305). IL-17A e IL-17F contribuyen a la respuesta del huésped a las bacterias extracelulares y hongos (154). En enfermedades como la artritis reumatoide se ha relacionado los elevados niveles de esta citoquina en el líquido sinovial con la degradación del cartílago articular y erosión del hueso subyacente, ese efecto coincide con la expresión de IL-6 y la potenciación de los efectos destructivos de IL-1 y TNF- α en la sinovial (66)(306).

Regula la IL-17A la osteoclastogénesis por medio de la activación positiva de factores de diferenciación para los osteoclastos, que son las células implicadas en la resorción ósea (307,308).

Las células T activadas del tejido sinovial en la AR y en los pacientes con Aps secretan mayores cantidades de IL-17A que las de pacientes sanos y las de sujetos con artrosis (158,309). Al igual a lo descrito en la literatura científica observamos en los pacientes con Aps diferencias en los niveles de IL-17A en suero de nuestros pacientes comparados con los sujetos sanos, también entre los pacientes del presente estudio se encontraban en la Aps más elevados que en los que padecían EAnq, aunque sin significación estadística.

Jandus y cols. 2008 observaron un aumento significativo de los niveles de células Th17 en pacientes con EAnq, así como en pacientes con Aps, sugiriendo una participación directa de las células Th17 en la patogénesis de espondiloartropatías humanas que pudieran tener implicaciones terapéuticas (310) estudiaron 10 pacientes con Aps, 10 con AR, 10 con EAnq y 25 sanos. Antes del descubrimiento de las respuestas Th17 la psoriasis se creía que estaba mediada por la vía IL-12/Th1. El reconocimiento de las células Th17 y citoquinas Th17 en las primeras etapas de la Aps se inscribe en el concepto inmunológico de la vía Th17 juega un papel clave en el desarrollo de enfermedades autoinmunes (311), que probablemente sea más significativo en la Aps periférica al encontrarse abortado por la acción antiinflamatoria la vía IL-4 en las EAnq.

Otro punto a desarrollar en futuras investigaciones podría enfocarse a intentar diferenciar el mecanismo intrínseco que lleva a la colaboración de la IL-4 + TGF- β hacia la activación de células productoras de IL-9 en nuestros pacientes con EAnq, esta IL-4 como hemos visto protege a la destrucción del cartílago y el hueso. En contraposición la vía que lleva si se une al TGF- β la IL-6 se dirigiría hacia la producción de IL-17A que implica activación en la osteoclastogénesis y la resorción o daño óseo.

El eje IL-23/IL-17 es catalogado como fundamental actualmente en estas enfermedades, la interleucina-23 derivada de las células dendríticas y otros productos derivados de los linfocitos T cooperadores, como la interleucina-17A y la interleucina-22 son claves (312,313). En nuestro estudio los niveles de IL-22 observados en los pacientes con EAnq eran inferiores a los observados en las formas poliarticulares de Aps en el límite de significación estadística, hemos de recordar que la IL-22 comparte receptor con la IL-10. Estas citocinas en la psoriasis actúan a través de una serie limitada de vías transcripcionales y de señalización: las quinasas Janus. La IL-23, que es producida por las células dendríticas activadas, actúa sobre las células T de

memoria, lo que resulta en elevación de IL-17. IL-23 es una citoquina heterodimérica y comparte una subunidad, p40, con la IL-12. En el presente estudio determinamos los niveles de IL12, de la subunidad p70 sin encontrar diferencias entre los grupos estudiados. Sólo pudimos relacionar los niveles de esta citoquina con la presencia de dactilitis en EAnq y la afectación funcional encontrándose más elevada en los pacientes con mayor afectación funcional, mayor BASFI y en quienes no presentaban dactilitis. La IL-12 está descrita que tiene sólo efectos marginales en la producción de IL-17 (158).

Hay autores que establecen que niveles de IL-17A se correlacionan con la actividad inflamatoria tanto al inicio como en formas evolucionadas y que se reducen los niveles en pacientes con tratamientos una vez controlada la actividad de la enfermedad (155). En nuestro estudio encontramos diferencias en la IL-17A entre los subtipos de artropatía psoriásica, en las formas poliarticulares, que son las que en teoría presentarían un mayor componente inflamatorio, los niveles de IL-17A son similares a los que presentaban los controles y, en ambos casos significativamente inferiores a las formas oligoarticulares. Las correlaciones de esta citoquina tanto en formas activas como no activas de la enfermedad eran positivas con el resto de citoquinas sin presentar correlación con la IL-6, y sólo de los índices clínicos y de los reactantes de fase en las formas de Aps activa presentó la IL-17A correlación fuertemente negativa con el BASDAI ($rs=-0,616$ $p<0,001$) y negativa con IgA ($rs=-0,444$ $p<0,05$).

Melis y cols (163) correlacionan en suero y líquido sinovial de IL17, IL-23 en 22 pacientes con AR, 22 Aps y 30 espondiloartritis no psoriásicas. Describen la tendencia a mayores niveles de IL-23 en la AR correlacionándose, sólo en esta, con la actividad, tanto en articulación como en suero, aunque también refieren que se expresa esta interleuquina en las articulaciones de la espondiloartritis.

No encontramos variaciones significativas en los niveles de TNF- α entre nuestros grupos de pacientes y los controles. En la bibliografía Toussirot y cols (132), describen niveles séricos aumentados de TNF- α en las EAS frente al grupo de controles sanos, pero la diferencia, al igual que en el presente estudio, no es estadísticamente significativa; y concluyen que los niveles séricos normales o moderadamente elevados de TNF- α en las EAS no excluyen su papel local en la sinovial y otras áreas inflamadas, coincide pues nuestro resultado con lo descrito. Cuando analizamos los niveles de TNF- α según formas clínicas observamos que las formas oligoarticulares presentaron niveles significativamente más elevados que los

que presentaban los pacientes con EAnq. Al evaluar las correlaciones, al igual que sucede con la IL-17A, sólo encontramos que en la Aps activa los niveles de TNF- α se correlacionaron negativamente con el BASDAI y con los niveles de IgA, sin correlacionarse con los niveles de IL-6 en las formas activas aunque si en las inactivas.

En nuestro estudio y sólo en la Aps hay dos citoquinas que presentan niveles más elevados en las formas activas que en las inactivas, esas dos citoquinas son la IL-2 y la IL-6.

La IL-2 recordemos es responsable de la expansión clonal de los linfocitos T. Es un factor estimulador del crecimiento de linfocitos T, B y NK. Promueve la actividad citotóxica mediada por linfocitos T y células NK.

Spadaro y cols (143) estudiaron la IL-6 y el sIL-2R en 47 pacientes con Aps oligoarticular comparando con 41 pacientes con AR, 15 con psoriasis y 15 sanos). Los pacientes con Aps tenían mayores niveles séricos de IL-6 y sIL-2R que voluntarios sanos y en pacientes con sólo afectación cutánea, al tiempo que mostró menores niveles de IL-6 y sIL-2R que en pacientes con AR. Los niveles de IL-6 se correlacionaron con el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, la evaluación del médico, PCR y VSG, mientras que los niveles de sIL-2R solamente con el número de articulaciones inflamadas, evaluación del médico y la VSG. Los niveles de IL-6 y sIL-2R se encontraban relacionados entre sí. En nuestro grupo de pacientes con Aps presentaban niveles significativamente más elevados de IL-6 aquellos con formas poliarticulares, seguidos de las formas oligoarticulares y las cifras más bajas de IL-6 las presentaban las formas espondilares. Sin separar los pacientes en subgrupos, no encontramos correlación con índices clínicos de actividad, en cambio si con el BASFI. De los reactantes de fase con los que se correlaciona la IL-6 sólo es con la ceruloplasmina, dicha correlación se mantuvo sólo en las formas de aps activas, no en las inactivas. En nuestro estudio también encontramos niveles superiores de estas citoquinas en pacientes con actividad clínica inflamatoria. Pero sólo la IL-2 se correlacionó con la PCR, y en el caso de los pacientes totales y en los activos la IL-6 se correlacionó con los niveles de ceruloplasmina.

Las correlaciones de estas citoquinas IL2 e IL6 en la Aps que se observaban fueron:

La IL-2 se correlaciona con la PCR, sin presentar correlación con otros reactantes ni índices de actividad; en cuanto a las citoquinas con todas excepto con la IL-6, sin haber separado según actividad inflamatoria.

En las formas activas de Aps observamos correlación de IL-2 negativa con IgA, BASDAI y DAS-PCR, y correlación positiva con todas las citoquinas a excepción de la IL-6.

En las formas inactivas de Aps encontramos ausencia de correlación de la IL-2 con todos los reactantes, índices clínicos y con las citoquinas IL-6, IL-9, IL-12p70 e IL-22.

La IL-6 en la Aps, sin separar por actividad presentó correlación positiva con la ceruloplasmina y con el BASFI, en cuanto a las citoquinas con la IL-1 β , IL-5, IL-10, IL-22 y TNF- α . No se correlacionó con el resto de citoquinas, índices ni reactantes. En la Aps activa la IL-6 presentó correlación positiva sólo con la ceruloplasmina no con ninguna otra citoquina ni índice clínico. En la Aps inactiva la IL-6 presentó correlación positiva con, IL-1 β , IL-5, IL-10, IL-22, INF- γ y TNF- α . No se correlacionó con otras citoquinas, índices ni reactantes. En cambio a diferencia con el conjunto de Aps aquí entró el INF- γ a correlacionarse con la IL-6. Hay estudios que relacionan la expresión del receptor de la IL-22 en los queratinocitos que es regulada a la baja por el INF- γ (150) por lo que tendría su acción a este nivel en las Aps inactivas.

Estas dos citoquinas se relacionan con la actividad inflamatoria en la Aps, pero probablemente cada una de ellas en una vertiente distinta con la inflamación, la correlación de la IL-6 con la ceruloplasmina y el hígado y los reactantes de fase de tipo 2 cuya síntesis aumenta con la estimulación por citoquinas tipo IL-6 y es inhibida por citoquinas IL-1. En cuanto a la IL-2 encontramos que se correlaciona con la PCR que estaría incluida dentro de los reactantes de fase tipo1, (aquellos cuya síntesis es estimulada por IL-1 y potenciada por IL-6). No se correlaciona en formas activas ni en el grupo de pacientes con Aps con la IL-6 presentando sólo correlación en las formas inactivas.

Algunos estudios describen en liquido sinovial se observan diferencias claras en los niveles de IL-1 β e IL-10 (317) que están elevados en artritis periféricas tipo AR mientras que no lo están en espondiloartropatías, sin existir diferencias en los niveles de TNF- α , ni de IL-6 en sinovial entre ambas enfermedades. (Esto explicaría porque son útiles los fármacos anti-TNF en los signos y síntomas de ambas creyendo ser entidades clínicas diferenciadas (318)). Además en estos estudios en suero no han observado niveles de IL-1 β diferentes en sujetos sanos frente a espondiloartropatías. Esos mismos hallazgos son los descritos en nuestro estudio en cuanto a los niveles de IL-1 β e IL-10 entre formas axiales y formas periféricas en el suero.

En estudio de citoquinas en pacientes en tratamiento con fármacos inhibidores de TNF- α Cordiali-Fei y cols (60) encuentran en 45 pacientes con psoriasis en tratamiento a largo plazo con etanercept disminuía IL-1, IL-6 e INF- γ , y, en menor medida TNF- α . Mastroianni y cols (133), así mismo en un estudio en 20 pacientes con Aps en tratamiento con infliximab también describen descenso de IL-6. La resolución de los síntomas cutáneos y sinoviales no está relacionado con el descenso de los niveles del TNF- α en suero en las fases iniciales del tratamiento, sino más bien con la disminución de IL-6, VEGF y FGF (133). En nuestro estudio no se encuentran diferencias significativas en los niveles de ninguna de las citoquinas al comparar entre los pacientes que se encontraban en tratamiento con anti-TNF y los que no estaban con dicho tratamiento, tampoco en relación con los FAMES ni en pacientes con Aps ni con EAnq.

Elkayan y cols (142) en 34 pacientes con Aps encontraron niveles séricos significativamente más altos de IL-6, sIL-2R, IL-1ra e IL-10 en comparación con voluntarios sanos. Pero no hallaron correlación ni de la IL-6 ni de la IL-10 con el número de articulaciones dolorosas e inflamadas. Los niveles de sIL-2R se correlacionaron con el grado de afectación cutánea. Encontramos en nuestros pacientes diferencias (sin cuantificar grado de afectación cutánea) entre las formas ungueales vs no presentar psoriasis en los niveles de IL-1 β , y en las formas de psoriasis vulgar frente a no presentar psoriasis en los niveles de IL-4, IL-6, IL-10 estando más elevadas significativamente en las formas de psoriasis vulgar y de IL-1 β y, TNF- α ante aquellos pacientes que no presentaban psoriasis.

Encontramos los niveles de IL-10 en EAnq significativamente más bajos que los que presentan los pacientes con Aps, pero en ninguno de los grupos de pacientes existen diferencias con respecto a los controles sanos. Esta diferencia es causada por la importante elevación de la IL-10 en las formas oligoarticulares y en menor medida en las formas espondilares con respecto al resto de formas de Aps.

Los datos diferenciales en cuanto a los subtipos de formas de artritis psoriasica podrían inducirnos a interpretar que las formas oligoarticulares son formas intermedias entre EAnq y Aps poliarticular ya que el perfil de citoquinas que presentan se observan diferencias con los controles tanto en los niveles de IL-9 y en los niveles de IL-17A.

La IL-10 se ha descrito como un producto celular Th2 que inhibe la síntesis de otras citoquinas (especialmente INF- γ). En un artículo de revisión (146) llegan a sugerir que

la IL-10 puede promover efectos inflamatorios por aumentar el tráfico y extravasación de linfocitos. Señala el rango de citoquinas que inhibe la IL-10, entre ellas, TNF- α , IL-8 e IL-6. En cambio según la mayoría de autores la IL-10, junto con el TGF- β , forman el grupo más sólido de reguladores negativos de la acción inflamatoria de diversas citoquinas. Basándose en ello, Cicuttini y cols (141) plantearon como hipótesis que IL-4 e IL-10 se correlacionaban inversamente con parámetros de inflamación en pacientes con artritis inflamatorias, sin embargo, sólo detectaron IL-4 en dos Aps de las 36 EAS que estudiaron (6 EAnq, 6 EsR y 24 Aps). En cuanto a esta citoquina Th2 relevante que es la IL-4 encontramos, en nuestro estudio, niveles de la misma muy similares en las formas espondilares y las oligoarticulares, en ambos casos sus niveles están significativamente más elevados que en las formas poliarticulares y que en la EAnq. Pero sin hallar diferencias en ningún caso con los controles sanos.

Al estudiar en nuestros pacientes la correlación de los niveles de IL-10 en el conjunto de pacientes con Aps (que significativamente se encontraban niveles más elevados de IL-10 que en EAnq), con reactantes, índices clínicos así como con otras citoquinas, se observaba correlación positiva con la PCR y con todas las citoquinas estudiadas a excepción de la IL-12p70.

Esa IL12p70 vemos que presentaba niveles significativamente más elevados en las formas oligoarticulares con respecto a las formas poliarticulares; esta citoquina se ve en nuestros pacientes con EAnq que se encuentra con niveles significativamente menores en pacientes con menor afectación funcional según el BASFI y también con la presencia de dactilitis, se encuentra en niveles menores en pacientes que presentan dactilitis y espondilitis sin observarse estas diferencias en pacientes con Aps.

En cambio la IL-4 se correlaciona con todas las citoquinas a excepción de la IL-6. No se correlaciona la IL-10 ni la IL-4 con ninguno de los índices clínicos BASFI y BASDAI ni con reactantes de fase; sólo la IL-10 presentaba correlación con la PCR (similar a la baja correlación que presentaba la IL-10 con la IL-6).

La diferenciación a Th9, independientemente de la vía, como hemos descrito con anterioridad necesita de la presencia de TGF- β e IL4 (319), autores como Veldhoen y cols informaron que los linajes Th9 se generan mediante el cultivo de las células Th2 en el medio suplementado con TGF- β , sin IL-4 (320). Cuando se diferenciaron las formas de Aps en los tres subtipos vimos que las formas espondilares y las formas oligoarticulares presentaban niveles de IL-4 significativamente más elevadas que los pacientes con EAnq, estas mismas diferencias las encontramos con la IL-10, aunque

los niveles de IL-9 eran significativamente más bajos en las Aps poliarticulares, que en los pacientes con EAnq, las formas poliarticulares clínicamente presentan un mayor daño radiológico erosivo. Podría tener la IL-9 un efecto antiinflamatorio y reparador. Adicionalmente, se ha propuesto que la IL-9 podría aumentar el efecto supresor de las células Treg (291,321). Teniendo en cuenta todas estas evidencias se podría apuntar hacia un comportamiento anormal del sistema inmune antiinflamatorio que podría explicar la formación de hueso que característicamente aparece en pacientes con EAnq. Una osificación excesiva de las estructuras entesíticas como un aumento de reparación ósea.

En los subtipos de Aps observamos que la IL-9 presentaban niveles más altos pero no significativos en todos los grupos frente a los controles, sólo los niveles de esta citoquina en las formas oligoarticulares era significativamente más elevada que en los controles, acercándose a los niveles que presentan las EAnq. Las correlaciones que presentaba esta interleuquina en la Aps era negativa con la VSG y positiva con la RBP, esto nos podría señalar que la IL-9 también en la artropatías psoriasisica pudiera inferir un papel antiinflamatorio.

Los niveles de la IL-6 en el conjunto de los pacientes que presentaban psoriasis eran similares a los de los controles sanos, pero al separarlos en los tres subgrupos de Aps se observa que los niveles en las formas espondilares y en las formas oligoarticulares eran claramente inferiores a los que presentaban los controles sanos, mientras que los niveles de IL-6 de los pacientes con formas poliarticulares no se diferenciaban de los que presentaban los controles y por tanto eran significativamente más altos en las formas poliarticulares que en las formas oligo y espondilares. Pero según actividad inflamatoria sólo se observaron niveles más elevados de IL-6 en las formas activas del subtipo espondilar sin encontrar diferencias en las formas oligoarticulares ni poliarticulares en los niveles de IL-6 según actividad inflamatoria.

Alenius y cols (144) estudiaron de 219 pacientes con psoriasis la IL-6 estaba elevada en pacientes con inflamación, y en pacientes con afectación articular sin inflamación frente a los que sólo tenían afectación cutánea. Los niveles de IL-2rs alfa no eran diferentes entre los tres grupos. Finalmente encontraron correlación en los niveles de IL-6 con el recuento articular VSG y PCR. En nuestros pacientes con Aps sólo la forma espondilar presenta niveles de IL6 más elevados en las formas con actividad clínica comparada con las formas inactivas. En cambio no se observaron estas diferencias entre formas de Eanq activa frente a formas inactivas.

Eso no implica su utilidad como diana en el tratamiento de pacientes con artropatía psoriásica, hay estudios (65) que describen en dos casos de Aps en tratamiento con anti receptor de la IL-6 Tozilizumab que no mejora la piel ni la articulación. Basándose en la presencia de efectos secundarios e ineficacia del Tozilizumab en la Aps, explican como el papel patogénico de la IL-6 en la Aps es distinto al que presenta en la artritis reumatoide, mientras que el TNF lo describe como vía común en ambas formas de artritis. Indican que la IL-6 contribuye más en la fase de mantenimiento/cebado de la artritis, ya que el bloqueo de su receptor no tienen los mismos efectos en el tratamiento de la Aps. Probablemente la ineficacia o los efectos secundarios presentados en los pacientes con Aps que se encontraban en tratamiento con Tozilizumab pudieran ser debidos a la predisposición que tienen los pacientes con psoriasis de presentar dislipemia, hígado graso y trastornos cardiovasculares (110), que pueden exacerbarse como efecto secundario claramente descrito en la utilización del bloqueante del receptor de la IL-6 Tozilizumab. En contraste, los anti-TNF han demostrado su eficacia contra la artritis y las lesiones de la piel en estos pacientes. En nuestro estudio cuando se comparaban los niveles de distintas citoquinas en los pacientes con EAnq frente a formas de afectación por psoriasis se observaban diferencias significativas entre estos y las formas de afectación cutánea por psoriasis en placas o vulgar en los niveles de TNF- α , presentando niveles en rango significativo más elevados en la EAnq que en la afectación cutánea por psoriasis vulgar.

Cuando se separaron los subgrupos de pacientes con Aps según actividad la forma espondilar de Aps encontramos diferencias significativas entre formas activas y no activas en los niveles de IL-6 estando más alta esta citoquina en las formas activas.

IL-12p70 e IL-10 observamos niveles inferiores en las formas activas. Recordemos que la IL12p70 presentaba en los pacientes con EAnq niveles significativamente más elevados en los pacientes con mayor afectación funcional según el BASFI, y en estos mismos pacientes se observaban niveles significativamente superiores en aquellos que no presentaban dactilitis.

En Aps forma poliarticular entre formas activas y no activas se aprecian diferencias significativas en los niveles de IL-2 e IL-17A encontrándose en este caso más elevadas ambas citoquinas en las formas con actividad inflamatoria.

En las formas oligoarticulares encontramos niveles más elevados de IL-13 en aquellos pacientes con actividad inflamatoria frente a los inactivos.

La IL-13 en el conjunto de pacientes con Aps inactivos se correlacionó con el resto de interleuquinas a excepción de la IL-6 y, presentó correlación negativa con la VSG, la IgA y con el BASDAI. Spadaro (125,143) comparó en suero y líquido sinovial de pacientes con Aps vs AR, describe niveles más bajos de IL-13 en los pacientes con Aps que en las personas afectadas por la AR. Pero los niveles de esta citoquina estaban más elevados en el líquido sinovial que los que presentaron los pacientes con AR. La IL-13 es una citoquina Th2 cuyo papel fundamental es la regulación de la función de los monocitos y de las células B. Modula la producción de IL-1, TNF- α , IL-8 y de la proteína inflamatoria del macrófago. Estimula el crecimiento y la diferenciación de las células B, e inhibe las células Th1, así como la producción de citocinas inflamatorias.

Szodoray (162) en 43 pacientes con Aps encontró niveles elevados de esta citoquina en su estudio. Sugiere que una inmunidad Th1/celular en las formas poliarticulares o más graves está más activa puede estar en juego en un subconjunto de pacientes con una enfermedad más grave. Describen que las principales citoquinas que discriminan entre Aps y los individuos sanos eran IL-10 e IL-13. Encontraron, entre los tres grupos que dividían los pacientes: 0 articulaciones inflamadas, hasta 3 articulaciones inflamadas y más de 4, que niveles séricos de IL-2 parecen tener correlación con el aumento de la severidad de la enfermedad. En ese estudio no evaluaron otras citoquinas que hoy en día creemos relacionadas con la respuesta Th2 como es la IL-9.

En nuestro estudio podríamos catalogar la Aps como una forma intermedia entre la respuesta Th1- Th17 en las formas poliarticulares (que se aproximan a la artritis reumatoide) frente a una respuesta Th2-Th9 que asemejan las formas de reparación antiinflamatoria de la EAnq.

6-CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

De nuestro estudio prospectivo translacional de parámetros inmunológicos, inflamatorios y clínicos en Aps y EAnq se concluye que:

1-De los índices de actividad clínica en la Aps el que más discrimina entre pacientes activos y no activos es el BASDAI. Por el contrario, en la EAnq el índice ASDAS-PCR es el que posee mayor capacidad discriminante de actividad .

2-De los reactantes de fase aguda, la α 1-glicoproteína ácida y con menos potencia la ceruloplasmina son marcadores útiles de actividad inflamatoria en la Aps y presentan una capacidad discriminativa mejor que los reactantes clásicos PCR y VSG en la Aps. La entesitis y la dactilitis no presentaban elevación de reactantes de fase como reflejo de actividad inflamatoria.

3-Los niveles de IL-9 se encuentran elevados en los pacientes con EAnq con independencia de su actividad y se correlacionan con los de IgA. Ninguna de las citoquinas estudiadas es marcador diferencial eficiente de actividad inflamatoria en la EAnq.

4-Los niveles séricos de IL-17A se encuentran elevados en todos pacientes con Aps comparado frente a los controles, presentando mayores concentraciones en los cuadros activos y en las formas poliarticulares de enfermedad.

5-Los niveles de IL-1 β e IL-10 son inferiores en los pacientes con EAnq frente a los que padecen Aps.

6-En el grupo de Aps la actividad de la enfermedad se asocia a elevación significativa de IL2 e IL-6, en la forma poliarticular de IL-2 e IL-17A, en la oligoarticular de IL-13 y en la espondilar de IL-6 e IL12p70. Los reactantes de fase α 1-glicoproteína y haptoglobina están significativamente elevados en las formas espondilares activas.

7-Las formas oligoarticulares de Aps comparte con las espondilares la elevación de IL-17A y con la EAnq la de IL-9. Por el contrario las oligoarticulares presentan niveles de IL-4 e IL-10 superiores con respecto a las poliarticulares y a la EAnq.

8-En la Aps y en la EAnq no se objetivaron alteraciones en los niveles de TNF- α con respecto a los sujetos sanos, encontrándose sólo cifras significativamente más altas en las formas oligoarticulares de Aps con respecto a las determinadas en los pacientes con EAnq.

Tomado en conjunto nuestros hallazgos demuestran que existen diferentes alteraciones en los niveles de citoquinas y reactantes en Aps y EAnq sin que se haya encontrado un biomarcador con potencia relevante para el diagnóstico e identificación clínica de actividad. Su relevancia patogénica y terapéutica deberán investigarse en futuros estudios.

7-BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassara E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis* 2010 Oct;13(4):300-317.
- (2) Wright V, Moll JM. Psoriatic arthritis. *Bull Rheum Dis* 1971 Jan;21(5):627-632.
- (3) Fernandez Sueiro JL, Pertegaz Diaz S. Nuevos criterios de Clasificación en la artritis psoriasica. *Reumatol Clin* 2007 Nov;3(supl 2):10-14.
- (4) Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3(1):55-78.
- (5) Vasey FE, L. Psoriatic arthritis. *Spondyloarthropathies*. Orlando: Grune and Stratton, ed. Orlando: Calin A; 1984. p. 151-185.
- (6) Torre Alonso JC. Use and application in clinical practice of the CASPAR criteria. *Reumatol Clin* 2010 Mar;6S1:18-21.
- (7) Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006 Aug;54(8):2665-2673.
- (8) Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2008 Jul;35(7):1354-1358.
- (9) Soriano ER, Rosa J, Velozo E, Schpilberg M, Imamura PM, Diaz J, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: a 6-year health management organization-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2011 Apr;50(4):729-734.
- (10) Yip SY. The prevalence of psoriasis in the Mongoloid race. *J Am Acad Dermatol* 1984 Jun;10(6):965-968.
- (11) O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994 May;8(2):245-261.
- (12) Ibrahim G, Waxman R, Helliwell PS. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum* 2009 Oct 15;61(10):1373-1378.
- (13) Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2009 Feb 15;61(2):233-239.
- (14) Marchesoni A, Helliwell P, Gallazzi M, Gibertini P, Rossetti A, Galli L. Psoriatic arthritis in British and Italian patients: a comparative clinical, radiologic, and scintigraphic study. *J Rheumatol* 1999 Dec;26(12):2619-2621.

- (15) Lambert JR, Wright V. Psoriatic spondylitis: a clinical and radiological description of the spine in psoriatic arthritis. *Q J Med* 1977 Oct;46(184):411-425.
- (16) Roberts ME, Wright V, Hill AG, Mehra AC. Psoriatic arthritis. Follow-up study. *Ann Rheum Dis* 1976 Jun;35(3):206-212.
- (17) Leczinsky CG. The incidence of arthropathy in a 10 year series of psoriasis cases. *Acta Derm Venereol* 1948;28(5):483-487.
- (18) Hellgren L. Association between rheumatoid arthritis and psoriasis in total populations. *Acta Rheumatol Scand* 1969;15(4):316-326.
- (19) Ingram JT. The significance and management of psoriasis. *Br Med J* 1954 Oct 9;2(4892):823-828.
- (20) Little H, Harvie JN, Lester RS. Psoriatic arthritis in severe psoriasis. *Can Med Assoc J* 1975 Feb 8;112(3):317-319.
- (21) Scarpa R, Oriente P, Pucino A, Torella M, Vignone L, Riccio A, et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol* 1984 Nov;23(4):246-250.
- (22) Green L, Meyers OL, Gordon W, Briggs B. Arthritis in psoriasis. *Ann Rheum Dis* 1981 Aug;40(4):366-369.
- (23) Wright V. Psoriasis and arthritis. *Ann Rheum Dis* 1956 Dec;15(4):348-356.
- (24) Jones SM, McHugh NJ. Subgroups in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994 Aug;33(8):789.
- (25) Kammer GM, Soter NA, Gibson DJ, Schur PH. Psoriatic arthritis: a clinical, immunologic and HLA study of 100 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1979 Nov;9(2):75-97.
- (26) Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987 Feb;62(238):127-141.
- (27) Helliwell PS, Porter G, Taylor WJ, CASPAR Study Group. Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007 Jan;66(1):113-117.
- (28) Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, Ballina Garcia J, Riestra Noriega JL, Lopez Larrea C. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991 Aug;30(4):245-250.
- (29) Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994 Feb;33(2):133-138.
- (30) Trabace S, Cappellacci S, Ciccarone P, Liaskos S, Polito R, Zorzini L. Psoriatic arthritis: a clinical, radiological and genetic study of 58 Italian patients. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1994;186:69-70.

- (31) Slobodin G, Rosner I, Rozenbaum M, Boulman N, Kessel A, Toubi E. Psoriatic arthropathy: where now? *Isr Med Assoc J* 2009 Jul;11(7):430-434.
- (32) Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1991 Oct;30(5):330-335.
- (33) Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol* 1996 Jan;35(1):66-71.
- (34) Helliwell PS, Fitzgerald O, Mease PJ. Development of composite measures for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol* 2012 Feb;39(2):398-403.
- (35) L. Quero Acosta, F. Argüelles Martín, M. Artieda Oseñalde. Nuevas herramientas no invasivas en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Utilidad de las tradicionales. *Pediatr Integral* 2007;XI (2):133-144.
- (36) Galicia G, Maes W, Verbinnen B, Kasran A, Bullens D, Arredouani M, et al. Haptoglobin deficiency facilitates the development of autoimmune inflammation. *Eur J Immunol* 2009 Dec;39(12):3404-3412.
- (37) Mease PJ. Psoriatic arthritis - update on pathophysiology, assessment, and management. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2010;68(3):191-198.
- (38) Coates LC, Helliwell PS. Disease measurement--enthesitis, skin, nails, spine and dactylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010 Oct;24(5):659-670.
- (39) Anandarajah AP, Ritchlin CT. The diagnosis and treatment of early psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009 Nov;5(11):634-641.
- (40) Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, van Tubergen A, Buchbinder R, Aletaha D, et al. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Oct 5;(10)(10):CD008886.
- (41) Mease P. Psoriatic arthritis update. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2006;64(1-2):25-31.
- (42) Sharma A, Dogra S. Management of psoriatic arthritis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010 Nov-Dec;76(6):645-651.
- (43) Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3)(3):CD000212.
- (44) Crotty M, Ratcliffe J. If Mohammed won't come to the mountain, the mountain must go to Mohammed. *Age Ageing* 2011 May;40(3):290-292.
- (45) Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii74-7.
- (46) Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis* 2011 Mar;70 Suppl 1:i77-84.

- (47) Pchelintseva AO, Korotaeva TV, Godzenko AA, Korsakova I, Stanislav ML, Denisov LN. Results of leflunomide treatment of psoriatic arthritis. *Ter Arkh* 2007;79(8):22-28.
- (48) Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012 Mar;71(3):319-326.
- (49) Zochling J, van der Heijde D, Burgos--Vargas R, Collantes E, Davis JC,Jr, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis [methodology of a clinical practice guideline for clinicians]. *Ann Rheum Dis* 2006 Apr;65(4):442-452
Web address:
<http://www.eular.org/index.cfm?framePage=/recommendations.cfm>.
- (50) Salvarani C, Pipitone N, Marchesoni A, Cantini F, Cauli A, Lubrano E, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2011 May-Jun;29(3 Suppl 66):S28-41.
- (51) Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Broll H, Smolen JS. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997 Mar;24(3):518-523.
- (52) Benjamin M, McGonagle D. Basic concepts of entheses biology and immunology. *J Rheumatol Suppl* 2009 Aug;83:12-13.
- (53) McGonagle D, Gibbon W, O'Connor P, Green M, Pease C, Emery P. Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1998 Apr;41(4):694-700.
- (54) Gartlehner G, Thieda P, Morgan LC, Thaler K, Hansen RA, Jonas B. 2009 Nov.
- (55) Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, Waxman R, Coates LC, Veale JD, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011 Feb;70(2):272-277.
- (56) Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol* 2010 Jun;160(4):810-820.
- (57) Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2008 May;35(5):883-890.
- (58) Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P T* 2010 Dec;35(12):680-689.
- (59) Mease PJ. Psoriatic arthritis treatment update. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2011;69(3):243-249.

- (60) Cordiali-Fei P, Ardigo M, Mastroianni A, Giuliani A, D'Agosto G, Bordignon V, et al. Serum cytokines and bioumoral immunological characterization of psoriatic patients in long term etanercept treatment. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008 Jul-Sep;21(3):643-649.
- (61) Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Feb 16;(2)(2):CD008794.
- (62) Yeilding N, Szapary P, Brodmerkel C, Benson J, Plotnick M, Zhou H, et al. Development of the IL-12/23 antagonist ustekinumab in psoriasis: past, present, and future perspectives--an update. *Ann N Y Acad Sci* 2012 Aug;1263:1-12.
- (63) Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009 Feb 21;373(9664):633-640.
- (64) Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, Harari O, Dougados M. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2014 Jan;73(1):95-100.
- (65) Ogata A, Umegaki N, Katayama I, Kumanogoh A, Tanaka T. Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab. *Joint Bone Spine* 2011 Sep 29.
- (66) Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, Reilly J, Kerr S, Leipe J, et al. Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol* 2010 Apr 1;184(7):3336-3340.
- (67) Serrano Hernandez A. Helper (TH1, TH2, TH17) and regulatory cells (Treg, TH3, NKT) in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* 2009 Apr;5S1:1-5.
- (68) Czuszek CA, Sutherland DE, Billman MA, Stein SH. Prostaglandin E2 potentiates interleukin-1 beta induced interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol* 1996 Jul;23(7):635-640.
- (69) Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol* 2003 Feb;30(2):145-153.
- (70) Alvarez-Mon M, Kehrl JH, Fauci AS. A potential role for adrenocorticotropin in regulating human B lymphocyte functions. *J Immunol* 1985 Dec;135(6):3823-3826.
- (71) Tappia PS, Troughton KL, Langley-Evans SC, Grimble RF. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences. *Clin Sci (Lond)* 1995 Apr;88(4):485-489.
- (72) Takahashi T, Tanaka M, Brannan CI, Jenkins NA, Copeland NG, Suda T, et al. Generalized lymphoproliferative disease in mice, caused by a point mutation in the Fas ligand. *Cell* 1994 Mar 25;76(6):969-976.

- (73) Zittermann A, Dembinski J, Stehle P. Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10. *Pediatr Allergy Immunol* 2004 Jun;15(3):242-246.
- (74) Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999 Oct 15;85(8):e17-24.
- (75) Sanchez-Ramon S, Lopez-Longo FJ, Carreno L. Interleukins network in rheumatoid arthritis pathophysiology: beyond proinflammatory cytokines. *Reumatol Clin* 2011 Mar;6S3:S20-4.
- (76) Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003 Mar;111(6):821-831.
- (77) Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol* 2011 Jul 1;187(1):490-500.
- (78) Kawaguchi M, Adachi M, Oda N, Kokubu F, Huang SK. IL-17 cytokine family. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Dec;114(6):1265-73; quiz 1274.
- (79) Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther* 2005;7(4):R784-95.
- (80) Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J, Hallmans G, Lejon K, Rantapaa Dahlqvist S. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010 Feb;62(2):383-391.
- (81) Sonnenberg GF, Nair MG, Kirn TJ, Zaph C, Fouser LA, Artis D. Pathological versus protective functions of IL-22 in airway inflammation are regulated by IL-17A. *J Exp Med* 2010 Jun 7;207(6):1293-1305.
- (82) Alvarez-Mon M, Salmeron OJ, Manzano L, Rodriguez-Zapata M, Reyes E, Vaquer LM, et al. Alpha interferon as an immunomodulator in the treatment of patients with tumors. *Med Oncol* 1995 Mar;12(1):15-21.
- (83) Brockhaus M. Soluble TNF receptor: what is the significance? *Intensive Care Med* 1997 Aug;23(8):808-809.
- (84) Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987 Feb 12;316(7):379-385.
- (85) Queiro R, Sarasqueta C, Belzunegui J, Gonzalez C, Figueroa M, Torre-Alonso JC. Psoriatic spondyloarthritis: a comparative study between HLA-B27 positive and HLA-B27 negative disease. *Semin Arthritis Rheum* 2002 Jun;31(6):413-418.
- (86) Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986 Jun;13(3):586-592.

- (87) Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990 Feb;57(2):85-89.
- (88) 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):1218-1227.
- (89) Olivieri I, Barozzi L, Pierro A, De Matteis M, Padula A, Pavlica P. Toe dactylitis in patients with spondyloarthropathy: assessment by magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1997 May;24(5):926-930.
- (90) Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, Macchioni P, Niccoli L, Padula A, et al. Isolated peripheral enthesitis and/or dactylitis: a subset of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1997 Jun;24(6):1106-1110.
- (91) McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998 Oct 3;352(9134):1137-1140.
- (92) Oriente P, Biondi-Oriente C, Scarpa R. Psoriatic arthritis. Clinical manifestations. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994 May;8(2):277-294.
- (93) Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008 Jul;67(7):955-959.
- (94) Enany B, El Zohiery AK, Elhilaly R, Badr T. Carotid intima-media thickness and serum leptin in psoriasis. *Herz* 2012 Aug;37(5):527-533.
- (95) Mulherin DM, FitzGerald O, Bresnihan B. Lymphedema of the upper limb in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993 Apr;22(5):350-356.
- (96) Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, Niccoli L, Senesi C, Macchioni L, et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: evidence of 2 pathological mechanisms. *J Rheumatol* 1999 Aug;26(8):1831-1834.
- (97) Scarpa R, Peluso R, Attenuo M. Clinical presentation of psoriatic arthritis. *Reumatismo* 2007;59 Suppl 1:49-51.
- (98) Whyte HJ, Baughman RD. Acute Guttate Psoriasis and Streptococcal Infection. *Arch Dermatol* 1964 Mar;89:350-356.
- (99) Thomsen K, Osterbye P. Pustulosis palmaris et plantaris. *Br J Dermatol* 1973 Sep;89(3):293-296.
- (100) Kahn MF. Psoriatic arthritis and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1993 Jul;5(4):428-435.
- (101) Marks J. Erythroderma and its management. *Clin Exp Dermatol* 1982 Jul;7(4):415-422.

- (102) McGonagle D, Benjamin M, Tan AL. The pathogenesis of psoriatic arthritis and associated nail disease: not autoimmune after all? *Curr Opin Rheumatol* 2009 Jul;21(4):340-347.
- (103) McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999 Jun;42(6):1080-1086.
- (104) Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, Vandooren B, Foell D, Roth J, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R569-80.
- (105) Canete-Crespillo JD. Psoriatic synovitis: pathogenic and therapeutic implications. *Reumatol Clin* 2005 Dec;1(4):218-222.
- (106) Barland P, Novikoff AB, Hamerman D. Electron microscopy of the human synovial membrane. *J Cell Biol* 1962 Aug;14:207-220.
- (107) Fraser A, Fearon U, Reece R, Emery P, Veale DJ. Matrix metalloproteinase 9, apoptosis, and vascular morphology in early arthritis. *Arthritis Rheum* 2001 Sep;44(9):2024-2028.
- (108) Canete JD, Pablos JL, Sanmarti R, Mallofre C, Marsal S, Maymo J, et al. Antiangiogenic effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2004 May;50(5):1636-1641.
- (109) BARLAND P, NOVIKOFF AB, HAMERMAN D. Fine Structure and Cytochemistry of the Rheumatoid Synovial Membrane, with Special Reference to Lysosomes. *Am J Pathol* 1964 May;44:853-866.
- (110) Dauden E, Castaneda S, Suarez C, Garcia-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-associated Comorbidities. *Actas Dermosifiliogr* 2012 Jan;103 Suppl 1:1-64.
- (111) Puig-Sanz L. Psoriasis, a systemic disease? *Actas Dermosifiliogr* 2007 Jul-Aug;98(6):396-402.
- (112) Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1999 Dec;135(12):1490-1493.
- (113) Park MC, Lee SW, Choi ST, Park YB, Lee SK. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2007 Mar-Apr;36(2):101-106.
- (114) Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006 Oct;126(10):2194-2201.
- (115) Fallah M, Liu X, Ji J, Forsti A, Sundquist K, Hemminki K. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: A nationwide cohort study. *Ann Oncol* 2014 Jul 31.

- (116) Hellgren K, Smedby KE, Backlin C, Sundstrom C, Feltelius N, Eriksson JK, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and risk of malignant lymphoma: a cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *Arthritis Rheumatol* 2014 May;66(5):1282-1290.
- (117) Pouplard C, Brenaut E, Horreau C, Barnetche T, Misery L, Richard MA, et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 Aug;27 Suppl 3:36-46.
- (118) Vandooren B, Noordenbos T, Ambarus C, Krausz S, Cantaert T, Yeremenko N, et al. Absence of a classically activated macrophage cytokine signature in peripheral spondylarthritis, including psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009 Apr;60(4):966-975.
- (119) Veale D, Farrell M, Fitzgerald O. Mechanism of joint sparing in a patient with unilateral psoriatic arthritis and a longstanding hemiplegia. *Br J Rheumatol* 1993 May;32(5):413-416.
- (120) Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005 Aug;64(8):1150-1157.
- (121) Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, FitzGerald O. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999 May;26(5):1117-1124.
- (122) Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii30-6.
- (123) Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther* 2009;11(1):214.
- (124) Shen H, Goodall JC, Gaston JS. Frequency and phenotype of T helper 17 cells in peripheral blood and synovial fluid of patients with reactive arthritis. *J Rheumatol* 2010 Oct;37(10):2096-2099.
- (125) Spadaro A, Rinaldi T, Ricciari V, Valesini G, Taccari E. Interleukin 13 in synovial fluid and serum of patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002 Feb;61(2):174-176.
- (126) Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gamma+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med* 2012 Jul 1;18(7):1069-1076.
- (127) Archer JR. Ankylosing spondylitis, IgA, and transforming growth factors. *Ann Rheum Dis* 1995 Jul;54(7):544-546.
- (128) Claudepierre P, Rymer JC, Authier FJ, Allanore Y, Larget-Piet B, Gherardi R, et al. A relationship between TGF-beta 1 or IL-6 plasma levels and clinical features of spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 1997 Mar;36(3):400-401.
- (129) Falkenbach A, Herold M. In ankylosing spondylitis serum interleukin-6 correlates with the degree of mobility restriction, but not with short-term changes in the variables for mobility. *Rheumatol Int* 1998;18(3):103-106.

(130) Falkenbach A, Herold M, Wigand R. Interleukin-6 serum concentration in ankylosing spondylitis: a reliable predictor of disease progression in the subsequent year? *Rheumatol Int* 2000;19(4):149-151.

(131) Gratacos J, Collado A, Filella X, Sanmarti R, Canete J, Llena J, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994 Oct;33(10):927-931.

(132) Toussirot E, Lafforgue P, Boucraut J, Despieds P, Schiano A, Bernard D, et al. Serum levels of interleukin 1-beta, tumor necrosis factor-alpha, soluble interleukin 2 receptor and soluble CD8 in seronegative spondylarthropathies. *Rheumatol Int* 1994;13(5):175-180.

(133) Mastroianni A, Minutilli E, Mussi A, Bordignon V, Trento E, D'Agosto G, et al. Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis. *Br J Dermatol* 2005 Sep;153(3):531-536.

(134) Cordiali-Fei P, Trento E, D'Agosto G, Bordignon V, Mussi A, Ardigo M, et al. Effective therapy with anti-TNF-alpha in patients with psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in the sera and skin lesions. *Ann N Y Acad Sci* 2007 Sep;1110:578-589.

(135) Duftner C, Dejaco C, Kullich W, Klauser A, Goldberger C, Falkenbach A, et al. Preferential type 1 chemokine receptors and cytokine production of CD28- T cells in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006 May;65(5):647-653.

(136) Zivojinovic S, Pejnovic N, Sefik-Bukilica M, Kovacevic L, Soldatovic I, Bugarski D, et al. Effects of TNF inhibitor on innate inflammatory and Th17 cytokines in stimulated whole blood from rheumatoid arthritis patients. *Inflammopharmacology* 2012 Jun 24.

(137) Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, Baker D, Gathany T, Han J, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2008 Apr;67(4):511-517.

(138) Pedersen SJ, Hetland ML, Sorensen IJ, Ostergaard M, Nielsen HJ, Johansen JS. Circulating levels of interleukin-6, vascular endothelial growth factor, YKL-40, matrix metalloproteinase-3, and total aggrecan in spondyloarthritis patients during 3 years of treatment with TNFalpha inhibitors. *Clin Rheumatol* 2010 Nov;29(11):1301-1309.

(139) Xing Z. Current understanding of macrophage type 1 cytokine responses during intracellular infections. *Histol Histopathol* 2000 Jan;15(1):199-205.

(140) Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 1998 Jan 15;101(2):311-320.

(141) Cicuttini FM, Byron KA, Maher D, Wootton AM, Muirden KD, Hamilton JA. Serum IL-4, IL-10 and IL-6 levels in inflammatory arthritis. *Rheumatol Int* 1995;14(5):201-206.

- (142) Elkayam O, Yaron I, Shirazi I, Yaron M, Caspi D. Serum levels of IL-10, IL-6, IL-1ra, and sIL-2R in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19(3):101-105.
- (143) Spadaro A, Taccari E, Riccieri V, Sensi F, Sili Scavalli A, Zoppini A. Interleukin-6 and soluble interleukin-2-receptor in psoriatic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin Exp Rheumatol* 1996 Jul-Aug;14(4):413-416.
- (144) Alenius GM, Eriksson C, Rantapaa Dahlqvist S. Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2009 Jan-Feb;27(1):120-123.
- (145) Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007 Feb;26(2):211-215.
- (146) Brennan FM. Interleukin 10 and arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999 Apr;38(4):293-297.
- (147) Alberu J, Richaud-Patin Y, Vazquez-Lavista LG, de Leo C, Guzman-Rodriguez H, Mancilla E, et al. In vivo IL-10 and TGF-beta production by PBMC from long-term kidney transplant recipients with excellent graft function: a possible feedback mechanism participating in immunological stability. *Clin Transplant* 2004 Apr;18(2):174-178.
- (148) Singh R, Aggarwal A, Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2007 Nov;34(11):2285-2290.
- (149) Mitra A, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. IL-22 induced cell proliferation is regulated by PI3K/Akt/mTOR signaling cascade. *Cytokine* 2012 Jul 25.
- (150) Wolk K, Haugen HS, Xu W, Witte E, Waggie K, Anderson M, et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not. *J Mol Med (Berl)* 2009 May;87(5):523-536.
- (151) Wolk K, Witte E, Witte K, Warszawska K, Sabat R. Biology of interleukin-22. *Semin Immunopathol* 2010 Mar;32(1):17-31.
- (152) Leipe J, Schramm MA, Grunke M, Baeuerle M, Dechant C, Nigg AP, et al. Interleukin 22 serum levels are associated with radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011 Aug;70(8):1453-1457.
- (153) McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 2006 Jan;27(1):17-23.
- (154) Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A. The interleukin-17 cytokine family: critical players in host defence and inflammatory diseases. *Immunology* 2011 Sep;134(1):8-16.
- (155) Leipe J, Grunke M, Dechant C, Reindl C, Kerzendorf U, Schulze-Koops H, et al. Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2010 Oct;62(10):2876-2885.

- (156) Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Genovese MC. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. *Mol Cell Biochem* 2012 Jan;359(1-2):419-429.
- (157) Goldminz AM, Gottlieb AB. Ustekinumab for psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2012 Jul;89:86-89.
- (158) Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003 Jan 17;278(3):1910-1914.
- (159) Pittoni V, Bombardieri M, Spinelli FR, Scrivo R, Alessandri C, Conti F, et al. Anti-tumour necrosis factor (TNF) alpha treatment of rheumatoid arthritis (infliximab) selectively down regulates the production of interleukin (IL) 18 but not of IL12 and IL13. *Ann Rheum Dis* 2002 Aug;61(8):723-725.
- (160) Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol* 2009;649:57-70.
- (161) McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009 Sep;23 Suppl 1:9-13.
- (162) Szodoray P, Alex P, Chappell-Woodward CM, Madland TM, Knowlton N, Dozmorov I, et al. Circulating cytokines in Norwegian patients with psoriatic arthritis determined by a multiplex cytokine array system. *Rheumatology (Oxford)* 2007 Mar;46(3):417-425.
- (163) Melis L, Vandooren B, Kruithof E, Jacques P, De Vos M, Mielants H, et al. Systemic levels of IL-23 are strongly associated with disease activity in rheumatoid arthritis but not spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010 Mar;69(3):618-623.
- (164) Chandran V, Cook RJ, Edwin J, Shen H, Pellett FJ, Shanmugarajah S, et al. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010 Jul;49(7):1399-1405.
- (165) Khan IH, Krishnan VV, Ziman M, Janatpour K, Wun T, Luciw PA, et al. A comparison of multiplex suspension array large-panel kits for profiling cytokines and chemokines in rheumatoid arthritis patients. *Cytometry B Clin Cytom* 2009 May;76(3):159-168.
- (166) Chomarat P, Banchereau J. Interleukin-4 and interleukin-13: their similarities and discrepancies. *Int Rev Immunol* 1998;17(1-4):1-52.
- (167) Briere F, Bridon JM, Servet C, Rousset F, Zurawski G, Banchereau J. IL-10 and IL-13 as B cell growth and differentiation factors. *Nouv Rev Fr Hematol* 1993 Jun;35(3):233-235.
- (168) Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, Menon S, Zurawski G, et al. Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 Apr 15;90(8):3730-3734.

- (169) Vladich FD, Brazille SM, Stern D, Peck ML, Ghittoni R, Vercelli D. IL-13 R130Q, a common variant associated with allergy and asthma, enhances effector mechanisms essential for human allergic inflammation. *J Clin Invest* 2005 Mar;115(3):747-754.
- (170) Duffin KC, Freeny IC, Schrodi SJ, Wong B, Feng BJ, Soltani-Arabshahi R, et al. Association between IL13 polymorphisms and psoriatic arthritis is modified by smoking. *J Invest Dermatol* 2009 Dec;129(12):2777-2783.
- (171) Bowes J, Eyre S, Flynn E, Ho P, Salah S, Warren RB, et al. Evidence to support IL-13 as a risk locus for psoriatic arthritis but not psoriasis vulgaris. *Ann Rheum Dis* 2011 Jun;70(6):1016-1019.
- (172) Alvarez-Rodriguez L, Lopez-Hoyos M, Carrasco-Marin E, Mata C, Calvo-Alen J, Aurrecoechea E, et al. Analysis of the rs20541 (R130Q) polymorphism in the IL-13 gene in patients with elderly-associated chronic inflammatory diseases. *Reumatol Clin* 2012 Nov;8(6):321-327.
- (173) Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003 Feb;62(2):127-132.
- (174) Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994 Sep;21(9):1694-1698.
- (175) van der Heijde D, van der Linden S, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA. Which domains should be included in a core set for endpoints in ankylosing spondylitis? Introduction to the ankylosing spondylitis module of OMERACT IV. *J Rheumatol* 1999 Apr;26(4):945-947.
- (176) Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974 Nov 9;2(7889):1127-1131.
- (177) Taylor AL, Balakrishnan C, Calin A. Reference centile charts for measures of disease activity, functional impairment, and metrology in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1998 Jun;41(6):1119-1125.
- (178) Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001 Aug;44(8):1876-1886.
- (179) 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):2286-2291.
- (180) Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum* 2004 Apr 15;51(2):154-159.
- (181) van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009 Dec;68(12):1811-1818.

(182) Lukas C, Landewe R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009 Jan;68(1):18-24.

(183) Machado PM, Landewe RB, van der Heijde DM. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10. *J Rheumatol* 2011 Jul;38(7):1502-1506.

(184) Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994 Dec;21(12):2281-2285.

(185) Linares L, Villalón M, Moreno M, Martínez J, Gómez J, Castellón P. Validez y fiabilidad de una versión adaptada para la espondilitis anquilosante del Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Rev Esp Reumatol* 1995;22:303-310.

(186) van der Linden S, van der Heijde DM. Clinical and epidemiologic aspects of ankylosing spondylitis and spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1996 Jul;8(4):269-274.

(187) van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 1998 Nov;24(4):663-76, vii.

(188) Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernandez-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)* 2007 Aug;46(8):1309-1315.

(189) Gran JT, Husby G. Clinical, epidemiologic, and therapeutic aspects of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998 Jul;10(4):292-298.

(190) Mease P. Psoriatic arthritis and spondyloarthritis assessment and management update. *Curr Opin Rheumatol* 2013 May;25(3):287-296.

(191) Casals-Sanchez JL, Garcia De Yébenes Prous MJ, Descalzo Gallego MA, Barrio Olmos JM, Carmona Ortells L, Hernandez Garcia C, et al. Characteristics of patients with spondyloarthritis followed in rheumatology units in Spain. emAR II study. *Reumatol Clin* 2012 May-Jun;8(3):107-113.

(192) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009 Jun;68(6):777-783.

(193) Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994 Sep;33(9):834-839.

(194) Marsal S, Armadans-Gil L, Martínez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999 Apr;38(4):332-337.

- (195) Archer JR, Keat AC. Ankylosing spondylitis: time to focus on ankylosis. *J Rheumatol* 1999 Apr;26(4):761-764.
- (196) Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, Tinture T, Lopez-Lagunas I. Comparative analysis of psoriatic spondyloarthropathy between men and women. *Rheumatol Int* 2001 Oct;21(2):66-68.
- (197) Ariza Ariza R. Common aspects between psoriatic spondylitis and ankylosing spondylitis. *Reumatol Clin* 2010 Mar;6 Suppl 1:25-27.
- (198) Gladman DD. Axial disease in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2007 Dec;9(6):455-460.
- (199) Reina Sanz D, del Blanco J, Bonet M, Castano C, Clavaguera T, Mateo L, et al. Functional impairment in psoriatic arthritis. Multicentric study of 343 patients. *Med Clin (Barc)* 2007 Jul 7;129(6):201-204.
- (200) Helliwell PS, Firth J, Ibrahim GH, Melsom RD, Shah I, Turner DE. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005 Sep;32(9):1745-1750.
- (201) Payet J, Gossec L, Paternotte S, Burki V, Durnez A, Elhai M, et al. Prevalence and clinical characteristics of dactylitis in spondylarthritis: a descriptive analysis of 275 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2012 Mar-Apr;30(2):191-196.
- (202) Leung YY, Tam LS, Kun EW, Li EK. Psoriatic arthritis as a distinct disease entity. *J Postgrad Med* 2007 Jan-Mar;53(1):63-71.
- (203) Olivieri I, Scarano E, Padula A, Giasi V, Priolo F. Dactylitis, a term for different digit diseases. *Scand J Rheumatol* 2006 Sep-Oct;35(5):333-340.
- (204) Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011 Nov;63 Suppl 11:S64-85.
- (205) Healy PJ, Groves C, Chandramohan M, Helliwell PS. MRI changes in psoriatic dactylitis--extent of pathology, relationship to tenderness and correlation with clinical indices. *Rheumatology (Oxford)* 2008 Jan;47(1):92-95.
- (206) Miranda García, M.D. Font Ugaldá, P. Muñoz Gomariz, E. et al. Registro Nacional de Pacientes con Espondiloartritis (REGISPONSER). Análisis descriptivo de los 2.367 pacientes españoles incluidos. *Reumatol Clin.* 2008;4(Supl 4):S48-55.

- (207) Gladman DD, Chandran V. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program. *Rheumatology (Oxford)* 2011 Jan;50(1):25-31.
- (208) Kaeley GS. Review of the use of ultrasound for the diagnosis and monitoring of enthesitis in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2011 Aug;13(4):338-345.
- (209) Benegas M, Munoz-Gomariz E, Font P, Burgos-Vargas R, Chaves J, Palleiro D, et al. Comparison of the clinical expression of patients with ankylosing spondylitis from Europe and Latin America. *J Rheumatol* 2012 Dec;39(12):2315-2320.
- (210) Marker-Hermann E, Behrens F. Psoriatic arthritis. Treatment outcome parameters. *Z Rheumatol* 2009 Feb;68(1):16-22.
- (211) Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, Gladman DD, Kreuger GG, Callis-Duffin K, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis* 2013 Jun;72(6):986-991.
- (212) Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, Macchioni P, Niccoli L, Padula A, et al. Isolated peripheral enthesitis and/or dactylitis: a subset of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1997 Jun;24(6):1106-1110.
- (213) Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 May 15;59(5):686-691.
- (214) Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011 Nov;63 Suppl 11:S47-58.
- (215) Taylor WJ, Harrison AA. Could the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) be a valid measure of disease activity in patients with psoriatic arthritis? *Arthritis Rheum* 2004 Jun 15;51(3):311-315.
- (216) Eder L, Chandran V, Shen H, Cook RJ, Gladman DD. Is ASDAS better than BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis? *Ann Rheum Dis* 2010 Dec;69(12):2160-2164.
- (217) Leung YY, Tam LS, Kun EW, Ho KW, Li EK. Comparison of 4 functional indexes in psoriatic arthritis with axial or peripheral disease subgroups using Rasch analyses. *J Rheumatol* 2008 Aug;35(8):1613-1621.
- (218) Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001 Aug;28(8):1842-1846.

- (219) Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001 Apr;45(2):151-158.
- (220) Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinture-Eguren T, Lopez-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003 Jan;62(1):68-70.
- (221) Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcia M, Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes* 2009 Mar 18;7:25-7525-7-25.
- (222) Gratacos J, Dauden E, Gomez-Reino J, Moreno JC, Casado MA, Rodriguez-Valverde V. Health-related quality of life in psoriatic arthritis patients in Spain. *Reumatol Clin* 2013 Oct 4.
- (223) Saber TP, Ng CT, Renard G, Lynch BM, Pontifex E, Walsh CA, et al. Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? *Arthritis Res Ther* 2010;12(3):R94.
- (224) Wittkowski KM, Leonardi C, Gottlieb A, Menter A, Krueger GG, Tebbey PW, et al. Clinical symptoms of skin, nails, and joints manifest independently in patients with concomitant psoriasis and psoriatic arthritis. *PLoS One* 2011;6(6):e20279.
- (225) Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 2005 Oct;53(4):573.
- (226) Dinant GJ, van Wersch JW, Goei The HS, Knottnerus JA. Plasma viscosity and erythrocyte sedimentation rate in inflammatory and non-inflammatory rheumatic disorders. *Clin Rheumatol* 1992 Mar;11(1):66-71.
- (227) Mackiewicz A, Ganapathi MK, Schultz D, Brabenec A, Weinstein J, Kelley MF, et al. Transforming growth factor beta 1 regulates production of acute-phase proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990 Feb;87(4):1491-1495.
- (228) Fitzgerald O, Chandran V. Update on biomarkers in psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol* 2012 Feb;39(2):427-430.
- (229) Chen T, Schultz ZD, Levin IW. Infrared Spectroscopic Imaging of Latent Fingerprints and Associated Forensic Evidence. *Analyst* 2009 Sep;134(9):1902-1904.
- (230) Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol* 1999 Apr;26(4):966-970.
- (231) Maksymowych WP. Biomarkers in spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2010 Oct;12(5):318-324.

- (232) Smith GW, James V, Mackenzie DA, Stewart J, Blackwell CC, Elton RA, et al. Ankylosing spondylitis and secretor status: a re-evaluation. *Br J Rheumatol* 1997 Jul;36(7):778-780.
- (233) Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999 Apr;26(4):980-984.
- (234) Nashel DJ, Petrone DL, Ulmer CC, Sliwinski AJ. C-reactive protein: a marker for disease activity in ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 1986 Apr;13(2):364-367.
- (235) Punzi L, Podswiadek M, Oliviero F, Lonigro A, Modesti V, Ramonda R, et al. Laboratory findings in psoriatic arthritis. *Reumatismo* 2007;59 Suppl 1:52-55.
- (236) Laurent MR, Panayi GS, Shepherd P. Circulating immune complexes, serum immunoglobulins, and acute phase proteins in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981 Feb;40(1):66-69.
- (237) Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998 Jun;41(6):1103-1110.
- (238) Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995 Apr;22(4):675-679.
- (239) Zink A, Thiele K, Huscher D, Listing J, Sieper J, Krause A, et al. Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006 Jan;33(1):86-90.
- (240) Coulton BL, Thomson K, Symmons DP, Popert AJ. Outcome in patients hospitalised for psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 1989 Jun;8(2):261-265.
- (241) Helliwell P, Marchesoni A, Peters M, Barker M, Wright V. A re-evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis. *Br J Rheumatol* 1991 Oct;30(5):339-345.
- (242) Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang YC, et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol* 2008 Aug;159(2):322-330.
- (243) Mackiewicz A, Khan MA, Reynolds TL, van der Linden S, Kushner I. Serum IgA, acute phase proteins, and glycosylation of alpha 1-acid glycoprotein in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1989 Feb;48(2):99-103.
- (244) Hochepped T, Berger FG, Baumann H, Libert C. Alpha(1)-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003 Feb;14(1):25-34.
- (245) Dal Pont E, D'Inca R, Caruso A, Sturniolo GC. Non-invasive investigation in patients with inflammatory joint disease. *World J Gastroenterol* 2009 May 28;15(20):2463-2468.

- (246) Jacques P, Van Praet L, Carron P, Van den Bosch F, Elewaut D. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012 Aug;38(3):569-582.
- (247) Arthritis Rheum, editor. .Enthesitis and dactylitis as the beginning stage of psoriatic arthritis. ; 2000.
- (248) Maeda H, Murakami O, Kann M, Yamane I. The growth-stimulating effect of alpha 1-acid glycoprotein in cells in culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980 Feb;163(2):223-227.
- (249) Franzblau C, Schmid K, Faris B, Beldekas J, Garvin P, Kagan HM, et al. The interaction of collagen with alpha1-acid glycoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1976 Mar 18;427(1):302-314.
- (250) Stone M, Salonen D, Lax M, Payne U, Lapp V, Inman R. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001 Jul;28(7):1605-1614.
- (251) Davis JC,Jr, Van der Heijde DM, Dougados M, Braun J, Cush JJ, Clegg DO, et al. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol* 2005 Sep;32(9):1751-1754.
- (252) Reynolds TL, Khan MA, van der Linden S, Cleveland RP. Differences in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis: study of clinical disease activity and concentrations of serum IgA, C reactive protein, and haptoglobin. *Ann Rheum Dis* 1991 Mar;50(3):154-157.
- (253) de Miguel E, Munoz-Fernandez S, Castillo C, Cobo-Ibanez T, Martin-Mola E. Diagnostic accuracy of enthesitis ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011 Mar;70(3):434-439.
- (254) Jousse-Joulin S, Breton S, Cangemi C, Fenoll B, Bressolette L, de Parscau L, et al. Ultrasonography for detecting enthesitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011 Jun;63(6):849-855.
- (255) Maki-Ikola O, Leirisalo-Repo M, Turunen U, Granfors K. Association of gut inflammation with increased serum IgA class Klebsiella antibody concentrations in patients with axial ankylosing spondylitis (AS): implication for different aetiopathogenetic mechanisms for axial and peripheral AS? *Ann Rheum Dis* 1997 Mar;56(3):180-183.
- (256) Wendling D. Spondylarthropathies and the IgA system. *Rev Med Interne* 1994 Jan;15(1):55-61.
- (257) Bouvet JP, Iscaki S. Serum IgA in ankylosing spondylitis: biological vs statistical significances of experimental results. *J Rheumatol* 1993 Jul;20(7):1255-1256.
- (258) Bakewell CJ, Olivieri I, Aydin SZ, Dejaco C, Ikeda K, Gutierrez M, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging in the evaluation of psoriatic dactylitis: status and perspectives. *J Rheumatol* 2013 Dec;40(12):1951-1957.

- (259) Cimmino MA, Parodi M, Zampogna G, Paparo F, Silvestri E, Garlaschi G, et al. Magnetic resonance imaging of the hand in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2009 Aug;83:39-41.
- (260) Olivieri I, Barozzi L, Favaro L, Pierro A, de Matteis M, Borghi C, et al. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1996 Sep;39(9):1524-1528.
- (261) Ligresti G, Aplin AC, Dunn BE, Morishita A, Nicosia RF. The acute phase reactant orosomucoid-1 is a bimodal regulator of angiogenesis with time- and context-dependent inhibitory and stimulatory properties. *PLoS One* 2012;7(8):e41387.
- (262) Collado A, Sanmarti R, Serra C, Gallart T, Canete JD, Gratacos J, et al. Serum levels of secretory IgA in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1991;20(3):153-158.
- (263) Cowling P, Ebringer R, Ebringer A. Association of inflammation with raised serum IgA in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1980 Dec;39(6):545-549.
- (264) Franssen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW. IgA serum levels and disease activity in ankylosing spondylitis: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1985 Nov;44(11):766-771.
- (265) Peeters AJ, Daha MR, Smeets TJ, Breedveld FC. Bone marrow IgA and IgA subclass synthesis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1992 May;19(5):751-753.
- (266) Zhao SS, Hu JW, Wang J, Lou XJ, Zhou LL. Inverse correlation between CD4+ CD25high CD127low/- regulatory T-cells and serum immunoglobulin A in patients with new-onset ankylosing spondylitis. *J Int Med Res* 2011;39(5):1968-1974.
- (267) L. M. Allende-Martínez. Efectos del Retinol (vitaminaA) en los linfocitos T humanos y sus implicaciones terapéuticas; 1997.
- (268) Neshar G, Zuckner J. Rheumatologic complications of vitamin A and retinoids. *Semin Arthritis Rheum* 1995 Feb;24(4):291-296.
- (269) O'Shea FD, Tsui FW, Chiu B, Tsui HW, Yazdanpanah M, Inman RD. Retinol (vitamin A) and retinol-binding protein levels are decreased in ankylosing spondylitis: clinical and genetic analysis. *J Rheumatol* 2007 Dec;34(12):2457-2459.
- (270) Rollman O, Vahlquist A. Psoriasis and vitamin A. Plasma transport and skin content of retinol, dehydroretinol and carotenoids in adult patients versus healthy controls. *Arch Dermatol Res* 1985;278(1):17-24.
- (271) Dixon JS, Greenwood M, Lowe JR. Caeruloplasmin concentration and oxidase activity in polyarthritis. *Rheumatol Int* 1988;8(1):11-14.
- (272) Oriente P, Scarpa R, Pucino A, Torella M, Riccio A, Biondi Oriente C. Supportive laboratory findings in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 1984 Jun;3(2):189-193.

- (273) Zoli A, Altomonte L, Caricchio R, Galossi A, Mirone L, Ruffini MP, et al. Serum zinc and copper in active rheumatoid arthritis: correlation with interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol* 1998;17(5):378-382.
- (274) Ballou, S.P. Irving Kustner I. *Laboratory Evaluation of inflammation*. Kelley textbook of rheumatology. Fifth edition. ed.: Saunders company.; 2000. p. Chapter 44. Volumen 1.
- (275) Keller C, Webb A, Davis J. Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Ann Rheum Dis* 2003 Dec;62(12):1128-1132.
- (276) Sonel B, Tutkak H, Duzgun N. Serum levels of IL-1 beta, TNF-alpha, IL-8, and acute phase proteins in seronegative spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine* 2002 Oct;69(5):463-467.
- (277) Geginat J, Sallusto F, Lanzavecchia A. Cytokine-driven proliferation and differentiation of human naive, central memory, and effector memory CD4(+) T cells. *J Exp Med* 2001 Dec 17;194(12):1711-1719.
- (278) Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996 Mar;17(3):138-146.
- (279) Standiford TJ. Anti-inflammatory cytokines and cytokine antagonists. *Curr Pharm Des* 2000 Apr;6(6):633-649.
- (280) Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001;19:683-765.
- (281) Eigler A, Sinha B, Hartmann G, Endres S. Taming TNF: strategies to restrain this proinflammatory cytokine. *Immunol Today* 1997 Oct;18(10):487-492.
- (282) Ma CS, Tangye SG, Deenick EK. Human Th9 cells: inflammatory cytokines modulate IL-9 production through the induction of IL-21. *Immunol Cell Biol* 2010 Aug;88(6):621-623.
- (283) Stassen M, Muller C, Arnold M, Hultner L, Klein-Hessling S, Neudorfl C, et al. IL-9 and IL-13 production by activated mast cells is strongly enhanced in the presence of lipopolysaccharide: NF-kappa B is decisively involved in the expression of IL-9. *J Immunol* 2001 Apr 1;166(7):4391-4398.
- (284) Pappu BP, Angkasekwinai P, Dong C. Regulatory mechanisms of helper T cell differentiation: new lessons learned from interleukin 17 family cytokines. *Pharmacol Ther* 2008 Mar;117(3):374-384.
- (285) Stockinger B, Veldhoen M, Martin B. Th17 T cells: linking innate and adaptive immunity. *Semin Immunol* 2007 Dec;19(6):353-361.
- (286) Gaffen SL. An overview of IL-17 function and signaling. *Cytokine* 2008 Sep;43(3):402-407.

- (287) Beriou G, Bradshaw EM, Lozano E, Costantino CM, Hastings WD, Orban T, et al. TGF-beta induces IL-9 production from human Th17 cells. *J Immunol* 2010 Jul 1;185(1):46-54.
- (288) Wong MT, Ye JJ, Alonso MN, Landrigan A, Cheung RK, Engleman E, et al. Regulation of human Th9 differentiation by type I interferons and IL-21. *Immunol Cell Biol* 2010 Aug;88(6):624-631.
- (289) Nowak EC, Weaver CT, Turner H, Begum-Haque S, Becher B, Schreiner B, et al. IL-9 as a mediator of Th17-driven inflammatory disease. *J Exp Med* 2009 Aug 3;206(8):1653-1660.
- (290) Nowak EC, Noelle RJ. Interleukin-9 as a T helper type 17 cytokine. *Immunology* 2010 Oct;131(2):169-173.
- (291) Elyaman W, Bradshaw EM, Uyttenhove C, Dardalhon V, Awasthi A, Imitola J, et al. IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3+ natural regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 Aug 4;106(31):12885-12890.
- (292) Singh TP, Schon MP, Wallbrecht K, Gruber-Wackernagel A, Wang XJ, Wolf P. Involvement of IL-9 in Th17-associated inflammation and angiogenesis of psoriasis. *PLoS One* 2013;8(1):e51752.
- (293) Forbes EE, Groschwitz K, Abonia JP, Brandt EB, Cohen E, Blanchard C, et al. IL-9- and mast cell-mediated intestinal permeability predisposes to oral antigen hypersensitivity. *J Exp Med* 2008 Apr 14;205(4):897-913.
- (294) Noelle RJ, Nowak EC. Cellular sources and immune functions of interleukin-9. *Nat Rev Immunol* 2010 Oct;10(10):683-687.
- (295) Bories PN, Feger J, Benbernou N, Rouzeau JD, Agneray J, Durand G. Prevalence of tri- and tetraantennary glycans of human alpha 1-acid glycoprotein in release of macrophage inhibitor of interleukin-1 activity. *Inflammation* 1990 Jun;14(3):315-323.
- (296) Tilg H, Vannier E, Vachino G, Dinarello CA, Mier JW. Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist over IL-1 beta synthesis by human peripheral blood mononuclear cells. *J Exp Med* 1993 Nov 1;178(5):1629-1636.
- (297) Mesturini R, Gigliotti CL, Orilieri E, Cappellano G, Soluri MF, Boggio E, et al. Differential induction of IL-17, IL-10, and IL-9 in human T helper cells by B7h and B7.1. *Cytokine* 2013 Oct;64(1):322-330.
- (298) Schmitt E, Klein M, Bopp T. Th9 cells, new players in adaptive immunity. *Trends Immunol* 2014 Feb;35(2):61-68.
- (299) McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T, et al. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol* 2007 Dec;8(12):1390-1397.

- (300) Joosten LA, Lubberts E, Helsen MM, Saxne T, Coenen-de Roo CJ, Heinegard D, et al. Protection against cartilage and bone destruction by systemic interleukin-4 treatment in established murine type II collagen-induced arthritis. *Arthritis Res* 1999;1(1):81-91.
- (301) Joosten LA, Helsen MM, Saxne T, Heinegard D, van de Putte LB, van den Berg WB. Synergistic protection against cartilage destruction by low dose prednisolone and interleukin-10 in established murine collagen arthritis. *Inflamm Res* 1999 Jan;48(1):48-55.
- (302) Yadegari M, Orazizadeh M, Hashemitabar M, Khodadadi A. Protective effects of interleukin-4 on tissue destruction and morphological changes of bovine nasal chondrocytes in vitro. *Iran Biomed J* 2013;17(4):187-193.
- (303) Stumhofer JS, Laurence A, Wilson EH, Huang E, Tato CM, Johnson LM, et al. Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system. *Nat Immunol* 2006 Sep;7(9):937-945.
- (304) Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2011 Dec;303(10):691-705.
- (305) Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003 Apr;14(2):155-174.
- (306) Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003 Dec 15;198(12):1951-1957.
- (307) Shalom-Barak T, Quach J, Lotz M. Interleukin-17-induced gene expression in articular chondrocytes is associated with activation of mitogen-activated protein kinases and NF-kappaB. *J Biol Chem* 1998 Oct 16;273(42):27467-27473.
- (308) Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999 May;103(9):1345-1352.
- (309) Kirkham BW, Kavanaugh A, Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology* 2014 Feb;141(2):133-142.
- (310) Jandus C, Bioley G, Rivals JP, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum* 2008 Aug;58(8):2307-2317.
- (311) Koenders MI, van den Berg WB. Translational mini-review series on Th17 cells: are T helper 17 cells really pathogenic in autoimmunity? *Clin Exp Immunol* 2010 Feb;159(2):131-136.
- (312) Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004 Jan 5;199(1):125-130.

- (313) Haider AS, Lowes MA, Suarez-Farinas M, Zaba LC, Cardinale I, Khatcherian A, et al. Identification of cellular pathways of "type 1," Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J Immunol* 2008 Feb 1;180(3):1913-1920.
- (314) Liu J, Marino MW, Wong G, Grail D, Dunn A, Bettadapura J, et al. TNF is a potent anti-inflammatory cytokine in autoimmune-mediated demyelination. *Nat Med* 1998 Jan;4(1):78-83.
- (315) Kelchtermans H, Billiau A, Matthys P. How interferon-gamma keeps autoimmune diseases in check. *Trends Immunol* 2008 Oct;29(10):479-486.
- (316) Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008 Jul 15;59(7):996-1001.
- (317) Appel H, Neure L, Kuhne M, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. An elevated level of IL-10- and TGFbeta-secreting T cells, B cells and macrophages in the synovial membrane of patients with reactive arthritis compared to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2004 Oct;23(5):435-440.
- (318) Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995 Apr;38(4):499-505.
- (319) Veldhoen M, Uyttenhove C, van Snick J, Helmby H, Westendorf A, Buer J, et al. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol* 2008 Dec;9(12):1341-1346.
- (320) Tan C, Gery I. The unique features of Th9 cells and their products. *Crit Rev Immunol* 2012;32(1):1-10.
- (321) Eller K, Wolf D, Huber JM, Metz M, Mayer G, McKenzie AN, et al. IL-9 production by regulatory T cells recruits mast cells that are essential for regulatory T cell-induced immune suppression. *J Immunol* 2011 Jan 1;186(1):83-91.

8-ANEXOS

-ANEXO I: ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

<i>Figura 1. Instrumentos para la valoración de la actividad clínica inflamatoria.</i>	13
<i>Figura 2. Esquema de terapias biológicas basadas en las dianas según la patogenia utilizables en la psoriasis y aps.</i>	20
<i>Figura 3. Esquema básico de la respuesta inmune.</i>	24
<i>Figura 4. Esquema diferenciación de los linfocitos thelper. LT.</i>	25
<i>Figura 5. Esquema de activación de linfocitos Ten que participa il-2.</i>	31
<i>Figura 6. Esquema de efectos del TNF-α según cantidades secretadas del mismo.</i>	39
<i>Figura 7. Esquema bidimensional de la sinovial.</i>	45
<i>Figura 8. Esquema tridimensional de la sinovial.</i>	45
<i>Figura 9. Esquema bidimensional de la sinovial inflamada.</i>	47
<i>Figura 10 :límites de sensibilidad del kit comercial th1/th2/th9/th17/th22 13plex flowcytomix multiplex.</i>	76
<i>Figura 11. Cohortes de estudio y edad</i>	84
<i>Figura 12. Subgrupos de pacientes y tiempo de evolución de la enfermedad.</i>	84
<i>Figura 13. Porcentaje de pacientes según actividad inflamatoria clásica y BASDAI.</i>	88
<i>Figura 14. Porcentaje de pacientes según grado de actividad valorados por índices ASDAS-PCR y ASDAS-VSG.</i>	88
<i>Figura 15. Escalas de dolor EVA en espondiloartropatías.</i>	89
<i>Figura 16. Afectación funcional BASFI en espondiloartropatías</i>	89
<i>Figura 17. Grado de afectación HAQ-EA en espondiloartropatías.</i>	89
<i>Figura 18. Distribución en número de pacientes con artritis, entesitis, dactilitis.</i>	90
<i>Figura 19. Distribución en número de pacientes según la afectación radiológica.</i>	91
<i>Figura 20. Porcentaje de pacientes con EAnq según actividad inflamatoria clásica y BASDAI.</i>	93
<i>Figura 21. Porcentaje de pacientes con EAnq según grado de actividad valorados por ASDAS - PCR Y ASDAS-VSG.</i>	93
<i>Figura 22. Escalas de dolor EVA en espondilitis anquilosante.</i>	94
<i>Figura 23. Afectación funcional BASFI en pacientes con EAnq</i>	95
<i>Figura 24. Grado de afectación HAQ-EA en pacientes con EAnq .</i>	95
<i>Figura 25. Distribución en número de pacientes con EAnq de artritis, entesitis, dactilitis.</i>	95
<i>Figura 26. Distribución en número de pacientes con EAnq según la afectación radiológica.</i>	96
<i>Figura 27. Distribución en número de pacientes con Aps según grado de actividad inflamatoria clásica e índice BASDAI</i>	98
<i>Figura 28. Porcentaje de pacientes con Aps según grado de actividad valorados por ASDAS-PCR Y ASDAS VSG</i>	98
<i>Figura 29. Escalas de dolor EVA en artritis psoriásica.</i>	99

<i>Figura 30. Afectación funcional BASFI en pacientes con Aps.</i>	100
<i>Figura 31. Grado de afectación HAQ-EA en pacientes con Aps</i>	100
<i>Figura 32. Distribución en número de pacientes con Aps de artritis, entesitis, dactilitis.</i>	101
<i>Figura 33. Distribución en número de pacientes con aps según la afectación radiológica.</i>	101
<i>Figura 34. Porcentajes de pacientes, según la forma de afectación cutánea predominante.</i>	102
<i>Figura 35. Distribución gráfica comparativa de eva dolor entre eanq y aps.</i>	105
<i>Figura 36: niveles medios de α1-glicoproteína ácida (aga) en los dos grupos de estudio.</i>	107
<i>Figura 37. Resumen comparativo de los niveles de las interleuquinas :il-10, il-9, il-1β e il-6.</i>	109
<i>Figura 38. Resumen comparativo de los niveles de las interleuquinas :il-17A.</i>	110
<i>Figura 39. Resumen comparativo de los niveles de las interleuquinas : IL-1β, IL-6, IL-10, IL-9, y TNF-α , entre los distintos grupos de diagnóstico.</i>	112
<i>Figura 40. Resumen comparativo de los niveles de las interleuquinas : IL-4, IL-17A e IL-22, entre los distintos grupos de diagnóstico.</i>	114
<i>Figura 41. Valores de reactantes de fase en subtipos de Aps sin separar por actividad</i>	115
<i>Figura 42. Comparativo de niveles de VSG, PCR, ceruloplasmina en los grupos según actividad inflamatoria.</i>	120
<i>Figura 43. Comparativo de niveles de α1- glicoproteína, haptoglobina, IgA y ferritina en los grupos según actividad inflamatoria.</i>	120
<i>Figura 44. Comparativo de niveles de IL-2 en los grupos según actividad inflamatoria.</i>	121
<i>Figura 45. Comparativo de niveles de IL-6 en los grupos según actividad inflamatoria.</i>	121
<i>Figura 46. Comparativo curvas ROC de VSG y α1-glicoproteína en pacientes con Aps</i>	122
<i>Figura 47. Comparativo curvas ROC de VSG y Haptoglobina en pacientes con Aps</i>	122
<i>Figura 48. Comparativo curvas ROC de VSG y ferritina en pacientes con Aps</i>	122
<i>Figura 49. Comparativo curvas ROC de VSG y ceruloplasmina en pacientes con Aps</i>	122
<i>Figura 50. Comparativo curvas ROC de VSG eIL-2 en pacientes con Aps.</i>	123
<i>Figura 51. Comparativo curvas ROC de VSG eIL-6 en pacientes con Aps.</i>	123
<i>Figura 52. Comparación de parámetros biológicos según índice BASDAI.</i>	124
<i>Figura 53. Comparación de parámetros biológicos según índice BASFI.</i>	126
<i>Figura 54. Comparación de parámetros biológicos según entesitis.</i>	128
<i>Figura 55. Comparación de parámetros biológicos según dactilitis.</i>	129
<i>Figura 56. Comparación de parámetros biológicos según artritis.</i>	131
<i>Figura 57. Comparativo de niveles de IL-10, IgA e IL-1β en los grupos según tratamiento FAMEs</i>	133
<i>Figura 58. Comparativo de niveles de VSG y de proteína transportadora del retinol en los grupos según tratamiento FAMEs</i>	133
<i>Figura 59. Comparación de parámetros biológicos según tratamiento anti-TNF.</i>	134
<i>Figura 60. Comparación de parámetros biológicos según afectación radiológica.</i>	136
<i>Figura 61. Comparativo de niveles de VSG, IL-6, ceruloplasmina y α1-glicoproteína según forma de afectación cutánea</i>	138
<i>Figura 62. Comparativo de niveles de IL-1β , TNF-α, IL-4 e IL-10 según forma de afectación cutánea</i>	138

<i>Figura 63. Comparativo de niveles de IL-1β, IL-6, ferritina y α1-glicoproteína según edad de inicio de afectación cutánea</i>	140
<i>Figura 64. Comparativo de niveles de IL-4, TNF-α, e IL-10 según edad inicio de afectación cutánea</i>	140
<i>Figura 65. Comparativo de niveles de VSG, IL-6 PCR y ceruloplasmina según actividad clínica según actividad clínica en subtipos de Aps</i>	142
<i>Figura 66. Comparativo de niveles de IL-10, IL-12p70, haptoglobina, α1-glicoproteína, IgA, según actividad clínica en subtipos de Aps</i>	142
<i>Figura 67. Comparativo de niveles de IL-13, IL17A e IL-2 según actividad clínica en subtipos de Aps.</i>	143
<i>Figura 68. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en pacientes con espondiloartropatía.</i>	147
<i>Figura 69. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en pacientes con EAnq.</i>	150
<i>Figura 70. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en pacientes con Aps.</i>	153
<i>Figura 71. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en pacientes con espondiloartropatía inactivos.</i>	158
<i>Figura 72. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en pacientes con espondiloartropatía activos.</i>	160
<i>Figura 73. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en EAnq inactivos.</i>	164
<i>Figura 74. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en EAnq activos.</i>	165
<i>Figura 75. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en Aps inactivos.</i>	170
<i>Figura 76. Gráfico de análisis de componentes principales de las variables en Aps activa.</i>	172

TABLAS

<i>Tabla 1. sensibilidad y especificidad de los distintos criterios de clasificación de la Aps.</i>	5
<i>Tabla 2. Prevalencia de artritis en pacientes con psoriasis.</i>	8
<i>Tabla 3. Comparación de diferentes series de pacientes con Aps.</i>	10
<i>Tabla 4. Principales citoquinas producidas durante la respuesta inmune innata, células que las producen y sus efectos biológicos.</i>	29
<i>Tabla 5. Principales citoquinas producidas durante la respuesta inmune adaptativa, células que las producen y sus efectos biológicos.</i>	30
<i>Tabla 6. Diferenciación de los linfocitos T Helper.</i>	36
<i>Tabla 7. Diferencias entre espondilitis psoriasica y espondilitis anquilosante.</i>	40
<i>Tabla 8. Diferencias histopatológicas en sinovial de AR vs de Aps.</i>	48
<i>Tabla 9. Porcentaje de pacientes según los distintos grados de actividad clínica inflamatoria.</i>	83
<i>Tabla 10. Edad y tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes con distintos subtipos de Aps</i>	83
<i>Tabla 11. Porcentaje de pacientes según los distintos grados de actividad clínica inflamatoria.</i>	85
<i>Tabla 12. Porcentaje de pacientes según los distintos grados de actividad clínica inflamatoria.</i>	87
<i>Tabla 13. Porcentaje de pacientes con EAnq según los distintos grados de actividad inflamatoria.</i>	92

<i>Tabla 14. Porcentaje de pacientes con Aps clasificados según actividad clínica.</i>	104
<i>Tabla 15. Resumen comparativo de los indicadores de actividad clínica y función física en los grupos de estudio.</i>	104
<i>Tabla 16. Valores de referencia de normalidad de los reactantes de fase aguda.</i>	106
<i>Tabla 17. Descriptivos de parámetros analíticos en pacientes y comparativo entre EAnq y Aps.</i>	107
<i>Tabla 18. Descriptivos de parámetros de citoquinas de los controles y los pacientes.</i>	108
<i>Tabla 19: Descriptivos de parámetros de citoquinas de los subtipos de Aps, controles y EAnq.</i>	111
<i>Tabla 20 . Descripción de los niveles de los diferentes reactantes de fase en los subtipos de Aps.</i>	115
<i>Tabla 21. Diferencias en niveles de IL-6 de actividad inflamatoria según género entre los pacientes y controles.</i>	117
<i>Tabla 22. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según actividad inflamatoria.</i>	119
<i>Tabla 23. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según BASDAI.</i>	124
<i>Tabla 24. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según BASFI.</i>	126
<i>Tabla 25. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según entesitis.</i>	127
<i>Tabla 26. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según dactilitis.</i>	128
<i>Tabla 27. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según artritis.</i>	130
<i>Tabla 28. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según tratamiento con FAMEs o no.</i>	132
<i>Tabla 29. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas con resultados significativos según tratamiento con anti-TNF-α o no.</i>	134
<i>Tabla 30. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas según afectación radiográfica.</i>	135
<i>Tabla 31. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas según afectación cutánea.</i>	137
<i>Tabla 32. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas según edad de inicio de afectación cutánea.</i>	139
<i>Tabla 33. Comparativo de parámetros analíticos y citoquinas según actividad inflamatoria en subtipos de Aps.</i>	141
<i>Tabla 34. Comparativo de parámetros clínicos y marcadores biológicos en espondiloartropatías.</i>	146
<i>Tabla 35: Correlación entre parámetros clínicos y biológicos en EAnq.</i>	149
<i>Tabla 36: Correlación entre parámetros clínicos y biológicos en Aps.</i>	152
<i>Tabla 37: Correlación entre parámetros clínicos y biológicos en espondiloartropatías inactivas.</i>	156
<i>Tabla 38: Correlación entre parámetros clínicos y biológicos espondiloartropatías activas.</i>	157
<i>Tabla 39: Correlación entre parámetros clínicos y biológicos en EAnq inactiva.</i>	162
<i>Tabla 40: Correlación entre parámetros clínicos y biológicos en EAnq activa.</i>	163
<i>Tabla 41: correlación entre parámetros clínicos y biológicos en aps inactiva.</i>	168
<i>Tabla 42: Correlación entre parámetros clínicos y biológicos en Aps activa</i>	169

-ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE.**DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título del estudio: DETERMINACIÓN DE CITOQUINAS EN ESPONDILOARTROPATÍAS INFLAMATORIA, VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD CLÍNICO-BIOLÓGICA EN LA ARTROPATÍA PSORIÁSICA.

INTRODUCCIÓN:

Estamos interesados en conocer con mayor detalle el grado de capacidad funcional, calidad de vida y actividad biológica inflamatoria de los pacientes españoles diagnosticados de espondiloartropatía inflamatoria (espondilitis anquilosante, artropatía psoriásica, espondiloartropatía indiferenciada). Su médico tras evaluar su enfermedad ha decidido invitarle a participar en este estudio. Antes de que decida si acepta deberá leer esta información detenidamente. En este documento se explica las características del estudio y lo que se espera que haga durante el mismo.

OBJETIVO:

El objetivo de este estudio es evaluar la actividad inflamatoria de su enfermedad y compararlo con el grado de capacidad funcional y calidad de vida.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

En este estudio participarán 100 pacientes del Area 3 de la comunidad de Madrid que padecen alguno de los subtipos de espondiloartropatía inflamatoria (espondilitis anquilosante, artropatía psoriásica, espondiloartropatía indiferenciada). El estudio tendrá la duración de seis meses.

Durante el estudio deberá realizar dos visitas a su reumatólogo para evaluar su artritis y su calidad de vida mediante el examen de sus articulaciones y la cumplimentación de unos cuestionarios; así mismo se realizará extracción de muestra de sangre periférica para la cuantificación biológica de la actividad inflamatoria.

Se realizarán los controles analíticos habituales necesarios cuando se encuentre en tratamiento con fármacos que lo precisen.

BENEFICIOS:

Conocer mejor la evolución de la capacidad funcional y calidad de vida de los pacientes con espondiloartropatía en el Área 3 de Madrid. Clasificar

según el grado de actividad clínico y biológicos en los distintos subtipos de espondiloartropatías. Evaluar la efectividad de los tratamientos utilizados en estos subgrupos de pacientes, para una posterior utilización de estos según subgrupos tras comparación con otros estudios científicos.

POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS:

En el presente estudio no se utilizarán otros fármacos que no esté tomando con antelación el paciente.

Sólo se cambiará dicha medicación si el paciente se encontrara con actividad clínica que precisara inicio de otra medicación tal y como se realizaría en la revisión periódica de su enfermedad habitual.

Se realizará la extracción de dos muestras sanguíneas intentando que coincidan con el control analítico mensual si este se está realizando, y si no se precisa control analítico mensual se realizará en días próximos a la entrevista/revisión.

PARTICIPACIÓN Y ABANDONO:

Usted es libre de participar en este estudio así como a retirarse en cualquier momento, sin que por ello vaya a cambiar su relación con su médico, ni se produzca ningún perjuicio en su tratamiento.

CONFIDENCIALIDAD:

En este estudio sólo se identificará mediante sus iniciales y un número. Sólo su médico y en determinadas circunstancias las autoridades sanitarias nacionales e internacionales competentes , tendrán acceso a la información confidencial en la que se identifica por el nombre.

En todo momento, se mantendrá la más estricta confidencialidad, en conformidad con la legislación española de protección de datos.

INFORMACIÓN GENERAL:

Durante el estudio, deberá informar al médico de cualquier otro tratamiento médico que pudiese necesitar.

Se le proporcionará una copia de este documento de consentimiento informado y, si en cualquier momento del estudio usted tiene alguna duda o pregunta , podrá solicitar información adicional a su médico:

Dr/Dra.....

Tlf:.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: DETERMINACIÓN DE CITOQUINAS EN ESPONDILOARTOPATÍAS INFLAMATORIA, VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD CLÍNICO-BIOLÓGICA EN LA ARTOPATÍA PSORIÁSICA.

Yo.....
.....

(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....
.....

(nombre del médico)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad a participar en el estudio.

Firma del participante:

Fecha:

Firma del médico:

Fecha:

-ANEXO III: VALORACIÓN POR PARTE DEL MÉDICO INVESTIGADOR: FICHA CLÍNICA.

Artritis periférica+psoriasis Eanquilosante Espondilo+ Psoriasis

FECHA DE APARICIÓN DE PSORIASIS..... TIPO DE PSORIASIS: -vulgar
 Psoriasis antes que artritis..... -guttata
 Artritis antes que psoriasis..... -invertida
 Comienzo sincrónico..... -ungueal-pitting
 -pustular p-p
 -eritrodermica

Clasificación de a psoriásica sin espondiloartropatía:
 Antecedentes familiares de psoriasis, onicopatía psoriásica
 Artritis de IFD.
 Artritis mutilante.
 Poliartritis simétrica con FR negativo o FR < 40
 Oligoartritis asimétrica.
 Dactilitis

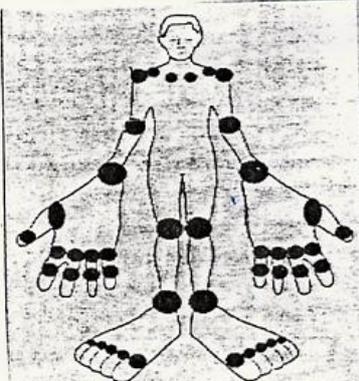
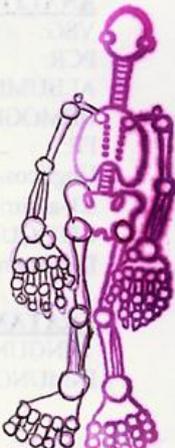
CLINICA en 1a consulta (julio2003):
 DOLOR LUMBAR INFLAMATORIO: Si/No. LIMITACIÓN DE LA MOV.: Si/ No.
 1- Amplitud torácica:
 2- Test de schöber modificado:
 3- Distancia occipucio pared:
 4- Distancia dedo-suelo:
 5- Flexión lateral de la columna
 6- Rotación cervical
 7- Distancia intermaleolar
 8- Prámetros de test de resistencia a la insulina: 1- 2- 3-

EXTRAARTICULAR:
 ENFERMEDAD EXTRAARTICULAR (Marque con una X)

Pasado y/o presente	SI	NO	?
1.- Iritis/uveítis anterior			
2.- Dactilitis (dedo en salchicha)			
3.- Pustulosis palmoplantar			
4.- Balanitis			
5.- Prostatitis			

6.- Cistitis			
7.- Endocarditis			
8.- Pericarditis clínica			
9.- Lesión valvular cardiaca			
10.- Afectación pulmonar			
11.- Afectación ungueal			

ARTRITIS: SI NO LOCALIZACIÓN

Articulación	Derecha	Izquierda	Articulación	Derecha	Izquierda
1 Ifd	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	7 Cadera		
2 Ifp	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	8 Rodilla		
3 Mcf	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	9 Tobillo		
4 Carpo			10 Tarso		
5 Codo			11 Mttff	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
6 hombro			12 lf de pies	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5

Artritis periférica+psoriasis Eanquilosante Espondilo+ Psoriasis

ENTESITIS: SI NO LOCALIZACIÓN

SUBOCCIPITAL	Si	No	C. ILIACA. Ant. Izq	Si	No
CERVICAL	Si	No	T. IQUIÁTICA Der.	Si	No
E. CALCÁNEO Der.	Si	No	T. IQUIÁTICA Izq.	Si	No
E. CALCÁNEO Izq.	Si	No	TROCANTER M. Der.	Si	No
F. PLANTAR Der.	Si	No	TROCANTER M. Izq.	Si	No
F. PLANTAR Izq.	Si	No	AQUILES Der.	Si	No
C. ILIACA. Ant. Der	Si	No	AQUILES Izq.	Si	No

EVALUACIÓN GLOBAL DEL ESTADO DE SU EFERMEDAD (PACIENTE)

EVALUACIÓN GLOBAL DEL ESTADO DE SU EFERMEDAD (MEDICO)

VALORACIÓN DE SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO(PACIENTE)

VALORACIÓN DE SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO(MÉDICO)

DOLOR NOCTURNO ESPINAL.....DOLOR ESPINAL TOTAL.....

AGEP..... BASG.....BASDAI:.....BASFI:.....HAQEA:.....

CUESTIONARIO SOBRE ESTADO DE SALUD SF-36:

SITUACIÓN LABORAL:

GÉNERO: HOMBRE MUJER

Fecha de nacimiento:

Por favor marque con una X: Situación laboral

- 1) Trabajador/a 2) Jubilado/a 3) Estudiante 4) Trabajador/a en casa 5) Discapacitado/a 6) En paro
 7) Baja laboral (Incapacidad transitoria) (Nº días en baja laboral: _____)

Si es discapacitado/a: 1) Incapacidad laboral (IL) parcial 2) IL total 3) IL absoluta 4) Gran invalidez

Actividad física cotidiana: 1) Sedentaria 2) Ligera-Media 3) Pesada-Muy pesada

Ejercicio físico: 0) Ninguno 1) Tabla ejercicios 2) Natación 3) Otro

Horas a la semana: _____

ANALÍTICA EN ÚLTIMA CONSULTA (FECHA):

VSG: INMUNOGLOBULINAS: G:.....A:.....M:.....

PCR: BQ:.....F ALCALINA:.....

ALBÚMINA: ORINA : PROTEÍNAS: + / -

HEMOGLOBINA: PLAQUETAS:

FE: FERRITINA: TRANSFERRINA:

Hbglicosilada; Proteinograma: Haptoglobina:

α1-antitripsina α1-glicoproteína ácida:

CITOQUINAS (RECOGIDA DE BLOT)

Densitometría Ósea:

TRATAMIENTO EN ÚLTIMA CONSULTA:

NINGUNO, AINE nombre y dosis: , CORTICOIDES nombre y dosis:

INMUNOSUPRESORES, OTROS

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD POR EL MÉDICO

¿Cómo describiría el grado de actividad de la enfermedad del paciente en la última semana? Marque con una X)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
no activa									muy activa	

3h

**-ANEXO IV: VALORACIÓN POR PARTE DEL PACIENTE:
AUTORRELENABLE.**

BASDAI

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

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ausente muy intensa

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ausente muy intenso

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ausente muy intenso

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ausente muy intenso

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ausente muy intensa

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0 horas 1 hora 2 horas o más

Versión Española del BASFI ¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹ R. Ariza-Ariza, B. Hernández-Cruz y F. Navarro-Sarabia. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2003;49:483-7

*Diseño: E. Balle - HGU-Alicante

Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Traducida y adaptada por J. Esteve-Vives, E. Batlle-Gualda, A. Reig y Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española

Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de...		Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo	
Vestirse y asearse	1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0 0.000
	2) Enjabonarse la cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 0.125
Levantarse	3) Levantarse de una silla sin brazos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 0.250
	4) Acostarse y levantarse de la cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 0.375
Comer	5) Cortar un filete de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4 0.500
	6) Abrir un cartón de leche nuevo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5 0.625
	7) Servirse la bebida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6 0.750
Caminar	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7 0.875
	9) Subir cinco escalones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8 1.000
Higiene	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9 1.125
	11) Sentarse y levantarse del retrete?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10 1.250
	12) Ducharse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	11 1.375
Alcanzar	13) Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	12 1.500
	14) Agacharse y recoger ropa del suelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	13 1.625
Previsión	15) Abrir la puerta de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	14 1.750
	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	15 1.875
	17) Abrir y cerrar los grifos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16 2.000
Otras	18) Hacer los recados y las compras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17 2.125
	19) Entrar y salir de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18 2.250
	20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19 2.375
						20 2.500

Señale para qué actividades necesita la ayuda de otra persona:

- .. Vestirse, asearse .. Caminar, pasear .. Abrir y cerrar cosas (prensión)
.. Levantarse .. Higiene personal .. Recados y tareas de casa
.. Comer .. Alcanzar

Señale si utiliza alguno de estos utensilios habitualmente:

- .. Cubiertos de mango ancho .. Abridor para tarros previamente abiertos
.. Bastón, muletas, andador o silla de ruedas
.. Asiento o barra especial para el baño
.. Asiento alto para el retrete

Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Traducida y adaptada por J. Esteve-Vives, E. Batlle-Gualda, A. Reig y Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española

Puntuación del cuestionario de discapacidad HAQ

Primero. En cada una de las 8 áreas (vestirse y asearse, levantarse, comer,...) del cuestionario escoger la puntuación más alta de los 2 ó 3 ítems que la componen, por lo que se obtienen 8 puntuaciones. Así, los 20 ítems iniciales quedan reducidos a 8.

Ejemplo,

Si en el área c) comer el enfermo ha contestado lo siguiente:

¿Es usted capaz de...

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| 1.- Cortar un filete de carne? | [1] (con alguna dificultad) |
| 2.- Abrir un cartón de leche nuevo? | [2] (con mucha dificultad) |
| 3.- Servirse la bebida? | [0] (sin dificultad) |

La puntuación elegida será dos [2]. Es decir, el valor más alto de los tres ítems que componen el área c) comer.

En todas las áreas en que se obtenga una puntuación de [2] ó [3] no es necesario mirar las preguntas correctoras.

Segundo. Mirar las preguntas correctoras. Muchas personas se confunden en este punto. La labor se facilita si se comprende el significado de las preguntas correctoras. Su finalidad es evitar puntuaciones demasiado bajas que se producen si la enferma responde que hace sus actividades sin dificultad [0] o con alguna dificultad [1], pero reconoce que precisa ayuda de otra persona o algún tipo de utensilio o ayuda técnica para realizar esas mismas actividades.

Si un área obtiene una puntuación de [2] ó [3] no es necesario mirar las preguntas correctoras. Pero si en esa área se obtiene una puntuación, de [0] ó [1], se deberá corregir la puntuación si la enferma contestó que precisaba de la ayuda de otra persona o de algún utensilio para realizar cualquiera de las actividades incluidas en dicha área –basta con que sólo sea una–. En ese caso la puntuación inicial del área de [0] ó [1] se convierte en [2], pero nunca en [3].

Ejemplo,

Si en el área "d) caminar" el enfermo ha contestado:

¿Es usted capaz...

- | | |
|---|-----------------------------|
| 1.- Caminar fuera de casa por un terreno llano? | [0] (sin dificultad) |
| 2.- Subir cinco escalones? | [1] (con alguna dificultad) |

Pero más abajo ha indicado que utiliza muletas, la puntuación del área "caminar" será [2] en vez de [1].

Tercero. Calcular la media. Hallar la media de los 8 valores correspondientes a las 8 áreas descritas: a) vestirse, b) levantarse, c) comer,... h) otras actividades. Esa será la puntuación final del cuestionario de capacidad funcional HAQ.

La puntuación del HAQ puede oscilar entre 0 (no incapacidad) y 3 (máxima incapacidad). En el caso de no contestar algún ítem se asigna el valor más alto de los restantes ítems que formen dicha área. Si hubiera una o dos áreas completas sin respuesta la suma de las 7 u 6 áreas restantes se dividiría por 7 u 6, respectivamente, para obtener el valor medio, que estará entre cero y tres [0-3]. Un cuestionario con menos de 6 áreas contestadas, carece de validez.

EVALUACIÓN GLOBAL POR EL PACIENTE

Considerando todos los aspectos y maneras en los que le afecta su enfermedad, marque con una X el recuadro que indica cómo se encuentra durante la última semana.

<input type="checkbox"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
muy bien										muy mal

EVALUACIÓN GLOBAL DE LA ENFERMEDAD POR EL MÉDICO

<input type="checkbox"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
muy bien										muy mal

-ANEXO V: FICHA CLÍNICA RETROSPECTIVA:

Artritis periférica+psoriasis Eranquiloisante Espandilo+ Psoriasis

ESPONDILOARTROPATÍA INFLAMATORIA
HOJA RECOGIDA DE DATOS

NOMBRE Y APELLIDOS.....
Nº DE HISTORIA..... FECHA DE NACIMIENTO.....
SEXO. M. F. .TFN..... Nº DE HISTORIA.....

FECHA INICIO SÍNTOMAS..... FECHA 1ª VALORACIÓN.....
ANTECEDENTES FAMILIARES: -REUMATOLÓGICOS..... PSORIASIS.....
ENFERMEDADES CONCOMITANTES:.....

Alteraciones cardíacas(especificar).....
Alteraciones digestivas (especificar).....
Alteraciones renales (especificar).....
Alteraciones endocrinológicas (especificar).....
Otras (especificar).....

ENFERMEDADES REUMÁTICAS AÑADIDAS:
FIBROMIALGIA... OSTEOPOROSIS... AMILOIDOSIS... OTRAS.....

Criterios diagnósticos:

- Espondiloartropatía:(Bernard Amor) Espondiloartropatía(ESSE)**
- Dolor nocturno D o L. rig matutina 1pto RAQUILGIA O SINOVITIS +
 - Oligoartritis asimétrica 2pto historia familiar positiva
 - Dolor impreciso oallern en nalgas 1 ó2 Psoriasis
 - Dedo en salchicha 2 EEII
 - Talalgia o entesopatia 2 Uretritis/cervicitis, diarrea agu en 1mes
 - Iritis 2 Dolor alternante en nalgas (derecha e izd)
 - Uretritis no gonoc occurr enl mes Entesopatia
 - previo a la artritis 1 Sacroileitis (II-IV bilateral o III-IV unilat)
 - Diarrea en 1 mes previo a atis 1
 - Presencia o recuerdo de psoriasis y/o Balanitis y/o enterocolopatia crón. 2
 - Rx: SI estadio>II bilat o >III unilat 3
- Genético:**
- HLA B27 +y/o antecedentes familiar De EA, reiter, psoriasis, uveitis EEII 2
 - Mejoría con AINES en 48 h o empeno Al suspenderlos 2

Criterios diagnósticos específicos:

1

Artritis periférica+psoriasis Eranquiloisante Espandilo+ Psoriasis

EA:(New York)

Lumbalgia inflamatoria (>3meses)
Mortidad lumbar limitada(sag Y front)
Expansión torácica limitada
Sacroileitis (>II bilate o>III unilat)

EIndif:(Mau y cols)

HLA B27 + 1,5 ptos
Raquelgia inflamatoria.....1pto
Dolor lumbar nalga o cara post muslo:
espontáneo o con FABERE.....1pto
Dolor torca espontáneo o por comp
o limitación de la expans torca...1pto
Artritis periférica o talalgia..... 1pto
Uveitis anterior aguda..... 1pto
Limitació la moy cerv. o lun..... 1pto
VSG elev.:<50aa-15/25mm MF
>50aa-20/30mm MF.....1pto
Rx: sindesmofiosis, cuadr. Verte. Afect
de interapofis y costovertebral... 1pto

Are:(ACR)

Atis (mmii)>1mes y
Uretritis y/cervicitis
Conjuntivis unibifal, o úlceras orales no dolo,
o balanitis circel, o talalgia o fiebre o perd. Peso

Are:(Colln)

Atropalía seronegativa asimétrica y
Uretritis o cervicitis o enfermedad inflamatoria
ocular o enfermedad
mucocutáneabalanitis, úlceras oral
queratodermia hienorrágica, disenteria , sacroi
leitis radiográf. ,perostitis o espolivnes caltá.

Apsor:(Vasey y Espinoza)

Dermopatia y ontocopatía psorásicas y
artritis distal (ITD) durante + de 4 semanas
oligoartritis asimétrica FR negat v sin Mod leu
raquelgia y rigidez con límite movvil + 4 sem
Rx:ero en ITD), perostitis, SI bi- II o SI uni>II

CLÍNICA AL COMIENZO:

DOIOR LUMBAR INFLAMATORIO: SI/No. LIMITACIÓN DE LA MOY.: SI/No.
EXTRAARTICULAR:
FECHA DE APARICIÓN DE PSORIASIS..... TIPO DE PSORIASIS: -vulgar
Psoriasis antes que artritis.....
Artritis antes que psoriasis.....
Comienzo silicrónico.....

- inverfida
- guitaria
- impregn-pitting
- pus:ular p-p
- critiodermica

Clasificación de a psorásica sia espondiloartropatía:

Antecedentes familiares de psoriasis, ontocopatía psorásica
Artritis mutilante.
Poliartritis simétrica con FR negativo o FR< 40
Oligoartritis asimétrica.
Dactilitis
ARTRITIS: SI NO LOCALIZACIÓN

2

Artritis periférica+psoriasis Eanquilosante Espondilio+ Psoriasis
 ENTESITIS: SI NO LOCALIZACIÓN

Artritis periférica+psoriasis Eanquilosante Espondilio+ Psoriasis

FECHA DE APARICIÓN DE PSORIASIS: TIPO DE PSORIASIS: -vulgar

-psoriasis antes que artritis
 -Artritis antes que psoriasis
 -Comienzo sincrónico.....
 -guttata
 -invertida
 -ungueal-pitting
 -pustular p-p
 -eritrodémica

Clasificación de a psoriasis sin espondiloartrópata:

Antecedentes familiares de psoriasis, onicopatía psoriásica
 Artritis de IFD.
 Artritis mutilante.
 Poliartritis simétrica con FR negativo o FR < 40
 Oligoartritis asimétrica.
 Dactilitis

CLINICA en la consulta (Julio 2003):

DOLORES LUMBAR INFLAMATORIO: SI/No. LIMITACIÓN DE LA MOV.: SI/No.
 1- Amplitud torácica:
 2- Test de eschobar modificado:
 3- Distancia occipucio pared:
 4- Distancia dedo-suelo:
 5- Flexión lateral de la columna
 6- Rotación cervical
 7- Distancia intermaleolar
 8- Prámetros de test de resistencia a la insulina: 1- 2- 3-
 EXTRAARTICULAR:

EXPLORACIÓN FÍSICA 1ª consulta:

FABRER DRGH. IZD.
 SCHOBER: D.DEDO-SUELO. D OCCIP-PARED:.....
 ANALÍTICA EN 1ª CONSULTA (FECHA): HLAB27:
 VSG: INMUNOGLOBULINAS: G..... A..... M.....
 PCR: BQ..... F ALCALINA:.....
 ALBUMINA: ORINA : PROTEINAS: + / -
 HEMOGLOBINA: PLAQUETAS:
RX SACROILIACAS. ENTESITIS:

Clinica evolutiva:

Persistencia de lumbalgia inflamatoria: SI/ No
 Persistencia de lesiones cutáneas: SI /No, aumento de nº de lesiones, cambio de tipo de lesiones (especificar).....
 Nuevos brotes de artritis: SI/No Nº brotes / años de evolución.....
 Número de articulaciones afectadas en cada brote:.....

TRATAMIENTO: NINGUNO, AINENOMBRE Y DOSIS:
 INMUNOSUPRESORES, OTROS, CORTICOIDES,

ARTRITIS: SI NO LOCALIZACIÓN

