

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**OSTEOPOROSIS EN LA ARTRITIS PSORIÁSICA.**  
**DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA**  
**Y FRACTURAS POR FRAGILIDAD.**

**Presentado por:**

**MANUEL RIESCO DIAZ**

**Dirigido por:**

**Dra D<sup>a</sup> ALICIA GARCÍA LÓPEZ**

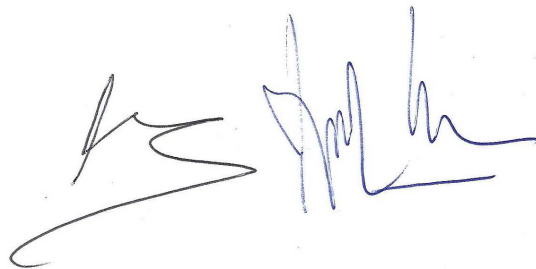
**Dr D JOAN MIQUEL NOLLA SOLÉ**

**Sevilla, Septiembre 2011**

**ALICIA GARCÍA LÓPEZ**, Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla y Jefe de la Sección de Reumatología de los Hospitales Universitarios “Virgen del Rocío” de Sevilla y **JOAN MIQUEL NOLLA SOLÉ** Profesor Asociado del Departamento de Ciencias Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona y Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Bellvitge de Barcelona

**CERTIFICAN** que **D. MANUEL RIESCO DIAZ** licenciado en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación titulado “**OSTEOPOROSIS EN LA ARTRITIS PSORIÁSICA. DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y FRACTURAS POR FRAGILIDAD**”, y que reúne las condiciones necesarias para ser presentado para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

En Sevilla, a veinte de Septiembre de 2011

Two handwritten signatures in blue ink, one on the left and one on the right, positioned below the text of the certificate.

## **DEDICATORIAS**

A mi mujer **Maria José**, por su aliento, comprensión e insistencia en que realizara este trabajo.

A mis **padres y hermanos**, por todo lo que han significado en mi desarrollo y formación.

A **Jesús**, una persona muy especial.

## **AGRADECIMIENTOS**

**Deseo manifestar aquí mi agradecimiento mas sincero a todas aquellas personas que de alguna forma, han contribuido a la realización de este trabajo, y muy especialmente:**

- A la **Profa Dra D<sup>a</sup> Alicia García López**, por sus apreciados consejos profesionales y por la excelente supervisión de este trabajo.
- Al **Prof Dr D Joan Miquel Nolla Solé**, por acoger de forma tan ilusionante el proyecto de este trabajo y su valiosa colaboración en la dirección del mismo.
- Al **Dr D Francisco Manzano Gómez**, Médico compañero y amigo cuya colaboración desinteresada ha sido fundamental para la realización de este trabajo.
- A la **Profa Dra D<sup>a</sup> Pilar Font Ugalde**, del Departamento de Medicina de la Universidad de Córdoba, por su ánimo y valiosa contribución al diseño y tratamiento estadístico de este estudio.
- Al **Personal del Servicio de Radiodiagnóstico del C.P.E. “ Virgen de la Cinta” de Huelva**, por su disponibilidad para el acceso a la utilización del densitómetro.
- A **D<sup>a</sup> Trinidad Vázquez**, Auxiliar de Enfermería de la consulta de Reumatología, del Hospital “Juan Ramón Jiménez” de Huelva, por su inestimable ayuda.

## ÍNDICE

<b>I. HIPOTESIS DE TRABAJO</b>	12
<b>II. INTRODUCCION</b>	16
1. OSTEOPOROSIS	17
1.1 Concepto y clasificación	17
1.2 Densidad mineral ósea (DMO)	22
1.2.1 Evolución de la DMO	23
1.2.2 Pico de masa ósea	24
1.2.3 Factores que influyen en la disminución de la DMO	25
Genéticos	25
Hormonales	26
Citoquinas, prostaglandinas y factores de crecimiento	28



1.3 Fractura	29
1.3.1 Acumulación de fracturas	32
1.3.2 Factores de riesgo de fractura	33
1.3.3 Valoración del riesgo de fractura	35
1.4 Densitometría ósea	35
1.4.1 Métodos de medida de la DMO	36
1.4.2 Valoración de la densitometría ósea	40
1.4.3 Indicación de la densitometría ósea	41
2. ARTRITIS PSORIÁSICA	45
2.1 Etiopatogenia	46
Factores genéticos	46
Mecanismos inmunológicos y hallazgos anatomopatológicos	49
Factores ambientales	52
2.2 Diagnostico	53
Presentación clínica	53
Cambios radiológicos	56
2.3 Criterios de clasificación	58
2.4 Evaluación de la actividad de la enfermedad	60
2.5 Tratamiento	65
2.5.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y glucocorticoides	65
2.5.2 Fármacos modificadores de enfermedad (FAME) tradicionales	66
Metotrexate	66
Sulfasalazina	66
Ciclosporina	67
Leflunomida	67

2.5.3 Terapias biológicas anti TNF	68
Etanercept	68
Infliximab	69
Adalimumab	69
Golimumab	70
3. OSTEOPOROSIS EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS	72
3.1 Pérdida ósea inducida por la inflamación	73
3.2 Artritis reumatoide	76
3.3 Espondilitis anquilosante	81
3.4 Lupus eritematoso sistémico	83
3.5 Artritis idiopática juvenil	85
3.6 Polimialgia reumática	86
3.7 Artritis psoriásica	86
<b>III. OBJETIVOS</b>	91
1. Objetivo principal	92
2. Objetivos secundarios	92
<b>IV. PACIENTES Y MÉTODOS</b>	94
1. Diseño. Tipo de estudio	95
2. Población a estudiar	96
Sujetos del estudio	96
Criterios de inclusión	96
Criterios de exclusión	97
3. Tamaño de la muestra	98
4. Grupo control	99

5. Variables y mediciones	101
5.1 Variable dependiente	101
5.2 Variables independientes y técnicas de medición	105
5.2.1. Variables medidas en los dos grupos, tanto en el de artritis psoriásica como en los controles	105
5.2.2 Variables medidas solo en el grupo de pacientes con artritis psoriásica	106
6. Metodología estadística	109
7. Procedimiento. Plan de trabajo	112
8. Ética	113
<b>V. RESULTADOS</b>	114
1. Estudio descriptivo y bivariante	115
2. Estudio multivariante de regresión lineal múltiple	131
2.1 Modelo de RLM para toda la muestra considerando como variable principal a la DMO L2-L4 ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ )	131
2.2 Modelo de RLM para toda la muestra considerando como variable principal a la DMO CF ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ )	133
2.3 Modelo de RLM para toda la muestra considerando como variable principal al número de fracturas	135
2.4 Modelo de RLM para el grupo con APs, considerando como variable principal a la DMO L2-L4 ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ )	137
2.5 Modelo de RLM para el grupo con APs, considerando como variable principal a la DMO CF ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ )	139
2.6 Modelo de RLM para el grupo con APs, considerando como variable principal al número de fracturas	141
<b>VI. DISCUSIÓN</b>	143

<b>VII. CONCLUSIONES</b>	158
<b>VIII. RESUMEN</b>	161
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA</b>	163

## **I. HIPOTESIS DE TRABAJO**

La osteoporosis (OP) y las fracturas por fragilidad representan una comorbilidad en las enfermedades reumáticas inflamatorias, que frecuentemente han sido infravaloradas.

Este problema se ha estudiado más en algunas enfermedades reumáticas inflamatorias, sobre todo después de la introducción de la densitometría ósea, como son la artritis reumatoide (AR) y la espondilitis anquilosante (EA). La inflamación crónica de la AR, se ha relacionado tanto con las erosiones óseas yuxtarticulares como con la pérdida ósea generalizada. También en la EA se ha encontrado una masa ósea baja, sobre todo en hombres, de etiología no suficientemente aclarada.

Sin embargo en otras, como en la artritis psoriásica (APs), ha sido menos valorado y existe escasa información con respecto a la masa ósea de estos pacientes. La osteoporosis yuxtarticular que existe, es menor que en la AR y no se ha relacionado tan

claramente con la inflamación. Las fracturas por fragilidad u osteoporóticas se han estudiado también en la AR y otras enfermedades reumáticas inflamatorias, pero los datos son ocasionales en la APs.

En una búsqueda bibliográfica en PubMed utilizando los descriptores *psoriatic arthritis*, *bone mineral density*, *osteoporosis* y *fractures*, sólo se identificaron dos estudios con un número de pacientes de APs relevante, 186 y 116 respectivamente, en los que se empleó DXA de cadera y columna para medir la densidad mineral ósea (DMO), encontrándose discrepancias importantes en los resultados de los mismos y en ninguno de los dos se hace referencia a las fracturas por fragilidad.

Con estas premisas previas nos planteamos los siguientes interrogantes:

1.- ¿La densidad mineral ósea, medida por densitometría de rayos X de doble energía (DXA) en columna lumbar (CL) y cuello femoral (CF), de pacientes con APs, es inferior a las determinadas en un grupo control de similar edad y sexo?

2.- ¿Puede ser más frecuente la OP en la APs que en un grupo control de la misma edad y sexo?

3.- ¿Los pacientes con APs sufren más fracturas por fragilidad de lo esperado?

Con el interés de colaborar en el discernimiento sobre la aparición de la OP y fracturas por fragilidad en la APs, nos planteamos realizar un estudio con el objetivo general de evaluar si los pacientes con APs tienen valores densitométricos menores que la población general y por tanto mayor frecuencia de OP así como estimar la prevalencia de las fracturas por fragilidad en la APs.

El diseño del estudio es transversal, en pacientes con APs representativos, en los que se realiza una DXA de CL y CF y se comparan los resultados con los de un grupo control de similar edad y sexo, que no padezcan enfermedad reumática inflamatoria alguna.

## **HIPÓTESIS**

Las hipótesis planteadas fueron las siguientes:

1. Hipótesis nula: los valores de DMO y de OP de los pacientes con APs no difieren de los de la población del grupo control.
2. Hipótesis alternativa: la presencia de APs determina valores más bajos de DMO y más OP que en la población del grupo control utilizada como comparador.



## **II. INTRODUCCIÓN**

## **1. OSTEOPOROSIS**

### **1.1 CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN**

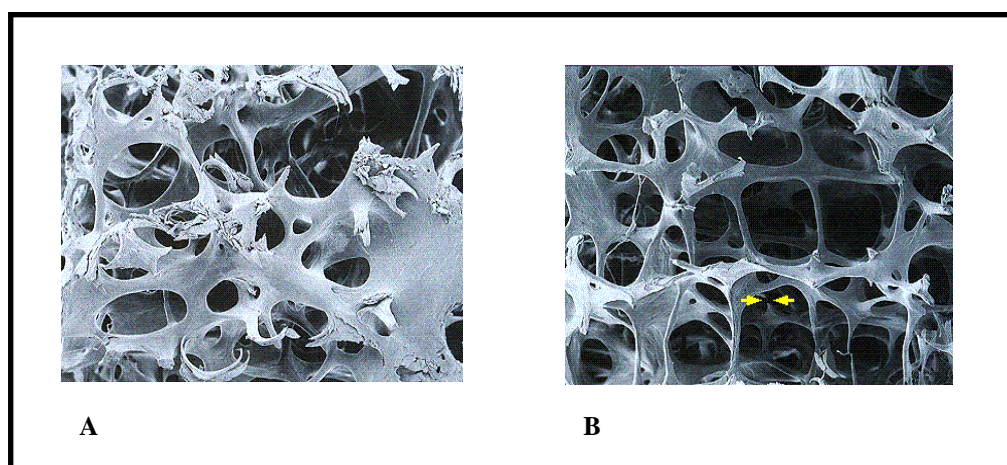
Clásicamente la OP se ha definido como una disminución de la masa ósea por unidad de volumen, en relación con la normal para una determinada edad, sexo y raza, manteniéndose inalterada la estructura orgánica y el contenido mineral.

Sin embargo, la definición de OP más aceptada en la actualidad, es la de una enfermedad generalizada del esqueleto que se caracteriza por una disminución de la masa ósea y alteración de la microarquitectura del hueso, que provoca un aumento de la fragilidad ósea y un mayor riesgo de fracturas(1) .

Esta definición se aceptó en el *Osteoporosis Consensus Development* en Hong Kong, en el año 1993 por un grupo de expertos, y como se puede observar el concepto de OP pasa de ser un valor cuantificable (densidad ósea) a una situación más compleja que se concreta en un aumento de la fragilidad del hueso.

En la **figura 1**, observamos las diferencias entre el hueso normal y el de la OP, donde llama la atención la menor cantidad de hueso y alteración en la disposición y adelgazamiento de las trabéculas (entre flechas).

**Figura 1. Diferencia entre hueso normal (A) y osteoporosis (B)**



**Dempster DW et al. J Bone Miner Res 1986;1:15-21**

La alteración de la microarquitectura del hueso requiere estudios de biopsia ósea, que no se pueden realizar de forma sistemática en la práctica clínica, y además la histomorfometría carece de suficiente reproducibilidad(2).

Por otro lado, la disminución de la masa ósea es actualmente fácil de determinar, desde la introducción de la densitometría ósea en la práctica clínica. Durante años se intentó cuantificar mediante la radiología, basándose en la impresión subjetiva de un aumento de la transparencia radiográfica, existiendo solo seguridad diagnóstica en los casos extremos ó en aquellos en que ya existían fracturas.

En la década de los 60 del siglo pasado, se produce un importante avance al introducirse la absorciometría fotónica simple, por Cameron y Sorensen(3), para la determinación de la masa ósea; en 1987 se comercializa la densitometría fotónica dual y posteriormente la densitometría por absorciometría dual por rayos X, conocida habitualmente como DXA.

En la actualidad, la DXA, es la técnica de referencia para la determinación de la DMO y del diagnóstico de OP.

La desviación de la DMO se puede definir relacionándola con la población de la misma edad y sexo, Z-score o con el pico de máxima masa ósea en la población joven T-score, expresándose en desviaciones estándar (DE).

La Organización Mundial de la Salud (OMS)(4) estableció una clasificación de la DMO para el diagnóstico de la OP, que se utiliza en la actualidad en la mayoría de los estudios relacionados con OP y DMO, en la que se establecen cuatro categorías según los resultados de la densitometría DXA de CL o cadera (**tabla 1**).

La OP es mas frecuente en la mujer posmenopáusica, aunque también puede aparecer en el hombre y en sujetos jóvenes.

Con respecto a la clasificación de la OP carece de sentido el hacerlo en primaria o secundaria ó entre OP posmenopáusica ó tipo I y senil ó de tipo II, como se había hecho tradicionalmente, ya que la disminución de la DMO es un proceso plurietiológico(5) en el que diversos factores como la edad avanzada, menopausia, pico de masa ósea bajo y otros circunstanciales como la delgadez, el sedentarismo, exceso de tabaco y alcohol, algunos fármacos, ciertas enfermedades y técnicas terapéuticas pueden influir de forma aislada o conjunta.

**Tabla 1. Clasificación de la DMO, para el diagnóstico de OP según la OMS**

<p><b>Normal:</b> DMO superior a -1 DE de T-score</p> <p><b>Osteopenia:</b> DMO comprendida entre -1 y -2,5 DE de T-score</p> <p><b>Osteoporosis:</b> DMO inferior a -2,5 DE de T-score</p> <p><b>Osteoporosis grave (establecida):</b> cuando a la situación anterior se añade la existencia de fracturas.</p>
---

No obstante desde un punto de vista práctico, se sigue clasificando la OP en:

- Primaria ó Idiopática
- Secundaria

El término de OP secundaria se utiliza cuando se considera que la pérdida ósea es consecuencia de una causa concreta y bien definida.

**Tabla 2. Causas de osteoporosis secundaria**

<p>Fármacos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glucocorticoides</li> <li>▪ Otros fármacos               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Heparina</li> <li>○ Anticomiciales</li> <li>○ Quimioterápicos</li> <li>○ Ciclosporina A y otros inmunosupresores</li> <li>○ Litio</li> <li>○ Vitamina A y retinoides</li> <li>○ Diuréticos de asa</li> </ul> </li> </ul> <p>Transplantes</p> <p>Enfermedades reumáticas inflamatorias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Artritis reumatoide</li> <li>▪ Lupus eritematoso sistémico</li> <li>▪ Polimialgia reumática</li> <li>▪ Arteritis de la temporal</li> <li>▪ Espondiloartropatias</li> </ul> <p>Alteraciones nutricionales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anorexia nerviosa</li> <li>▪ Déficit de calcio, magnesio y vitamina D</li> <li>▪ Dietas Hiperproteicas</li> <li>▪ Alimentación Parenteral</li> </ul> <p>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</p>	<p>Enfermedades endocrinas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipertiroidismo</li> <li>▪ Diabetes mellitus</li> <li>▪ Hiper cortisolismos endógenos y exógenos</li> <li>▪ Hipogonadismo</li> <li>▪ Hiperprolactinemia</li> <li>▪ Hiperparatiroidismo</li> <li>▪ Déficit de GH en el adulto</li> <li>▪ Diabetes insípida central</li> </ul> <p>Enfermedades gastrointestinales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cirrosis hepática/Cirrosis biliar primaria</li> <li>▪ Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>▪ Enfermedad celiaca</li> <li>▪ Postgastrectomía</li> </ul> <p>Enfermedades hematológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mieloma múltiple</li> <li>▪ Mastocitosis sistémica</li> <li>▪ Enfermedades linfó y mieloproliferativas</li> <li>▪ Anemia perniciosa</li> <li>▪ Hemofilia</li> <li>▪ Talasemia</li> </ul> <p>Tóxicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alcohol</li> <li>▪ Tabaco</li> </ul>
---	---

En la **tabla 2** se expone un listado de fármacos, enfermedades, técnicas terapéuticas y tóxicos que se consideran como causantes de pérdida ósea y OP secundaria.

Si volvemos a la definición de la OP, vemos que lo que se produce en definitiva es un aumento de la fragilidad ósea y que la fractura va a ser la principal consecuencia de esta enfermedad esquelética. Por ello debemos analizar a continuación, las causas del aumento de la fragilidad ósea, y nos centraremos principalmente en la disminución de la densidad mineral ósea y la consecuencia más importante de la misma, que como hemos dicho con anterioridad es la fractura.

## **1.2 DENSIDAD MINERAL ÓSEA**

La disminución de la DMO es la causa ósea mejor cuantificable, que más contribuye al aumento de la fragilidad del hueso y al aumento del riesgo de aparición de fracturas.

Esta disminución de la DMO, como causa de OP, precisa la determinación de los límites de la normalidad, como se realiza con otros valores biológicos. Esto se ha podido realizar gracias a la introducción de la densitometría ósea y como hemos visto anteriormente, a la clasificación de la OMS en Normalidad, Osteopenia y OP, comparando los resultados de la densitometría con los valores del pico máximo de DMO de una población joven de referencia (T-score).

### 1.2.1 EVOLUCIÓN DE LA DMO

Tanto en el varón como en la mujer, la masa ósea medida por la DMO aumenta progresivamente durante el periodo de desarrollo, hasta alcanzar un pico máximo, normalmente durante la tercera o cuarta década de la vida, para posteriormente disminuir progresivamente con la edad.

Se puede establecer que entre los 20 y los 80 años, existe una pérdida de masa ósea en ambos sexos del 12-14% en CL y cuerpo total y del 19-30% en cadera y antebrazo(6).

En la pre y perimenopausia en la mujer, se produce una disminución de la masa ósea, que se ha documentado en varios estudios prospectivos(7-10) y en los años después de la menopausia, la pérdida ósea se acelera por un aumento del recambio óseo, sobre todo en el hueso trabecular.

En el estudio de Finkelstein(11) esta pérdida llega a ser de un 1,8 a 2,3% anual en la columna y de un 1,0 a 1,4% al año en la cadera .

Después de los 65 años, según datos de estudios transversales, hay una disminución de la DMO con la edad, similar en ambos sexos(12, 13).

La disminución de la masa ósea es mas rara en el adulto antes de los 50 años (osteoporosis idiopática del adulto joven) y excepcional en el niño (osteoporosis juvenil), sin que existan otras patologías que por ellas mismas justifiquen la disminución de la masa ósea.

La disminución de la masa ósea puede ocurrir porque el pico de masa ósea alcanzado sea bajo, por un aumento de la reabsorción ósea o por una disminución de la formación ósea durante el remodelado óseo. No se conoce exactamente la contribución



de estos factores en el riesgo de fractura pero probablemente el incremento de la reabsorción ósea, sea el de mayor impacto(14).

### **1.2.2 PICO DE MASA ÓSEA**

Es el valor mas elevado de masa ósea, que se alcanza durante la vida de un individuo. En la población femenina se halla entre los 30 y los 39 años en columna, con escasa diferencia con respecto a la década anterior y en el cuello de fémur se consigue entre los 20 y 29 años de edad.

En estudios realizados en gemelos, se ha visto que los factores genéticos influyen entre un 40 a 80% en las diferencias del pico de masa ósea.

La estructura esquelética y el remodelado óseo, probablemente también están determinados genéticamente, pero algunos factores ambientales van a influir de forma importante en el desarrollo del hueso durante la infancia y adolescencia.

Entre estos, una ingesta de calcio elevada y la actividad física, van a tener un efecto positivo sobre el pico de masa ósea, que a su vez puede tener una influencia sustancial sobre las fracturas por fragilidad que aparezcan en etapas más tardías de la vida(15).

El consumo excesivo de alcohol(16) y el habito de fumar(17) disminuyen la DMO y aumentan el riesgo de fracturas.

### 1.2.3 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DISMINUCIÓN DE LA DMO

La DMO disminuye por una serie de circunstancias o factores, que pueden actuar bien de forma aislada o conjuntamente. Vamos a analizar los siguientes:

#### ❖ GENÉTICOS:

Muchos genes han sido estudiados por su posible papel en la patogenia de la OP. Entre ellos destaca el gen del receptor de la vitamina D, que se encuentra en el cromosoma 12 del mapa genético, y en el que se han caracterizado 2 alelos predominantes, el B y b. Se ha referido que alguno de estos alelos se relaciona con pequeños aumentos de la masa ósea(18), aunque estudios posteriores realizados sobre este punto han sido contradictorios y poco concluyentes(19, 20).

Polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D han sido estudiados en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias como la AR con osteopenia u OP, observándose que el alelo b era mas común que en los sujetos controles(21) y en pacientes con AR de población española(22) un genotipo del gen del receptor de la vitamina D relacionado con baja masa ósea se asoció a mujeres con AR de inicio mas temprano.

Otros genes se han estudiado en la OP, como COLIA1(19), receptor de estrógenos, polimorfismos del gen de la proteína morfogenética ósea-2 (BMP-2)(23), y del gen del receptor de la lipoproteínas de baja densidad relacionado con las proteínas 5 y 6 (LRP-5 y LRP-6)(24), que muestran su influencia sobre la DMO, aunque no han aportado suficientes conocimientos con respecto a la genética en al OP, sobre todo a efectos de tratamiento.

Probablemente existe una interacción entre factores genéticos y ambientales, que durante la fase de crecimiento van a influir sobre la DMO.

El porcentaje de participación de la herencia puede estar alterado, porque la variación total y sus componentes, no son necesariamente constantes durante toda la vida.

Es posible que modificaciones genéticas influyan sobre el estado hormonal, adelantando o retrasando la edad de la menarquia y la menopausia, modificando los valores de DMO, y por otro lado trastornos hormonales adquiridos, pueden modular la influencia genética sobre la DMO.

#### ❖ HORMONALES

Con la edad y la menopausia se producen cambios hormonales, aunque no se han encontrado diferencias en las concentraciones de estas hormonas entre pacientes con OP y controles.

- Hormonas reguladoras de calcio:

Aumentos de la hormona paratiroidea o deficiencias de la vitamina D, pueden contribuir a la aparición de OP. La disminución en la ingesta de calcio y vitamina D, produce un hiperparatiroidismo secundario, que influye en la disminución de la masa ósea en relación con la edad(25).

La calcitonina inhibe la reabsorción ósea, sin embargo la calcitonina endógena no se ha demostrado que sea factor determinante de la OP(26).

- Estrógenos:

Juegan un papel fundamental en la disminución de la DMO, reconocido desde hace años. El déficit de estrógenos se acompaña de una aceleración de la pérdida ósea y su influencia en la OP es aún más evidente en la menopausia prematura, ya sea por alguna alteración hormonal o quirúrgica(27).

El déficit estrogénico tiene también un importante papel en la masa ósea en el hombre(28).

Las observaciones *in vivo* indican que los estrógenos reducen el remodelado óseo. Los mecanismos por los que los estrógenos regulan el remodelado del hueso no se conocen con exactitud y se piensa que pueden afectar la osteoclastogénesis y la función del osteoclasto, a través de factores locales producidos en otras células óseas(29).

- Glucocorticoides:

Reducen la formación y aumentan la reabsorción ósea(30), siendo el efecto más significativo la reducción de la formación del hueso. Asimismo disminuyen la absorción intestinal de calcio y aumentan la excreción renal del mismo.

Los glucocorticoides también tienen consecuencias sobre el crecimiento, al disminuir la secreción endógena de hormona del crecimiento, por lo que el retraso de crecimiento es común en los niños en tratamiento con corticoides.

La DMO generalmente aumenta después de interrumpir el tratamiento con glucocorticoides o después del tratamiento del síndrome de Cushing(31).

- Otras hormonas estudiadas que influyen bien sobre la formación del hueso, como los andrógenos(32), progesterona(33), o sobre la reabsorción y formación como las hormonas tiroideas(34), el sistema hormona de crecimiento/factor de crecimiento insulin-like IFG-I(35) han demostrado tener un efecto menos relevante en la DMO y OP.

#### ❖ CITOQUINAS, PROSTAGLANDINAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO:

El motivo por el que se piensa que estos factores reguladores locales tienen un papel en la patogenia de OP influyendo en la DMO, se basa sobre todo, en estudios experimentales en animales, con escasos datos en humanos.

- Interleuquina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ):

La IL-1 y el TNF $\alpha$  son potentes estimuladores de la reabsorción ósea(36) y también pueden inhibir la osteoformación. Se producen en las células de la medula ósea, aunque también la IL-1 se puede producir en las células del hueso(37).

- Interleuquina 6 (IL-6) y otras citoquinas:

La IL-6 es la que se produce en mayor proporción en el osteoblasto y otras células de la medula ósea. Estimula la osteoclastogénesis(38) y la reabsorción ósea, por un mecanismo dependiente de prostaglandinas(39). Disminuye con la edad, pero parece ser un marcador de OP(40).

Otras citoquinas, como las interleuquinas IL-7, IL-4, IL-13,(41, 42) el factor estimulante de colonias 1 (CSF-1) ó el factor estimulante de colonias-macrofágico (M-CSF)(43) esencial para la estimulación de los osteoclastos por las citoquinas, pueden contribuir a la pérdida de DMO observada en la OP.

- Prostaglandinas:

Son potentes reguladores de las funciones de las células óseas(44), particularmente la prostaglandina E2, aumentando la reabsorción y la formación óseas, y han sido implicadas en la reabsorción ósea producida tras la inmovilización(45).

- Factores de crecimiento:

Tanto el factor de crecimiento IGF-1 como el factor de crecimiento de transformación-beta (TGF-beta), pueden iniciar la formación ósea, por estimulación, replicación y diferenciación del osteoblasto(46) o de los precursores osteoblásticos(47).

### **1.3 FRACTURA**

La fractura osteoporótica o fractura por fragilidad, es aquella que ocurre de forma espontánea o desencadenada por un traumatismo de bajo impacto como una caída desde la posición de bipedestación o inferior.

Cada año, se producen en Estados Unidos un millón y medio de fracturas por fragilidad, de las cuales 700.000 son vertebrales, 300.000 fracturas de cadera, 250.000 de antebrazo y 250.000 en otras localizaciones esqueléticas.

En España, según el estudio AFOE (*Acta de Fractura Osteoporótica en España*), se produjeron unas 60.000 fracturas de cadera en el año 2002, con pérdida de la capacidad para caminar y para realizar las actividades de la vida cotidiana en el 60-75 % de las mismas, durante el primer año después de la fractura.

Las fracturas en relación con una DMO baja, ocurren en edades avanzadas de la vida; el riesgo de por vida de este tipo de fracturas, se sitúa por encima del 40% en la mujer(48-50) y constituye en la actualidad un importante problema de salud pública en las sociedades desarrolladas, que previsiblemente dado el aumento de perspectiva de vida, cada vez va a adquirir más relevancia.

Así se estima para el año 2050 un aumento de la incidencia de fracturas osteoporóticas de cadera del 310% en hombres y del 240% en las mujeres.

Las vértebras son la localización mas frecuente de estas fracturas, apareciendo en alrededor de una de cada 5 mujeres mayor de 50 años, en una de cada 3 de 65 años o más y casi en la mitad de las que sobrepasan los 85 años(51).

Las consecuencias más llamativas de las fracturas vertebrales son la disminución de la talla y las deformidades de la columna vertebral.

Todas las fracturas osteoporóticas se asocian a una morbilidad significativa, pero las fracturas vertebrales y de cadera también se asocian a una mayor mortalidad(52).

En la **tabla 3** quedan expresados los tipos de fractura vertebral, según su morfología, observada en la radiología.

**Tabla 3. Tipos de fractura vertebral**

Fractura con acuñamiento anterior.
Fractura con acuñamiento lateral
Fractura bicóncava (vértebra en pez)
Colapso o aplastamiento de cuerpo vertebral (vértebra en galleta)
Fractura con estallido de cuerpo vertebral

En la fractura vertebral, hay que establecer también un límite entre la normalidad y el aplastamiento vertebral radiológico.

Se considera que existe una fractura vertebral “morfométrica”, cuando se produce una pérdida superior al 20% en la altura que existe en las caras anterior, media o posterior del cuerpo vertebral en una radiografía de perfil, ó una reducción global de mas de un 20% en la altura de una vértebra en comparación con la adyacente.

Existen datos de que estas fracturas vertebrales, son además, las que se manifiestan con una clínica más relevante, con más dolor de espalda y mayor morbilidad.

En un estudio europeo(53) que utiliza el término “deformidad” vertebral, en hombres y mujeres de 50 a 79 años, la prevalencia fue del 12%. Hay que considerar que muchas fracturas vertebrales son asintomáticas y que en ocasiones pueden ocurrir con DMO normal(54).



El riesgo de por vida de fractura proximal de fémur es alrededor del 16% en la mujer blanca(48). A partir de los 50 años la incidencia de tales fracturas aumenta de forma exponencial.

En el estudio de Framingham(13) la edad promedio de aparición de la primera fractura de fémur fue de 75 años. En Estados Unidos la incidencia de fracturas de cadera es casi 2 veces mayor en las mujeres de raza blanca, que en las africanas(51).

La fractura de antebrazo distal, es la tercera que hay que considerar en relación con una disminución de la DMO, con una incidencia por 1.000 personas/año de 7,3 para la mujer y de 1,7 en el hombre, en el estudio EPOS(55) (*European Prospective Osteoporosis Study*).

Las tres cuartas partes de las fracturas de Colles alcanzan su máxima incidencia en la postmenopausia en la mujer y se estabilizan a partir de los 55 años(56).

### **1.3.1 ACUMULACIÓN DE FRACTURAS**

El antecedente de una fractura previa, aumenta el riesgo de aparición de una nueva fractura en esta y en cualquier otra localización del esqueleto.

Este hecho ha sido estudiado sobre todo en la fractura vertebral(57) en que el padecer una fractura vertebral aumenta 5 veces el riesgo de nuevas fracturas vertebrales(58) y 2 veces el riesgo de una fractura de cadera(59).

Dos fracturas vertebrales incrementan 12 veces el riesgo de nuevas fracturas(58) y el riesgo es mayor en el caso de que la fractura previa se haya producido en una edad

más avanzada(60), pudiendo aparecer este aumento de riesgo desde el primer año posterior a la fractura previa.

La aparición de una fractura de cadera se asocia a un aumento del riesgo de nuevas fracturas en 2,5 veces y se mantiene en el tiempo(61).

Las fracturas de antebrazo también predicen la aparición de nuevas fracturas y se estima que una fractura de Colles aumenta un 50% el riesgo de fractura de cadera(62).

### **1.3.2 FACTORES DE RIESGO DE FRACTURA**

Las propiedades que contribuyen a la resistencia del hueso incluyen la DMO, la geometría del hueso (tamaño y forma del mismo), grado de mineralización, “microarquitectura” y remodelado óseo(63).

Otros factores independientes de la DMO, que influyen en el riesgo de fractura, son la edad avanzada, fractura previa, caídas, corticoterapia, historia familiar de fractura de cadera y ser fumador(64, 65).

Muchos estudios han demostrado que una baja DMO se asocia con mayor riesgo de fractura(66-69). Los individuos con T-score por debajo de -2,5 DE, tienen un riesgo de fractura más elevado. Sin embargo existen más fracturas, en números absolutos, en sujetos en rango de osteopenia (con T-score entre -1,0 y -2,5) que en aquellos que están en rango de osteoporosis (T-score por debajo de -2,5)(70, 71).

La valoración de los factores de riesgo clínicos, independientes de la DMO, son pues importantes en la predicción del riesgo de fractura.

**Tabla 4. Factores clínicos de riesgo de fractura**

<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Edad avanzada</li><li>▪ Fractura previa</li><li>▪ Corticoterapia</li><li>▪ Historia familiar de fractura de cadera</li><li>▪ Bajo peso (delgadez)</li><li>▪ Consumo actual de tabaco</li><li>▪ Consumo excesivo de alcohol</li><li>▪ Artritis reumatoide</li><li>▪ Osteoporosis secundaria (como hipogonadismo o menopausia prematura, malabsorción, enfermedad crónica hepática, enfermedad inflamatoria intestinal)</li></ul> <p>Datos de Kanis(66)</p>
---

En la **tabla 4**, quedan recogidos los factores clínicos de riesgo de fractura, independientes de la DMO.

Así pues una correcta evaluación del riesgo de fractura en la OP, debería considerar tanto

- La DMO
- Factores clínicos de riesgo

### **1.3.3 VALORACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA**

En 2008 la OMS desarrolló una herramienta de valoración del riesgo de fractura, el FRAX, que estima la probabilidad de padecer en los próximos 10 años, una fractura de cadera ó una fractura osteoporótica mayor (cadera, vertebral, humero proximal ó antebrazo), en un paciente no tratado, entre los 40 y 90 años de edad, utilizando la DMO en CF en  $\text{g/cm}^2$  y factores clínicos de riesgo de fractura, que se pueden obtener con facilidad(72, 73).

Los modelos FRAX se han desarrollado a partir del estudio de grupos poblacionales de Europa, América del norte, Asia y Australia.

La herramienta FRAX es un programa informático que se encuentra disponible para distintos países, incluido España, en la WEB <http://www.shef.ac.uk/FRAX>

### **1.4 DENSITOMETRÍA ÓSEA**

El estudio de la OP se ha incrementado de tal forma tras la aparición de la densitometría ósea, que permite cuantificar la masa ósea de una manera simple y sin riesgo, que podemos hablar sin exagerar de un antes y un después de la introducción de la misma.

### 1.4.1 MÉTODOS DE MEDIDA DE LA DMO

Las primeras técnicas que se desarrollaron en un intento de cuantificar la masa ósea, fueron la radiogrametría y la fotodensitometría radiográfica, con el inconveniente de que solo eran aptas para medir la densidad del hueso periférico.

La radiogrametría consiste en medir la anchura de la cortical de un hueso, mediante su imagen radiográfica.

La fotodensitometría radiográfica compara la densidad radiológica de un hueso, con un patrón de referencia.

Estas técnicas en la actualidad están completamente superadas y se ha comprobado que la correlación entre los resultados de las mismas y los obtenidos con las técnicas utilizadas hoy en día, es escasa(74).

La tomografía computerizada cuantitativa (TCC) tiene una gran sensibilidad y precisión en la medición de la densidad ósea del hueso trabecular, pero su fiabilidad es baja y la exposición a la radiación elevada, inconvenientes que en la práctica clínica dificultan su utilización mas generalizada.

La densitometría fotónica simple fue introducida por Cameron y Sorensen(3) en 1963 y consiste en la medición de la atenuación de un haz monocromático de fotones, al atravesar una estructura ósea.

La exploración solo se puede realizar en zonas donde el grosor de los tejidos blandos es pequeño, como en antebrazo o calcáneo. La zona óptima de mejor reproducibilidad es en la epífisis distal de radio.

La densitometría fotónica dual, tiene la misma base que la fotónica simple, pero en vez de un haz monocromático de fotones utiliza dos tipos distintos de energía(75).

El coeficiente de absorción depende del tipo de energía y por ello la diferencia de atenuación de los dos picos, distingue la absorción ocasionada por los tejidos blandos y el hueso.

La fuente emisora es el Gadolinio<sup>153</sup> y esta técnica ha sido utilizada para la valoración de la DMO vertebral, del fémur y del cuerpo total.

La densitometría DXA, es en la actualidad la técnica de referencia para el diagnóstico de OP, y se utiliza de forma generalizada en los estudios en los que se valora la DMO.

Se trata de una técnica no invasiva y con exposición insignificante a la radiación. Se basa en el mismo principio que la densitometría fotónica dual, sustituyendo los isótopos por rayos X. La DXA va a cuantificar por un lado el contenido mineral óseo en gramos, y el área ósea explorada en  $\text{cm}^2$  calculando la DMO por “área”, expresándola en  $\text{gr}/\text{cm}^2$  lo que corresponde a la cantidad de hidroxapatita por unidad de superficie de proyección ósea. Se trata por tanto de una falsa densidad, ya que no se relaciona con el volumen sino con la superficie.

Es una técnica con buena precisión, fiabilidad y reproducibilidad, así como con un menor tiempo de exploración y mayor estabilidad de la fuente(76), en comparación con las descritas anteriormente.

En la **tabla 5**, se recogen las diferentes técnicas de realización de la densitometría ósea.

**Tabla 5. Técnicas de densitometría ósea**

Ionizantes	Rayos Gamma	Densitometría fotónica simple Densitometría fotónica dual
Ionizantes	Rayos X	Densitometría dual por rayos X Densitometría periférica por rayos X Tomografía axial computerizada
No ionizantes		Valoración por ultrasonidos

En la CL se determina la DMO de la segunda, tercera y cuarta vértebras lumbares y el promedio de todas ellas.

En la cadera, de cualquier lado, se mide separadamente el CF, trocánter mayor y región intertrocantérea.

El *Internacional Comité for Standards in Bone Measurements* (ICSBM) ha sugerido que el valor total de la cadera responde de igual forma al cambio de DMO, que el área del CF, proponiendo esta última medida al tener una mayor precisión.

La OMS recomienda que el diagnóstico de OP se realice por DXA utilizando el valor del CF(77); sin embargo la *National Osteoporosis Foundation* (NOF) y la

*International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) sugieren que se realice utilizando el valor mas bajo de T-score entre CL, fémur proximal o CF(78, 79).

La calidad de los aparatos DXA se optimiza con la calibración adecuada y con un operador cuidadoso y entrenado.

Existen aparatos DXA de utilización en huesos periféricos, como antebrazo, calcáneo o falange de manos. Los resultados con valores de T-score bajos también predicen un mayor riesgo de fractura(69), aunque debido principalmente a las diferencias de las regiones óseas a medir y la falta de bases de datos estandarizadas que sirvan de referencia para el calculo de la T-score, hace que estos aparatos no se puedan utilizar para el diagnóstico y se precisa de una mayor información para recomendar su uso como técnica de medida en la practica clínica.

Los ultrasonidos constituyen una energía vibratoria de frecuencia determinada que al aplicarse sobre una estructura se refleja y transmite.

La exploración ósea con ultrasonidos se basa en la medición de dos parámetros: la atenuación de ultrasonidos de banda ancha y la velocidad de transmisión del sonido.

La atenuación de la energía acústica, BUA (*broadband ultrasound attenuation*) se mide por dB/MHz y se relaciona con la densidad y elasticidad del tejido óseo.

La velocidad de transmisión a través del hueso trabecular y tejidos blandos, se relaciona con la masa del hueso y su elasticidad; se denomina SOS (*speed of sound*) y se expresa en metros por segundo (m/s).

La exploración es rápida, barata y exenta de radiaciones ionizantes. Las mediciones se realizan en huesos subcutáneos, como calcáneo, tibia, falange y rotula.

Parece ser un buen predictor del riesgo de fractura en hombres y mujeres(80) y tan bueno como los factores clínicos de riesgo, para predecir el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas(81).



### 1.4.2 VALORACIÓN DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA

Es necesario racionalizar y consensuar el valor de la densitometría y reflexionar sobre la interpretación de sus resultados.

Con los programas habituales para la exploración de columna y cadera, se obtienen valores de la DMO, del contenido mineral óseo (CMO), de la longitud o área de la zona explorada y de los valores de referencia en poblaciones sanas. Además se pueden realizar determinaciones de cuerpo entero, con valores de CMO total, de la masa total de tejidos blandos y de la masa corporal total, del porcentaje de grasa y de la relación del CMO total con la masa corporal no grasa, detallando los valores del CMO y la masa de tejidos blandos en cabeza, tronco y extremidades separadamente.

Tal cantidad de valores, tienen interés fundamentalmente en investigación, mientras que en la práctica clínica interesan aquellos valores que puedan contestar dos cuestiones básicas, como son detectar a los individuos con riesgo aumentado de fractura y seguir con objetividad la evolución de la DMO.

Generalmente se utilizan los valores expresados en DE con respecto a los de una población de referencia. Por cada disminución de una DE de la DMO hay una reducción del 12% de la cantidad de hueso(82).

Para la valoración del riesgo de fractura se han utilizado la T-score y la Z-score.

La OMS establece para el diagnóstico de OP una DMO igual ó inferior a -2,5 DE de T-score, en mujeres posmenopáusicas, que también se puede utilizar en hombres de más de 50 años.

Sin embargo en mujeres premenopáusicas y hombres de menos de 50 años, no debe seguirse el criterio anterior, porque la relación entre la DMO y el riesgo de fractura, no es el mismo entre mujeres y hombres jóvenes.

En estas poblaciones debería de utilizarse la Z-score, considerándose que una disminución de una Z-score de -2,0 DE se encuentra por debajo del rango esperado para su edad(83). En estos casos deberían investigarse cuidadosamente otros factores que puedan ser causa de OP.

Como posibilidades de error de la valoración de la DMO citaremos la artrosis vertebral, una distribución no homogénea de los tejidos blandos alrededor del hueso, las calcificaciones vasculares, los contrastes radiológicos, artefactos metálicos, aplastamiento vertebral previo y deformidades de columna como escoliosis.

### **1.4.3 INDICACIÓN DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA**

La densitometría es una técnica inocua y el único inconveniente para realizarla de forma generalizada, sería que la relación coste/efectividad no fuese favorable. En la actualidad la técnica no es accesible a toda la población y su coste tampoco es despreciable. Por ello, en los últimos años, se ha realizado un esfuerzo notable para precisar las indicaciones de la densitometría en aquellas poblaciones en que exista un mayor riesgo de fractura y se considere conveniente realizar una intervención para la prevención de las mismas.

Se han elaborado diversas guías(84-86), avaladas por distintas sociedades científicas y autoridades sanitarias, para la indicación de la densitometría y todas ellas se basan en la recogida de distintos factores de riesgo.

En España, se han publicado una guía sobre la OP posmenopáusica, en la que se hace referencia a las indicaciones de la densitometría diagnóstica, por la Sociedad

Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM)(87), recogidas en la **tabla 6**, y un documento consenso por la Sociedad Española de Reumatología (SER)(88), que establece las siguientes indicaciones:

- Es indispensable, antes de solicitar una densitometría, tener la seguridad de que el resultado de ésta va a influir en la decisión terapéutica y que la mujer acepta esta condición.
- La densitometría está justificada en mujeres con menopausia precoz y en posmenopáusicas con uno o más factores de riesgo de pérdida aumentada de masa ósea (**tabla 7**). También está indicada en pacientes con sospecha radiográfica de osteoporosis.
- Teniendo en cuenta que un significativo porcentaje de mujeres posmenopáusicas sin ningún factor de riesgo clínico presenta osteoporosis ( $DMO < -2,5$  en la T-score), consideramos que no hay una justificación clara para negar la realización de densitometría a una mujer posmenopáusica que lo solicite.

**Tabla 6. Indicaciones de densitometría, recomendadas por la SEIOMM**

- Anomalías radiológicas vertebrales sugerentes de desmineralización
- Fractura previa por fragilidad (vertebral, femoral, Colles)
- Tratamientos prolongados con glucocorticoides
- Insuficiencia ovárica prolongada
- Historia de trastorno nutricional grave
- Hiperparatiroidismo primario
- Paciente que consulta por riesgo de osteoporosis/agrupación de factores de riesgo

**Tabla 7. Factores de riesgo de pérdida de DMO que justificarían la densitometría según panel de expertos de la SER**

- Antecedente de fractura a edad superior a los 40 años
- Fractura de fémur en la madre
- Edad avanzada (> 65 años)
- Bajo peso (< 50 kg)
- Menopausia precoz (< 45 años)
- Baja ingesta de calcio
- Inactividad física prolongada
- Propensión a las caídas y factores relacionados: hipnóticos, alteraciones visuales, imposibilidad de levantarse de una silla sin ayuda
- Fármacos: corticoides, inhibidores de la aromatasas y de las gonadotropinas, hidantoínas
- Enfermedades osteopenizantes: hipertiroidismo, enteropatías, trasplante, síndrome de Cushing primario, hepatopatías, hiperparatiroidismo primario, enfermedades articulares inflamatorias crónicas y anorexia nerviosa, entre otras.

La conveniencia de repetir la densitometría es diferente en las personas no tratadas y en las tratadas para la OP.

En las no tratadas el objetivo es evaluar la velocidad de pérdida de DMO, que en el caso de ser elevada, más de 2,5% al año, puede representar por sí misma, un mayor riesgo de fractura. En las que están en tratamiento para la OP, el objetivo de su repetición es valorar la eficacia del tratamiento, no recomendándose su realización en

un periodo inferior a dos años, ya que el error de precisión de la DXA a largo plazo es del 1-2% y se requiere un cambio entre el 3 al 6% en un enfermo, para asegurar la eficacia del tratamiento.

## **2. ARTRITIS PSORIÁSICA**

La APs es una enfermedad articular inflamatoria que se caracteriza por la presencia de artritis y entesitis, ausencia de factor reumatoide (FR) y hallazgos radiográficos típicos(89, 90).

Se ha definido como una artritis inflamatoria asociada a psoriasis(91). El FR negativo, ha sido una condición necesaria para el diagnostico, aunque dado que existe sobre un 10% de pacientes con psoriasis no complicada y sobre un 15% de población normal que tienen presente el factor reumatoide en su suero, el termino de “usualmente seronegativo” se propone como mas apropiado para la APs(92).

Aunque inicialmente se considero una variante de la AR, la APs presenta características de una enfermedad distinta y bien definida, lo que lleva a Moll y

Wright(93) en la segunda mitad del siglo pasado, a incluirla en el grupo de las espondiloartropatías como una entidad nosológica.

Afecta por igual a mujeres y hombres(91, 92, 94) con una incidencia aproximada de 6 por cada 100.000 habitantes por año y una prevalencia de entre 1 y 2 por 1.000(94, 95). La prevalencia estimada de APs entre los pacientes con psoriasis cutánea varia entre el 4 a 6% hasta el 30% según las series(95-97).

## **2.1 ETIOPATOGENIA**

Las causas concretas de la psoriasis y de APs se desconocen actualmente. Parece razonable asumir que tanto la enfermedad cutánea como la APs tengan una patogénesis similar, aunque la actividad de estas manifestaciones no discurra de forma paralela.

Probablemente se produzca la interacción de factores genéticos, inmunológicos y ambientales, que intervienen en la etiopatogenia de la APs.

### **❖ FACTORES GENÉTICOS:**

Estudios familiares han demostrado que tanto en la etiología de la psoriasis como en la de la APs existe un fuerte componente genético. Desde el punto de vista genético, estas enfermedades se comportan como complejas, lo que implica que en su desarrollo pueden estar involucrados varios genes y que individuos con el mismo genotipo en un *locus* particular pueden desarrollar o no la enfermedad, ya que también pueden estar implicados otros factores como la edad, sexo u otros factores ambientales.

En la genética de la Psoriasis y de la APs, hemos de realizar las siguientes observaciones:

1. Aproximadamente el 40% de los pacientes con psoriasis o APs tienen una historia familiar de estas enfermedades entre los parientes de primer grado(98).

2. Estudios familiares en pacientes con APs, demuestran que la enfermedad es 55 veces más probable entre los parientes de primer grado, que entre los controles no emparentados(99).

3. Existe una mayor concordancia para la psoriasis entre los gemelos monocigóticos que entre los dicigóticos(100), lo que sugiere que hay numerosos factores genéticos implicados en la enfermedad.

Los estudios en que se han buscado genes de susceptibilidad para la APs, se han visto dificultado además por dos hechos. En primer lugar por la gran heterogeneidad clínica de la APs y en segundo lugar porque hay que considerar si las asociaciones detectadas son propias de la APs o se deben a la psoriasis.

La mayoría de asociaciones que se conocen con la APs, se producen con genes situados en al región HLA (*Human Leukocyte Antigen*) del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) y dentro de esta con ciertos genes de clase I.

Así, se han encontrado asociaciones con los antígenos HLA B13, B16, B17 (B57/58) y Cw6 (98, 101, 102), aunque estas mismas también se han encontrado en pacientes que solo tenían psoriasis, lo que sugiere la existencia de un *locus* de susceptibilidad en la región HLA común a ambas enfermedades.



Por otra parte se han hallado asociaciones entre varias formas de APs y antígenos HLA, que parecen ser independientes de la presencia de psoriasis. En este sentido, se han descrito asociaciones entre el B27 y sacroilítis(102, 103) y también entre antígenos HLA de clase II, como DR4(98) aunque solo en pacientes con APs con poliartritis.

Teniendo en cuenta lo anterior, se puede pensar que otros genes situados cerca del *locus* HLA-B y en desequilibrio de ligamiento, podrían determinar la susceptibilidad a desarrollar APs.

Se ha estudiado, en este sentido, el gen MICA (Cadena relacionada con el MHC de clase I, A) y se ha descrito la asociación del polimorfismo MICA-A9 con APs en la población española(104) y judía(105).

También se ha encontrado un mayor riesgo de APs con el polimorfismo del promotor del gen TNF $\alpha$ (106), quizá en relación con el desequilibrio de ligamiento de este alelo con HLA B57.

En cuanto a la asociación de otros genes situados fuera de la región HLA con la APs, son muy escasos los estudios realizados.

Se han centrado en polimorfismos de genes de determinadas citoquinas, que pueden tener alguna función en la inmunopatología de la enfermedad, como los de la IL-1(107) y recientemente con polimorfismos del receptor de la IL-23 y la IL-12 beta(108, 109), aunque ambos *locus* también pueden asociarse con psoriasis.

Rahman(110), encontró una asociación de variantes del gen CARD15 (Dominio Reclutador de Caspasa 15) también denominado NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain containing 2*), con la APs en una población de Norteamérica, pero esta circunstancia no se ha observado en otras poblaciones de Italia, Alemania o el

Reino Unido(111-113). Este gen también está implicado en la patogénesis de la enfermedad de Crohn.

Un aspecto importante de los estudios genéticos de la APs es determinar si las asociaciones descritas, son propias de la enfermedad o debidas a la coincidencia de la psoriasis, y este punto nos lleva a la conexión de la artritis con la psoriasis.

En este sentido, se ha encontrado una asociación de los genes LCE3C (Late Cornified Envelope 3C) y LCE3B con la psoriasis cutánea(114) con resultados equívocos iniciales en la APs, y muy recientemente Docampo(115) ha observado también la asociación de esta delección en pacientes con APs italianos.

Se podría pensar que la coincidencia responda a que los genes de susceptibilidad para la artritis y para la psoriasis estén tan próximos que se transmitan en el mismo haplotipo, como por ejemplo el haplotipo MICA-A9, B57, Cw\*0406, que es frecuente en sujetos con APs, en el que coinciden genes de susceptibilidad tanto para la psoriasis como para la APs.

Otra posibilidad es que existan otros genes que provoquen tanto la enfermedad de la piel como de las articulaciones o bien que se trate de la interacción de varios genes distintos.

## ❖ MECANISMOS INMUNOLÓGICOS Y HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS:

La APs no es claramente una enfermedad autoinmune, pero hay muchas evidencias de que en la APs están implicados mecanismos inmunológicos, así como también en la enfermedad de la piel.

En primer lugar la asociación con antígenos HLA, como hemos visto en el apartado anterior. La función de estas moléculas es la presentación de péptidos antigénicos a las células T.

También las características histológicas de las lesiones de la piel y de las articulaciones, en las que se observan neoformación vascular e infiltración de células del sistema inmune, apoyan la idea de la participación del sistema inmune.

Los cambios que ocurren en las articulaciones afectadas de los enfermos con APs, son debidos a una sinovitis inflamatoria que inicialmente se describió como indistinguible, mediante técnicas histológicas, de la que aparecía en la AR(116), aunque en estudios realizados posteriormente por biopsias sinoviales artroscópicas y con nuevas herramientas histopatológicas(117) de pacientes con AR y APs en la última década, han demostrado algunas diferencias, con mayor grado de vascularización, mas presencia de polimorfonucleares y ausencia de proteínas citrulinadas intracelulares en la APs en comparación con la AR.

En este mismo estudio no se encontraron diferencias histopatológicas entre las formas oligoarticulares y poliarticulares de la APs, y las diferencias encontradas entre la AR y la APs fueron similares a las referidas entre la AR y las espondiloartritis.

En la APs se produce una hipertrofia e hiperplasia sinovial, aumento de la angiogénesis y un infiltrado de células inflamatorias, que consiste predominantemente en células mononucleares como linfocitos T y macrófagos activados, y algunas células B, aunque también se pueden detectar algunas células polimorfonucleares.

Los linfocitos T son fundamentalmente del tipo CD4 en sangre periférica mientras que en el líquido sinovial, existe un predominio de las CD8(118).

El patrón de citoquinas producidas por las células inflamatorias de la sinovial y en el líquido sinovial, en la APs muestra un perfil Th1, similar al de la AR(119, 120), aunque se aprecian algunas diferencias.

Así se detectan en las muestras de la sinovial inflamada de la APs más IFN gamma, TNF alfa, IL-1 $\beta$ , IL-2 y sobre todo IL-10, aunque menos de otras citoquinas como IL-4 e IL-5(121) en comparación con la AR, lo que puede significar que existan diferentes mecanismos aun desconocidos, en el trasfondo de la patogenia de estas enfermedades.

La alteración de las entesis, o zonas de inserción de los tendones y ligamentos con el hueso, es otra característica fundamental y diferenciadora de las espondiloartritis.

En estudios realizados en entesis de cadáveres con espondiloartritis(122) se ha observado que existe un daño microscópico de la red trabecular con adelgazamiento de la zona cortical profunda en la interfase tejido blando- tejido óseo de la entesis, que puede ser importante para comprender la afectación ósea en las espondiloartritis, sobre todo en sus fases iniciales con posterior iniciación de inflamación a nivel del complejo sinovial-entesis en la APs(123) como un mecanismo novedoso para entender la sinovitis en estos pacientes.

Un número aumentado de precursores de osteoclastos, se ha referido en sangre periférica de pacientes con APs erosiva, en comparación con controles sanos(124). Se produjo una secreción mayor de TNF $\alpha$  y del ligando del receptor activador del factor nuclear Kappa- $\beta$  (RANKL) en la interfase pannus-hueso, con participación de la osteoclastogénesis en la erosión articular, aunque este mecanismo, no explica sin embargo, la tendencia de la APs a desarrollar anquilosis ósea, que podría estar en relación con la vía de señalización Wnt,  $\beta$  catenina(125).

### ❖ FACTORES AMBIENTALES:

Es conocida la relación entre determinadas infecciones y algunas formas de psoriasis y artritis. Por ejemplo la psoriasis guttata se ha asociado con una infección por estreptococos que precede a la aparición de las placas.

Con respecto a la APs se han encontrado el doble de anticuerpos frente a una endotoxina estreptocócica del grupo A, en comparación con enfermos de psoriasis o de AR(126).

También se han encontrado anticuerpos frente a otros antígenos bacterianos, aunque estos resultados solo demuestran la presencia de infecciones previas, sin que signifique que tengan un papel etiopatogénico.

Con respecto a la infección por VIH, existe un incremento de la prevalencia de psoriasis y APs en los individuos infectados por este virus(127).

La psoriasis se puede desarrollar en lugares donde previamente ha existido un traumatismo, el denominado fenómeno de Koebner, especulándose sobre si también podría desarrollarse APs en articulaciones previamente traumatizadas.

Varios estudios describen los traumatismos como iniciadores de la APs(109, 128) siendo esta asociación entre trauma y APs mayor de la que se ha observado en la AR y en la EA.

## 2.2 DIAGNÓSTICO

La presencia de una artritis inflamatoria en un paciente con psoriasis hace muy probable el diagnóstico de APs. Sin embargo no todos los pacientes con psoriasis y artritis tienen APs, pues un sujeto con psoriasis puede tener una AR coexistente, una osteoartritis o una gota.

Por lo tanto los siguientes datos clínicos y radiológicos, se requieren para establecer un correcto diagnóstico.

### ❖ PRESENTACIÓN CLÍNICA:

Los pacientes con APs presentan dolor y rigidez articular, que aumenta con la inmovilización prolongada y mejora con la actividad física.

En la exploración física se constata dolor a la presión y derrame articular, a menudo de distribución asimétrica(129).

Las articulaciones interfalángicas distales (IFD) y raquis se afectan en el 40 a 50% de los casos(130).

Se han descrito varios patrones clínicos de afectación articular en la APs:

- Artritis distal, caracterizada por la afectación de las articulaciones IFD, que suele asociarse con alteraciones ungueales (**figura 2**)
- Oligoartritis asimétrica, en que se afectan 5 o menos articulaciones con distribución asimétrica.

**Figura 2. Artritis psoriásica: afectación de IFD y alteraciones ungueales, con onicolisis y estriaciones longitudinales.**



- Poliartritis simétrica con distribución articular similar a la AR.
- Artritis mutilante, caracterizada por la presencia de artritis destructiva y deformante.
- Espondiloartritis, con afectación de articulaciones sacroilíacas y de raquis.

A veces existe asociación de uno o más de estos patrones clínicos y pueden cambiar durante el curso de la enfermedad.

La artritis distal y la mutilante se consideran las más específicas de APs, pero las más frecuentes son la poliartritis seguida de la oligoartritis.

La alteración de IFD de forma aislada, sucede en menos del 20% de los casos y puede asociarse con espondiloartropatía.

Otras manifestaciones reumáticas observadas en la APs, incluyen la inflamación de tejidos blandos, como las que se observan en otras espondiloartritis:

- Entesitis o localización del proceso inflamatorio en la zona de inserción del tendón en el hueso, que aparece principalmente a nivel de tendón de Aquiles, fascia plantar y huesos pélvicos(131).
- Tenosinovitis, o inflamación de tendones y de sus vainas, siendo las mas frecuentes en los tendones flexores de la mano.
- Dactilitis, caracterizada por una tumefacción difusa de los dedos de las manos o pies, también denominada “dedos en salchicha”. Se define como una inflamación uniforme de los tejidos blandos, entre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas y no tiene que ser precisa la presencia de sinovitis, como se pensaba inicialmente(132). Ocurre en aproximadamente la mitad de los pacientes con APs(133).

Por definición, los pacientes con APs deben presentar evidencia clínica de psoriasis cutánea.

En un 70% de los casos la psoriasis antecede a la artritis, generalmente en varios años, mientras que un 15% de los pacientes presentan afectación articular antes de las manifestaciones cutáneas. En el 90% de los casos se trata de psoriasis vulgar.



Las lesiones ungueales pueden ser el único marcador clínico que nos identifique aquellos pacientes con mayor riesgo para desarrollar artritis.

La onicopatía psoriásica se asocia de forma característica a la artritis de las IFD(134) y se ha postulado que ambos procesos tengan mecanismos etiopatogénicos comunes.

Las lesiones ungueales características, que pueden aparecer en la APs son el “pitting” o piqueteado ungueal, la onicolisis, los surcos horizontales, la hiperqueratosis y la separación del lecho ungueal(135), que son indistinguibles de las que aparecen en la psoriasis no complicada.

La severidad de la afectación ungueal se correlaciona con la agresividad tanto de la enfermedad cutánea como articular y es mas frecuente en los casos de artritis de IFD.

El edema de manos o pies, puede ocurrir en la APs, siendo a menudo asimétrico y precedido de síntomas articulares.

La uveítis, tanto crónica como aguda, puede ser otra manifestación extraarticular de la APs.

Estudios endoscópicos, han demostrado afectación intestinal subclínica, hasta en el 16% de los pacientes con APs, en especial en las formas oligoarticular y espondilítica(136).

### ❖ CAMBIOS RADIOLÓGICOS:

Más de dos tercios de los pacientes con APs presentan alteraciones radiológicas, ya en su primera visita por esta patología(92) y puede variar en función de la técnica utilizada, ya sea radiología simple, resonancia magnética etc.

Vamos a distinguir las manifestaciones del esqueleto periférico y del esqueleto axial.

En el esqueleto periférico la prevalencia de erosiones varía de un 35 a un 70% de los pacientes. Son mas frecuentes en las formas poliarticulares de larga evolución y se han relacionado con la presencia de dactilitis.

Las erosiones suelen iniciarse marginalmente en la periferia de la articulación, progresando de forma centrípeta, afectando al hueso subcondral y pueden confluir ensanchando el espacio articular.

A veces se produce elafilamiento de una carilla articular y el ensanchamiento de la carilla articular contigua, dando lugar a la típica deformidad de “lápiz y copa”.

Las erosiones se acompañan de proliferación ósea lo que confiere a la imagen un aspecto característico(137, 138). La proliferación ósea conduce a veces a la fusión y anquilosis ósea(139).

La periostitis es otra característica radiológica de la enfermedad, que en ocasiones se acompaña de neoformación ósea endóstica, y produce un aumento de densidad del hueso.

Se puede observar en algunos casos una reabsorción de los penachos de las falanges distales, reflejo de una osteítis inflamatoria, secundaria a una entesopatía y que origina una acroosteolisis distal(140).

Con imágenes por resonancia magnética(141), las anormalidades de la APs se caracterizan por marcada inflamación de tejidos blandos y zona adyacente a la medula ósea junto con una inflamación de la entesis en las articulaciones.

La ausencia de desmineralización ósea periarticular se ha definido clásicamente como un rasgo característico incluso cuando los cambios erosivos están presentes.

En el esqueleto axial, cualquier segmento del raquis puede verse afectado, pero la manifestación mas frecuente es la sacroilítis. En muchas ocasiones es asintomática y la evolución a la anquilosis es infrecuente(142).

La espondilitis en la APs puede ocurrir con o sin sacroilítis(143), encontrándose unas formaciones osificantes paravertebrales, conocidas como sindesmofitos supramarginales, que pueden evolucionar aumentando de volumen y fundiéndose con el cuerpo vertebral adyacente, por lo que adquiere un aspecto claramente hiperostósico(137). Típicamente son de distribución anárquica y asimétrica.

### **2.3 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN**

Los criterios de clasificación en las enfermedades reumáticas son útiles para evaluar y comparar la prevalencia o la incidencia de una enfermedad en diversas poblaciones, asegurando una uniformidad internacional en la evaluación de la enfermedad y permitiendo estudios genéticos en diversas poblaciones que si estuviesen incorrectamente clasificadas, originarían errores en la interpretación de los datos(143).

Estos criterios son útiles para clasificar la enfermedad, pero no son aplicables para el diagnóstico de la misma.

En un intento por alcanzar unos criterios de clasificación ampliamente consensuados para la APs, y basado en datos clínicos evaluados de una forma prospectiva, el grupo GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and*

*Arthritis Psoriatic*) ha desarrollado los criterios CASPAR(144) (*Clasificación of Psoriatic Arthritis*).

El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad de los diversos criterios existentes para la clasificación de la APs y desarrollar unos nuevos criterios de clasificación, (**tabla 8**).

Para realizar el estudio se recogieron datos de forma prospectiva de pacientes con APs y controles. Los controles eran pacientes con AR (70%), EA (13%), artritis indiferenciada (7%), enfermedades del tejido conectivo (3%) y otras (5%).

#### **Tabla 8. Criterios CASPAR**

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

1. Presencia Actual de psoriasis\*, historia personal o familiar de psoriasis
2. Distrofia psoriasica ungueal, incluidos onicolisis, *pitting*, o hiperqueratosis.
3. Factor reumatoide negativo, determinado por cualquier técnica, salvo el látex.
4. Historia actual de dactilitis, o historia de dactilitis recogida por un reumatólogo.
5. Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular. Se trata de una osificación mal definida, observada en Rx de manos y pies.

\* Psoriasis actual, tiene puntuación de 2; el resto de características puntúan 1.

La sensibilidad de estos criterios fue de 0,914 y la especificidad de 0,987 que no parecen superar a algunos criterios ya existentes como los de Gladman(91), Vasey(145), o los del Grupo Europeo para la clasificación de las Espondiloartropatías(146), pero la metodología empleada en los criterios CASPAR contribuye a su mayor robustez.

Uno de los aspectos importantes de estos criterios es que permite clasificar APs a pesar de que el factor reumatoide sea positivo o negativo, ó incluso si no hay psoriasis, siempre que el paciente presente características propias de la APs.

## **2.4 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD**

Para el control de los signos y síntomas clínicos de la APs se propone el control de la actividad de distintos aspectos referentes a la enfermedad como son mejorar la funcionalidad y calidad de vida, reducir la progresión del daño estructural para evitar la discapacidad y reducir significativamente las comorbilidades.

El grupo GRAPPA junto con OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*) ha desarrollado un conjunto principal de características de la APs que deberían valorarse en la realización de los ensayos clínicos, entre las que se incluyen la artritis periférica, actividad cutánea, dolor global del paciente, la función física y la calidad de vida.

Las herramientas y medidas de desenlace para la valoración de estas y otras características de la APs, han sido extrapoladas de otras utilizadas en la AR y en la EA, pero otras se están desarrollando específicamente para APs, y aunque aun no están

validadas si han demostrado su capacidad para detectar respuesta a tratamientos en ensayos clínicos con antiTNF(147).

No existe en la actualidad un índice específico, validado y ampliamente aceptado para la valoración de la actividad de la APs.

- Para evaluar la actividad de la artritis se han utilizado los criterios de respuesta de la APs (PsARC) o los criterios de respuesta del *American College Rheumatology* (ACR) si bien la información que producen es relativa a un estado basal previo del paciente por lo que su utilidad en práctica clínica es cuestionable.

El DAS (*disease activity score*) el DAS28 y la respuesta EULAR (*European Ligue Againsts Rheumatism*) utilizadas y validadas en la AR también se han propuesto para su utilización en la APs.

DAS28 es un índice compuesto que resume la información de varios parámetros en un solo indicador, útil y válido en la evaluación de la actividad de la AR.

Esta basado en el recuento de 28 articulaciones definidas, tanto de las dolorosas (NAD28) como tumefactas ó inflamadas (NAT28) que es mucho más útil en la práctica clínica, que el conteo de todas las articulaciones periféricas, y es el recomendado por la EULAR(148), para clasificar la actividad inflamatoria de la AR.

Aunque no valora las articulaciones IFD de manos y pies, la utilización de este índice de actividad de la enfermedad, ha demostrado también su utilidad y validez en las formas articulares periféricas de APs (147, 149).

- La afectación de la entesis, ha recibido mayor atención últimamente pero la falta de un consenso amplio sobre la utilización de un instrumento validado de

medida dificulta su integración como elemento rutinario para valorar la entesitis en la práctica clínica.

El índice Mander evalúa 66 puntos de entesis, siendo demasiado extenso para la práctica clínica. El índice MASES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*), examina los 13 puntos más sensibles y específicos del Mander, y aunque es más factible para la práctica diaria, todavía no está validado en la APs(150).

Además, según cada cuadro clínico, disponibilidad, y experiencia, el clínico puede mejorar la valoración y extensión de la entesopatía psoriásica empleando técnicas de imagen como la Ecografía o la Resonancia Magnética.

- En los pacientes con APs se recomienda la evaluación rutinaria de dactilitis mediante su presencia/ausencia y carácter agudo/crónico de la misma.

Por otro lado, y aunque se deba recoger la presencia de entesitis y dactilitis, no está claro que la valoración específica de estos hallazgos sea mejor que los recuentos articulares, al menos en el contexto de la práctica clínica habitual(151)

- En las formas axiales de APs, trabajos preliminares indican que las medidas metrológicas utilizadas en el EA son útiles en las formas axiales de APs, aunque hay que confirmar si son realmente adecuadas. Se acepta que las siguientes medidas de la EA son apropiadas para la APs: escala visual analógica para el dolor axial, valoración global del paciente de su enfermedad, duración de rigidez matutina, BASDAI y BASFI(152).

- En cuanto a la evaluación de la función, y dado que la afectación articular periférica es la más frecuente en la APs, debemos encontrar instrumentos capaces de evaluarla correctamente.

El HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) se ha usado en la APs mostrando suficiente capacidad discriminante(215).

El HAQ es un cuestionario autoadministrado de 20 ítems que evalúa la discapacidad física autopercebida para realizar diversas actividades básicas de la vida diaria agrupadas en ocho áreas: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar y pasear, higiene personal, alcanzar, prensión y otras actividades(153).

Cada ítem se puntúa de 0 a 3 según la siguiente escala: 0 = sin dificultad, 1 = con alguna dificultad, 2 = con mucha dificultad, 3 = incapaz de hacerlo. La puntuación final del HAQ es una media de las 8 áreas por lo que su recorrido varía entre 0 (no discapacidad) y 3 (máxima discapacidad). El cuestionario tiene además, varias preguntas correctoras, divididas en dos grupos que evalúan la necesidad de la ayuda de otra persona o de utilizar utensilios o ayudas técnicas para realizar las actividades descritas en los 20 ítems.

- Para la evaluación de la psoriasis cutánea en sujetos con APs, se han empleado los mismos instrumentos de los ensayos clínicos de psoriasis cutánea aislada, como el PASI (*Psoriasis Area Severity Index*), el *target lesion score*, y la valoración global estática, aunque no está claro la utilidad de la utilización de estas medidas para el reumatólogo en su práctica habitual(147, 154).

El PASI es pese a sus limitaciones, el estándar para la medida de la gravedad de la psoriasis (89, 90). Fue definido en un trabajo que valoraba el tratamiento de la psoriasis con un nuevo retinoides (155).



El PASI valora el eritema, la induración y la descamación de las lesiones por separado en diferentes zonas del cuerpo (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores incluyendo glúteos) y las relaciona con el área afectada en cada una de ellas.

Para ello se usa una fórmula en la que se asigna a cada área un porcentaje de la superficie corporal total: a la cabeza, un 10%; a las extremidades superiores, un 20%; al tronco, un 30%, y a las extremidades inferiores, un 40%. Además valora el eritema, la infiltración y la descamación de las lesiones en una escala de 0 a 4, en la que 1 es leve, 2 moderado, 3 marcado y 4 muy marcado o grave. La extensión de las lesiones en la zona determinada se valora de 0 a 6, siendo 0 la ausencia; 1 <10%; 2, 10 a <30%; 3, 30 a <50%; 4, 50 a 70%, 5, 70 a <90%, y 6, 90 a 100%.

Por otro lado, la afectación ungueal en estos pacientes se ha evaluado sobretodo con el NAPSÍ, aunque hasta la fecha no se ha empleado específicamente en la APs.

- La calidad de vida es una variable importante a evaluar en estos pacientes que se puede medir con instrumentos genéricos como el Cuestionario de Salud SF-36, o específicos como el PsAQol (*Quality of Life Instrument Specific to Psoriatic Arthritis*).

El SF-36 es un instrumento genérico que ha sido validado en la APs(156), y que se ha utilizado en ensayos clínicos, aunque resulta largo para la práctica clínica habitual, donde sería preferible su versión corta, el SF-12.

## **2.5 TRATAMIENTO**

Los datos clínicos fundamentales de la APs, como hemos señalado, incluyen la artritis periférica, la psoriasis cutánea y ungueal, la enfermedad axial, la entesitis y la dactilitis. La severidad de estas características clínicas puede variar de un paciente a otro y van a determinar en parte el planteamiento terapéutico.

En el tratamiento de la APs, en este estudio nos vamos a centrar en el aspecto farmacológico aunque no debemos olvidar que otros aspectos como la educación al paciente y familiares sobre la enfermedad, el ejercicio, la ayuda psicológica, la terapia física y ocupacional y el tratamiento ortopédico son fundamentales para el mejor desenlace de la APs.

### **2.5.1 ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDESOS (AINES) Y GLUCOCORTICOIDES**

De los AINES en la APs poco se puede decir debido a que la literatura al respecto es muy escasa. Se usan en la mayoría de pacientes con APs con síntomas musculoesqueléticos y su uso se fundamenta en la eficacia conseguida en ensayos clínicos realizados en la AR, EA, osteoartritis y por experiencia en la APs(157).

Los glucocorticoides intraarticulares se usan rutinariamente en la APs con afectación periférica pero el uso de estos fármacos de forma sistémica debe realizarse con precaución por el riesgo ocasional de brotes de psoriasis cutáneo “postcorticoides”.

## **2.5.2 FARMACOS MODIFICADORES DE ENFERMEDAD (FAME)**

### **TRADICIONALES:**

#### **❖ METOTREXATE**

Se introdujo a principio de los años sesenta para el tratamiento de la psoriasis. Posteriormente fue introduciéndose para el tratamiento de otras enfermedades de origen inmune como la AR, en la que ha demostrado su eficacia en múltiples ensayos clínicos.

Es el FAME mas utilizado hoy en día en la APs a pesar de la escasa evidencia de su eficacia en ensayos controlados(158). En APs no ha demostrado una disminución de la progresión radiográfica de la enfermedad(159) a diferencia de lo observado en AR.

Analizando las curvas de supervivencia de diferentes FAME en APs(160) la del metotrexate (MTX) parece superior a la de los otros.

La toxicidad del MTX en la APs es similar a la referida en la AR; entre un 10 y un 30% de pacientes abandonan el tratamiento por efectos secundarios. Un metanálisis de 1991(161) que revisa la histología hepática de pacientes con APs y AR en tratamiento con MTX, sugiere que los pacientes con APs tienen mayor riesgo de presentar alteraciones histológicas en relación con este fármaco.

#### **❖ SULFASALACINA**

Es uno de los FAME tradicionales mas utilizados en la APs y del que se dispone de más información en la literatura. Existen dos estudios doble ciego controlados en los que se demuestra su eficacia en la APs(162, 163), y en los que se define la significación clínica como moderada.

El efecto de la sulfasalacina sobre la afección cutánea es controvertido, pero parece de escasa relevancia.

#### ❖ **CICLOSPORINA**

Su eficacia en la psoriasis parece similar a la del MTX(164). El nivel de evidencia en la APs es muy reducido, aunque en un estudio controlado y abierto frente a salazopirina mostró una discreta superioridad(165) y en otro ensayo controlado frente a MTX no mostró diferencias significativas y la tasa de abandonos fue muy superior en el grupo de ciclosporina(166).

#### ❖ **LEFLUNOMIDA**

Es un fármaco que actúa inhibiendo las bases pirimidínicas de ADN y que ha demostrado su eficacia en AR, siendo su experiencia en APs mucho mas limitada.

En un estudio multicéntrico sobre 188 pacientes con APs el 59% de los tratados con leflunomida experimentaron mejoría clínica según la respuesta PsARC en comparación con el 30% de placebo(157) y una disminución de las lesiones cutáneas evaluadas por el PASI.

En las APs axiales no hay evidencias basadas en ensayos clínicos de la eficacia de los FAME tradicionales.

Por otra parte se ha demostrado el efecto beneficioso de los AINES en la EA, pero no de los FAME tradicionales en los síntomas axiales de la EA, por lo que se ha sugerido que los anti TNF son los fármacos de elección cuando existe una respuesta inadecuada a los AINES en esta enfermedad.

No disponemos en la actualidad, de evidencias que demuestren que esto mismo ocurriría en la APs, aunque por extrapolación de la experiencia de la EA a la APs axial, parece razonable que así ocurra y por ello el uso de anti TNF cuando la respuesta a los AINES fracasa, ha sido una medida adoptada en las recomendaciones terapéuticas en la APs axial(167).

### **2.5.3 TERAPIAS BIOLÓGICAS ANTI TNF**

La justificación para el uso de terapias biológicas en la APs vendría dada en primer lugar por el hecho de que muchos pacientes con APs no se controlan clínicamente con los FAME tradicionales y en segundo lugar por los mismos mecanismos inmunopatogénicos involucrados en la APs.

#### **❖ ETANERCEPT**

Se trata de un receptor soluble para el TNF, administrado por vía subcutánea a dosis generalmente de 50 mg a la semana con indicación aprobada en AR, EA, APs y AIJ.

En un estudio controlado con placebo en APs consiguió una respuesta ACR20 en el 59% de las APs en comparación con 15% en el grupo placebo(168). También demostró mejoría significativa en las lesiones de psoriasis evaluadas por el PASI y en la capacidad funcional.

En un reciente estudio donde se compararon dos regimenes de dosis diferentes de etanercept, 50 mg semanal frente a la dosis utilizada en psoriasis de 50 mg 2 veces en semana durante 12 semanas y luego 50 mg semanales(169) se alcanzaron respuesta similares ACR20 y en la mejoría de las entesitis valoradas en el tendón Aquileo, en los dos grupos de tratamiento, por lo que un aumento de dosis no representó una mejoría en los síntomas articulares de APs.

El uso de etanercept mas MTX podría mejorar las lesiones de psoriasis en comparación con etanercept en monoterapia.

#### ❖ **INFLIXIMAB**

Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti TNF, aprobado en AR, EA, enfermedad de Crohn y APs y psoriasis.

En un estudio en fase 3 de infliximab en 200 pacientes con APs se alcanzó una respuesta ACR20 en la semana 14 en el 58% de los tratados con infliximab frente al 11% con el placebo(154) y se ha demostrado así mismo una disminución significativa de las entesitis y dactilitis en la APs, de la respuesta PASI75 y de la progresión radiográfica en los pacientes tratados con infliximab(170).

El efecto beneficioso del infliximab a largo plazo en la APs también ha quedado demostrado en estos estudios.

#### ❖ **ADALIMUMAB**

Es un anticuerpo monoclonal anti TNF totalmente humano, administrado de forma subcutánea en dosis habitual de 40 mg cada 2 semanas, que ha demostrado su

eficacia en APs en un estudio en 313 pacientes, en los que se consiguió una respuesta ACR20 en el 58% de los tratados con adalimumab frente al 14% con el placebo(171).

Esta respuesta no era diferente entre los pacientes que tomaban adalimumab junto a MTX de aquellos que estaban en monoterapia. También se han observado diferencias significativas en el PASI 75 y en la disminución de la progresión radiográfica.

### ❖ **GOLIMUMAB**

Otro anticuerpo monoclonal anti TNF, totalmente humano, aprobado para la APs en dosis de 50 mg mensuales administrados por vía subcutánea, basado en un ensayo controlado realizado en 405 pacientes con APs(172) en los que se alcanzo una respuesta ACR20 en el 51% de los tratados con golimumab frente a 11% con el placebo y un ACR 50/70 en el 30% y 12% respectivamente. También hubo diferencias significativas en el PASI75, en las entesitis valoradas por el índice MASES y en las lesiones ungueales de psoriasis, en los tratados con golimumab frente al placebo.

Esta mejoría se mostró mantenida y aumentada en un estudio de extensión a 104 semanas.

Otras terapias biológicas, con dianas terapéuticas distintas del TNF, como los agentes bloqueantes de la coestimulación del linfocito T, como Abatacept y Alefacept, anti CD20 como el Rituximab, anti IL 12/23 como el Ustekinumab, anti IL 1 como el anakinra, anti IL 6 como el Tocilizumab, están estudiándose en APs, con resultados prometedores en algunos de ellos, pero que aun precisan de estudios mas amplios y definitivos para ser aprobados en la APs.

La forma axial de APs no ha sido específicamente valorada con estos fármacos anti TNF, aunque si se han demostrado diferencias significativas en los aspectos clínicos de la EA, por lo que se podría esperar también un efecto beneficioso de estos tratamientos en las APs axiales.



### **3. LA OSTEOPOROSIS EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS**

La OP y las fracturas por fragilidad asociadas, representan una de las complicaciones más frecuentes que aparecen en los pacientes con determinadas enfermedades reumáticas y su relevancia clínica suele estar frecuentemente infravalorada.

El hueso se encuentra afectado por el proceso patogénico de la enfermedad reumática y también puede afectarse por los fármacos que utilizamos en las mismas, como los corticoides, inmunosupresores o terapias anti TNF.

Este problema, es más evidente y reconocido en la AR, pero también es de interés su estudio en la EA, el lupus eritematoso sistémico (LES), la polimialgia reumática y otras enfermedades reumáticas inflamatorias.

La OP en la APs, aunque pueda ser menos relevante que en la AR, también se considera un aspecto de interés y al constituir la motivación principal de este trabajo, se revisara la literatura al respecto de forma más detallada.

### 3.1 PÉRDIDA ÓSEA INDUCIDA POR LA INFLAMACIÓN

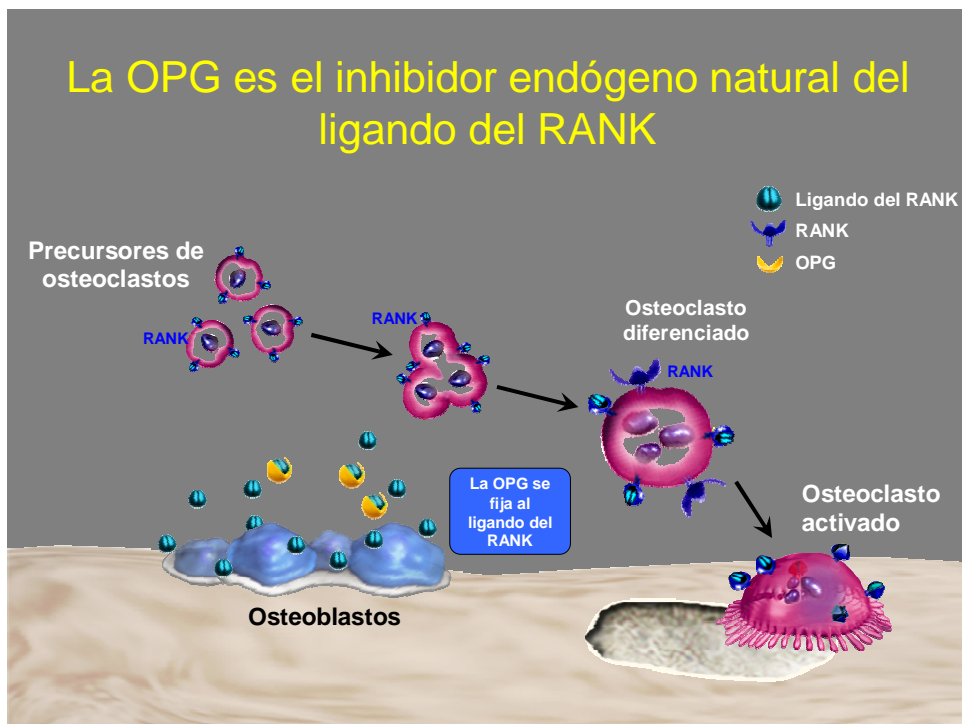
Una de las características principales de las artritis inflamatorias crónicas, como la AR, es la de destruir cartílago y hueso. La destrucción de hueso artrítico se asocia a OP sistémica y mayor susceptibilidad a las fracturas por fragilidad(173).

La pérdida ósea en la AR es consecuencia del remodelado óseo alterado, en el contexto de la inflamación crónica y hoy día se acepta que el osteoclasto es el responsable fundamental de la pérdida ósea en la AR(174).

La inflamación crónica de la sinovial reumatoide, genera citoquinas como son el TNF alfa, M-CSF y RANKL que van a aumentar la osteoclastogénesis(175-177) y la destrucción del hueso artrítico.

No obstante, experimentos de ablación genética en ratones(178) han mostrado el sistema RANKL/RANK/osteoprotegerina (OPG), (**figura 3**) de la superfamilia TNF/receptor del TNF, como la base molecular fundamental de la osteoclastogénesis(178, 179). RANKL se ha detectado en fibroblastos sinoviales, en linfocitos T activados y en el tejido vecino a la interfase pannus-hueso(180-182).

**Figura 3. Sistema RANK/RANL/OPG.**



Los efectos del RANKL están mediados por su unión a un receptor altamente específico: el RANK, al cual activan. Es una proteína transmembrana expresada por los osteoclastos. La unión del RANK con su ligando RANKL, induce la activación de una cascada de eventos intracelulares que llevan a la diferenciación y activación de los osteoclastos.

La OPG también miembro de la superfamilia de receptores del TNF, funciona como un factor soluble segregado por los osteoblastos. Actúa como receptor señuelo uniéndose al RANKL y neutralizándolo; ocupa e impide su unión con el RANK, inhibiendo el desarrollo de osteoclastos.

Las citoquinas inflamatorias producidas en la AR, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 o IL-17, aumentan la expresión por parte de las células estromales de RANKL o reducen la expresión de OPG, promoviendo también de esta forma la osteoclastogénesis.

Estas mismas citoquinas también pueden tener un efecto en la diferenciación y función del osteoblasto a través de la vía de señalización Wnt,  $\beta$  catenina(183) que a su vez produce un defecto de OPG(184) y puede ser este un mecanismo por el cual la formación ósea esté comprometida en los lugares de inflamación en la AR.

Entre las citoquinas proinflamatorias la que ha sido mejor estudiada es el TNF $\alpha$ , que a través de sus propiedades pleotrópicas sobre multitud de células, se considera la citoquina dominante para la destrucción ósea en la artritis(185, 186). El TNF $\alpha$  aumenta la diferenciación y proliferación de los osteoclastos en presencia de RANKL y la actividad resorptiva del osteoclasto en ausencia de RANKL resultó dependiente de la IL-1(187).

Otras citoquinas proinflamatorias como la IL-6, también inducen una mayor diferenciación de osteoclastos, al promover la expresión de RANKL(38).

La destrucción articular mediada por los osteoclastos también se ha evidenciado en la APs(124). La gravedad de las erosiones óseas se correlacionaba con los niveles más altos de precursores de osteoclastos mononucleares circulantes. Sin embargo en enfermedades reumáticas como la EA ó la APs la neoformación ósea es un fenómeno primordial y conocemos por datos recientes que la inflamación también disminuye la formación ósea.

Así el TNF $\alpha$  es un potente supresor de la formación ósea facilitando la expresión de DKK1, molécula que regula negativamente la vía de señalización Wnt(188), constituyendo esta una clave fundamental en el remodelado articular.

Las proteínas Wnt influyen también en la osteoclastogénesis facilitando la expresión de OPG que bloquea la formación de osteoclastos(125).

De este modo la actuación sobre el balance de las proteínas Wnt y sus inhibidores, se convierte en una potente estrategia para el trastorno de la homeostasis ósea: una baja actividad Wnt va a producir una baja formación ósea y una elevada reabsorción, mientras que niveles elevados de Wnt producirán un aumento de la formación ósea y simultáneamente un bloqueo de la reabsorción, constituyendo este último un mecanismo que justificaría la formación de sindesmositos y neoformación ósea en la EA y APs, al unirse las proteínas Wnt a receptores de superficie de las células mesenquimales, permitiendo la señalización a través de la  $\beta$ -catenina, que activaría mecanismos involucrados en la formación ósea(189), dependiendo según el lugar donde la inflamación actuase en el hueso.

En el modelo experimental de artritis inducida por adyuvante, el RANKL se expresa en la superficie de las células T efectoras, aisladas al comienzo de la artritis(179). La inhibición de RANKL vía OPG, en este modelo de artritis, no tiene efecto sobre la intensidad de la inflamación, pero sin embargo suprime la pérdida ósea de las articulaciones inflamadas.

### **3.2 ARTRITIS REUMATOIDE**

Desde que en 1865 se describió la AR(190), la afectación ósea de esta enfermedad es bien conocida y se ha documentado que puede existir OP tanto generalizada como yuxtarticular.

Existen datos, que ponen de manifiesto que los pacientes con AR en tratamiento con corticoides orales, no son evaluados de forma rutinaria con densitometría y que solo se incluyó un fármaco para reducir la pérdida de masa ósea, sin incluir calcio y vitamina D, en el 42% de estos los pacientes(191), lo que refleja una escasa preocupación por este tema y una falta de consenso general sobre el tratamiento y cribado adecuados para la OP en las enfermedades reumáticas.

La OP generalizada es difícil de valorar ya que los datos de que disponemos proceden de estudios transversales dirigidos a conocer la prevalencia de esta complicación. Además al comparar e interpretar estos datos en diferentes estudios, hay que reconocer los problemas relacionados con los criterios de inclusión y con los distintos métodos y localización para medir la DMO.

Una publicación de 1996 basada en el análisis de 10 estudios transversales, realizados con diferentes técnicas densitométricas como la fotónica dual o simple y la tomografía computarizada cuantitativa(192) solo llego a la conclusión de que los pacientes con AR tenían una menor masa ósea en el esqueleto axial y periférico en comparación con los controles.

Posteriormente en estudios transversales y utilizando densitometría por DXA en 925 mujeres consecutivas con AR, con un 73% de posmenopáusicas, en 21 centros de reumatología italianos, la frecuencia de OP fue de hasta un 28,8% en CL y un 36,2% en CF(193), y las pacientes con OP tenían un IMC significativamente menor y una duración de la enfermedad y grado de discapacidad significativamente mayor.

Los datos de prevalencia de OP en poblaciones de AR más representativas, como la del estudio realizado en Noruega sobre un registro validado de AR(194), y del que se sugería que era representativo de la población total del país, muestran una

prevalencia menor, del 16,8% en CL y 14,7% en CF, que alcanzó valores de hasta el 31,5% y 28,6% respectivamente en mujeres de entre 60 a 70 años.

En nuestro medio Nolla(195) ha observado en un grupo de 111 mujeres con AR, que la prevalencia de OP fue del 47%.

Hay pocos datos sobre la prevalencia de OP en los varones con AR, pero si se ha observado que la OP es mayor en los grupos de mas edad e independiente de las hormonas sexuales(196).

En otro estudio realizado en 104 hombres con AR la prevalencia de OP fue de 13% en CL y 10% en cadera, aunque esta subió al 42% al considerar a los hombres de 60 a 69 años, y cualquier localización de medida de la DMO(197).

En un grupo de 187 hombres con AR de España, se encontró OP en el 13% en CL, 12% en CF y 21% al evaluar ambas localizaciones, según los criterios de la OMS que fue del 13%, 14% y 23% respectivamente al considerar solo los hombres de mas de 50 años(198).

Los resultados de OP en los hombres con AR son inferiores a los de las mujeres y aunque los efectos nocivos sobre el hueso puedan ser diferentes en los hombres y las mujeres, hay que considerar también que los criterios para la clasificación de OP quizás deberían ser distintos en ambos géneros.

Como en la OP generalizada, varios factores influyen en la DMO de los pacientes con AR. La edad, el peso corporal ó el índice de masa corporal, la discapacidad física medida por el HAQ y el estado menopáusico son los factores independientes mas importantes asociados a la DMO y la OP en mujeres con AR(193, 194) al utilizar un análisis multivariante.

La pérdida de masa ósea en la AR, es un fenómeno precoz como demuestra un estudio en 67 pacientes con AR sin tratamiento esteroideo previo y de menos de 5 años de evolución en el que los pacientes con una evolución de la enfermedad de menos de 6 meses, tenían una pérdida de DMO en cadera significativamente mayor que los que llevaban 12 meses en el estudio(199).

Otro aspecto importante es el efecto perjudicial de la actividad no controlada de la enfermedad sobre la DMO. Una elevación persistente de los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) fue el mejor predictor individual de la DMO a los 2 años en pacientes con AR de reciente comienzo(200), y se estabilizó la pérdida ósea al conseguir suprimir la actividad de la enfermedad.

Con respecto a la importancia de factores genéticos en la OP de la AR, se ha observado que genotipos del gen del receptor de la vitamina D implicados en la aparición de una masa ósea baja en otros estudios, se han asociado con formas de inicio mas temprano de AR en mujeres, en una población española(22), que podría justificarse por el papel inmunomodulador de la vitamina D.

El papel del tratamiento de la AR, como determinante de la DMO y la OP en los pacientes con AR, es un aspecto interesante que han abordado la mayoría de los estudios transversales realizados en la OP de la AR. Los resultados de los estudios son difíciles de interpretar, ya que en los pacientes que toman dosis bajas de corticoides pueden existir otros factores que pueden influir sobre la DMO, y además las conclusiones no son coincidentes.

Así, en dos estudios realizados con densitometría fotónica dual, concluyen en que la prednisolona a dosis bajas, en mujeres con AR, no se asociaba a un riesgo mayor de OP(201, 202).



En estudios posteriores, mediante DXA en mujeres posmenopáusicas con AR(203) y los resultados de un metanálisis sobre el efecto de los corticoides sobre el hueso(204), llevan a concluir que el tratamiento oral con corticoides, con dosis superiores a los 5 mg de prednisona/día es capaz de reducir la DMO, con un incremento del riesgo de fractura durante el periodo de tratamiento.

Es probable que los pacientes que toman corticoides orales tengan una enfermedad mas grave e incapacitante, aunque también la DMO esta reducida en los enfermos no tratados con estos fármacos(203).

Además de los corticoides, se ha publicado que otros agentes habitualmente utilizados en el tratamiento de la AR, como el MTX puede realizar un efecto perjudicial sobre el esqueleto, aunque en un estudio transversal multicéntrico en mujeres posmenopáusicas con AR, el modelo de regresión logística no evidenció asociación entre el uso de MTX y el riesgo de OP(205).

La supresión de la actividad de la AR continúa siendo el problema principal, cuando se consideran las opciones de tratamiento de la OP en la AR.

Desde este punto de vista, el tratamiento precoz con FAME(206) y agentes que bloquean el TNF(207), pueden mejorar la perdida de masa ósea asociada a la AR, valorada por DXA.

La prevalencia de fracturas osteoporóticas en la AR se sitúa alrededor del 10%, con un claro predominio de más deformidades vertebrales que la población general(208) y un aumento del riesgo absoluto de fractura de cadera en comparación con controles ajustados por edad y sexo(209), que aumenta al aumentar el deterioro funcional.

### 3.3 ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La EA es la enfermedad prototipo de un grupo heterogéneo de procesos reumáticos que constituyen las espondiloartritis y que comparten como característica común, la inflamación crónica del esqueleto axial, como son el raquis y articulaciones sacroilíacas.

La manifestación fundamental de esta enfermedad, a nivel esquelético, es la neoformación de hueso extraesquelético, aunque la OP es una condición de la EA conocida desde épocas predensitométricas(210) y no suficientemente aclarada(211) aunque se relacionó con la duración de la enfermedad y con la edad.

En las últimas décadas, se han publicado múltiples estudios, en los que se valora la DMO, con diferentes técnicas, en pacientes con EA. Los resultados han sido dispares sobre la prevalencia de OP en la EA, probablemente debido a que se han utilizado diferentes instrumentos para medir la masa ósea, distintos criterios para definir la OP y características propias de la EA, como la edad media de los pacientes, la duración de la enfermedad o la evolución anatómica de la EA, en diferentes estadios.

Si consideramos los estudios realizados con DXA a nivel lumbar(212-214), se ha comunicado que existe una reducción de la masa ósea en la EA precoz, en pacientes con movilidad vertebral normal, actividad física completa y antes de la aparición radiológica de sindesmofitos.

Estos resultados sugieren que la pérdida ósea se produce rápidamente en la EA, afecta al hueso trabecular y no es la simple consecuencia de la rigidez o inmovilidad vertebral.

La DMO de CF en los varones fue aproximadamente un 10% inferior a la de los controles(212, 215). Por otra parte en la EA evolucionada la DMO en CL medida por

DXA, es normal o incluso mayor que en los pacientes con EA precoz o controles sanos(216).

Esta discrepancia entre la CL y el CF, se debe a la progresión anatómica de la enfermedad, en la que la neoformación ósea enmascara la pérdida de hueso trabecular en la CL.

La TCC permite la medida selectiva del hueso trabecular vertebral y ha evidenciado una reducción de la masa ósea en pacientes con EA evolucionada(216, 217), que no tenían valores disminuidos de DMO lumbar por DXA. Sin embargo su elevado coste y la dosis de radiación se consideran desventajas para su uso mas generalizado.

Juanola et al(218) en un estudio realizado en mujeres con EA, ha constatado una menor reducción de la DMO medida por DXA, probablemente al seleccionar formas mas leves de la enfermedad, sin sindesmofitos ni afectación inflamatoria de articulaciones vertebrales interapofisarias ni de cadera.

A consecuencia de la OP, se han comunicado frecuentes casos de fracturas vertebrales(210, 213, 214, 216) en la EA, con un intervalo de prevalencia entre el 4,2% y el 16,7%, alcanzando una prevalencia estimada del 32,4% en un reciente estudio realizado en pacientes con EA de España e Italia(219), utilizando un método morfométrico semicuantitativo, para valorar la fractura vertebral.

Por otra parte no se ha comunicado una mayor tasa de fracturas osteoporóticas periféricas en pacientes con EA, a pesar de que los mecanismos patogénicos de la OP puedan implicar a todo el esqueleto a través de un proceso inflamatorio sistémico.

### 3.4 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La espectacular mejoría de la supervivencia de los pacientes con LES conseguida en las últimas décadas, ha dirigido la atención a la morbilidad asociada, como la pérdida de masa ósea referida en esta enfermedad.

Patogénicamente el LES puede producir una pérdida de masa ósea por diferentes mecanismos, unos dependientes de la enfermedad en sí misma y otros por el tratamiento, que quedan recogidos en la **tabla 9**.

**Tabla 9. Mecanismos potenciales de pérdida ósea en el LES**

<p><b>Dependientes de la enfermedad</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Movilidad reducida</li><li>▪ Afectación renal</li><li>▪ Factores endocrinos</li><li>▪ Amenorrea</li><li>▪ Menopausia prematura</li><li>▪ Niveles plasmáticos reducidos de andrógenos</li><li>▪ Hiperprolactinemia</li><li>▪ Inducción crónica de citoquinas con actividad de reabsorción ósea</li></ul> <p><b>Dependientes del tratamiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Uso crónico de corticosteroides</li><li>▪ Inmunosupresores</li><li>▪ Azatioprina</li><li>▪ Ciclofosfamida</li><li>▪ Ciclosporina A</li><li>▪ Anticoagulación crónica</li><li>▪ Ausencia de exposición solar</li></ul>
--

Los estudios sobre masa ósea en el LES, presentan limitaciones similares a los realizados en otras enfermedades reumáticas y son difíciles de comparar, ya que tienen diferentes diseños, utilizan técnicas y lugares diferentes para medir la DMO e incluyen un escaso número de pacientes de ambos sexos, y pacientes que siempre o nunca han hayan sido tratados con corticoides.

Con excepción de un primer estudio realizado con DXA(220) en el que se observó que la DMO, en una pequeña muestra de mujeres premenopáusicas con LES, era comparable a los controles, los estudios posteriores realizados con DXA han puesto de manifiesto que los valores de DMO en las mujeres premenopáusicas con LES(221-225) son significativamente menores que en los controles.

Esta pérdida de DMO se produjo en pacientes que nunca habían sido tratadas con corticoides(221, 222), lo que sugiere que la osteopenia puede estar en relación con la enfermedad y su gravedad(226), aunque también es verdad que los pacientes no tratados con corticoides tienen más probabilidad de presentar formas más leves de LES.

Por otra parte la mayoría de estudios transversales han mostrado que los corticoides son determinantes fundamentales en la reducción de la masa ósea(227-229) de los pacientes con LES.

En conjunto los datos de los estudios subrayan la prevalencia variable de OP en las mujeres premenopáusicas con LES, su relación con la gravedad de la enfermedad y con el tratamiento con corticosteroides.

Los escasos estudios longitudinales publicados(230, 231) en pequeños grupos de pacientes en diferentes fases de la enfermedad, indican que la pérdida secuencial de la DMO en mujeres premenopáusicas con LES es mínima. Sin embargo la pérdida rápida de masa ósea podría ocurrir al inicio de la enfermedad, al igual que lo referido en la AR(199).

Los datos sobre fracturas en el LES son escasos. En un estudio retrospectivo el riesgo de fractura esta aumentado en una cohorte de mujeres con lupus, comparado con el grupo de mujeres controles(232).

Las fracturas se asociaron con una mayor edad, mayor duración de la enfermedad, con los periodos mas prolongados de toma de corticoides, con el menor uso de contraceptivos orales y con la menopausia.

### **3.5 ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL (AIJ)**

La AIJ predispone a la OP y fracturas(233). La actividad osteoblástica y en menor grado la osteoclástica, se encuentran disminuidas. Hämäläinen(234) refiere una disminución de la DMO determinada por DXA, en pacientes con AIJ, sobre todo en el CF y en los niños, que se relaciona con el uso de corticoides y el peso, aunque con escasa frecuencia de OP densitométrica.

En la perdida ósea influyen la administración de corticosteroides, la actividad de la enfermedad, el número de recaídas, el número de articulaciones permanentemente afectadas y la disminución de la movilidad.

Aparte de las fracturas que puedan aparecer en la infancia, es probable que al alcanzarse un pico máximo de masa ósea mas bajo, predisponga a la aparición de una OP mas intensa en edades avanzadas.

### **3.6 POLIMIALGIA REUMÁTICA**

Se trata de una enfermedad reumática inflamatoria, que afecta a la población anciana y se trata habitualmente con corticoides. Estas circunstancias pueden justificar por si mismas la aparición de OP, pero la enfermedad de por si, parece que altera el metabolismo óseo produciendo una perdida ósea al comienzo de la enfermedad e incluso antes del tratamiento(235).

También puede aparecer una disminución de la DMO en otras enfermedades sistémicas inflamatorias, como en la esclerosis sistémica, algunas vasculitis y dermatomiositis.

### **3.7 ARTRITIS PSORIÁSICA**

A diferencia de la AR, los estudios sobre la afectación esquelética en los pacientes con APs son escasos y de tamaño muestral pequeño, probablemente debido a que la OP es una característica menos reconocida en estos individuos.

Los pacientes con afectación axial se han incluido en los estudios de pacientes con otras espondiloartritis axiales y no se han comunicado diferencias de la DMO con respecto a lo observado en estas.

Con respecto a los subtipos de oligo y poliartritis de afectación articular periférica, se piensa que la APs se asocia a una perdida ósea yuxtarticular menos grave que en la AR, como se ha publicado en estudios radiológicos de APs establecida(236).

No obstante Harrison(237) utilizando DXA para medir la DMO periarticular en pacientes con enfermedad de reciente comienzo, no encontró diferencias en la pérdida ósea periarticular de la APs en comparación con los pacientes con AR, pero tampoco encontró asociación entre la inflamación articular y la pérdida ósea periarticular en la APs, a diferencia de lo observado en la AR.

Existen pocos datos que demuestren la presencia de OP u osteopenia en la APs y los escasos estudios realizados son contradictorios la mayoría de las ocasiones y de difícil valoración ya que no existe homogeneidad entre ellos.

Así en estudios realizados con absorciometría fotónica simple Cooper et al(238) observan una disminución de la DMO en antebrazo distal de 20 hombres y mujeres con APs. Por el contrario Reid et al(239) no encontraron diferencias significativas en 12 hombres y mujeres con APs al compararlos con sus controles.

Taccari et al(240) utilizando la exploración ósea con parámetros de ultrasonidos en la falange proximal de la mano en 55 hombres con APs (39 con afectación periférica y 16 con afectación axial) y compararlos con los de 16 AR, 20 EA y 55 controles, refiere una disminución significativa de los parámetros de ultrasonidos en la AR y la APs.

Más recientemente y utilizando la DXA como técnica de medición de la DMO, hay que centrarse en los siguientes estudios, aunque en algunos de ellos también se realizan otras determinaciones como marcadores bioquímicos de remodelado óseo y citoquinas.



Nolla et al(241) usaron DXA para medir la DMO de 52 pacientes con APs, 14 mujeres premenopáusicas, 19 postmenopáusicas y 19 hombres, sin encontrar diferencias significativas con el grupo control.

Cortet et al(242) valoran por DXA y ultrasonidos en el tendón aquileo, 12 hombres y 12 mujeres, 6 de ellas menopáusicas, con APs periférica sin encontrar una disminución significativa de la DMO en la APs en comparación con sus controles con la DXA, aunque si observaron una disminución en los parámetros de ultrasonidos en la APs.

Grisar et al(243) estudió el metabolismo óseo en distintas espondiloartritis, 30 pacientes con EA, 23 con APs, 10 artritis reactivas y 41 controles, en los que halló un aumento de los marcadores óseos de resorción en la APs, EA y artritis reactiva.

Con respecto a los marcadores óseos de formación los resultados fueron diferentes con aumento de la fosfatasa alcalina ósea y osteoprotegerina en la APs. La DMO se determinó por DXA a 19 pacientes con APs y 17 EA, con valores en rango normal en todas las APs mientras que en las EA se observaron casos de osteopenia.

Dheda et al(244) determinaron la DMO por DXA a 20 pacientes con APs (13 hombres y 7 mujeres premenopáusicas) sin encontrar diferencias significativas al compararlas con 20 controles.

Borman et al(245) evaluaron la DMO por DXA en CL y cadera total en 47 pacientes, 24 mujeres todas premenopáusicas y 23 hombres, con psoriasis de los que 18 tenían APs con afectación periférica, sin encontrar diferencias en la DMO de los

pacientes con y sin artritis, al igual que tampoco se observaron diferencias en los marcadores óseos estudiados.

Frediani et al(246) estudiaron 186 pacientes con APs periférica y 100 sujetos sanos, divididos en 3 subgrupos: mujeres premenopáusicas, mujeres menopáusicas y hombres. La DMO se analizó por DXA en CL, cadera y cuerpo total y por ultrasonidos en talón; los pacientes con APs tuvieron valores de DMO significativamente inferiores a los de los sujetos sanos en los 3 subgrupos en que se dividieron, tanto en  $\text{gr/cm}^2$  como en valores de T-score y Z-score. Observó un 47% de OP en mujeres posmenopáusicas y un 29% en los hombres, de los pacientes con APs

Hofbauer et al(247) analizaron 116 pacientes con APs periférica, 57 mujeres (61% postmenopáusicas) y 59 hombres; ninguno de los pacientes habían sido tratados con corticoides o FAME en los últimos 12 meses, ni tampoco había casos de tratamiento prolongado con corticoides (más de 6 meses). Se observó un solo caso de OP en las mujeres (1,75%) y en 6 hombres (10,2%). Además se determinó en este estudio una citoquina pro-apoptótica (TRAIL) que estaba aumentada en la APs y la OPG sin relacionarse ninguna de ellas con la DMO ni con los marcadores del metabolismo óseo en estos pacientes.

Attia et al(248) en un reciente estudio evalúan 50 pacientes egipcios con psoriasis, de los cuales 16 tenían APs (10 hombres y 6 mujeres) y 20 sujetos sanos como controles. En el grupo de APs encontró OP en el 12,5% y 37,5% en CL y CF respectivamente y osteopenia en el 50% y 25% en CL y CF, con valores de T-score y Z-

score de CL y CF significativamente más bajos en comparación con los controles. La OPG estaba aumentada en los pacientes con psoriasis tanto con o sin artritis.

Pedreira et al(249) estudian 195 mujeres postmenopáusicas ( 45 APs, 52 psoriasis y 98 controles sanos) en las que no observaron diferencias significativas en la DMO medida por DXA en CL, cadera total y cuerpo total entre las pacientes con psoriasis, con o sin artritis y entre estos grupos y los controles.

En ninguno de estos estudios, salvo en el último comentado(249), se hace referencia a las fracturas por fragilidad que pudieran tener estos pacientes.

En este se hace referencia a que en las pacientes con APs y psoriasis, las caídas fueron más frecuentes que en el grupo control y que las pacientes con APs tuvieron significativamente más fracturas por fragilidad que las que tenían psoriasis sin artritis, y ambos grupos más que los controles.

### **III. OBJETIVOS**

**1. OBJETIVO PRINCIPAL:**

Evaluar si los pacientes con APs tienen valores densitométricos en CL y cadera determinados por DXA, inferiores que la población general.

**2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

1. Evaluar si los pacientes con APs presentan una frecuencia mayor de OP que la población general.

2. Analizar y comparar las características clínicas y terapéuticas de los pacientes con APs subdivididos en mujeres premenopáusicas, postmenopáusicas y hombres, que se asocian con una menor DMO ó mayor frecuencia de OP.

3. Estimar y comparar la prevalencia de fracturas por fragilidad en la APs y en controles sanos.

4. Identificar factores asociados con el número de fracturas por fragilidad en los pacientes con APs y en los pacientes totales de estudio.

#### **IV. PACIENTES Y MÉTODOS**

## **1. DISEÑO. TIPO DE ESTUDIO**

Se diseñó un estudio transversal en pacientes con APs representativos, en los que se realizó una DXA de CL y CF para medir la DMO y se aplicaron los criterios densitométricos de la OMS para la OP.

Los resultados se compararon frente a los valores de un grupo control de la población general sin enfermedades reumáticas inflamatorias, seleccionados por el mismo sexo y rango de edad; en las mujeres también por el mismo estado menopáusico.



## **2. POBLACIÓN A ESTUDIAR**

### **SUJETOS DEL ESTUDIO**

La población diana fue la de los pacientes con APs. La población accesible es la de estos pacientes atendidos en las consultas de Reumatología del Hospital “Juan Ramón Jiménez” de Huelva.

En estas, se asiste la patología reumática de toda la población de la provincia de Huelva, unos 450.000 habitantes, al no existir otras unidades de Reumatología en los demás hospitales de distinto nivel de la misma, por lo que los pacientes se consideraron representativos del área global.

En las consultas de Reumatología del Hospital “Juan Ramón Jiménez” de Huelva se controlan periódicamente unos 260 pacientes diagnosticados de APs, en sus distintas formas clínicas.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyeron pacientes con criterios diagnósticos de APs establecidos en el estudio CASPAR(144) con afectación articular periférica tanto poliarticular, oligoarticular ó entesítica, seguidos en las consultas de Reumatología del Hospital “Juan Ramón Jiménez” de Huelva, mayores de 18 años y de ambos sexos.

Los pacientes se clasificaron en tres grandes grupos:

- mujeres premenopáusicas

- mujeres posmenopáusicas
- hombres

Se incluyeron pacientes en tratamiento con glucocorticoides y FAME o terapias biológicas con anti TNF $\alpha$ .

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Fueron los siguientes:

- Evidencia de espondiloartritis psoriásica (afectación axial).

Se excluyeron 18 pacientes por este motivo.

- Sujetos que por sus características psicofísicas no se consideraron capacitados para desarrollar las distintas fases del estudio.

Dos pacientes fueron excluidos por cumplir este criterio.

- APs con prótesis total de ambas caderas, al no poder valorarse la determinación de la DMO en cadera, objetivo principal del estudio.

Dos pacientes excluidos.

### 3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Considerando un error  $\alpha$  del 5%, un error  $\beta$  del 20% y una diferencia mínima a detectar de 0,055 puntos, el tamaño muestral necesario para la comparación de la DMO en pacientes que verifican los criterios de inclusión se fijó en 91 pacientes en cada grupo (grupo de APs y de controles).

Este valor fue calculado considerando una estimación de la desviación estándar conjunta de cada una de las variables (DMO en CL: 0,1316 y DMO en CF: 0,1127) obtenida de datos de publicaciones similares.

El valor muestral dado resulta de hacer el cálculo para la DMO en CL (91 pacientes en cada grupo) y la DMO de CF (67 pacientes en cada grupo) y tomar el máximo.

El paquete utilizado para la determinación de este tamaño de muestra fue el nQuery Advisor 4.0 del año 2000.

#### **Muestreo**

Se llevó a cabo un muestreo seleccionando consecutivamente todos los pacientes codificados en la consulta de Reumatología del Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva como APs, según el orden de asistencia a la consulta de Reumatología que atiende el investigador del estudio, y que cumplían los criterios de diagnóstico seleccionados en el mismo, hasta conseguir el número mínimo necesario.

## **Reclutamiento**

Se invitó a participar a los pacientes seleccionados bien en la cita programada a las consultas de Reumatología ó mediante una llamada telefónica explicativa del estudio, por parte del investigador principal, a aquellos que no pudieron acudir a la cita programada.

Seis pacientes declinaron su participación en el estudio alegando problemas personales ó familiares.

En el caso de que un paciente rechazara ser incluido en el estudio, era sustituido por el siguiente que cumpliera los criterios de inclusión y ninguno de exclusión del mismo.

## **4. GRUPO CONTROL**

Constituido por 91 sujetos, clasificados en los mismos grupos que los incluidos en el grupo de APs:

- mujeres premenopáusicas
- mujeres posmenopáusicas
- hombres

En cada uno de estos grupos, se incluyó el mismo número de pacientes que existían en el grupo de APs, y fueron pareados por sexo, y por rangos de edad tomados

de 5 en 5 años; en las mujeres y por cada rango de edad se incluyeron el mismo número de pre y posmenopáusicas que existían en el grupo de APs.

Los sujetos del grupo control, fueron reclutados entre la población de referencia del Centro de Salud urbano “Casa del Mar” de la Zona Básica de Salud de Huelva, que atiende a una población de 32.200 habitantes, según datos del Padrón Municipal actualizado al 01/01/2009, lo cual supone el 22% de la ciudad de Huelva, con una edad media de 41,94 años y un 53,33% de sexo femenino.

Los pacientes contactaban con el investigador del estudio a través de los Médicos de Atención Primaria del Centro de Salud, que previamente eran informados de la edad y sexo requeridos por los sujetos a incluir, según fuesen las de los pacientes con APs reclutados.

Para reclutar los últimos 21 sujetos del grupo control, ante la dificultad de seleccionarlos mediante el proceso referido con anterioridad, por las condiciones de edad y sexo requeridas, se realizaron llamadas telefónicas a pacientes y familiares de la misma Zona Básica de Salud de Huelva que los anteriores, que cumplieren las características de edad, sexo y estado menopáusico necesarias y se les solicitó su participación voluntaria en el estudio.

Los sujetos seleccionados fueron **excluidos** si padecían enfermedades inflamatorias articulares ó autoinmunes, si tenían un diagnóstico conocido de osteoporosis o enfermedad que pudiera ocasionar osteoporosis secundaria, estaban en tratamiento con fármacos antiresortivos u osteoformadores utilizados para OP, ó padecían psoriasis cutánea.

El cumplimiento de estos motivos de exclusión, se realizó mediante una anamnesis y exploración física de los sujetos, por parte del investigador del estudio antes de realizarles la densitometría ósea.

Fueron excluidos 6 pacientes por estos motivos.

## **5. VARIABLES Y MEDICIONES**

### **5.1 VARIABLE DEPENDIENTE**

En el estudio podemos considerar tres variables dependientes ó principales:

- La DMO ( $\text{gr/cm}^2$ )
- La presencia o no de criterios de OP.
- La presencia o no de fracturas por fragilidad en el momento actual o en el pasado (acumuladas).

### **DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO)**

La medición de la DMO se realizó en CL, desde la segunda a la cuarta vértebras lumbares, y en cadera a nivel de CF.

Se utilizó un densitómetro óseo marca Norland, modelo XR 46 (**Figura 4**), con el método de absorciometría fotónica dual por rayos X, mediante un haz lineal y de doble detección, para la realización de todas las densitometrías óseas, tanto del grupo de

APs como la de los controles. El densitómetro es el del Área Hospitalaria del Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva, y se utilizó para el estudio en jornada de tarde, para no interferir con labor asistencial del mismo.

**Figura 4. Densitómetro Norland XR 46**



Se calibró de forma sistemática antes de iniciar cada jornada de densitometrías óseas, mediante el sistema de calibración con el fantoma de control de calidad suministrado por el fabricante, garantizando una precisión y exactitud dentro del rango de tolerancia recomendado.

Las densitometrías óseas fueron realizadas por el investigador principal del estudio, con formación previa adecuada en OP y entrenado específicamente para el manejo de este densitómetro. El investigador estaba en posesión del certificado para dirigir instalaciones de radiodiagnóstico, acreditado para densitómetros DXA.

Los resultados de la densitometría ósea se expresaron en  $\text{gr/cm}^2$  en escala numérica con 4 decimales para la DMO en CL y CF y los valores de T-score y Z-score, dependiendo de que la DMO fuese comparada con el pico máximo de masa ósea de la población joven ó bien con los valores de una población de la misma edad y sexo respectivamente, y se expresaron en escala numérica con dos decimales.

Para el cálculo de la T-score y Z-score se utilizaron como referencia los datos de un estudio de DMO, en CL y CF, de una población estratificada según tasas de supervivencia, características demográficas regionales y por sexos, considerada representativa de la DMO de la población española (250) aportados por el fabricante del densitómetro.

## **PRESENCIA DE CRITERIOS DE OSTEOPOROSIS**

Se utilizaron los criterios de clasificación de la OMS(4) para la OP, en la que según los resultados de la DMO en la densitometría DXA de CL o de CF, fueron expresados en las siguientes categorías:

- Normal: DMO superior a -1 DE de T-score
- Osteopenia: DMO comprendida entre -1 y -2,5 DE de T-score
- Osteoporosis: DMO inferior a -2,5 DE de T-score



En los hombres menores de 50 años de edad y mujeres premenopáusicas, fueron aplicados también los criterios recomendados por la ISCD(81), en que son considerados como osteoporosis los que tienen una Z-score menor de -2 DE.

### **FRACTURA OSTEOPORÓTICA**

Se consideraron aquellas fracturas clínicas tanto vertebrales como periféricas comprobadas por alguna prueba de imagen como radiografía, Tomografía Axial Computerizada (TAC) o Resonancia Magnética (RM), producidas de forma espontánea o desencadenada por un traumatismo de bajo impacto, como una caída desde la altura de la bipedestación ó inferior.

La fractura periférica se definió en la radiografía y en el TAC del hueso afectado por una solución de continuidad en la cortical ósea. En la RM por alteración de la señal, típica de línea de fractura.

Para la fractura vertebral seguimos los criterios morfométricos semicuantitativos, basados en el método de Genant (251), que definen la existencia de fractura vertebral cuando se produce una pérdida superior al 20% en la altura del cuerpo vertebral, en la zona posterior, media o anterior, o una reducción global de más de un 20% en comparación con la vértebra adyacente, en una radiografía lateral de columna vertebral.

Esta variable se expresó en escala numérica con números enteros.

## **5.2 VARIABLES INDEPENDIENTES Y TECNICAS DE MEDICION:**

Las siguientes variables pueden modificar el resultado de la densitometría o estar relacionadas con la actividad inflamatoria de la Aps por lo que se recogieron en tanto en cuanto pudieran ser explicativas si se encontrara un aumento de la OP en alguno de los grupos estudiados.

### **5.2.1. VARIABLES MEDIDAS EN LOS DOS GRUPOS, TANTO EN EL DE APS COMO EN LOS CONTROLES:**

1. Edad: en años, expresada en escala numérica sin decimales.
2. Sexo: Hombre o Mujer.
3. Duración del periodo posmenopáusico: tiempo transcurrido en años, desde la desaparición de la menstruación bien de forma natural o quirúrgica, en las mujeres del estudio.
4. Talla: medida en posición eréctil, sin calzado y expresada en centímetros en escala numérica con un decimal.
5. Peso: medido por báscula mecánica, en ropa interior y expresada en kilogramos, en escala numérica con un decimal.

6. Índice Masa Corporal (IMC): obtenido al dividir el peso en kilos por el cuadrado de la altura en metros y expresada en escala numérica con 2 decimales.

### **5.2.2 VARIABLES MEDIDAS SOLO EN EL GRUPO DE PACIENTES CON APS:**

1. Tratamiento con glucocorticoides, en los últimos 6 meses: variable dicotómica (SI o NO) según hubiesen consumido corticoides en los últimos 6 meses, independientemente de la dosis recibida y la pauta de administración.
2. Duración de la APs: tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas de la enfermedad expresada en años, en escala numérica con un decimal.
3. Tratamiento con FAME: variable dicotómica (SI o NO), según estuviesen tomando dichos fármacos en los últimos 3 meses o más tiempo, independientemente del fármaco utilizado, pauta de administración y dosis. Se han considerado como FAME, entre los medicamentos que tomaba este grupo de pacientes, el metotrexato, leflunomida, salazopirina e inmunosupresores como la azatioprina.
4. Terapias biológicas con anti TNF $\alpha$ : se han incluido los pacientes con APs que estuviesen en tratamiento con etanercept, adalimumab ó infliximab en los últimos 3 meses ó más en las dosis y pautas de administración aceptadas y recomendadas para el tratamiento de la APs y expresada como variable dicotómica (SI ó NO).

5. Velocidad de sedimentación globular (VSG): se utilizó el método de Westergren, depositando sangre venosa en un tubo de Westergren, que contiene citrato sódico al 3,8% y se miden los milímetros descendidos de glóbulos rojos de la sangre, mediante la columna de plasma por encima del paquete globular, a los 60 minutos. El resultado se mide en mm en la primera hora y se expresa en escala numérica sin decimales.

6. Actividad de la enfermedad articular medida por el índice DAS28.

Se calculó por la siguiente fórmula:

$$\text{DAS28} = 0,56(\sqrt{\text{NAD28}}) + 0,28(\sqrt{\text{NAT28}}) + 0,70(\ln \text{VSG}) + 0,014 (\text{EGP})$$

que disponemos en calculadoras electrónicas donde introducimos los datos de NAD28, NAI28, VSG y EGP (evaluación global del paciente, mediante una escala analógica visual de 0 a 100), obteniendo el resultado del DAS28, que se expresó en escala numérica con 2 decimales.

7. La discapacidad funcional fue medida por el HAQ.

El HAQ es un cuestionario autoadministrado de 20 ítems que evalúa la discapacidad física autopercibida para realizar diversas actividades básicas de la vida diaria agrupadas en ocho áreas: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar y pasear, higiene personal, alcanzar, prensión y otras actividades

Existe una versión validada del HAQ para España (252) (**Figura 5**), que fue la utilizada en este estudio.

El resultado se expresó en escala numérica con 2 decimales.

**Figura 5. Versión validada del HAQ para España.**

		Sin Dificultad	Con alguna dificultad	Con mucho dificultad	Incapaz de hacerlo	
<b>*Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de...</b>						
	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"/>	
	2) Enjabonarse la cabeza? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Comer	3) Levantarse de una silla sin brazos? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	4) Acostarse y levantarse de la cama? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Caminar	5) Cortar un filete de carne? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	6) Abrir un cartón de leche nuevo? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Higiene	7) Servirse la bebida? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alcanzar	9) Subir cinco escalones? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prensión	11) Sentarse y levantarse del retrete? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	12) Ducharse? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Otras	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"/>	
	14) Agacharse y recoger ropa del suelo? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	15) Abrir la puerta de un coche? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	17) Abrir y cerrar los grifos? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	18) Hacer los recados y las compras? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	19) Entrar y salir de un coche? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

0	0.000
1	0.125
2	0.250
3	0.375
4	0.500
5	0.625
6	0.750
7	0.875
8	1.000
9	1.125
10	1.250
11	1.375
12	1.500
13	1.625
14	1.750
15	1.875
16	2.000
17	2.125
18	2.250
19	2.375
20	2.500

Señale para qué actividades **necesita la ayuda de otra persona**:

Vestirse, asearse ...  Levantarse...  Comer.....  Caminar, pasear.....

Higiene personal.....  Alcanzar...  Abrir y cerrar cosas....  Recados y tareas de casa.....

Señale si utiliza alguno de estos **utensilios** habitualmente:

Cubiertos de mango ancho.....  Bastón, muletas, andador o silla de ruedas.....

Asiento o barra especial para el baño.....  Asiento alto para el retrete.....

Abridor para tarros previamente abiertos....

*\*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*

8. Gravedad de la psoriasis cutánea, medido por el índice PASI (*Psoriasis Area Severity Index*).

La fórmula con la que se calculó el PASI es la siguiente:

$$\text{PASI} = 0,1 \times S_c \times (E_c + I_c + D_c) + 0,2 \times S_s \times (E_s + I_s + D_s) + 0,3 \times S_t \times (E_t + I_t + D_t) + 0,4 \times S_i \times (E_i + I_i + D_i)$$

donde S es la puntuación correspondiente a la extensión, E la correspondiente al eritema, I la correspondiente a la infiltración o grosor, y D la correspondiente a la descamación en cada zona, y los subíndice c, s, t, e i a las regiones cabeza/cuello, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores, incluyendo nalgas, respectivamente.

Se utilizó una calculadora electrónica para el cálculo del PASI en la que se introdujeron los datos referidos y el resultado se expresó en escala numérica con un decimal.

## 6. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Se hizo estudio descriptivo de las variables analizadas calculando frecuencias absolutas y porcentuales para las variables cualitativas y media aritmética y desviación típica para las variables cuantitativas. Se estimaron los límites de confianza al 95% de seguridad.

Para el análisis bivalente se utilizó la Prueba “t” de Student para muestras independientes, el Análisis de varianza (ANVAR) simple y el ANVAR de medidas repetidas con un factor intrasujeto y ajuste de Sidak para las comparaciones múltiples,

cuando se contrastaron medias aritméticas y previa comprobación mediante la Prueba de Saphiro de que se cumplían los criterios de normalidad de los datos en todos los casos.

Previo al ANVAR simple, se comprobó la homogeneidad de las varianzas mediante el test de Levene, de modo que si las varianzas eran homogéneas se eligió como test *post hoc* el test de Tukey y si no lo eran el test de Games Howell.

En el caso de las variables cualitativas, se realizó el test Chi Cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando alguna frecuencia esperada fue menor de 5.

Para contrastar las variables cualitativas ordinales se utilizó la Prueba U de Mann-Whitney.

En general, los valores de “p” fueron ajustados con el test de Finner para comparaciones múltiples.

Se realizaron 6 modelos de regresión lineal múltiple (RLM) para identificar los factores asociados a: *DMO CF (gr/cm<sup>2</sup>)*, *DMO L2-L4 (gr/cm<sup>2</sup>)* y *número de fracturas*, tanto en el total de la muestra, como en el grupo de pacientes con APs. Previamente se hicieron los correspondientes análisis univariantes de regresión lineal, de cada una de las variables que se introducirían en el modelo múltiple con cada variable principal. La variable policotómica (Subgrupo: hombre, m. premenopáusica y M. postmenopáusica) se introdujo en los modelos creando sus correspondientes variables *dummies* tomando siempre como referencia a la primera categoría (Hombre).

Por medio del estadístico “t de Student”, las variables con una  $p \geq 0,15$  fueron una a una eliminadas de los modelos (procedimiento de selección metódica). La comparación del modelo reducido con el modelo que incluía las variables eliminadas se realizó mediante la prueba parcial de F múltiple. La escala de las variables continuas fue valorada

mediante la prueba de Box-Tidwell. Se estudiaron las posibles interacciones entre las variables del modelo.

Las variables con una significación superior a 0,05 fueron estudiadas como posibles factores de confusión, considerándolas como tales si el porcentaje de cambio de los coeficientes era mayor al 20%. La colinealidad entre las variables independientes se valoró mediante el factor de inflación de la varianza (FIV). La independencia, normalidad y homocedasticidad de los residuos del modelo se analizaron mediante la prueba de Durbin-Watson, Shapiro-Wilk y el diagrama de dispersión entre los residuos y los valores estimados, respectivamente. Como prueba diagnóstica de casos extremos se utilizó la distancia de Cook. El coeficiente de determinación corregido ( $R^2$ ) se utilizó para valorar la bondad del ajuste, ya que expresa la proporción de varianza de la variable dependiente que está explicada por las variables independientes.

Las variables consideradas como potencialmente asociadas a DMO CF ( $\text{gr/cm}^2$ ) y DMO L2-L4 ( $\text{gr/cm}^2$ ) fueron: *Edad (años)*, *IMC ( $\text{kg/m}^2$ )*, *Mujer premenopáusica (hombre, m. premenopáusica)*, *Mujer postmenopáusica (hombre, m. postmenopáusica)*, *Número de fracturas y APs (Control, A. Psoriásica)*. En el grupo de APs además de todas las anteriores, también se tuvieron en cuenta las siguientes: *VSG (mm/h)*, *DAS28 (puntos)*, *HAQ (puntos)*, *PASI (puntos)*, *Años desde el diagnóstico de la Psoriasis*, *Años desde el diagnóstico de la APs*, *tratamiento con FAMEs (No, Si)*, *tratamiento con anti TNF (No, Si)* y *tratamiento con corticoides en los últimos 6 meses (No, Si)*. Cuando se consideró el número de fracturas como variable dependiente, se trabajó del mismo modo con todas ellas.

Todos los contrastes realizados tanto en el estudio univariante como múltiple, fueron bilaterales y se consideraron significativos aquellos donde  $p < 0,05$ .

Los datos fueron procesados y analizados con el programa estadístico SPSS v.19



## 7. PROCEDIMIENTO. PLAN DE TRABAJO

Para este estudio se estableció un protocolo de recogida de datos y firma de consentimiento informado (**Figura 6**), para los pacientes seleccionados con APs de nuestras consultas de Reumatología.

**Figura 6. Modelo de consentimiento informado**

<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	
<b>ESTUDIO : OSTEOPOROSIS EN ARTRITIS PSORIÁSICA. DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y FRACTURAS POR FRAGILIDAD.</b>	
D/D <sup>a</sup> .....	
He recibido suficiente información y he podido realizar preguntas sobre el estudio indicado por lo que doy libremente mi conformidad para participar en el mismo. Se me ha informado expresamente sobre la prueba diagnóstica que se me va a realizar (Densitometría Ósea) y sobre las características y finalidad del estudio, previamente a firmar este consentimiento.	
Firma del(a) participante	Fecha:
D..... como Investigador del estudio referido, he explicado la naturaleza y el propósito del mismo a el/la participante y he respondido a sus preguntas.	
Firma del Investigador	Fecha:

Se reclutaron los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión, en el periodo entre Marzo y Julio de 2010, por el investigador principal, a los que se les realizó una entrevista donde se registró expresamente el numero de fracturas por fragilidad, se revisó la historia clínica de los pacientes y se midieron las variables independientes citadas anteriormente, en el caso de que no constasen en la historia clínica en los 2 meses previos a la entrevista.

Los sujetos del grupo control fueron seleccionados por el investigador del estudio, desde Mayo a Diciembre de 2010.

Se les explicó la naturaleza del estudio y firmaron el consentimiento informado, previamente a la realización de la densitometría ósea.

Al finalizar el estudio, los datos registrados se incluyeron en una hoja de cálculo Excel, desarrollada para el mismo y posteriormente se realizó el análisis estadístico en el programa estadístico SPSS v.19.

## **8. ÉTICA**

El estudio se llevó a cabo según las instrucciones derivadas del Código Deontológico Español(253), la Declaración de Helsinki de la Asociación Medica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y según las normas de buena práctica clínica de la Comunidad Económica Europea.

Los sujetos se informaron adecuadamente, solicitándose su Consentimiento Informado, y garantizando la confidencialidad de sus datos.

## **V. RESULTADOS**

## 1. ESTUDIO DESCRIPTIVO Y BIVARIANTE

La edad media de los 91 pacientes del grupo de APs fue de  $53,98 \pm 12,76$  años y la de los controles de  $54,12 \pm 13,03$  años. El 50,5% eran mujeres en ambos grupos.

En la **tabla 10** se recogen la edad (años), talla (cm), peso (Kg), Índice de masa corporal (IMC) ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) y años de menopausia de ambos grupos. Solamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el peso medio (kg) ( $77,47 \pm 14,81$  versus  $70,89 \pm 14,11$ ,  $p=0,002$ ) y el IMC medio ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) ( $28,64 \pm 4,27$  versus  $26,35 \pm 4,39$ ,  $p=0,000$ ), entre el grupo de pacientes con APs frente a los controles, encontrando valores más elevados en el primer grupo.

**Tabla 10. Características generales de los pacientes**

	<i>APs</i> (n=91)	<i>Controles</i> (n=91)	<i>Diferencia media</i> (IC 95%)	<i>P*</i>
<b>Edad (años)</b>	53,98±12,76	54,12±13,03	0,14 (-3,63 a 3,61)	NS
<b>Peso (Kg)</b>	77,47±14,81	70,89±14,11	-6,58 (-10,81 a -2,35)	0,002
<b>Talla (cms)</b>	164,22±9,88	163,86±9,95	-0,34 (-3,24 a 2,56)	NS
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,64±4,27	26,35±4,39	-2,28 (-3,55 a -1,02)	<0,001
<b>Menopausia (años)</b>	12,19±9,06	12,97±10,02	0,77 (-4,08 a 5,63)	NS

*APs: artritis psoriásica; IMC: Índice de masa corporal; NS: no significativa; \* Significación estadística basada en la prueba "t" de Student.*

Los pacientes con APs y los controles se clasificaron en 3 subgrupos: 1) Hombres, 2) Mujeres premenopáusicas y 3) Mujeres postmenopáusicas.

En ambos grupos, las mujeres premenopáusicas fueron 15 (16,5%), las mujeres postmenopáusicas 31 (34,1%) y los hombres 45 (49,5%), ya que se seleccionaron el mismo número de éstos y mujeres pre y postmenopáusicas en los controles que los que había en el grupo de APs, para que las muestras resultasen lo más homogéneas posibles.

En la **tabla 11** se muestran la edad (años), peso (Kg), talla (cm), IMC (Kg/m<sup>2</sup>) y años de menopausia de los distintos subgrupos referidos anteriormente. Sólo encontramos diferencias significativas al comparar los valores medios de peso de las mujeres pre y postmenopáusicas y el IMC de las mujeres postmenopáusicas y de los hombres, siempre mayores en el grupo de APs.

**Tabla 11. Características generales de los diferentes subgrupos**

	<i>M. Postmenopáusicas</i>		<i>M. Premenopáusicas</i>		<i>Hombres</i>	
	<b>APs (n=31)</b>	<b>Control (n=31)</b>	<b>APs (n=15)</b>	<b>Control (n=15)</b>	<b>APs (n=45)</b>	<b>Control (n=45)</b>
<b>Edad (años)</b>	60,77±9,06	61,16±9,19	36,80±8,66	36,87±8,29	55,02±10,90	55,02±11,42
<b>Talla (cms)</b>	155,87±7,57	155,51±7,57	162,93±5,72	159,17±5,67	170,40±7,19	171,21±6,42
<b>Peso (Kg)</b>	73,19±12,62*	65,58±10,44	68,47±13,09*	58,43±7,36	83,41±14,45	78,70±13,43
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,09±4,39**	27,26±4,67	25,70±4,22	23,10±2,91	28,62±3,75*	26,81±4,17
<b>Años menopausia</b>	12,19±9,06	12,97±10,02				

APs: artritis psoriásica; IMC: Índice de masa corporal; Significación estadística basada en la prueba "t" de Student:  
\*P<0,05 \*\*P<0,01

En la **tabla 12** se detallan las variables que sólo se recogieron en el grupo de APs, para el total y según los distintos subgrupos. Al comparar los valores medios de VSG (mm/h), DAS28 (puntos), HAQ (puntos), PASI (puntos), diagnóstico de la APs (años) y diagnóstico de Psoriasis (años) en los distintos subgrupos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el porcentaje de pacientes con corticoides, los valores medios de HAQ de las mujeres postmenopáusicas con respecto a los de los hombres (0,95±0,58 versus 0,59±0,59, p=0,025) y al contrastar la media de PASI de las mujeres premenopáusicas con respecto a los mismos (2,16±1,37 versus 4,26±4,92, p=0,033).

El grupo de mujeres postmenopáusicas fue el de mayor porcentaje de consumo de corticoides, seguidas por las mujeres premenopáusicas, siendo los hombres los

menos consumidores; por término medio, las primeras, tenían una puntuación significativamente más alta de HAQ que los hombres, siendo la media de puntuación del PASI estadísticamente más elevada en las mujeres premenopáusicas que en los mismos.

**Tabla 12. Variables analizadas en el grupo de APs**

	<b>APs (n=91)</b>	<b>Postmenopáusicas (n=31)</b>	<b>Premenopáusicas (n=15)</b>	<b>Hombres (n=45)</b>
<b>CT (%)</b>	37,36%	54,84%*	33,33%*	26,67%*
<b>FAME (%)</b>	56,04%	61,29%	46,67%	55,55%
<b>Anti TNF (%)</b>	19,78%	19,35%	20,00%	20,00%
<b>VSG (mm/h) (media±DE)</b>	20,82±14,28	23,35±12,69	18,47±8,17	19,86±16,70
<b>DAS28 (media±DE)</b>	3,17±1,06	3,48±0,71	3,10±1,01	2,98±1,24
<b>HAQ (media±DE)</b>	0,73±0,59	0,95±0,58**	0,68±0,54	0,59±0,59**
<b>PASI (media±DE)</b>	3,26±3,96	2,34±2,78	2,16±1,37***	4,26±4,92***
<b>Diagnóstico APs (años)</b>	12,70±8,34	12,29±8,32	12,40±6,74	13,08±8,97
<b>Diagnóstico Psoriasis (años)</b>	18,81±11,96	19,51±14,17	16,35±6,81	19,14±11,75

(media±DE): Media aritmética±Desviación típica; APs: artritis psoriásica; CT: corticoides; FAME: fármacos antiinflamatorios modificadores de enfermedad; VSG: velocidad de sedimentación globular; DAS28: Disease Activity Score 28 articulaciones; HAQ: Health Assessment Questionnaire; PASI: Psoriasis Area Severity Index; (\*Significación estadística basada en la Prueba Chi-Cuadrado,  $p=0,002$ ); (\*\*Significación estadística basada en ANVAR simple con ajuste HSD de Tukey,  $P=0,025$ ); (\*\*\*) Significación estadística basada en ANVAR simple con ajuste de Games-Howell  $P=0,033$ )

En la **tabla 13** se muestran los valores medios de DMO en CL (L2-L4) y en CF ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) y las T-score y Z-score en CL y CF de ambos grupos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar dichas medias.

**Tabla 13. Comparación de las medidas densitométricas**

	<i>APs (media±DE) (n=91)</i>	<i>Controles (media±DE) (n=91)</i>	<i>Diferencia media (IC 95%)</i>	<i>P*</i>
<b>DMO CL <math>\text{gr}/\text{cm}^2</math></b>	1,05±0,19	1,01±1,75	-0,04 (-0,09 a 0,02)	NS
<b>DMO CF <math>\text{gr}/\text{cm}^2</math></b>	0,88±0,18	0,86±0,12	-0,02 (-0,06 a 0,03)	NS
<b>T-score CL</b>	0,02±1,67	-0,33±1,59	-0,34 (-0,82 a 0,13)	NS
<b>T-score CF</b>	-0,01±1,54	-0,16±1,08	-0,16 (-0,54 a 0,23)	NS
<b>Z-score CL</b>	0,62±1,37	0,35±1,24	-0,27 (-0,65 a 0,12)	NS
<b>Z-score CF</b>	0,89±1,46	0,75±1,14	-0,14 (-0,53 a 0,24)	NS

*(media±DE): Media aritmética±Desviación típica; DMO: densidad mineral ósea; CL: columna lumbar; CF: cuello femoral; APs: artritis psoriasica; NS: no significativa. \* Significación estadística basada en la prueba "t" de Student.*

La distribución de los pacientes según la clasificación de la OMS de OP, tanto para las determinaciones de CL, CF o de forma conjunta y según el grupo de estudio, se resumen en la **tabla 14**.



No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar la clasificación en los pacientes con APs y en los controles, es decir no se pudo encontrar asociación entre dicha clasificación y los grupos de estudio (Prueba U de Mann-Whitney).

**Tabla 14. Numero de casos y porcentaje según la clasificación de la OMS.**

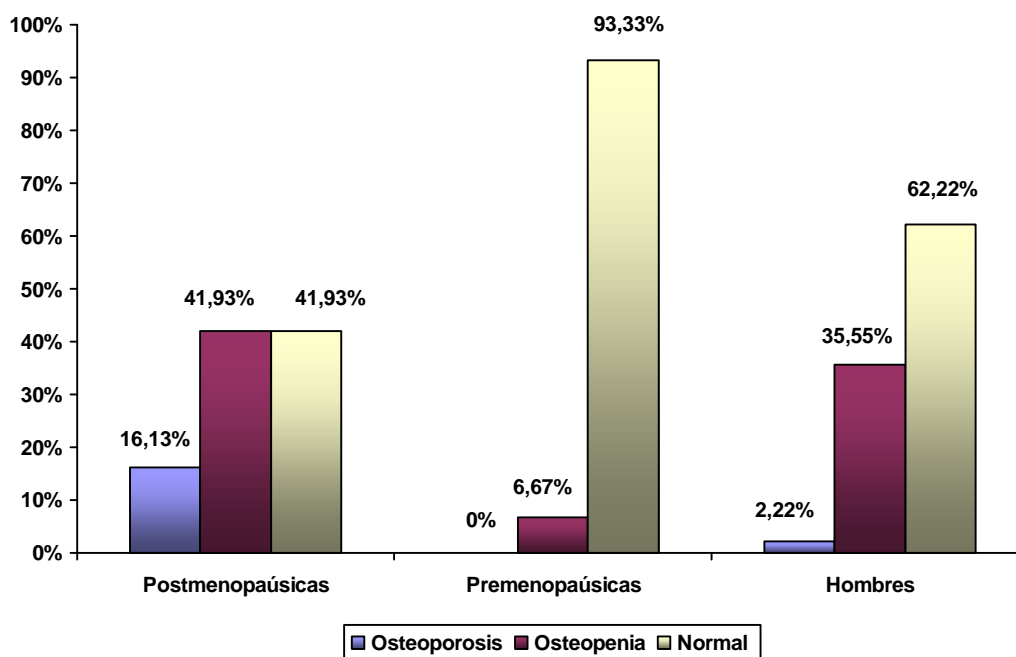
	<i>CL ó CF</i>		<i>CL</i>		<i>CF</i>	
	<b>APs N (%)</b>	<b>Controles N (%)</b>	<b>APs N (%)</b>	<b>Controles N (%)</b>	<b>APs N (%)</b>	<b>Controles N (%)</b>
<b>OP</b>	6 (6,59)	11 (12,09)	5 (5,50)	11 (12,09)	1 (1,10)	0 (0)
<b>OPE</b>	30 (32,97)	23 (25,27)	16 (17,58)	16 (17,58)	27 (29,67)	20 (21,98)
<b>N</b>	55 (60,44)	57 (62,64)	70 (76,92)	64 (70,33)	63 (69,23)	71 (78,02)
<b>Total</b>	91 (100)	91 (100)	91 (100)	91 (100)	91 (100)	91 (100)

*OP: osteoporosis; OPE: osteopenia; N: normal; CL: columna lumbar; CF: cuello femoral; APs: artritis psoriásica.*

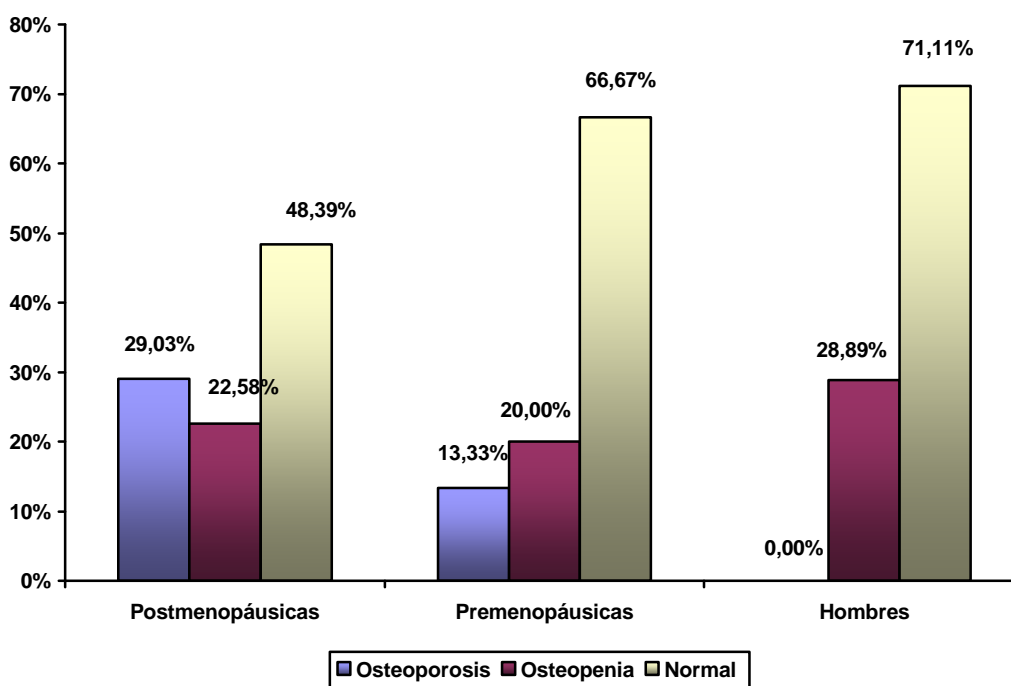
Cuando se aplicaron los criterios propuestos por la ISDC(82) para OP, no hubo diferencias en nuestro estudio con respecto a los resultados obtenidos al aplicar los criterios de la OMS.

En la APs se encontró un 16,13% de OP en las mujeres postmenopáusicas, un 0% en las mujeres premenopáusicas y un 2,22% en los hombres respectivamente versus un 29,03% en las mujeres postmenopáusicas, un 13,33% en las mujeres premenopáusicas y un 0% en los hombres, en el grupo control (**gráficos 1 y 2**).

**Gráfico 1. Porcentaje de pacientes según la clasificación de la OMS en APs**



**Gráfico 2. Porcentaje de pacientes según la clasificación de la OMS en Controles**



Se recogieron 18 fracturas por fragilidad en las APs frente a 4 en el grupo de controles, ( $p=0,013$ ). Ninguna de las fracturas fue de cadera.

En la **tabla 15** se muestran los valores medios de las fracturas así como el número de éstas, junto al número y porcentaje de pacientes fracturados, para el total de cada grupo y según sus distintos subgrupos. Por término medio, los pacientes con APs se fracturan más que los controles.

**Tabla 15. Comparación del número de fracturas en función del grupo de estudio y subgrupo**

<i>Grupo</i>	<i>Fracturas: media±DE</i>	<i>Diferencia media (IC 95%)</i>	<i>P*</i>	<i>Nº Fracturas</i>	<i>Nº Pacientes Fracturados (%)</i>
<b>APs (n=91)</b>	0,20±0,54	0,16 (0,03 a 0,27)	0,013 <sup>¶</sup>	18	13 (14,3)***
<b>Control (n=91)</b>	0,04±0,21			4	4 (4,4)
<b>Postmenopáusicas</b>					
<b>APs (n=31)</b>	0,35±0,61**	0,26 (0,05 a 0,46)	0,013	11	9 (29,0)
<b>Control (n=31)</b>	0,10±0,30			3	3 (9,7)
<b>Premenopáusicas</b>					
<b>APs (n=15)</b>	0,13±0,52	0,13 (-0,16 a 0,43)	NS	2	1 (6,7)
<b>Control (n=15)</b>	0			0	0 (0)
<b>Hombres</b>					
<b>APs (n=45)</b>	0,11±0,49**	0,09 (-0,08 a 0,25)	NS	5	3 (6,7)
<b>Control (n=45)</b>	0,02±0,15			1	1 (2,2)

APs: artritis psoriásica; NS: No significativo; ¶: Significación estadística basada en prueba "t" de Student; Significación estadística basada en ANVAR medidas repetidas con un factor intrasujeto y ajuste de Sidak (\*diferencias entre grupos) (\*\* diferencias intragrupo  $P=0,032$ ) (\*\*\*) significación estadística basada en la prueba Chi-Cuadrado)

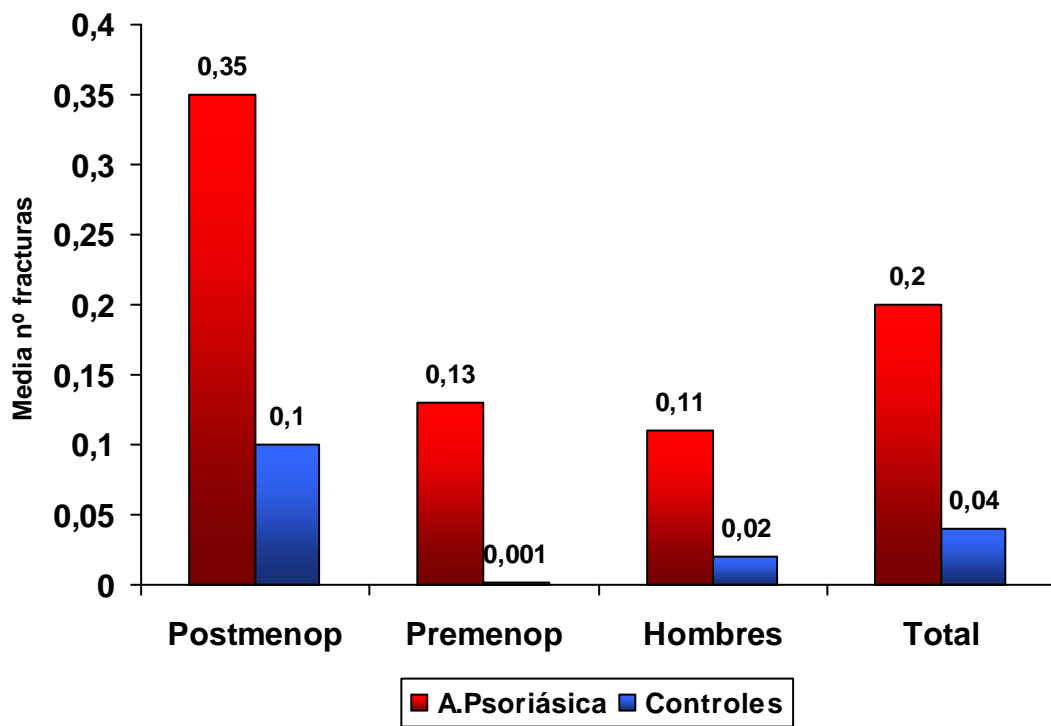
La prevalencia de fracturas por fragilidad estimada en los pacientes con APs fue de 14,3% (IC95%:7,11%-21,49%) y de 4,3% (IC95%:0,19%-8,61%) en los controles, (p=0,022).

Al estratificar según los diferentes subgrupos considerados, no se encontraron diferencias significativas, aunque la tendencia fue mayor en los pacientes con APs frente a los controles.

Al comparar la diferencia media del número de fracturas por fragilidad en los distintos subgrupos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas al contrastar ambos grupos, solo en el subgrupo de las mujeres postmenopáusicas, de modo que las mujeres con APs se fracturan más que las del grupo control ( $0,35 \pm 0,61$  versus  $0,10 \pm 0,30$  p= 0,013) (diferencias entre grupos) (**gráfico 3**)

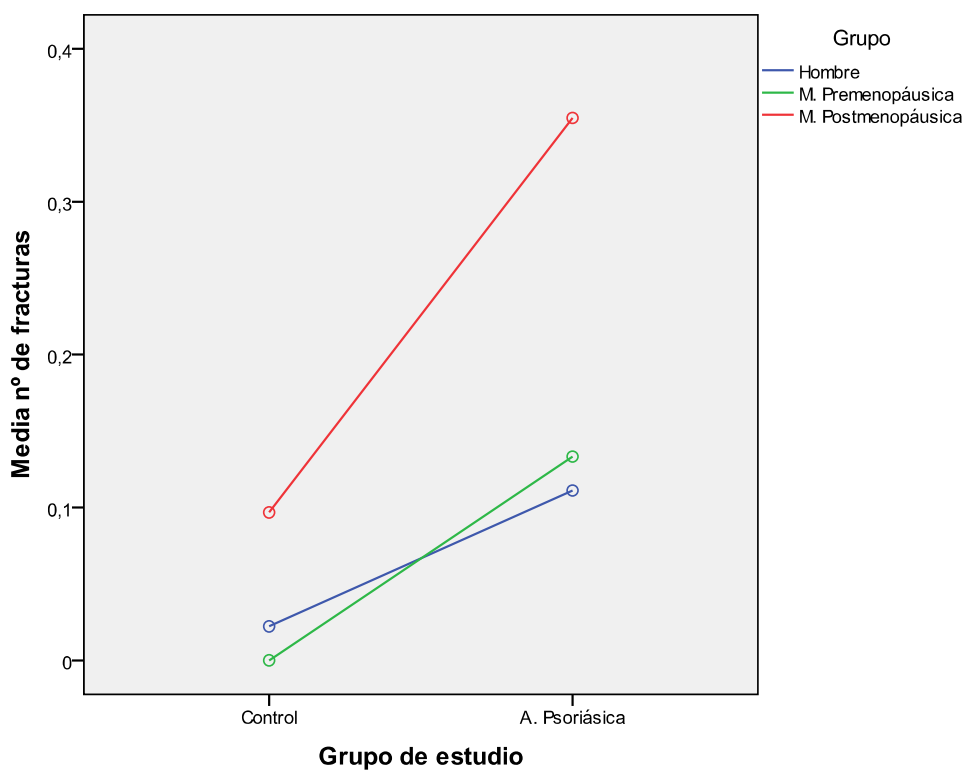
Al comparar en el mismo análisis estos valores medios entre los distintos subgrupos en las APs y en los controles (diferencias intragrupo), solo resultó significativo el contraste entre las mujeres postmenopáusicas con respecto a los hombres en el grupo de APs ( $0,35 \pm 0,61$  versus  $0,11 \pm 0,49$ , p=0,032) (**gráfico 3**)

**Gráfico 3. Comparación del número de fracturas en función del grupo de estudio y subgrupo**

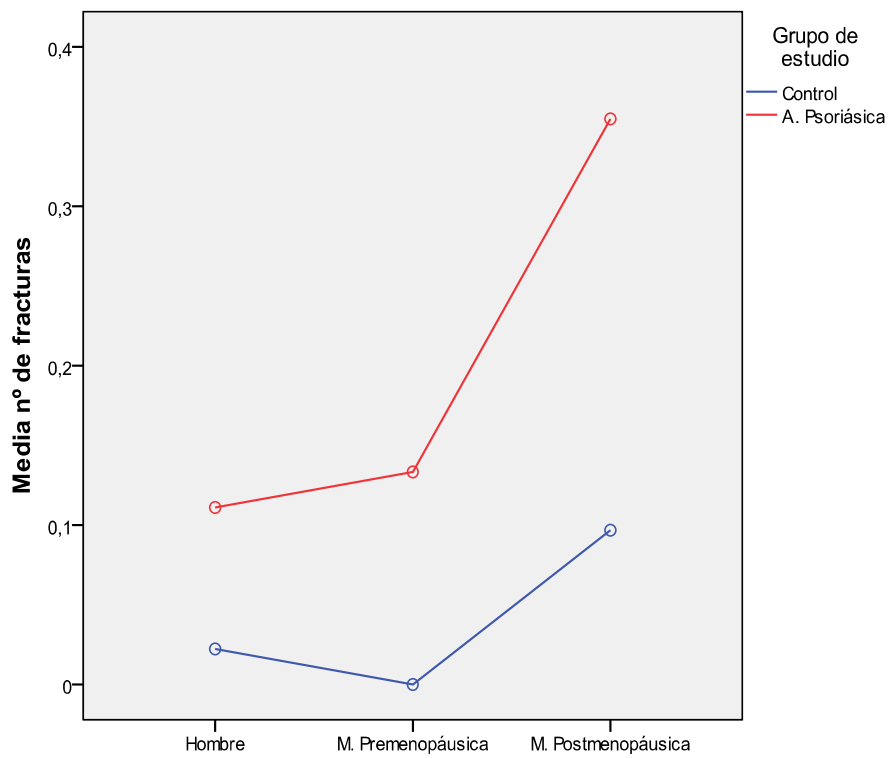


En los **gráficos 4 y 5**, se muestran las medias estimadas del número de fracturas en los hombres y mujeres pre y postmenopáusicas, en las APs y los controles.

**Gráfico 4. Medias estimadas del número de fracturas según el subgrupo**



**Gráfico 5. Medias estimadas del número de fracturas según el grupo**



La **tabla 16**, muestra las fracturas por fragilidad y los pacientes fracturados en los grupos de estudio APs y controles, al clasificarlos según los criterios de la OMS para OP.

**Tabla 16. Comparación del número de fracturas entre los grupos de estudio según la OMS**

<i>Grupo</i>	<i>Fracturas: media±DE</i>	<i>Diferencia media (IC 95%)</i>	<i>P*</i>	<i>Nº Fracturas</i>	<i>Nº Pacientes Fracturados (%)***</i>
<b>Normal</b>					NS
<b>APs (n=55)</b>	0,04±0,19**	0,02 (-0,12 a 0,15)	NS	2	2 (3,6%)
<b>Control (n=57)</b>	0,02±0,13			1	1 (1,8%)
<b>OPE</b>					NS
<b>APs (n=30)</b>	0,33±0,66**	0,29 (0,09 a 0,49)	0,005	10	7 (23,3%)
<b>Control (n=23)</b>	0,04±0,21			1	1 (4,3%)
<b>OP</b>					NS
<b>APs (n=6)</b>	1,00±1,01**	0,82 (0,45 a 1,19)	<0,001	6	4 (66,7%)
<b>Control (n=11)</b>	0,18±0,40			2	2 (18,2%)

OPE: osteopenia; OP: osteoporosis; APs: artritis psoriásica; NS: No significativo; Significación estadística basada en ANVAR medidas repetidas con un factor intrasujeto y ajuste de Sidak (\*diferencias entre grupos) (\*\* diferencias intragrupo  $P < 0,002$ ) (\*\*\*)significación estadística basada en la prueba de Chi-Cuadrado)



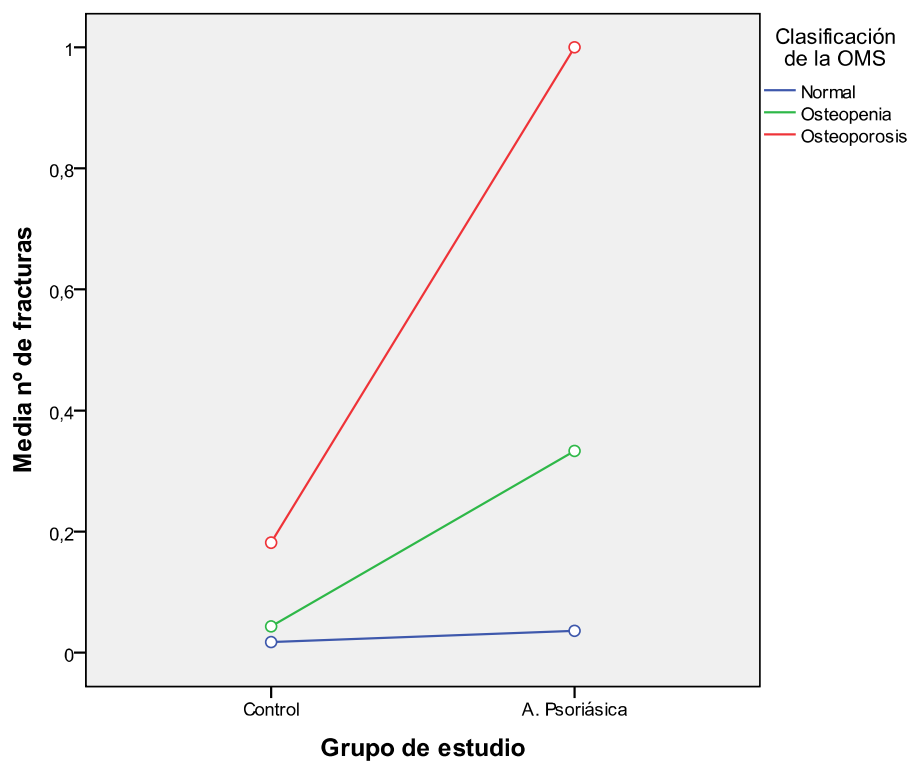
Al comparar las fracturas medias observadas en estos subgrupos, (diferencias entre grupos) se obtuvieron diferencias significativas en el caso de los pacientes con OP, fracturándose por término medio más los pacientes con APs que los controles ( $1,00\pm 1,01$  versus  $0,18\pm 0,40$ ,  $p<0,001$ ); también difirieron significativamente y en el mismo sentido en el subgrupo de casos con osteopenia, con más fracturas de los pacientes con APs frente al grupo control ( $0,33\pm 0,66$  versus  $0,04\pm 0,21$ ,  $p=0,005$ ).

Dentro de cada grupo (diferencias intragrupo), no se obtuvieron diferencias significativas en el grupo control, no así en los pacientes con APs ya que se fracturaron significativamente más los pacientes con osteoporosis, luego los que tenían osteopenia y finalmente el subgrupo clasificado como normal ( $1,00\pm 1,01$  versus  $0,33\pm 0,66$  versus  $0,04\pm 0,19$ ,  $p<0,002$ )

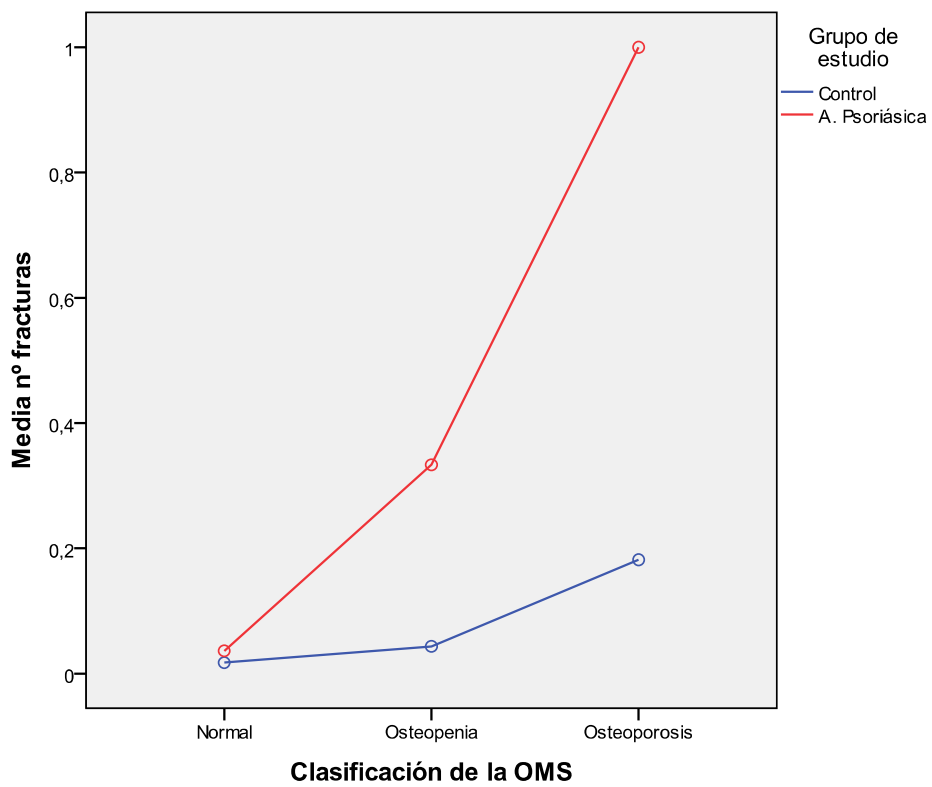
Al estratificar según la clasificación de la OMS, no se encontraron diferencias significativas, aunque la tendencia fue mayor en los pacientes con APs frente a los controles.

En los **gráficos 6 y 7** se muestran las medias estimadas del número de fracturas en los distintos grupos de clasificación de la OMS para la osteoporosis, en los pacientes con APs y los controles.

**Gráfico 6. Medias del número de fracturas en los grupos de estudio según la clasificación de la OMS**



**Gráfico 7. Medias del número de fracturas en los grupos de clasificación de la OMS según el grupo de estudio.**



## 2. ESTUDIO MULTIVARIANTE DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

### (RLM):

Posteriormente se aplicó un modelo de RLM para identificar los factores asociados a las variables *DMO CF* ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ), *DMO L2-L4* ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) y *número de fracturas*; para ello se realizaron 6 análisis de RLM, considerando a toda la muestra en los tres primeros y sólo el grupo de pacientes con APs en los tres siguientes.

#### 2.1 Modelo de RLM para toda la muestra considerando como variable principal a la *DMO L2-L4* ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ )

Las variables Edad y A. Psoriásica fueron eliminadas del modelo (Prueba Parcial de F múltiple=0,966;  $p=0,383$ ;  $GL=(2, 175)$ ), ya que no aportaban información significativa al mismo. Las interacciones probadas no fueron significativas, no hubo que valorar ninguna variable como confusión. Se cumplieron las condiciones de aplicación de una RLM (linealidad de las variables independientes y no colinealidad entre las mismas, e independencia, normalidad y homocedasticidad de los residuos del modelo). Ningún paciente presentó una distancia de Cook superior a uno.

En la **tabla 17** se resumen los resultados de los análisis de regresión lineal univariantes y RLM de los factores asociados con la *DMO L2-L4* ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) para toda la muestra. En el modelo de RLM, las variables que finalmente resultaron asociadas a la *DMO L2-L4* ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) fueron el IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), el Número de fracturas y Mujer postmenopáusica

(referencia Hombre). La variable con mayor peso en la ecuación de regresión fue ser Mujer postmenopáusica (referencia Hombre) ya que es la de mayor coeficiente estandarizado en valor absoluto.

**Tabla 17. Factores asociados con la DMO L2-L4 (gr/cm<sup>2</sup>)**

Variables	A. Univariante Coeficientes no estandarizados (IC 95%)	P	A. Multivariante MODELO FINAL		P
			Coeficientes no estandarizados (IC 95%)	Coeficientes estandarizados	
Edad (años)	-0,002 (-0,004, 0,001)	0,140			
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,007 (0,001, 0,013)	<b>0,022</b>	0,009 (0,003, 0,015)	0,222	<b>0,003</b>
Nº fracturas	-0,101 (-0,163, -0,038)	<b>0,002</b>	-0,082 (-0,143, -0,021)	-0,188	<b>0,009</b>
A. Psoriásica (Ref. Control)	0,037 (-0,016, 0,090)	0,175			
M. premenopáusica (Ref. Hombre)	-0,027 (-0,100, 0,047)	0,477	0,003 (-0,070, 0,077)	0,089	0,929
M. postmenopáusica (Ref. Hombre)	-0,100 (-0,158, -0,042)	<b>0,001</b>	-0,096 (-0,151, -0,042)	-0,252	<b>0,001</b>

*Coeficiente de determinación ajustado ( $R^2$ )=0,123;  $F=7,329$ ; ( $P=0,000$ )*

## 2.2 Modelo de RLM para toda la muestra considerando como variable principal a la DMO CF (gr/cm<sup>2</sup>)

La variable A. Psoriásica fue eliminada del modelo (Prueba Parcial de F múltiple=0,526; p=0,469; GL=(1, 176)), ya que no aportaba información significativa al mismo. Las interacciones probadas no fueron significativas, no hubo que valorar ninguna variable como confusión. Se cumplieron las condiciones de aplicación de una RLM (linealidad de las variables independientes y no colinealidad entre las mismas, e independencia, normalidad y homocedasticidad de los residuos del modelo). Ningún paciente presentó una distancia de Cook superior a uno.

En la **tabla 18** se resumen los resultados de los análisis de regresión lineal univariantes y RLM de los factores asociados con la DMO CF (gr/cm<sup>2</sup>) para toda la muestra. En el modelo de RLM, las variables que finalmente resultaron asociadas a dicha variable fueron la Edad (años), el IMC (kg/m<sup>2</sup>), el Número de fracturas y Mujer postmenopáusica (referencia Hombre). La variable con mayor peso en la ecuación de regresión fue la Edad (años) ya que es la de mayor coeficiente estandarizado en valor absoluto.

**Tabla 18. Factores asociados con la DMO CF (gr/cm<sup>2</sup>)**

Variables	A. Univariante Coeficientes no estandarizados (IC 95%)	P	A. Multivariante MODELO FINAL		P
			Coeficientes no estandarizados (IC 95%)	Coeficientes estandarizados	
<b>Edad (años)</b>	-0,004 (-0,005, -0,002)	<b>0,000</b>	0,004 (0,006,0,002)	-0,312	<b>0,001</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,004 (-0,001, 0,009)	0,162	0,007 (0,002, 0,012)	0,206	<b>0,004</b>
<b>Nº fracturas</b>	-0,110 (-0,163, -0,058)	<b>0,000</b>	-0,080 (-0,130, -0,029)	-0,214	<b>0,002</b>
<b>A. Psoriásica (Ref. Control)</b>	0,019 (-0,027, 0,064)	0,418			
<b>M premenopáusica (Ref. Hombre)</b>	0,002 (-0,061, 0,064)	0,961	-0,043 (-0,113. 0,027)	-0,104	0,225
<b>M postmenopáusica (Ref. Hombre)</b>	-0,086 (-0,135, -0,037)	<b>0,001</b>	-0,054 (-0,102, -0,007)	-0,166	<b>0,018</b>

*Coefficiente de determinación ajustado (R<sup>2</sup>)=0,192; F=9,613; (P=0,000)*

### **2.3 Modelo de RLM para toda la muestra considerando como variable principal al número de fracturas**

La variable IMC fue eliminada del modelo (Prueba Parcial de F múltiple=0,3021; p=0,824; GL=(1, 176)), ya que no aportaba información significativa al mismo. Las interacciones probadas no fueron significativas. Las variables Mujer premenopáusica y Mujer postmenopáusica, se valoraron como posibles factores de confusión pero fueron eliminadas del modelo ya que no resultaron como tales. Se cumplieron las condiciones de aplicación de una RLM (linealidad de las variables independientes y no colinealidad entre las mismas, e independencia, normalidad y homocedasticidad de los residuos del modelo). Ningún paciente presentó una distancia de Cook superior a uno.

En la **tabla 19** se resumen los resultados de los análisis de regresión lineal univariantes y RLM de los factores asociados al número de fracturas para toda la muestra. En el modelo de RLM, las variables que finalmente resultaron asociadas a dicha variable fueron la Edad (años) y APs (referencia control). La variable con mayor peso en la ecuación de regresión fue la Edad ya que es la de mayor coeficiente estandarizado en valor absoluto.



**Tabla 19. Factores asociados con el número de fracturas**

Variables	A. Univariante Coeficientes no estandarizados (IC 95%)	P	A. Multivariante MODELO FINAL		P
			Coeficientes no estandarizados (IC 95%)	Coeficientes estandarizados	
<b>Edad (años)</b>	0,006 (0,002, 0,011)	<b>0,010</b>	0,006 (0,002, 0,011)	0,192	<b>0,008</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,001 (-0,012, 0,015)	0,842			
<b>APs (Ref. Control)</b>	0,154 (0,034, 0,274)	<b>0,012</b>	0,155 (0,037, 0,273)	0,186	<b>0,010</b>
<b>M. premenopáusica (Ref. Hombre)</b>	0,000 (-0,171, 0,171)	1			
<b>M. postmenopáusica (Ref. Hombre)</b>	0,159 (0,025, 0,293)	<b>0,020</b>			

*Coefficiente de determinación ajustado ( $R^2$ )=0,061;  $F=6,863$ ; ( $P=0,000$ )*

#### **2.4 Modelo de RLM para el grupo con APs, considerando como variable principal a la DMO L2-L4 (gr/cm<sup>2</sup>)**

Las variables Edad, IMC, Mujer premenopáusica, Mujer postmenopáusica, HAQ, PASI, tratamiento con FAMEs, tratamiento anti-TNF, Años transcurridos desde el diagnóstico de la Psoriasis, Años transcurridos desde el diagnóstico de la APs y tratamiento con corticoides en los últimos 6 meses, fueron eliminadas del modelo (Prueba Parcial de F múltiple=0,500; p=0,897; GL=(11, 75)), ya que no aportaban información significativa al mismo. Las interacciones probadas no fueron significativas. La variable tratamiento con FAMEs, se valoró como posible factor de confusión pero fue eliminada del modelo ya que no resultó como tal.

Se cumplieron las condiciones de aplicación de una RLM (linealidad de las variables independientes y no colinealidad entre las mismas, e independencia, normalidad y homocedasticidad de los residuos del modelo). Ningún paciente presentó una distancia de Cook superior a uno.

En la **tabla 20** se resumen los resultados de los análisis de regresión lineal univariantes y RLM de los factores asociados con la DMO L2-L4 (gr/cm<sup>2</sup>) para el grupo con APs. En el modelo de RLM, las variables que finalmente resultaron asociadas a dicha variable fueron VSG (mm/h), DAS 28 (puntos), y el Número de fracturas. La variable con mayor peso en la ecuación de regresión fue el Número de fracturas, ya que es la de mayor coeficiente estandarizado en valor absoluto.

**Tabla 20. Factores asociados con la DMO L2-L4 (gr/cm<sup>2</sup>) en el grupo con APs**

Variables	A. Univariante Coeficientes no estandarizados (IC 95%)	P	A. Multivariante MODELO FINAL		P
			Coeficientes no estandarizados (IC 95%)	Coeficientes estandarizados	
<b>Edad (años)</b>	-0,002 (-0,005, 0,001)	0,160			
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,007 (-0,002, 0,016)	0,138			
<b>Nº fracturas</b>	-0,100 (-0,170, -0,030)	<b>0,005</b>	-0,391 (-0,214, -0,064)	-0,400	<b>&lt;0,001</b>
<b>Premenopáusica (Ref. Hombre)</b>	0,056 (-0,049, 0,162)	0,290			
<b>Postmenopáusica (Ref. Hombre)</b>	-0,067 (-0,149, -0,015)	0,106			
<b>VSG (mm/h)</b>	0,000 (-0,002, 0,003)	0,812	0,004 (0,001, 0,008)	0,332	<b>0,015</b>
<b>DAS28 (puntos)</b>	-0,017 (-0,054, 0,020)	0,352	-0,050 (-0,094, -0,006)	-0,281	<b>0,027</b>
<b>HAQ (puntos)</b>	-0,017 (-0,084, 0,049)	0,608			
<b>PASI (puntos)</b>	0,004 (-0,004, 0,006)	0,467			
<b>FAME</b>	-0,097 (-0,174, -0,020)	<b>0,014</b>			
<b>Tto antiTNF</b>	0,045 (-0,054, 0,143)	0,370			
<b>Dco Psoriasis (años)</b>	-0,001 (-0,004, 0,002)	0,492			
<b>Dco APs (años)</b>	-0,002 (-0,006, 0,003)	0,515			
<b>Tto Corticoides</b>	-0,040 (-0,121, -0,041)	0,326			

Coeficiente de determinación ajustado ( $R^2$ )=0,123;  $F=5,191$ ; ( $P=0,002$ )

## 2.5 Modelo de RLM para el grupo con APs, considerando como variable principal a DMO CF ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ )

Las variables VSG, DAS28, HAQ, PASI, tratamiento anti-TNF, Años transcurridos desde el diagnóstico de la Psoriasis, Años transcurridos desde el diagnóstico de la APs y tratamiento con corticoides en los últimos 6 meses, fueron eliminadas del modelo (Prueba Parcial de F múltiple=0,545;  $p=0,819$ ;  $GL=(8, 76)$ ), ya que no aportaban información significativa al mismo. Las interacciones probadas no fueron significativas. Las variables tratamiento con FAMEs, Mujer premenopáusica y Mujer postmenopáusica, se valoraron como posibles factores de confusión, eliminándose del modelo la primera ya que no resultó como tal, pero no así las otras dos que permanecieron en el modelo ya que el porcentaje de cambio de los coeficientes de las variables significativas, se modificaban más de un 20%.

Se cumplieron las condiciones de aplicación de una RLM (linealidad de las variables independientes y no colinealidad entre las mismas, e independencia, normalidad y homocedasticidad de los residuos del modelo). Ningún paciente presentó una distancia de Cook superior a uno.

En la **tabla 21** se resumen los resultados de los análisis de regresión lineal univariantes y RLM de los factores asociados con la DMO CF ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) para el grupo con APs. En el modelo de RLM, las variables que finalmente resultaron asociadas a dicha variable fueron la Edad (años), el IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), el Número de fracturas y Mujer postmenopáusica (referencia Hombre). La variable con mayor peso en la ecuación de regresión fue el Número de fracturas, ya que es la de mayor coeficiente estandarizado en valor absoluto.

**Tabla 21. Factores asociados con la DMO CF (gr/cm<sup>2</sup>) en el grupo con APs**

Variables	A. Univariante Coeficientes no estandarizados (IC 95%)	P	A. Multivariante MODELO FINAL		P
			Coeficientes no estandarizados (IC 95%)	Coeficientes estandarizados	
Edad (años)	-0,005 (-0,008, -0,002)	<b>0,000</b>	-0,004 (-0,007, 0,000)	-0,250	<b>0,041</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,005 (-0,004, 0,014)	0,253	0,009 (0,001, 0,017)	0,210	<b>0,036</b>
Nº fracturas	-0,125 (-0,190, -0,060)	<b>0,000</b>	-0,089 (-0,153, -0,026)	-0,267	<b>0,006</b>
Premenopáusica (Ref. Hombre)	0,056 (-0,041, 0,158)	0,283	0,019 (-0,096, 0,134)	0,039	0,745
Postmenopáusica (Ref. Hombre)	-0,104 (-0,184, -0,024)	<b>0,012</b>	-0,075 (-0,153, -0,003)	-0,197	0,059
VSG (mm/h)	-0,002 (-0,005, 0,001)	0,133			
DAS28 (puntos)	-0,012 (-0,048, 0,024)	0,505			
HAQ (puntos)	-0,002 (-0,066, 0,062)	0,944			
PASI (puntos)	0,001 (-0,009, 0,011)	0,847			
FAME	-0,091 (-0,165, -0,018)	0,016			
Tto. antiTNF	-0,001 (-0,096, 0,094)	0,977			
Dco Psoriasis (años)	-0,001 (-0,005, 0,002)	0,372			
Dco APs (años)	0,001 (-0,004, 0,006)	0,660			
Tto. Corticoides	-0,032 (-0,110, -0,046)	0,415			

Coeficiente de determinación ajustado ( $R^2$ )=0,245;  $F=6,830$ ; ( $P=0,000$ )

## 2.6 Modelo de RLM para el grupo con APs, considerando como variable principal al número de fracturas

Las variables Edad, HAQ, PASI, tratamiento anti-TNF, tratamiento con FAMEs, Años transcurridos desde el diagnóstico de la Psoriasis, Años transcurridos desde el diagnóstico de la APs y tratamiento con corticoides en los últimos 6 meses, fueron eliminadas del modelo (Prueba Parcial de F múltiple=1,003;  $p=0,441$ ;  $GL=(8, 77)$ ), ya que no aportaban información significativa al mismo. Las interacciones probadas no fueron significativas. La variable IMC, se valoró como posible factor de confusión pero fue eliminada del modelo ya que no resultó como tal.

Se cumplieron las condiciones de aplicación de una RLM (linealidad de las variables independientes y no colinealidad entre las mismas, e independencia, normalidad y homocedasticidad de los residuos del modelo). Ningún paciente presentó una distancia de Cook superior a uno.

En la **tabla 22** se resumen los resultados de los análisis de regresión lineal univariantes y RLM de los factores asociados con el número de fracturas para el grupo con APs. En el modelo de RLM, las variables que finalmente resultaron asociadas a dicha variable fueron IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), VSG (mm/h), DAS 28 (puntos), y Mujer postmenopáusica (referencia hombre). La variable con mayor peso en la ecuación de regresión fue la VSG, ya que es la de mayor coeficiente estandarizado en valor absoluto.

Tabla 22. Factores asociados con el número de fracturas en el grupo con APs

Variables	A. Univariante Coeficientes no estandarizados (IC 95%)	P	A. Multivariante MODELO FINAL		P
			Coeficientes no estandarizados (IC 95%)	Coeficientes estandarizados	
Edad (años)	0,009 (0,000, 0,018)	<b>0,050</b>			
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,007 (-0,034, 0,019)	0,593			
Premenopáusica (Ref. Hombre)	0,022 (-0,295, 0,340)	0,890	0,069 (-0,222, 0,360)	0,047	0,639
Postmenopáusica (Ref. Hombre)	0,244 (-0,005, 0,492)	0,055	0,256 (0,024, 0,489)	0,225	<b>0,031</b>
VSG (mm/h)	0,014 (0,006, 0,021)	<b>0,001</b>	0,020 (0,011, 0,029)	0,518	<b>0,000</b>
DAS28 (puntos)	0,015 (-0,092, 0,123)	0,777	-0,162 (-0,283, -0,042)	-0,319	<b>0,009</b>
HAQ (puntos)	0,072 (-0,120, 0,263)	0,460			
PASI (puntos)	0,002 (-0,027, 0,006)	0,888			
FAME	-0,097 (-0,174, -0,031)	<b>0,014</b>			
Tto antiTNF	-0,039 (-0,324, 0,246)	0,787			
Dco Psoriasis (años)	-0,002 (-0,011, 0,008)	0,749			
Dco APs (años)	-0,002 (-0,015, 0,012)	0,798			
Tto Corticoides	0,060 (-0,174, 0,294)	0,613			

Coeficiente de determinación ajustado ( $R^2$ )=0,184;  $F=6,083$ ; ( $P=0,000$ )

## **VI. DISCUSIÓN**



En la APs como en otras enfermedades reumáticas inflamatorias, se ha comunicado que puede existir una alteración del metabolismo óseo(254, 255) con la consiguiente aparición de osteoporosis yuxtarticular(237, 256) y OP generalizada, aunque este aspecto concreto se ha estudiado de forma más escasa que en otras enfermedades reumáticas inflamatorias como la AR, en la que la OP tanto yuxtarticular como sistémica han sido bien documentadas(193, 195, 197, 200, 257, 258).

También en otras espondiloartritis, grupo de enfermedades donde se clasifica la APs, como la EA se ha descrito una disminución de la DMO en CF(212) y en un estudio retrospectivo de casos y controles un riesgo aumentado de fractura vertebral clínica pero no de fracturas no vertebrales(259)

En nuestro estudio hemos determinado la DMO por densitometría DEXA de CL y CF, de un grupo representativo de 91 pacientes con APs de nuestra área hospitalaria en Huelva, y la hemos comparado con la de un grupo control de 91 sujetos sin evidencia de enfermedad reumática inflamatoria. También se han recogido en nuestro estudio el número acumulado de fracturas por fragilidad, tanto clínicas como documentadas por pruebas de imagen, en los mismos grupos referidos anteriormente.

Nuestros resultados no muestran diferencias significativas entre los valores de DMO en CL y CF de los pacientes con APs y los del grupo control. Tampoco observamos diferencias significativas entre los valores de T-score y Z-score de los pacientes con APs en comparación con los controles, ni tampoco cuando los clasificamos según la OMS para la osteoporosis.

Los pacientes de nuestro grupo control fueron similares con respecto al sexo, estado menopáusico y edad que los de la APs y solo diferían significativamente de los mismos en cuanto a sus características antropométricas, entre las que había una media de peso y de IMC mayor en las APs que en los controles. Esta diferencia fue significativa solo en los subgrupos de las mujeres postmenopáusicas y en los hombres.

Bielecki et al(260) en un estudio realizado en mujeres polacas, ha comunicado menor frecuencia de OP en las que tenían un mayor IMC y Dogan et al(261) observa la influencia de un IMC mayor en la DMO de CL y CF solo en los hombres y mujeres de edad avanzada, mas de 65 años.

En nuestro medio no existen estudios poblacionales en los que se determine el efecto del IMC en la DMO, y en nuestro estudio esta diferencia observada en el peso y

el IMC de ambos grupos, no se ha relacionado con diferencias en la DMO ni en la OP encontrada.

Cuando revisamos la literatura, existen pocos datos que demuestren la presencia de OP u osteopenia en la APs y los escasos estudios realizados son contradictorios la mayoría de las ocasiones y de difícil valoración ya que no existe homogeneidad entre ellos, con diferencias en cuanto a las técnicas y regiones utilizadas para determinar la DMO, escasa uniformidad de criterios diagnósticos para la enfermedad reumática y determinación en poblaciones diferentes, generalmente con escaso número de pacientes.

Así en los estudios realizados con DXA para medir la DMO, en casi la totalidad de ellos no se encuentran diferencias significativas de la DMO en la APs con respecto al grupo control ((241-245, 247, 249).

En todos estos estudios la muestra de pacientes con APs es inferior a 52 pacientes, salvo en el estudio de Hofbauer(247) que incluye a 116 pacientes con APs.

A veces se trata de un subgrupo pequeño de pacientes con APs incluidos entre pacientes con psoriasis cutánea(245) u otras espondiloartritis(243), de estudios realizados en poblaciones diferentes como los Indios(244) ó estudios realizados en mujeres menopáusicas que incluyen un subgrupo de APs, como el de Pedreira(249) en el que se estudia la DMO de 195 mujeres postmenopáusicas 45 de las cuales tenían APs. Todas estas son características que van a limitar las conclusiones comunes de estos estudios.

De todos los estudios revisados, y que han usado la DXA para la determinación de la DMO, solo Frediani et al(246) y Attia et al(248) refieren más OP en los pacientes con APs que en los controles.

Attia(236) estudió una población étnica distinta a la de nuestro estudio, pacientes egipcios con psoriasis cutánea de los que solamente 16 tenían criterios de APs, una muestra de reducido tamaño, que constituye la principal limitación de este trabajo.

De los estudios, que utilizaron DXA y con una muestra de pacientes elevada, similar o superior a la del nuestro(246, 247) con más de 90 pacientes con APs y controles, tan solo Frediani(246) en 186 APs y 100 controles sanos, encuentra valores de DMO y de T-score y Z-score significativamente más bajos en las APs que en los controles, en contraste con lo observado en nuestro estudio, en el que no existen diferencias significativas.

Nosotros hallamos OP en el 16,1% de las mujeres postmenopáusicas, el 0% de las premenopáusicas y en el 2,2% de los hombres, entre las APs, mientras que Frediani(246) refiere un 47%, 11% y 29% de OP entre las mujeres postmenopáusicas, premenopáusicas y hombres respectivamente.

Hay que señalar que Frediani et al(246) utilizó los criterios de Wright y Moll(262) propuestos en 1973 para el diagnóstico de la APs y que definía como tal la presencia de una artritis inflamatoria, asociada a psoriasis y el FR “generalmente” negativo; se excluyeron los pacientes tratados con corticoides, inmunosupresores, terapia hormonal sustitutiva, tiroxina y Vitamina D, y el grupo control no estaba formado por el mismo número de sujetos que el de la APs y no eran similares en cuanto a sexo, edad ni estado menopáusico.

Por nuestra parte hemos utilizado los criterios CASPAR(144) para el diagnóstico de la APs, de una elevada especificidad y diseñados con mayor robustez metodológica y no se han excluido los pacientes en tratamiento con los fármacos referidos con anterioridad ni en el grupo de APs ni en los controles y ambos grupos eran similares en cuanto a edad y sexo, como diferencias principales entre ambos y que pudieran justificar en parte, los diferentes resultados observados.

Por el contrario, Hofbauer et al(247) el segundo estudio en que se utiliza DXA y con una muestra de más de 90 sujetos, en 116 pacientes con APs solo refiere un 1,7% de OP en las mujeres y un 10,2% en los hombres, aunque hay que mencionar que en este estudio fueron excluidos los pacientes con historia de abuso de alcohol, enfermedad inflamatoria intestinal, malnutrición, deficiencia conocida de vitamina D o en tratamiento con corticoides u otros fármacos que influyeran en el metabolismo óseo. Además el objetivo principal de este trabajo de investigación fue la determinación de una citoquina pro-apoptótica (TRAIL) y de la OPG, en la hipótesis de que pudieran estar en relación con marcadores del “*turnover*” óseo o la DMO en pacientes con APs, y no la determinación de la DMO.

Así pues, el problema de la OP en la APs, a pesar de no haber sido estudiado ampliamente, si parece que pueda ser de menor importancia que en la AR y otras enfermedades reumáticas inflamatorias como la EA o el LES, donde existe más coincidencia en señalar la presencia de OP en los estudios realizados, sobre todo en la AR, a pesar de que también en estos se ponga de manifiesto una escasa homogeneidad de los mismos, principalmente en cuanto a las técnicas utilizadas para medir la DMO y

las características clínicas y terapéuticas de los pacientes incluidos, como también ocurre en la APs.

Las citoquinas inflamatorias producidas por las células inmunes, que estimulan la formación y activación de los osteoclastos, han sido referidas como el mecanismo de relación principal entre el sistema inmune y el metabolismo óseo, tanto en la psoriasis cutánea(263) como en la APs(189, 264) para justificar una mayor frecuencia de OP, a pesar de los resultados contradictorios observados en los estudios realizados.

Esta relación entre las células inmunes y el metabolismo óseo es lo que constituye la disciplina de la Osteoimmunología, en la que la AR es el paradigma de enfermedad osteoimmunológica al haberse descrito esta relación con mayor claridad y contundencia.

Los cambios que ocurren en las articulaciones afectadas de los enfermos con APs, son debidos a una sinovitis inflamatoria que inicialmente se describió como indistinguible de la que aparecía en la AR, aunque clínicamente se manifestase en algunos casos con menor intensidad inflamatoria, mas frecuente afectación de las entesis, ausencia de nódulos reumatoides y con factor reumatoide negativo como características más diferenciadoras.

La AR suele presentarse con mas inflamación articular, mayor grado de discapacidad y suele requerir mas frecuentemente tratamiento con corticoides, factores que se han relacionado con mas frecuencia de OP en esta enfermedad (92, 96,100).

Estudios realizados en al ultima década(180) han demostrado sin embargo diferencias histopatológicas entre ambas enfermedades reumáticas con mayor grado de

vascularización, mas presencia de polimorfonucleares y ausencia de proteínas citrulinadas intracelulares en la APs en comparación con la AR.

Así mismo se han encontrado diferencias en el patrón de citoquinas producidas por las células inflamatorias de la sinovial y en el liquido sinovial(184) de la APs en comparación con la AR.

Todos estos datos pueden significar que existan diferentes mecanismos aún desconocidos, en el trasfondo patogénico de estas enfermedades, que podrían justificar las diferencias encontradas en su presentación clínica y las diferencias con respecto a la presencia de OP en las mismas.

Al realizar un análisis multivariante de regresión lineal múltiple observamos que en el total de la muestra (APs mas los controles) la DMO en CL se asociaba con el IMC y negativamente con el numero de fracturas y la condición de mujer postmenopáusica en referencia al hombre, que resultó ser el factor de mayor peso.

En el CF la DMO se asoció con los mismos factores que en la CL y además negativamente con la edad; los sujetos de más edad tenían una menor DMO, y era este el factor de mayor peso en el modelo de regresión múltiple.

La relación del descenso de la DMO con la edad, tanto en hombres como en mujeres, sobre todo a partir de los 65 años y con la postmenopausia en las mujeres, ha sido referida clásicamente en la literatura(10-13) al igual que su relación con las fracturas por fragilidad que ha quedado señalada en múltiples estudios(48, 66-69).

Al realizar este mismo análisis solo en el grupo de las APs, los pacientes con DAS28 mas elevado y con mayor número de fracturas se asociaron con menor DMO en

CL (asociación negativa) y esta era mayor cuanto mayor era la VSG; el número de fracturas fue el factor de mayor peso.

Las de mayor edad, mujeres postmenopáusicas y con mayor número de fracturas se asociaron con menor DMO en CF en las APs y las de mayor IMC con los valores mas elevados.

Los factores asociados con una menor DMO en CF de las APs observados por nosotros son similares a los que se han informado previamente en trabajos realizados en sujetos sin APs y entre los que se asocian con menor DMO en CL, además del mayor número de fracturas por fragilidad, hay que resaltar el DAS28 mas elevado, lo que sugiere una posible relación entre la actividad de la APs y la DMO, como se comunicado en mujeres con AR seguidas durante 24 meses, en el que el DAS28 resultó ser un predictor independiente en los cambios de DMO en CL(265).

Se ha comunicado la asociación de la elevación de la VSG y otros parámetros de inflamación con los marcadores de reabsorción ósea y la DMO en mujeres menopáusicas con AR(266), así como con la disminución de la DMO en CF, en al seguimiento de pacientes con EA(267). El hecho de encontrar por nuestra parte, una mayor DMO en CL asociado a la elevación de la VSG en el grupo de APs, a parte de no haberse referido con anterioridad, lo consideramos como un dato del resultado del análisis estadístico al que no le encontramos ninguna justificación clínica.

No encontramos asociación de la DMO en CL ni en CF de las APs, con los pacientes que habían estado en tratamiento con glucocorticoides, fármaco relacionado con el descenso de la DMO(30,31) y que ha demostrado mayor frecuencia de OP y mayor numero de fracturas osteoporóticas en pacientes con AR (99,100), aunque Book et al(265) en un estudio longitudinal en 97 mujeres postmenopáusicas con AR,



describen una asociación entre la disminución de la DMO con la actividad (DAS28) y discapacidad (HAQ) de la enfermedad, pero no con el tratamiento con glucocorticoides. Incluso Wijbrandts et al(268) sugieren que bajas dosis de corticoides podrían tener un efecto beneficioso en la DMO de pacientes con AR, por su efecto antiinflamatorio.

Tampoco hallamos asociación de la DMO ni con el tratamiento con FAME ni con las terapias anti TNF (solo 18 pacientes en nuestro estudio), fármacos con los que Barnabe et al(269) observan un aumento de la DMO tanto en AR como en espondiloartritis.

Así mismo tampoco encontramos asociación de la DMO en los pacientes con APs con el HAQ, a diferencia de lo referido por Frediani et al(246) que encuentra una asociación del HAQ con mayor desmineralización ósea sobre todo en CL de las mujeres postmenopáusicas, ni con el PASI con el que Attia et al(248) encuentran una asociación negativa con la Z-score en el fémur en sus pacientes con psoriasis cutánea, pero no en los de APs.

Los pacientes con APs de nuestro estudio tuvieron una diferencia significativa con mas fracturas por fragilidad acumuladas que los del grupo control, con 18 fracturas en 13 pacientes en las APs, con una prevalencia del 14,3% versus 4 fracturas en 4 controles, con una prevalencia de 4,3%. Entre los subgrupos en que se clasificaron los pacientes y controles, solo hubo diferencias significativas entre las mujeres postmenopáusicas con APs, con 11 fracturas en 9 pacientes, versus 3 fracturas en 3 sujetos controles.

En los casos de OP y osteopenia según la clasificación de la OMS, los pacientes con APs se fracturaron por término medio más que los del grupo control, y se produjeron fracturas por fragilidad en el 66,7% de los pacientes con APs en rango de OP y en un 23,3% en rango de osteopenia, a pesar de que en números absolutos, en la población general se ha comunicado que existen más fracturas en sujetos en rango de osteopenia, que en aquellos que están en rango de osteoporosis(70, 71), dato que no coincide con lo observado en nuestra población de APs.

En el modelo de regresión logística multivariante final, en la muestra total (APs más controles) el número de fracturas se asoció con una mayor edad y con la condición de ser APs (con referencia a control).

En el grupo de APs el número de fracturas se asoció con la VSG, con ser mujer postmenopáusicas (con referencia a hombre) y negativamente con el índice DAS28, por lo que no se puede establecer una asociación de la actividad de las APs en el momento de recogerse los datos del estudio, con el número de fracturas por fragilidad, que por otra parte podrían haber sucedido en fases anteriores del curso clínico de las APs.

No hemos encontrado al revisar la literatura, ningún estudio en el que se hayan investigado las fracturas por fragilidad en un grupo de APs y compararlas con un grupo control. Al margen de algún caso anecdótico de fractura de stress en la pelvis de un paciente con APs(270), solamente Pedreira et al(249) hacen referencia a que las fracturas vertebrales y no vertebrales son más prevalentes en las mujeres con APs que en el grupo control y que en la población de Brasil de más de 40 años de edad.

En su estudio la duración de la enfermedad y las caídas recurrentes fueron los factores predictores de las fracturas por fragilidad en las APs.

No encontramos asociación en nuestros resultados en la muestra de pacientes con APs, del número de fracturas con el tratamiento con corticoides, tratamiento con FAME ó fármacos anti TNF, ni con el tiempo desde el diagnóstico de la APs ó psoriasis cutánea, ni tampoco con el PASI ni el HAQ.

El tratamiento prolongado con corticoides, puede producir alteraciones de la calidad del hueso que influyan de manera significativa en el aumento del riesgo de fracturas y el descenso de la DMO producido por estos fármacos solo justificaría en parte, el aumento de riesgo de fracturas en pacientes en tratamiento con glucocorticoides(271).

El efecto de los corticoides en pacientes con APs, no ha sido determinado específicamente excluyéndose en algunos estudios realizados en APs a los pacientes en tratamiento con corticoides, mientras que en pacientes con AR(99) se ha observado un incremento del riesgo de fractura durante el periodo de tratamiento con estos fármacos, aunque recientes estudios realizados para calcular los factores de riesgo de fracturas vertebrales en EA(272) y en AR(273) no hacen referencia a esta circunstancia.

Algunos autores han investigado la relación del tratamiento con inmunosupresores como el MTX, azatioprina ó cyclosporina(274, 275) con el riesgo de fractura, sin encontrar asociación del tratamiento con MTX o cyclosporina con el riesgo de fractura, al igual que nosotros que tampoco hemos observado asociación entre estos fármacos con el número de fracturas por fragilidad.

El TNF $\alpha$  in vitro, promueve la diferenciación de osteoclastos a través o con independencia del RANKL(276), mientras que los efectos del TNF en la

osteoclastogénesis son menos claros en condiciones fisiológicas. En pacientes con AR activa en tratamiento con Adalimumab(268) y seguidos durante 24 meses, se ha observado una detención del descenso de la DMO, aunque el efecto de los fármacos anti TNF sobre la DMO en diferentes enfermedades reumáticas como la APs esta aún por determinar.

En resumen, no hay datos en la literatura que apoyen que el aumento de fracturas en nuestros pacientes con APs se pueda relacionar con el uso de estos fármacos y nuestros propios resultados tampoco lo confirman, excepto el hecho de ser en las mujeres postmenopáusicas con APs donde hemos observado el mayor porcentaje de consumo de corticoides y es en estas pacientes donde existe una diferencia significativa entre las fracturas encontradas, como único dato que podría explicar el efecto de los corticoides sobre la fragilidad ósea en nuestro estudio, aunque esta circunstancia debería ser motivo de estudios mas amplios y diseñados con esta finalidad.

En este mismo sentido, también el grupo de mujeres postmenopáusicas tenían las puntuaciones mas elevadas de HAQ con una diferencia significativa sobre los hombres, y es en estas como hemos dicho anteriormente, donde existía una diferencia significativa de las fracturas observadas entre las APs y los controles. Esta observación apoyaría la influencia de un HAQ mas elevado con mayor discapacidad en estos pacientes, como circunstancia teóricamente favorecedora de caídas, factor este asociado con mayor numero de fracturas en mujeres con APs, como han señalado Pedreira et al(249).

Sin embargo en el análisis multivariante final no encontramos asociación de las fracturas por fragilidad en la muestra total de APs con el tratamiento con corticoides ni con el HAQ.

Los escasos datos de fracturas por fragilidad en la APs contrastan con los referidos en otras enfermedades reumáticas inflamatorias como la AR, que es una de las variables incluidas en el índice FRAX para determinar la probabilidad de fractura osteoporótica a 10 años en la población general(72).

En nuestro estudio debemos constatar que no se clasificaron las fracturas por fragilidad en vertebrales ó periféricas, con el objetivo de conocer la frecuencia de cada una de ellas y que tampoco se diseñó metodológicamente la investigación de las fracturas vertebrales asintomáticas, reflejándose solo las fracturas por fragilidad clínicas, referidas por los pacientes. El tamaño muestral tampoco se estableció con el objetivo de determinar diferencias de fracturas en ambos grupos, sino para valorar diferencias en la DMO.

A pesar de ello, consideramos que el hecho de la diferencia observada de fracturas por fragilidad en una muestra de 91 pacientes con APs, es de gran relevancia tanto por no encontrar estudios con resultados similares en la literatura, como porque estos resultados podrían evidenciar una mayor fragilidad ósea en estos pacientes como causa del mayor número de fracturas, a pesar de no haber encontrado diferencias significativas en la DMO.

Esta fragilidad ósea aumentada, sin diferencias en la DMO, se explicaría por alteraciones de la microarquitectura ósea, que podrían justificar otros factores de riesgo de fractura en esta población de APs, y que podrían estar en relación con aspectos

patogénicos, clínicos o terapéuticos de la APs, que deberían estudiarse con mayor profundidad.

Por todo ello, son convenientes más estudios con un tamaño muestral mayor y con un diseño metodológico dirigido a analizar específicamente las fracturas por fragilidad en los pacientes con APs, que puedan tener repercusión en el manejo clínico y terapéutico de los mismos.

## **VII. CONCLUSIONES**

1.- No se obtuvieron diferencias significativas al comparar los valores medios de DMO, T-score y Z-score, ni entre los casos de OP y osteopenia en CL y en CF de la APs y controles sanos, por lo que no hemos podido demostrar una mayor frecuencia de OP en los pacientes con APs.

2.- Las mujeres postmenopáusicas presentaron el mayor porcentaje de OP y osteopenia, en ambos grupos de estudio. Los casos de OP en los hombres fueron similares y de escasa magnitud en ambos grupos (2,2% en APs y 0% en los controles).

3.- En el grupo de pacientes con APs, el consumo de glucocorticoides fue significativamente mayor en las mujeres postmenopáusicas, seguidas de las mujeres premenopáusicas y de los hombres; la puntuación del HAQ fue superior en las primeras



con respecto a los hombres y el PASI fue mayor en estos con respecto a las mujeres premenopáusicas.

4.- En el total de los pacientes de estudio los factores asociados con la DMO en CL y CF fueron el IMC, ser mujer postmenopáusica, y el número de fracturas por fragilidad. La DMO en CF también se asoció con la edad. En el grupo de APs los factores asociados con la DMO en CF fueron la edad, el IMC y las fracturas por fragilidad. La VSG el DAS28 y las fracturas por fragilidad se asociaron con la DMO en CL.

5.- La prevalencia de fracturas por fragilidad estimada en los pacientes con APs fue de 14,3% y de 4,3% en los controles, difiriendo significativamente ambos porcentajes. Las mujeres postmenopáusicas con APs frente a las del grupo control, se fracturan significativamente más.

6.- En el total de los pacientes de estudio las fracturas por fragilidad se asociaron significativamente con la edad y padecer APs. En el grupo de APs las fracturas por fragilidad se asociaron con ser mujer postmenopáusica, la VSG y el DAS28.

**VIII. RESUMEN**

## OSTEOPOROSIS EN LA ARTRITIS PSORIÁSICA. DETERMINACION DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y FRACTURAS POR FRAGILIDAD.

**Objetivo:** el objetivo principal del estudio fue evaluar si los pacientes con APs tienen valores densitométricos en columna lumbar y cadera, menores que la población general y por consiguiente mayor frecuencia de OP. Como objetivos secundarios, analizar los factores asociados con una menor DMO y estimar la prevalencia de fracturas por fragilidad en pacientes con APs.

**Diseño:** estudio transversal en pacientes con APs representativos, en los que se realizó una DXA de CL y CF para medir la DMO, que se comparó con un grupo control.

**Sujetos del estudio:** 91 pacientes diagnosticados de APs, según los criterios CASPAR, con afectación articular periférica, seguidos en las consultas de Reumatología del Hospital “Juan Ramón Jiménez” de Huelva, mayores de 18 años y de ambos sexos, que se clasificaron en mujeres pre y postmenopáusicas y hombres. El grupo control fue de 91 sujetos de la población general pareados por sexo y rango de edad. En todos los sujetos se realizó una densitometría DXA para medir la DMO, se aplicaron los criterios de la OMS para OP y se recogieron las fracturas por fragilidad.

**Resultados:** La edad media del grupo de APs fue de  $53,98 \pm 12,76$  años y la de los controles de  $54,12 \pm 13,03$  años. El 50,5% eran mujeres, premenopáusicas 15 (16,5%), postmenopáusicas 31 (34,1%) y hombres 45 (49,5%), en ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas al comparar las medias de DMO en CL y CF ni al aplicar los criterios de la OMS de OP, en ambos grupos. En la APs se encontró un 16,13% de OP en las mujeres postmenopáusicas, un 0% en las premenopáusicas y un 2,22% en los hombres versus un 29,03%, 13,33% y 0% en el grupo control. La prevalencia de fracturas por fragilidad estimada en los pacientes con APs fue de 14,3% (IC95%:7,11%-21,49%) y de 4,3% (IC95%:0,19%-8,61%) en los controles, ( $p=0,022$ ). En el análisis multivariante la disminución de la DMO en CF de las APs se asoció con el número de fracturas, edad y menor IMC y la disminución en CL con el número de fracturas y el DAS28.

**Conclusiones:** No se obtuvieron diferencias en la DMO, ni en los casos de OP y osteopenia de la APs y controles sanos, por lo que no hemos podido demostrar una mayor frecuencia de OP en los pacientes con APs. Independientemente de la clasificación de la OMS, los pacientes con APs sufrieron mayor número de fracturas por fragilidad.

## **IX. BIBLIOGRAFÍA**

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993 Jun;94(6):646-50.
2. Chavassieux PM, Arlot ME, Meunier PJ. Intersample variation in bone histomorphometry: comparison between parameter values measured on two contiguous transiliac bone biopsies. *Calcif Tissue Int.* 1985 Jul;37(4):345-50.
3. Cameron JR, Sorenson J. Measurement of Bone Mineral in Vivo: An Improved Method. *Science.* 1963 Oct 11;142:230-2.
4. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva,1994.

5. Riggs BL, Melton LJ, 3rd. Clinical review 8: Clinical heterogeneity of involutional osteoporosis: implications for preventive therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 May;70(5):1229-32.
6. Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2002;13(2):105-12.
7. Sowers MR, Jannausch M, McConnell D, Little R, Greendale GA, Finkelstein JS, et al. Hormone predictors of bone mineral density changes during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr;91(4):1261-7.
8. Bainbridge KE, Sowers MF, Crutchfield M, Lin X, Jannausch M, Harlow SD. Natural history of bone loss over 6 years among premenopausal and early postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 2002 Sep 1;156(5):410-7.
9. Chapurlat RD, Garnero P, Sornay-Rendu E, Arlot ME, Claustrat B, Delmas PD. Longitudinal study of bone loss in pre- and perimenopausal women: evidence for bone loss in perimenopausal women. *Osteoporos Int.* 2000;11(6):493-8.
10. Slemenda C, Longcope C, Peacock M, Hui S, Johnston CC. Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women. *J Clin Invest.* 1996 Jan 1;97(1):14-21.
11. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):861-8.

12. Steiger P, Cummings SR, Black DM, Spencer NE, Genant HK. Age-related decrements in bone mineral density in women over 65. *J Bone Miner Res.* 1992 Jun;7(6):625-32.
13. Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ. Bone mineral density in elderly men and women: results from the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res.* 1992 May;7(5):547-53.
14. Melton LJ, 3rd, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res.* 1997 Jul;12(7):1083-91.
15. Matkovic V, Kostial K, Simonovic I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BE. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr.* 1979 Mar;32(3):540-9.
16. Peris P, Guanabens N, Pares A, Pons F, del Rio L, Monegal A, et al. Vertebral fractures and osteopenia in chronic alcoholic patients. *Calcif Tissue Int.* 1995 Aug;57(2):111-4.
17. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking and bone loss among postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 1991 Apr;6(4):331-8.
18. Kiel DP, Myers RH, Cupples LA, Kong XF, Zhu XH, Ordovas J, et al. The BsmI vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (bb) influences the

effect of calcium intake on bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 1997 Jul;12(7):1049-57.

19. Brown MA, Haughton MA, Grant SF, Gunnell AS, Henderson NK, Eisman JA. Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen 1alpha1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes. *J Bone Miner Res.* 2001 Apr;16(4):758-64.

20. Uitterlinden AG, Ralston SH, Brandi ML, Carey AH, Grinberg D, Langdahl BL, et al. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2006 Aug 15;145(4):255-64.

21. Rass P, Pakozdi A, Lakatos P, Zilahi E, Sipka S, Szegedi G, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in rheumatoid arthritis and associated osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2006 Sep;26(11):964-71.

22. Garcia-Lozano JR, Gonzalez-Escribano MF, Valenzuela A, Garcia A, Nunez-Roldan A. Association of vitamin D receptor genotypes with early onset rheumatoid arthritis. *Eur J Immunogenet.* 2001 Feb;28(1):89-93.

23. Styrkarsdottir U, Cazier JB, Kong A, Rolfsson O, Larsen H, Bjarnadottir E, et al. Linkage of osteoporosis to chromosome 20p12 and association to BMP2. *PLoS Biol.* 2003 Dec;1(3):E69.

24. van Meurs JB, Rivadeneira F, Jhamai M, Hugens W, Hofman A, van Leeuwen JP, et al. Common genetic variation of the low-density lipoprotein receptor-related



protein 5 and 6 genes determines fracture risk in elderly white men. *J Bone Miner Res.* 2006 Jan;21(1):141-50.

25. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med.* 1992 Dec 3;327(23):1637-42.

26. Boonen S, Broos P, Verbeke G, Aerssens J, Van Herck E, Jans I, et al. Calcitropic hormones and markers of bone remodeling in age-related (type II) femoral neck osteoporosis: alterations consistent with secondary hyperparathyroidism-induced bone resorption. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997 Sep;52(5):M286-93.

27. Aitken JM, Hart DM, Anderson JB, Lindsay R, Smith DA, Speirs CF. Osteoporosis after oophorectomy for non-malignant disease in premenopausal women. *Br Med J.* 1973 May 12;2(5862):325-8.

28. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, Hui SL, Peacock M, Johnston CC. Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest.* 1997 Oct 1;100(7):1755-9.

29. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996 Aug;11(8):1043-51.

30. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 1990 Mar 1;112(5):352-64.

31. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, Huysmans DA, Pieters GF, Sweep CF, et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Oct;80(10):2859-65.
32. Raisz LG, Wiita B, Artis A, Bowen A, Schwartz S, Trahiotis M, et al. Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jan;81(1):37-43.
33. Ishida Y, Bellows CG, Tertinegg I, Heersche JN. Progesterone-mediated stimulation of osteoprogenitor proliferation and differentiation in cell populations derived from adult or fetal rat bone tissue depends on the serum component of the culture media. *Osteoporos Int.* 1997;7(4):323-30.
34. Jodar Gimeno E, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, Quesada Charneco M, Luna del Castillo JD, Olea N. Identification of metabolic bone disease in patients with endogenous hyperthyroidism: role of biological markers of bone turnover. *Calcif Tissue Int.* 1997 Nov;61(5):370-6.
35. Ravn P, Overgaard K, Spencer EM, Christiansen C. Insulin-like growth factors I and II in healthy women with and without established osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 1995 Mar;132(3):313-9.
36. Kitaura H, Sands MS, Aya K, Zhou P, Hirayama T, Uthgenannt B, et al. Marrow stromal cells and osteoclast precursors differentially contribute to TNF-alpha-induced osteoclastogenesis in vivo. *J Immunol.* 2004 Oct 15;173(8):4838-46.

37. Bismar H, Diel I, Ziegler R, Pfeilschifter J. Increased cytokine secretion by human bone marrow cells after menopause or discontinuation of estrogen replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Nov;80(11):3351-5.
38. Kotake S, Sato K, Kim KJ, Takahashi N, Udagawa N, Nakamura I, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res.* 1996 Jan;11(1):88-95.
39. Tai H, Miyaura C, Pilbeam CC, Tamura T, Ohsugi Y, Koishihara Y, et al. Transcriptional induction of cyclooxygenase-2 in osteoblasts is involved in interleukin-6-induced osteoclast formation. *Endocrinology.* 1997 Jun;138(6):2372-9.
40. Kania DM, Binkley N, Checovich M, Havighurst T, Schilling M, Ershler WB. Elevated plasma levels of interleukin-6 in postmenopausal women do not correlate with bone density. *J Am Geriatr Soc.* 1995 Mar;43(3):236-9.
41. Miyaura C, Onoe Y, Inada M, Maki K, Ikuta K, Ito M, et al. Increased B-lymphopoiesis by interleukin 7 induces bone loss in mice with intact ovarian function: similarity to estrogen deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Aug 19;94(17):9360-5.
42. Onoe Y, Miyaura C, Kaminakayashiki T, Nagai Y, Noguchi K, Chen QR, et al. IL-13 and IL-4 inhibit bone resorption by suppressing cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin synthesis in osteoblasts. *J Immunol.* 1996 Jan 15;156(2):758-64.

43. Udagawa N, Horwood NJ, Elliott J, Mackay A, Owens J, Okamura H, et al. Interleukin-18 (interferon-gamma-inducing factor) is produced by osteoblasts and acts via granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and not via interferon-gamma to inhibit osteoclast formation. *J Exp Med*. 1997 Mar 17;185(6):1005-12.
44. Kawaguchi H, Pilbeam CC, Harrison JR, Raisz LG. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. *Clin Orthop Relat Res*. 1995 Apr(313):36-46.
45. Thompson DD, Rodan GA. Indomethacin inhibition of tenotomy-induced bone resorption in rats. *J Bone Miner Res*. 1988 Aug;3(4):409-14.
46. Canalis E. Insulin-like growth factors and osteoporosis. *Bone*. 1997 Sep;21(3):215-6.
47. Hughes DE, Dai A, Tiffée JC, Li HH, Mundy GR, Boyce BF. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat Med*. 1996 Oct;2(10):1132-6.
48. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev*. 1985;7:178-208.
49. Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 1989 Nov;149(11):2445-8.

50. Johnell O. Osteoporosis: a still neglected disease. *Medicographia*. 2004;26:209-11.
51. Melton LJ, 3rd, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol*. 1989 May;129(5):1000-11.
52. Riggs BL, Melton LJ, 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*. 1995 Nov;17(5 Suppl):505S-11S.
53. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 1996 Jul;11(7):1010-8.
54. Kumagai S, Kawano S, Atsumi T, Inokuma S, Okada Y, Kanai Y, et al. Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol*. 2005 May;32(5):863-9.
55. Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, Lunt M, Silman AJ, Reeve J, et al. Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int*. 2002 Jul;13(7):565-71.
56. Kanterewicz E, Yanez A, Perez-Pons A, Codony I, Del Rio L, Diez-Perez A. Association between Colles' fracture and low bone mass: age-based differences in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2002 Oct;13(10):824-8.

57. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001 Jan 17;285(3):320-3.
58. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med*. 1991 Jun 1;114(11):919-23.
59. Kotowicz MA, Melton LJ, 3rd, Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk of hip fracture in women with vertebral fracture. *J Bone Miner Res*. 1994 May;9(5):599-605.
60. Doherty DA, Sanders KM, Kotowicz MA, Prince RL. Lifetime and five-year age-specific risks of first and subsequent osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2001;12(1):16-23.
61. Colon-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, Hawkes W, Fredman L, Magaziner J, et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int*. 2003 Nov;14(11):879-83.
62. Deng HW, Chen WM, Recker S, Stegman MR, Li JL, Davies KM, et al. Genetic determination of Colles' fracture and differential bone mass in women with and without Colles' fracture. *J Bone Miner Res*. 2000 Jul;15(7):1243-52.
63. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med*. 2003 Jul 24;349(4):327-34.

64. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002 Jun 1;359(9321):1929-36.
65. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med*. 2004 May 24;164(10):1108-12.
66. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jansson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005 Jun;16(6):581-9.
67. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res*. 2003 Nov;18(11):1947-54.
68. Leslie WD, Tsang JF, Caetano PA, Lix LM. Effectiveness of bone density measurement for predicting osteoporotic fractures in clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92(1):77-81.
69. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996 May 18;312(7041):1254-9.
70. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2004 Jan;34(1):195-202.

71. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ*. 2007 Sep 11;177(6):575-80.
72. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008 Apr;19(4):385-97.
73. <http://www.shef.ac.uk/FRAX>.
74. Swezey RL, Draper D, Swezey AM. Bone densitometry: comparison of dual energy x-ray absorptiometry to radiographic absorptiometry. *J Rheumatol*. 1996 Oct;23(10):1734-8.
75. Gluer CC, Steiger P, Genant HK. Validity of dual-photon absorptiometry. *Radiology*. 1988 Feb;166(2):574-5.
76. Fuleihan GE, Testa MA, Angell JE, Porrino N, Leboff MS. Reproducibility of DXA absorptiometry: a model for bone loss estimates. *J Bone Miner Res*. 1995 Jul;10(7):1004-14.
77. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, 3rd, Khaltsev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008 Mar;42(3):467-75.



78. The National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.  
[http://www.nof.org/professionals/NOF\\_Clinicians\\_Guide.htm](http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.htm).
79. Khaw KT, Reeve J, Luben R, Bingham S, Welch A, Wareham N, et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet*. 2004 Jan 17;363(9404):197-202.
80. Stewart A, Reid DM. Quantitative ultrasound or clinical risk factors--which best identifies women at risk of osteoporosis? *Br J Radiol*. 2000 Feb;73(866):165-71.
81. Levis S, Altman R. Bone densitometry: clinical considerations. *Arthritis Rheum*. 1998 Apr;41(4):577-87.
82. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM. Summary of the International Society For Clinical Densitometry 2005 Position Development Conference. *J Bone Miner Res*. 2007 May;22(5):643-5.
83. The International Society for Clinical Densitometry Official Positions.  
[www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm](http://www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm).
84. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008 Jan-Mar;11(1):75-91.

85. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom.* 2008 Jan-Mar;11(1):6-21.
86. Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999;10(4):259-64.
87. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y de Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis posmenopausica. Guia de practica clínica. *Rev Clin Esp.* 2003;203:496-506.
88. Panel de expertos. Documento de Consenso 2006 de la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis posmenopáusica. *Reumatol Clin.* 2007;3(Supl 1):26-32.
89. van de Kerkhof PC. The Psoriasis Area and Severity Index and alternative approaches for the assessment of severity: persisting areas of confusion. *Br J Dermatol.* 1997 Oct;137(4):661-2.
90. Ashcroft DM, Wan Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol.* 1999 Aug;141(2):185-91.

91. 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):127-41.
92. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs.* 2002;62(17):2447-57.
93. Wright V, Moll JM. Psoriatic arthritis. *Bull Rheum Dis.* 1971 Jan;21(5):627-32.
94. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebo B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *J Rheumatol.* 2005 Oct;32(10):1918-22.
95. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol.* 2000 May;27(5):1247-50.
96. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(7):441-7.
97. 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.
98. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1986 Jun;13(3):586-92.

99. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii37-9; discussion ii40-1.
100. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Junker P. On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins. *Ann Rheum Dis.* 2008 Oct;67(10):1417-21.
101. Gladman DD, Cheung C, Ng CM, Wade JA. HLA-C locus alleles in patients with psoriatic arthritis (PsA). *Hum Immunol.* 1999 Mar;60(3):259-61.
102. Lopez-Larrea C, Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Coto E. HLA antigens in psoriatic arthritis subtypes of a Spanish population. *Ann Rheum Dis.* 1990 May;49(5):318-9.
103. Eastmond CJ, Woodrow JC. The HLA system and the arthropathies associated with psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 1977 Apr;36(2):112-20.
104. Gonzalez S, Martinez-Borra J, Torre-Alonso JC, Gonzalez-Roces S, Sanchez del Rio J, Rodriguez Perez A, et al. The MICA-A9 triplet repeat polymorphism in the transmembrane region confers additional susceptibility to the development of psoriatic arthritis and is independent of the association of Cw\*0602 in psoriasis. *Arthritis Rheum.* 1999 May;42(5):1010-6.
105. Gonzalez S, Brautbar C, Martinez-Borra J, Lopez-Vazquez A, Segal R, Blanco-Gelaz MA, et al. Polymorphism in MICA rather than HLA-B/C genes is associated with psoriatic arthritis in the Jewish population. *Hum Immunol.* 2001 Jun;62(6):632-8.

106. Reich K, Huffmeier U, König IR, Lascorz J, Lohmann J, Wendler J, et al. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF\*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun;56(6):2056-64.
107. Rahman P, Sun S, Peddle L, Snelgrove T, Melay W, Greenwood C, et al. Association between the interleukin-1 family gene cluster and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul;54(7):2321-5.
108. Rahman P, Inman RD, Maksymowych WP, Reeve JP, Peddle L, Gladman DD. Association of interleukin 23 receptor variants with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2009 Jan;36(1):137-40.
109. Filer C, Ho P, Smith RL, Griffiths C, Young HS, Worthington J, et al. Investigation of association of the IL12B and IL23R genes with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Dec;58(12):3705-9.
110. Rahman P, Bartlett S, Siannis F, Pellett FJ, Farewell VT, Peddle L, et al. CARD15: a pleiotropic autoimmune gene that confers susceptibility to psoriatic arthritis. *Am J Hum Genet.* 2003 Sep;73(3):677-81.
111. Giardina E, Novelli G, Costanzo A, Nistico S, Bulli C, Sinibaldi C, et al. Psoriatic arthritis and CARD15 gene polymorphisms: no evidence for association in the Italian population. *J Invest Dermatol.* 2004 May;122(5):1106-7.

112. Lascorz J, Burkhardt H, Huffmeier U, Bohm B, Schurmeyer-Horst F, Lohmann J, et al. Lack of genetic association of the three more common polymorphisms of CARD15 with psoriatic arthritis and psoriasis in a German cohort. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jun;64(6):951-4.
113. Ho P, Bruce IN, Silman A, Symmons D, Newman B, Young H, et al. Evidence for common genetic control in pathways of inflammation for Crohn's disease and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Nov;52(11):3596-602.
114. de Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN, et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet.* 2009 Feb;41(2):211-5.
115. Docampo E, Giardina E, Riveira-Munoz E, de Cid R, Escaramis G, Perricone C, et al. Deletion of the LCE3C and LCE3B genes is a susceptibility factor for psoriatic arthritis: A study in Spanish and Italian populations and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar 11.
116. Gladman DD. Toward unraveling the mystery of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1993 Jul;36(7):881-4.
117. 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 spondyloarthritis more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R569-80.

118. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, FitzGerald O. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1999 May;26(5):1117-24.
119. van Kuijk AW, Reinders-Blankert P, Smeets TJ, Dijkmans BA, Tak PP. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec;65(12):1551-7.
120. 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):417-25.
121. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, Cappuccio J, Osterland CK, Looney RJ. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol*. 1998 Aug;25(8):1544-52.
122. Benjamin M, Toumi H, Suzuki D, Redman S, Emery P, McGonagle D. Microdamage and altered vascularity at the enthesis-bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondylarthritides and allied disorders. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):224-33.
123. McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a "synovio-entheseal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug;56(8):2482-91.

124. 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):821-31.
125. Glass DA, 2nd, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell*. 2005 May;8(5):751-64.
126. Vasey FB, Deitz C, Fenske NA, Germain BF, Espinoza LR. Possible involvement of group A streptococci in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1982 Sep-Oct;9(5):719-22.
127. Costello P, FitzGerald O. Disease mechanisms in psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2001 Oct;3(5):419-27.
128. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008 May;67(5):672-6.
129. Gladman DD, Farewell V, Buskila D, Goodman R, Hamilton L, Langevitz P, et al. Reliability of measurements of active and damaged joints in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1990 Jan;17(1):62-4.
130. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002 Jul;14(4):361-6.



131. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, Gallo M, Biasi D, Barbara LM, et al. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jan;67(1):26-30.
132. Kane D, Greaney T, Bresnihan B, Gibney R, FitzGerald O. Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis. *J Rheumatol.* 1999 Aug;26(8):1746-51.
133. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis.* 2005 Feb;64(2):188-90.
134. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R, Wordsworth BP. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis--clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Jun;43(6):790-4.
135. Grassi A, Corona F, Casellato A, Carnelli V, Bardare M. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease. *J Rheumatol.* 2007 May;34(5):1139-45.
136. Schatteman L, Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Gyselbrecht L, et al. Gut inflammation in psoriatic arthritis: a prospective ileocolonoscopy study. *J Rheumatol.* 1995 Apr;22(4):680-3.
137. Siannis F, Farewell VT, Cook RJ, Schentag CT, Gladman DD. Clinical and radiological damage in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Apr;65(4):478-81.

138. Bennett DL, Ohashi K, El-Khoury GY. Spondyloarthropathies: ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Radiol Clin North Am.* 2004 Jan;42(1):121-34.
139. Torre Alonso JC, Queiro Silva R, Rodriguez Perez A. Artritis psoriasica: una perspectiva actual. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2001;23:15-27.
140. Tan AL, Grainger AJ, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis: are they the same? *Arthritis Rheum.* 2006 Apr;54(4):1328-33.
141. Harvie JN, Lester RS, Little AH. Sacroiliitis in severe psoriasis. *AJR Am J Roentgenol.* 1976 Oct;127(4):579-84.
142. Bloch DA, Moses LE, Michel BA. Statistical approaches to classification. Methods for developing classification and other criteria rules. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1137-44.
143. Resnick D, Niwayama G. Psoriatic arthritis. In: Resnick D, editor. *Diagnosis of bone and joint disorders.* Philadelphia: Saunders; 1995. p. 1075-102.
144. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665-73.

145. Vasey FB, Espinoza LR. Psoriatic arthritis. In: Calin A, editor. *Spondylarthropathies*. Orlando: Grune and Stratton; 1984. p. 115-85.
146. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct;34(10):1218-27.
147. Fransen J, Antoni C, Mease PJ, Uter W, Kavanaugh A, Kalden JR, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1373-8.
148. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):44-8.
149. Ujfalussy I, Koo E. Measurement of disease activity in psoriatic arthritis. Extended report. *Z Rheumatol*. 2003 Feb;62(1):60-5.
150. Mease PJ. Assessment tools in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Jul;35(7):1426-30.
151. Gladman DD, Inman RD, Cook RJ, van der Heijde D, Landewe RB, Braun J, et al. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise--the INSPIRE study: I. Assessment of spinal measures. *J Rheumatol*. 2007 Aug;34(8):1733-9.

152. Dernis E, Lavie F, Pavy S, Wendling D, Flipo RM, Saraux A, et al. Clinical and laboratory follow-up for treating and monitoring patients with ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2007 Jul;74(4):330-7.
153. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):137-45.
154. 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):1150-7.
155. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.
156. Husted JA, Gladman DD, Cook RJ, Farewell VT. Responsiveness of health status instruments to changes in articular status and perceived health in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1998 Nov;25(11):2146-55.
157. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii74-7.
158. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):376-81.

159. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Farewell VT. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol*. 1995 Feb;22(2):241-5.
160. Marguerie L, Flipo RM, Grardel B, Beaurain D, Duquesnoy B, Delcambre B. Use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2002 May;69(3):275-81.
161. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med*. 1991 Jun;90(6):711-6.
162. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ, et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 1995 May;22(5):894-8.
163. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1995 May;38(5):618-27.
164. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2003 Aug 14;349(7):658-65.

165. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G, et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001 Oct;28(10):2274-82.
166. Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 Sep-Oct;13(5):589-93.
167. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1387-94.
168. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2264-72.
169. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010;340:c147.
170. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug;56(8):2698-707.

171. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct;52(10):3279-89.
172. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):976-86.
173. Forsblad D'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, Kvist G, Mellstrom D, Saxne T, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Jul;62(7):617-23.
174. Goldring SR. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003 May;42 Suppl 2:ii11-6.
175. Redlich K, Hayer S, Maier A, Dunstan CR, Tohidast-Akrad M, Lang S, et al. Tumor necrosis factor alpha-mediated joint destruction is inhibited by targeting osteoclasts with osteoprotegerin. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):785-92.
176. Redlich K, Hayer S, Ricci R, David JP, Tohidast-Akrad M, Kollias G, et al. Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction. *J Clin Invest.* 2002 Nov;110(10):1419-27.

177. Jones DH, Kong YY, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Nov;61 Suppl 2:ii32-9.
178. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature*. 1999 Nov 18;402(6759):304-9.
179. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature*. 1999 Jan 28;397(6717):315-23.
180. Takayanagi H, Iizuka H, Juji T, Nakagawa T, Yamamoto A, Miyazaki T, et al. Involvement of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Feb;43(2):259-69.
181. Horwood NJ, Kartsogiannis V, Quinn JM, Romas E, Martin TJ, Gillespie MT. Activated T lymphocytes support osteoclast formation in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Nov;265(1):144-50.
182. Pettit AR, Walsh NC, Manning C, Goldring SR, Gravallesse EM. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Sep;45(9):1068-76.



183. Rawadi G, Vayssiere B, Dunn F, Baron R, Roman-Roman S. BMP-2 controls alkaline phosphatase expression and osteoblast mineralization by a Wnt autocrine loop. *J Bone Miner Res.* 2003 Oct;18(10):1842-53.
184. Herman S, Kronke G, Schett G. Molecular mechanisms of inflammatory bone damage: emerging targets for therapy. *Trends Mol Med.* 2008 Jun;14(6):245-53.
185. Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NFkappaB ligand and tumor necrosis factor-alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone.* 2002 Feb;30(2):340-6.
186. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008 Apr;29(2):155-92.
187. D OG, Ireland D, Bord S, Compston JE. Joint erosion in rheumatoid arthritis: interactions between tumour necrosis factor alpha, interleukin 1, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclasts. *Ann Rheum Dis.* 2004 Apr;63(4):354-9.
188. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med.* 2007 Feb;13(2):156-63.
189. Walsh NC, Gravallese EM. Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance. *Immunol Rev.* 2010 Jan;233(1):301-12.

190. Hardwicke, editor. Diseases of joints. London 1865.
191. Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP, La Tourette AM, Coblyn J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis Rheum.* 2002 Dec;46(12):3136-42.
192. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol.* 1996 Apr;35(4):309-22.
193. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2000 Nov;27(11):2582-9.
194. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum.* 2000 Mar;43(3):522-30.
195. Nolla JM, Fiter J, Gomez Vaquero C, Mateo L, Valverde J, Roig Escofet D. [Study of bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis treated with low dose glucocorticoids]. *Med Clin (Barc).* 2000 Apr 1;114(12):452-3.

196. Stafford L, Bleasel J, Giles A, Handelsman D. Androgen deficiency and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000 Dec;27(12):2786-90.
197. Tengstrand B, Hafstrom I. Bone mineral density in men with rheumatoid arthritis is associated with erosive disease and sulfasalazine treatment but not with sex hormones. *J Rheumatol.* 2002 Nov;29(11):2299-305.
198. Nolla JM, Roig-Vilaseca D, Gomez-Vaquero C, Mateo L, Juanola X, Rodriguez-Moreno J, et al. Frequency of osteoporosis in 187 men with rheumatoid arthritis followed in a university hospital. *J Rheumatol.* 2006 Aug;33(8):1472-5.
199. Shenstone BD, Mahmoud A, Woodward R, Elvins D, Palmer R, Ring EF, et al. Longitudinal bone mineral density changes in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1994 Jun;33(6):541-5.
200. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994 Jul 2;344(8914):23-7.
201. Sambrook PN, Eisman JA, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S, Champion GD. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: safety of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis.* 1986 Nov;45(11):950-3.
202. Leboff MS, Wade JP, Mackowiak S, el-Hajj Fuleihan G, Zangari M, Liang MH. Low dose prednisone does not affect calcium homeostasis or bone density in

postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991 Mar;18(3):339-44.

203. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, Jawad AS, Hall ML, Doyle DV. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum.* 1993 Nov;36(11):1510-6.

204. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002 Oct;13(10):777-87.

205. di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, Bianchi G, Minisola G, Muratore M, et al. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol.* 2004 Jul;31(7):1305-9.

206. Dolan AL, Moniz C, Abraha H, Pitt P. Does active treatment of rheumatoid arthritis limit disease-associated bone loss? *Rheumatology (Oxford).* 2002 Sep;41(9):1047-51.

207. Quinn MA. The effect of TNF blockade on bone loss in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(Suppl):S519.

208. Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, Hoiseth A, Uhlig T, Falch JA, et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med.* 2004 Feb 23;164(4):420-5.

209. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Mowinckel P, Falch JA, Halse JI, et al. Self reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables. *Ann Rheum Dis*. 2004 Feb;63(2):177-82.
210. Hanson CA, Shagrin JW, Duncan H. Vertebral osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1971 Jan;74:59-64.
211. Gratacos J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmarti R, Roque M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum*. 1999 Nov;42(11):2319-24.
212. Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet*. 1989 Dec 23-30;2(8678-8679):1483-5.
213. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1994 Feb;53(2):117-21.
214. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Jan;39(1):85-9.

215. Bronson WD, Walker SE, Hillman LS, Keisler D, Hoyt T, Allen SH. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1998 May;25(5):929-35.
216. Devogelaer JP, Maldague B, Malghem J, Nagant de Deuxchaisnes C. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. A comparison of plain radiographs with single- and dual-photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. *Arthritis Rheum*. 1992 Sep;35(9):1062-7.
217. Lange U, Kluge A, Strunk J, Teichmann J, Bachmann G. Ankylosing spondylitis and bone mineral density--what is the ideal tool for measurement? *Rheumatol Int*. 2005 Dec;26(2):115-20.
218. Juanola X, Mateo L, Nolla JM, Roig-Vilaseca D, Campoy E, Roig-Escofet D. Bone mineral density in women with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2000 Apr;27(4):1028-31.
219. Montala N, Juanola X, Collantes E, Munoz-Gomariz E, Gonzalez C, Gratacos J, et al. Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011 May;38(5):893-7.
220. Dhillon VB, Davies MC, Hall ML, Round JM, Ell PJ, Jacobs HS, et al. Assessment of the effect of oral corticosteroids on bone mineral density in systemic lupus erythematosus: a preliminary study with dual energy x ray absorptiometry. *Ann Rheum Dis*. 1990 Aug;49(8):624-6.

221. Houssiau FA, Lefebvre C, Depresseux G, Lambert M, Devogelaer JP, Nagant de Deuxchaisnes C. Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1996 Mar;35(3):244-7.
222. Sels F, Dequeker J, Verwilghen J, Mbuyi-Muamba JM. SLE and osteoporosis: dependence and/or independence on glucocorticoids. *Lupus*. 1996 Apr;5(2):89-92.
223. Kalla AA, Fataar AB, Jessop SJ, Bewerunge L. Loss of trabecular bone mineral density in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1993 Dec;36(12):1726-34.
224. Formiga F, Moga I, Nolla JM, Pac M, Mitjavila F, Roig-Escofet D. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1995 Apr;54(4):274-6.
225. Pineau CA, Urowitz MB, Fortin PJ, Ibanez D, Gladman DD. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: factors associated with referral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density. *Lupus*. 2004;13(6):436-41.
226. Lee C, Almagor O, Dunlop DD, Manzi S, Spies S, Chadha AB, et al. Disease damage and low bone mineral density: an analysis of women with systemic lupus erythematosus ever and never receiving corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jan;45(1):53-60.

227. Pons F, Peris P, Guanabens N, Font J, Huguet M, Espinosa G, et al. The effect of systemic lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in premenopausal women. *Br J Rheumatol*. 1995 Aug;34(8):742-6.
228. Kipen Y, Buchbinder R, Forbes A, Strauss B, Littlejohn G, Morand E. Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of steroids. *J Rheumatol*. 1997 Oct;24(10):1922-9.
229. Yee CS, Crabtree N, Skan J, Amft N, Bowman S, Situnayake D, et al. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):111-3.
230. Formiga F, Nolla JM, Moga I, Roig-Escofet D. Sequential study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1996 Nov;55(11):857.
231. Hansen M, Halberg P, Kollerup G, Pedersen-Zbinden B, Horslev-Petersen K, Hyldstrup L, et al. Bone metabolism in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of disease activity and glucocorticoid treatment. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(3):197-206.
232. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Huang CF, Dunlop D, Rairie JE, Fitzgerald S, et al. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data. *Arthritis Rheum*. 1999 May;42(5):882-90.



233. Elsasser U, Wilkins B, Hesp R, Thurnham DI, Reeve J, Ansell BM. Bone rarefaction and crush fractures in juvenile chronic arthritis. *Arch Dis Child*. 1982 May;57(5):377-80.
234. Hamalainen H, Arkela-Kautiainen M, Kautiainen H, Haapasaari J, Leirisalo-Repo M. Bone mineral content in young adults with active or inactive juvenile idiopathic arthritis and in controls. *Scand J Rheumatol*. 2010 May;39(3):219-22.
235. Dolan AL, Moniz C, Dasgupta B, Li F, Mackintosh C, Todd P, et al. Effects of inflammation and treatment on bone turnover and bone mass in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum*. 1997 Nov;40(11):2022-9.
236. Wright V. Psoriatic arthritis. A comparative radiographic study of rheumatoid arthritis and arthritis associated with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 1961 Jun;20:123-32.
237. Harrison BJ, Hutchinson CE, Adams J, Bruce IN, Herrick AL. Assessing periarticular bone mineral density in patients with early psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Nov;61(11):1007-11.
238. Cooper C, Poll V, McLaren M, Daunt SO, Cawley MI. Alterations in appendicular skeletal mass in patients with rheumatoid, psoriatic, and osteoarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 1988 Jun;47(6):481-4.
239. Reid DM, Kennedy NS, Nicoll J, Smith MA, Tothill P, Nuki G. Total and peripheral bone mass in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1986 Sep;5(3):372-8.

240. Taccari E, Sensi F, Spadaro A, Ricciari V, Rinaldi T. Ultrasound measurements at the proximal phalanges in male patients with psoriatic arthritis. *Osteoporos Int.* 2001;12(5):412-6.
241. Nolla JM, Fiter J, Rozadilla A, Gomez-Vaquero C, Mateo L, Rodriguez-Moreno J, et al. Bone mineral density in patients with peripheral psoriatic arthritis. *Rev Rhum Engl Ed.* 1999 Oct;66(10):457-61.
242. Cortet B, Trouve MH, Flipo RM. Bone involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2002 May;29(5):1107-8; author reply 9.
243. Grisar J, Bernecker PM, Aringer M, Redlich K, Sedlak M, Wolozczuk W, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *J Rheumatol.* 2002 Jul;29(7):1430-6.
244. Dheda K, Cassim B, Patel N, Mody GM. A comparison of bone mineral density in Indians with psoriatic polyarthritis and healthy Indian volunteers. *Clin Rheumatol.* 2004 Feb;23(1):89.
245. Borman P, Babaoglu S, Gur G, Bingol S, Bodur H. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008 Apr;27(4):443-7.
246. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, Storri L, Bisogno S, Baldi F, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001 Jan;28(1):138-43.

247. Hofbauer LC, Schoppet M, Christ M, Teichmann J, Lange U. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45(10):1218-22.
248. Attia EA, Khafagy A, Abdel-Raheem S, Fathi S, Saad AA. Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity. *Int J Dermatol*. 2011 Jan;50(1):30-5.
249. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011 Feb 7;13(1):R16.
250. Diaz Curiel M, Carrasco de la Pena JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1997;7(1):59-64.
251. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993 Sep;8(9):1137-48.
252. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptacion del HAQ a la Poblacion Espanola. *J Rheumatol*. 1993 Dec;20(12):2116-22.
253. Código de Ética y Deontología Médica, (1999).

254. Shibuya K, Hagino H, Morio Y, Teshima R. Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2002 May;21(2):150-8.
255. MacDonald AG, Birkinshaw G, Durham B, Bucknall RC, Fraser WD. Biochemical markers of bone turnover in seronegative spondylarthropathy: relationship to disease activity. *Br J Rheumatol*. 1997 Jan;36(1):50-3.
256. Magaro M, Altomonte L, Mirone L, Zoli A, Tricerri A. Serum osteocalcin as an index of bone turnover in active rheumatoid arthritis and in active psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 1989 Dec;8(4):494-8.
257. Deodhar AA, Brabyn J, Jones PW, Davis MJ, Woolf AD. Measurement of hand bone mineral content by dual energy x-ray absorptiometry: development of the method, and its application in normal volunteers and in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994 Oct;53(10):685-90.
258. Peel NF, Spittlehouse AJ, Bax DE, Eastell R. Bone mineral density of the hand in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994 Jul;37(7):983-91.
259. Vosse D, Landewe R, van der Heijde D, van der Linden S, van Staa TP, Geusens P. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1839-42.

260. Bielecki DA, Wolczynski S, Jarocki S. [Risk of osteoporosis occurrence and body mass index BMI in the population of women of the Northeastern region of Poland]. *Ginekol Pol.* 2001 Jul;72(7):561-9.
261. Dogan A, Nakipoglu-Yuzer GF, Yildizgoren MT, Ozgirgin N. Is age or the body mass index (BMI) more determinant of the bone mineral density (BMD) in geriatric women and men? *Arch Gerontol Geriatr.* 2010 Nov-Dec;51(3):338-41.
262. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):55-78.
263. Kastelan D, Kastelan M, Massari LP, Korsic M. Possible association of psoriasis and reduced bone mineral density due to increased TNF-alpha and IL-6 concentrations. *Med Hypotheses.* 2006;67(6):1403-5.
264. Walsh NC, Gravallesse EM. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and treatment strategies. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 Jul;16(4):419-27.
265. Book C, Karlsson M, Akesson K, Jacobsson L. Disease activity and disability but probably not glucocorticoid treatment predicts loss in bone mineral density in women with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2008 Jul-Aug;37(4):248-54.
266. Momohara S, Okamoto H, Yago T, Furuya T, Nanke Y, Kotake S, et al. The study of bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2005;15(6):410-4.

267. Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporos Int.* 2001;12(7):605-9.
268. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG, Gerlag DM, van Eck-Smit BL, Tak PP. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2009 Mar;68(3):373-6.
269. Barnabe C, Hanley DA. Effect of tumor necrosis factor alpha inhibition on bone density and turnover markers in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy. *Semin Arthritis Rheum.* 2009 Oct;39(2):116-22.
270. Lloyd ME, Hunt S, Spector TD. Imaging of pelvic fracture in a patient with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 1999 Sep;38(9):902-4.
271. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2006 Sep;79(3):129-37.
272. Ghozlani I, Ghazi M, Nouijai A, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone.* 2009 May;44(5):772-6.
273. Baskan BM, Sivas F, Alemdaroglu E, Duran S, Ozoran K. Association of bone mineral density and vertebral deformity in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2007 Apr;27(6):579-84.

274. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Methotrexate, azathioprine, cyclosporine, and risk of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2006 Aug;79(2):69-75.
275. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA, Ooi DS, Kanigsberg ND, Kraag GR, et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol.* 2001 Nov;28(11):2395-9.
276. David JP, Schett G. TNF and bone. *Curr Dir Autoimmun.* 2010;11:135-44.