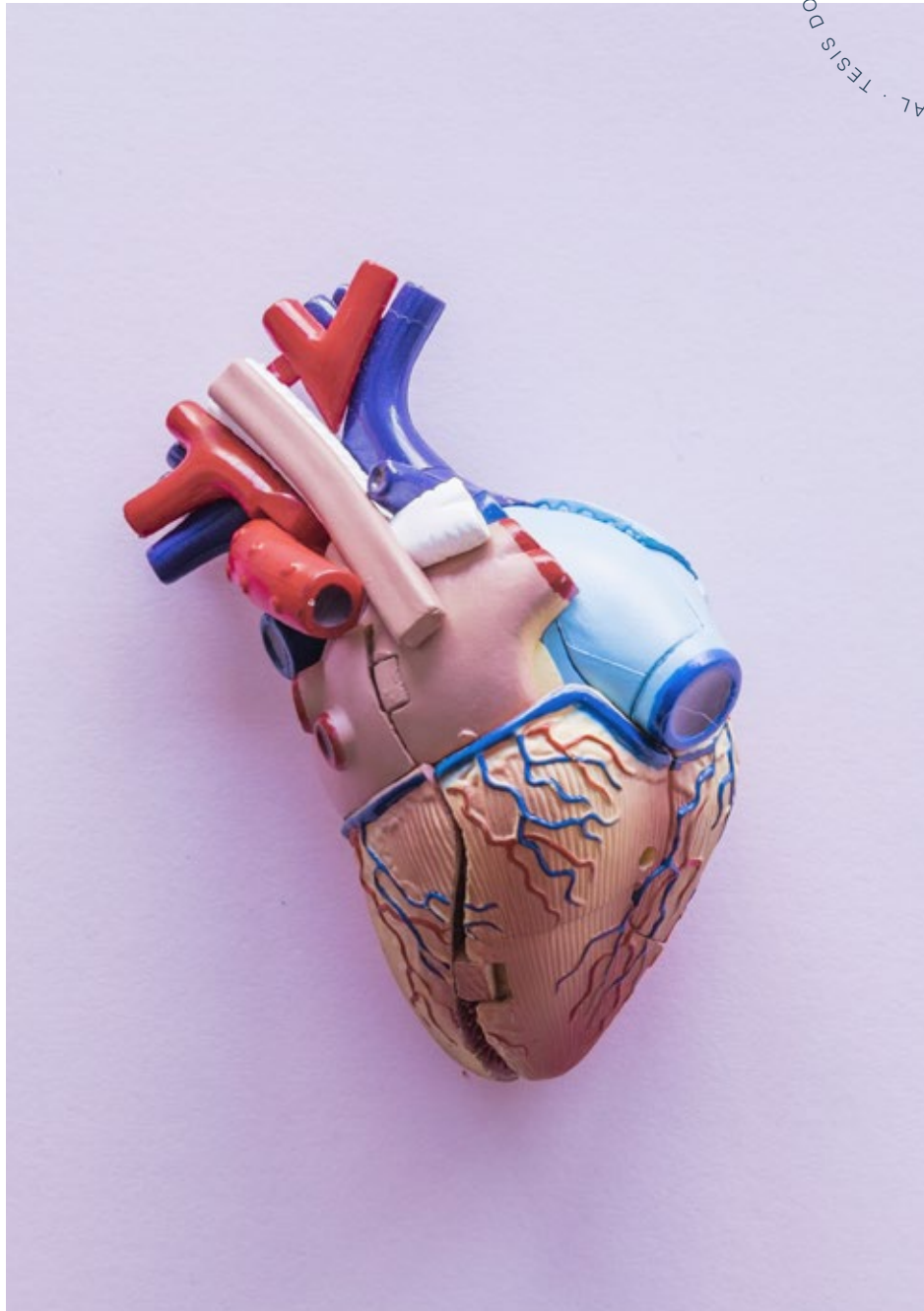


ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Impacte de la càrrega inflammatòria crònica en les afeccions cardíaques de l'espondiloartritis

Directors

Ana Laiz Alonso

Hector Corominas Macias

Doctoranda

Hye Sang Park

Tutors

Jordi Casademont i Pou



TESIS DOCTORAL

Impacte de la càrrega inflamatòria crònica en les afeccions cardíaques de l'espondiloartritis

Doctoranda

Hye Sang Park

Tutors

Jordi Casademont i Pou

Directors

Ana Laiz Alonso

Hector Corominas Macias

Agraïments

Finalment es fa realitat una il·lusió que fa molt de temps que persegueixo. Una il·lusió pot començar com un simple somni, però l'esforç i el suport de totes les persones que m'han ajudat a fer-la possible és el més valuós que m'enduc d'aquest camí.

En primer lloc, vull agrair als meus directors de tesi, la Dra. Ana Laiz i el Dr. Hèctor Corominas.

Ana, vaig començar aquest camí amb moltes ganes però sense una direcció clara. Amb paciència i dedicació, m'has donat forma, m'has ensenyat el valor de la honestedat, del pensament crític i del treball ben fet. M'has ensenyat a gaudir del procés més enllà del resultat, a simplificar i a treballar amb més eficiència. Gràcies per haver-me transmès el millor de tu en cada etapa i per ajudar-me a treure el millor de mi mateixa.

Hèctor, l'elaboració d'aquesta tesi ha estat possible gràcies al teu esforç incansable per cuidar les aspiracions i les il·lusions de les persones. M'has ensenyat a convertir qualsevol ocasió en una oportunitat, a sempre mirar més enllà i a donar sentit a la recerca. No tinc prou paraules per expressar l'agraïment que sento per la teva vocació. Surto d'aquest procés amb més criteri i amb un estil com a investigadora més definit. Res del que he assolit hauria estat possible sense la teva guia.

En segon lloc, vull expressar el meu agraïment als grans professionals que han fet possible el treball original d'aquesta tesi. Amb molta admiració per la vostra tasca assistencial i per la paciència i el compromís demostrats en l'àmbit de la recerca: la Dra. Moya, el Dr. Sainz, la Dra. Marco, la Dra. López Ferrer, el Dr. Garcia Alija i el Dr. Casals. També vull agrair a la Unitat d'Imatge Cardíaca la seva alta qualitat professional i la predisposició constant per col·laborar en el maneig de les comorbiditats dels pacients reumatològics.

Entercer lloc, vull agrair a les meves “germanes i germans grans” del servei, que sempre apareixen en el moment just per sacsejar-te i ajudar-te a recuperar-te quan cal. Pati, Berta, Milena i Sandra, us admiro profundament i sou unes referents per a mi. Convertiu les frustracions en bons acudits i les celebracions en moments encara més alegres. Ivan, potser no t'ho dic sovint, però gràcies per ser aquell punt d'equilibri i consell objectiu quan més ho necessito, en tots els àmbits. Cesar, gràcies per aportar sentit comú i humor en els moments més inesperats —i sovint més necessaris.

Susana, per ser-hi sempre, per cuidar-me i escoltar-me amb tanta generositat. Al meu company de doctorat, Jose Luis, gràcies per totes les converses compartides al llarg dels anys i per la teva ajuda inestimable en el tram final del procés.

A les meves “germanes petites”, Helena i Júlia: no sabeu com valoro el vostre suport i tot el que he après de vosaltres.

També a la Conxita i l'Andrea, pel vostre suport en una etapa especialment intensa, us aprecio molt.

I a la Rosa i la Mónica, per ser —sens dubte— les millors secretàries.

També he tingut la sort de comptar amb altres germanes grans increïbles al servei d'urgències, que han fet possible compaginar la tesi amb la feina, seguir aprenent medicina i, alhora, fer molt bons amics. No puc anomenar-los a tots però moltíssimes gràcies pel vostre suport, pels consells i pel vostre bon cor.

Montse, per la teva actitud professional, pel teu suport constant i pels nostres esbarjos.

Irene, per aquelles abraçades tan úniques i la teva alegria inesgotable.

Miriam, per la teva empatia, amabilitat i predisposició.

A les meves residents grans per sempre, la Marta i la Paola, de qui he après molt i de qui sempre aprendré.

I, per descomptat, a la “jefa”, la Mireia, per fer-nos-ho fàcil, per la seva comprensió i per ajudar-nos sempre a compaginar les feines que ens agraden.

Finalment, vull agrair als meus amics i a la meva família pel seu suport incondicional durant tot aquest camí.

Cèlia, aquest és un somni universitari que hem fet realitat juntes. Ets una referent, una inspiració i l'amiga que sempre em recull quan caic. No sé què faria sense tu. Juntes som millors. Xals, gràcies per ser sempre com ets, per la teva constància i per estar-hi de manera discreta però imprescindible.

Petra, Juan i Elena, gràcies pel vostre suport silenciós, per les paraules d'ànim i per l'afecte constant.

A la meva germana Hye Yeon, no em mereixo el teu suport incondicional; gràcies a tu, cap dificultat sembla prou gran... ets, sens dubte, un regal que m'ha donat la vida.

Als meus pares, per la seva força i saviesa. Especialment a la meva mare, So Young: ets el pilar de la meva vida. Et dec tot. Aquesta tesi és teva i meva.

A la meva àvia Dong Hee, pel seu amor i perquè sé que aquest somni et fa una especial il·lusió.

Jesús, gràcies per tants anys al meu costat; per treure l'ordinador amb mi encara que no en tinguem ganes, per creure en mi, per ser qui millor sap consolar-me, i pel teu suport diari i profund. Ets la font de la meva energia i el meu motor.

Abreviatures i acrònims

AINEs: Antiinflamatoris no esteroïdals
ASAS: de l'anglès *The Assessment of SpondyloArthritis international Society*
ASDAS: de l'anglès *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*
BASDAI: de l'anglès *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*
BMP: de l'anglès *Bone Morphogenetic Proteins*
cAMP: de l'anglès *cyclic adenosine monophosphate*
DS: desviació estàndard
ECG: Electrocardiograma
ESSG: de l'anglès, *The European Spondylarthropathy Study Group*
ETE: Ecocardiograma transesofàgic
ETT: Ecocardiograma transtoràcic
FAMM: Fàrmacs modificadors de la malaltia
FLS: de l'anglès *fibroblast like synoviocytes*
GM-CSF: De l'anglès *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*
HLA: De l'anglès, *Human Leukocyte Antigen*
HR: de l'anglès *Hazard Ratio*, quocient de risc.
HTA: Hipertensió arterial
IC: Interval de confiança
ICD: Codi internacional de malalties de l'anglès *International Classification of Diseases*
IEC: de l'anglès *Intestinal Epithelial Cells*
IFN: Interferó
IL: Interleuquina
ILC: de l'anglès *Innate Lymphoid Cells*
JAK: de l'anglès *Janus Kinases*
KIR: de l'anglès *Killer Cell Immunoglobulin Receptors*
LILR: de l'anglès *Leukocyte Immunoglobulin-like Receptors*
MAIT: de l'anglès *Mucosal Associated Invariant T cells*
NF-κB: de l'anglès *Nuclear factor Kappa-B Ligand*
NK: de l'anglès *Natural Killer*
NOD: de l'anglès *Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing Proteins*
NLR: de l'anglès *NOD-like receptor*
OR: de l'anglès *Odds Ratio*. Raó de probabilitats
PAMP: de l'anglès *Pathogen Associated Molecular Pattern*
PCR: Proteïna C reactiva
PDE4: de l'anglès *Phosphodiesterase type 4*
PRRs: de l'anglès *Pattern Recognizing Receptors*
RANKL: de l'anglès *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand*
RM: Resonància magnètica
RORγt: de l'anglès *Receptor-related orphan receptor γt*
RR: Risc Relatiu

SNP: de l'anglès *Single Nucleotide Protein*
SpA: Espondiloartritis
TC: Tomografia computaritzada
TLR: de l'anglès *Toll like Receptor*
TNAP: de l'anglès *Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase*
TNFα: de l'anglès *Tumoral Necrosis Factor α*
TYK2: de l'anglès *Tyk related Kinase*
VSG: Velocitat de sedimentació globular

Índex

Resum	12-13
Summary	14-15
1. Introducció	17-47
1.1 Espondiloartritis	18-44
1.1.1. Concepte d'espondiloartritis	18-19
1.1.2. Etiopatogènia	19-37
1.1.3. Epidemiologia	37-38
1.1.4. Criteris classificatoris i diagnòstic	38-40
1.1.5. Evolució natural i tractament	40-44
1.2 Justificació del treball de recerca	44-47
2. Hipòtesi	49-51
3. Objectius	53-55
4. Mètodes	57-67
4.1 Disseny i àmbit de l'estudi	58
4.2 Població	58
4.3 Variables	58-64
4.4 Seguiment i recollida de dades	64-65
4.5 Anàlisi estadístic	65
4.6 Consideracions ètiques	65-67
5. Resultats	69-93
5.1 Característiques basals	70-73
5.2 Insuficiència aòrtica	74-78
5.2.1 Risc d'insuficiència aòrtica	
- càrrega inflamatòria	74-75
5.2.2 Risc d'insuficiència aòrtica	
- modificador d'efecte	76-77
5.2.3 Risc d'insuficiència aòrtica ajustada per	
la càrrega inflamatòria i modificadors d'efecte	77-78
5.3 Esclerosi valvular aòrtica	78-82
5.3.1 Risc d'esclerosi valvular aòrtica	
- càrrega inflamatòria	78-80
5.3.2 Risc d'esclerosi valvular aòrtica	
- modificador d'efecte	80-81
5.3.2 Risc d'esclerosi valvular aòrtica ajustada per	
la càrrega inflamatòria i modificadors d'efecte	81-82

5.4 Dilatació de l'arrel aòrtica	83-87
5.4.1 Risc de dilatació de l'arrel aòrtica	
- càrrega inflamatòria	83-85
5.4.2 Risc de dilatació de l'arrel aòrtica	
- modificador d'efecte	85-86
5.4.1 Risc de dilatació de l'arrel aòrtica ajustada	
per la càrrega inflamatòria i modificadors d'efecte	86-87
5.5 Bloqueig auriculoventricular	87-93
5.5.1 Risc del bloqueig auriculoventricular	
- càrrega inflamatòria	87-89
5.5.2 Risc del bloqueig auriculoventricular	
- modificadors d'efecte	89-91
5.5.3 Risc del bloqueig auriculoventricular ajustada	
per càrrega inflamatòria i modificadors d'efecte	91-93
6. Discussió	95-125
6.1 Afeccions valvulars i aòrtiques en els pacients amb SpA	96-106
6.2 Trastorns de conducció i implantació de marcapàs	
en els pacients amb SpA	106-112
6.3 Interpretació dels resultats i comparació amb estudis	
en poblacions generals	112-123
6.4 Limitacions i fortaleeses	123-125
7. Conclusions	127-129
8. Línies del futur	131-133
9. Bibliografia	135-163
10. Annexes	165-187
10.1 Primera publicació derivada de la tesi	166-176
10.2 Segona publicació derivada de la tesi	177-184
10.3 Quadern de recollida de dades en paper	185-187



00. Resum *Summary*

RESUM

L'espondiloartritis (SpA) és un grup de malalties autoimmunes cròniques que provoquen inflamació axial i/o perifèrica de les estructures musculoesquelètiques. Tot i la seva diversitat clínica, aquestes malalties comparteixen manifestacions comunes, mecanismes patogènics i una base genètica compartida. Una característica particular de l'SpA és l'aparició de manifestacions extra-musculoesquelètiques al llarg del curs de la malaltia, com la psoriasi, la malaltia inflamatòria intestinal i l'uveïtis. Aquestes manifestacions reflecteixen com la inflamació sistèmica pot afectar múltiples sistemes orgànics més enllà de les articulacions.

Segons estudis descriptius clàssics i evidències experimentals de la darrera dècada, s'ha observat que els pacients amb SpA poden desenvolupar afeccions cardíques, probablement com una extensió de la inflamació sistèmica crònica.

A partir de dues revisions sistemàtiques de la literatura que hem dut a terme sobre les afeccions valvulars i els trastorns de conducció més freqüents en pacients amb espondiloartritis, hem identificat que la insuficiència aòrtica, l'esclerosi valvular aòrtica, la dilatació de l'arrel aòrtica i el BAV són les afeccions valvulars més habituals en l'SpA. Els resultats suggereixen que l'edat i la durada de la malaltia són possibles factors determinants. Les revisions han destacat la necessitat de realitzar estudis amb mostres més àmplies i dissenys més rigorosos per determinar la influència de la càrrega inflamatòria independent de l'edat i temps d'evolució en l'aparició d'aquestes afeccions cardíques. Aquest estudi podria contribuir al desenvolupament d'estratègies preventives o terapèutiques més efectives basades en l'evidència.

L'hipòtesi que formulem és que els pacients amb SpA que presenten una major càrrega inflamatòria crònica exhibeixen un major risc de desenvolupar afeccions valvulars aòrtiques i BAV. En conseqüència hem plantejat els següents objectius: 1) Determinar el risc de desenvolupar afeccions valvulars aòrtiques i BAV en funció de la càrrega inflamatòria crònica (quantificada a partir de 7 variables) en pacients amb SpA; 2) determinar el risc de desenvolupar afeccions valvulars aòrtiques i BAV en funció d'altres factors modificadors d'efecte; i 3) determinar el risc de desenvolupar afeccions valvulars aòrtiques i BAV en funció de la càrrega inflamatòria crònica i altres factors modificadors d'efecte identificats.

Es va realitzar un estudi de cohort ambispectiu monocèntric que va incloure 482 pacients amb SpA que complien criteris ASAS. La càrrega inflamatòria crònica va ser avaluada per 7 variables que mesuraven la inflamació mitjançant 3 aproximacions: la durada de les manifestacions, el nombre de fàrmacs modificadors de la malaltia (FAMM) que s'han suspès per ineficàcia al llarg del seguiment i el temps

total aproximat en què un pacient ha estat inflammat. Tots els pacients havien realitzat ecocardiograma o electrocardiograma (ECG) segons pràctica clínica. Es va realitzar una regressió Cox amb variables dependents del temps, ajustant-se per factors com ara l'edat i el sexe. A partir d'aquesta anàlisi inicial, es va identificar i seleccionar per al model de regressió múltiple definitiu els possibles confusors i els modificadors d'efecte.

L'estudi identifica diversos factors pronòstics associats a les afeccions cardíques en pacients amb SpA. La durada de la 1^a manifestació musculoesquelètica s'ha destacat com un factor de risc rellevant, mentre que altres variables de la càrrega inflamatòria crònica no ha mostrat una associació significativa. El subtipus perifèric de l'SpA s'ha associat amb un major risc d'esclerosi valvular aòrtica, i l'entesitis s'ha identificat com un factor pronòstic important per al BAV. L'edat s'ha associat amb afeccions aòrtiques, però no amb el BAV. De manera sorprenent, la hipertensió arterial ha mostrat un efecte protector contra la dilatació de l'arrel aòrtica, la insuficiència aòrtica i l'esclerosi valvular, sense coincidir amb les nocions convencionals sobre el seu impacte.

En resum, aquesta tesi aporta nous coneixements sobre els factors pronòstics associats amb complicacions cardíques utilitzant un anàlisi ajustat per múltiples variables. Aquest estudi és el primer en avaluar l'impacte independent de factors com la durada de la malaltia, la durada de la inflamació, l'edat, els factors de risc cardiovascular i les variables específiques de l'SpA en l'aparició de complicacions cardíques.

SUMMARY

Spondyloarthritis (SpA) is a group of chronic autoimmune diseases that cause axial and/or peripheral inflammation of the musculoskeletal system. Despite its clinical diversity, these diseases share common manifestations, pathogenic mechanisms, and a shared genetic basis. A distinctive feature of SpA is the occurrence of extra-musculoskeletal manifestations during the disease course, such as psoriasis, inflammatory bowel disease, and uveitis. These manifestations reflect how systemic inflammation can affect multiple organ systems beyond the joints.

According to classical observational studies and some experimental evidence from the past decade, patients with SpA may develop cardiac conditions, likely as an extension of chronic systemic inflammation.

We carried out two systematic reviews of the literature on the most common valvular and conduction disorders in SpA patients to critically appraise available evidence on this topic. We identified aortic insufficiency, aortic valve sclerosis, aortic root dilation, and atrioventricular block as the most frequent valvular conditions in SpA. The results suggest that age and disease duration are possible determinant risk factors. The reviews highlighted the need for larger studies with rigorous designs to determine the influence of the inflammatory burden, independent of age and disease duration, on the onset of these cardiac conditions. Such research could contribute to the development of more effective preventive or therapeutic strategies based on evidence.

Our hypothesis is that SpA patients with a higher chronic inflammatory burden have a greater risk of developing aortic valvular conditions and atrioventricular block. Consequently, we proposed the following objectives: 1) To determine the risk of developing aortic valvular conditions and atrioventricular block based on chronic inflammatory burden (quantified through seven variables) in SpA patients; 2) To determine the risk of developing aortic valvular conditions and atrioventricular block based on other effect-modifying factors; and 3) To determine the risk of developing aortic valvular conditions and atrioventricular block considering both chronic inflammatory burden and identified effect-modifying factors.

A monocentric ambispective cohort study was conducted, including 482 SpA patients meeting ASAS criteria. Chronic inflammatory burden was assessed using seven variables that measured inflammation through three approaches: the duration of manifestations, the number of DMARDs discontinued due to inefficacy, and the total estimated time a patient had been in flare. All patients underwent echocardiography or ECG as part of routine clinical practice. A Cox regression analysis with time-dependent variables was performed, adjusting for factors such as age and sex. From

this initial analysis, potential confounders and effect modifiers were identified and selected for the final multivariate regression model.

The study identifies various prognostic factors associated with cardiac conditions in SpA patients. The duration of the first musculoskeletal manifestation emerged as a significant risk factor, whereas other variables of chronic inflammatory burden showed no significant association. The peripheral subtype of SpA was associated with a higher risk of aortic valve sclerosis, and enthesitis was identified as a significant prognostic factor for atrioventricular block. Age was associated with all aortic conditions, but not with atrioventricular block. Surprisingly, hypertension has demonstrated a protective effect against aortic root dilation, aortic insufficiency, and aortic valve sclerosis, not aligning with conventional notions about its impact.

In summary, this thesis provides new insights into the prognostic factors associated with cardiac complications using a multivariable-adjusted analysis. This study is the first to assess the independent impact of factors such as disease duration, duration of inflammation, age, cardiovascular risk factors, and SpA-specific variables on the occurrence of cardiac complications.



01 . Introducció

1.1 Espondiloartritis

1.1.1. Concepte d'espondiloartritis

1.1.2. Etiopatogènia

1.1.3. Epidemiologia

1.1.4. Criteris classificatoris i diagnòstic

1.1.5. Evolució natural i tractament

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Espondiloartritis

1.1.1. Concepte d'espondiloartritis

El concepte actual d'espondiloartritis (SpA) fa referència a un conjunt de malalties que comparteixen manifestacions, mecanismes patogènics i base genètica. Aquest grup de malalties poden presentar manifestacions musculoesquelètiques i extra-musculoesquelètiques comunes durant el seu curs malgrat que cada malaltia té la seva forma de presentació més típica i evolució diferent.

Les manifestacions comunes d'aquest conjunt de malalties es poden dividir en musculoesquelètiques i extra-musculoesquelètiques. Entre les manifestacions musculoesquelètiques de l'SpA, destaquen el dolor lumbar inflamatori, l'artritis, la dactilitis i l'entesitis. El dolor lumbar inflamatori es caracteritza per la presència de dolor i rigidesa a la regió lumbosacra, que millora amb l'activitat física i empitjora amb el repòs. L'artritis es manifesta mitjançant la inflamació sinovial, la qual es evidencia per envermelliment, augment de temperatura i dolor de l'articulació. La dactilitis, freqüentment denominada 'dit en salsitxa', es deriva de la inflamació de la beina flexora dels dits, i pot incloure sinovitis de les articulacions adjacents així com edema dels teixits tous. Finalment, l'entesitis representa la inflamació de les entesis—punts d'inserció de lligaments, tendons, càpsules, o fàscies a l'os—, sent els llocs més habitualment afectats el tendó d'Aquilles i la fàscia plantar. D'entre les manifestacions extra-musculoesquelètiques, destaquen la psoriasi, la uveïtis i les malalties inflamatòries intestinals.

El concepte de l'SpA i les malalties que s'agrupen sota aquest terme han anat canviant al llarg de la història. La primera vegada que es va establir el concepte de les "espondiloartrítides seronegatives" va ser al 1974 per Moll and Wright (1). Aquest grup de investigadors van agrupar sota aquest terme l'espondilitis anquilosant, l'artritis psoriàsica, l'artritis reactiva, l'artritis relacionada amb la malaltia inflamatòria intestinal, alguns subgrups d'artritis idiopàtica juvenil, la malaltia de Whipple i la síndrome de Behçet (2). El fonament per agrupar aquestes malalties en una sola entitat radica en el fet que un mateix pacient o diferents membres d'una mateixa família poden manifestar aquestes malalties de manera simultània o seqüencial. Es van denominar 'seronegatives' a causa de l'absència del factor reumatoide en aquests pacients, en contraposició amb l'artritis reumatoide, que fins aleshores era la malaltia inflamatòria articular crònica més coneguda i estudiada.

Posteriorment, diferents fites han contribuït al concepte actual d'SpA. En primer lloc, el descobriment de l'antigen dels leucòcits humans B27 (HLA-B27) i la identificació del germen *Tropheryma whippelii* l'any 1973 van provocar l'exclusió de la síndrome de Behçet i la malaltia de Whipple del grup d'espondiloartrítides. La síndrome de Behçet va ser exclosa per la manca d'associació genètica, mentre que la malaltia de Whipple va ser considerada fora d'aquest grup per ser una infecció. En segon lloc, l'interès per aconseguir un diagnòstic precoç per millorar el pronòstic de la malaltia, gràcies als avenços en les tècniques diagnòstiques, criteris classificatoris i tractament, s'ha ampliat el concepte d'SpA, abastant un espectre més ampli de trastorns.

Gràcies a aquestes fites, actualment l'SpA inclou un espectre més ampli de malalties a part de les ja definides al 1974 com l'artritis psoriàsica, l'artritis associada a malalties inflamatòries intestinals, subtipus d'artritis idiopàtica juvenil (tant l'associada a entesitis o la psoriàsica) i l'artritis reactiva (3). S'ha inclòs l'espondiloartritis indiferenciada que agrupa els casos de pacients que presenten manifestacions musculoesquelètiques i/o extra-musculoesquelètiques però no encaixen clarament amb cap dels subtipus anteriors. També s'ha inclòs l'SpA axial com una entitat única que engloba tant la forma radiogràfica, tradicionalment coneguda com espondilitis anquilosant, com la forma no radiogràfica, on encara no es detecten danys estructurals per radiografia (4).

En els apartats següents de la introducció, realitzarem una revisió detallada de l'etiopatogènia i l'epidemiologia, així com del procés diagnòstic i els criteris de classificació vigents. També es discutirà la progressió clínica i les estratègies terapèutiques actuals.

1.1.2. Etiopatogènia

L'etiologia i patogènia exacte de l'SpA és encara desconeguda però els estudis experimentals basats en models animals o teixits *in vivo* així com el desenvolupament dels diferents fàrmacs inhibidors de interleuquines han ajudat a profunditzar en la nostra comprensió de la malaltia. Existeixen diferents factors de risc coneguts que poden predisposar a la malaltia i diferents hipòtesis sobre els mecanismes patogènics pels quals es produeix la inflamació crònica espontània en l'SpA.

Factors de risc

- **Factors genètics**

L'al·lel HLA-B27 del complex major d'histocompatibilitat de classe (MHC) I és el principal factor de risc genètic per a l'SpA. Present en fins al 90% dels pacients amb SpA axial, tot i que només afecta un petit percentatge dels portadors sans, menys

del 5% (5). S'ha observat que en les regions geogràfiques on la presència del gen és més prevalent, hi ha una major número de pacients amb SpA (5).

Tot i que l'HLA-B27 és un factor genètic important, només explica el 24% de la hereditabilitat d'aquesta malaltia (6). Estudis d'associació genòmica (GWAS) han identificat més de 100 gens addicionals associats amb la susceptibilitat a la malaltia, que explicarien un 8% addicionals de la variabilitat hereditària. L'heretabilitat restant podria ser degut a variants desconegudes o interaccions entre gens.

L'HLA-B27 és una molècula altament polimòrfica, amb més de 223 subtipus coneguts. És un heterodímer que consta d'una cadena alfa pesada i una molècula de β 2-microglobulina. La cadena alfa està composta de tres dominis: α 1, α 2 i α 3. Els dominis α 1 i α 2 formen un solc de unió al pèptid a la superfície de la molècula que pot allotjar pèptids d'aproximadament 8 a 10 aminoàcids de longitud. El domini α 3 és un domini d'immunoglobulina que interacciona amb les cèl·lules T CD8+. La β 2-microglobulina és una subunitat no polimòrfica que estabilitza l'estructura de la cadena alfa però no participa directament en la presentació del pèptid.

Aquest gen té un paper important en la regulació de la resposta immunitària de l'hoste, especialment en la resposta de les cèl·lules presentadores d'antígens, de les cèl·lules T helpers i en la tolerància immunitària. Els al·lels HLA-B*2705 i HLA-B*2704 són els més associats amb l'SpA, mentre que els HLA-B*2706 i HLA-B*2709 són els que menys s'han associat amb la malaltia (7–9).

També s'han identificat polimorfismes en HLA-B com el HLA-B08, HLA-B38, HLA-B39 i HLA-B57 que estan vinculats amb diferents fenotips de l'artritis psoriàsica, que confereixen diferents fenotips de predomini cutani, sinovial o entesial (10).

A part d'HLA-B27, altres al·lels HLA també poden influir en el risc d'SpA, tot i que amb menys impacte. Diversos estudis han identificat polimorfismes genètics en loci HLA i no HLA associats amb la susceptibilitat a l'SpA. Aquests loci estan implicats en les vies de senyalització de les interleuquines 23 (IL-23) i 17 (IL-17), així com en l'activació dels limfòcits (11,12).

Altres gens rellevants per l'SpA són els que codifiquen pels aminopeptidases associades al reticle endoplasmàtic 1 (ERAP1) i ERAP 2, que juguen un paper crucial en la preparació de pèptids per a la seva presentació en molècules MHC de classe I (13,14). El paper d'aquest conjunt de gens contribueixen a la patogènia de la malaltia.

• Estrés biomecànic

La pell i l'entesi que són dues localitzacions sotmeses freqüentment a microtraumatismes. Poden desencadenar l'inici de la resposta inflammatòria crònica que donen lloc

a l'SpA (15).

En la pell, la relació del microtraumatisme i el desencadenament de la resposta inflammatòria té com un exemple clar el fenomen de Koebner. El fenomen de Koebner, també conegut com a ismorfisme reactiu, és la reproducció de la resposta inflammatòria patològica en una zona de la pell lesionada per traumatisme. El fenomen subratlla la capacitat de certs factors físics o ambientals per desencadenar respostes immunitàries en pacients predisposats. Aquesta resposta és comuna en la psoriasi, on noves plaques psoriàtiques poden aparèixer a la zona afectada després d'un dany o trauma.

El fenomen de Koebner profund consisteix en una resposta inflammatòria patològica a l'entesi, que és la zona d'unió entre els teixits tous i l'os. Aquesta resposta és provocada per microtraumatismes repetits, els quals desencadenen una resposta inflammatòria específica en aquesta localització: l'entesitis (16,17).

• Infeccions

Diverses formes d'SpA poden manifestar-se després d'un episodi d'infecció prèvia. L'artritis reactiva, que sovint es desenvolupa arran d'infeccions causades per patògens com *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Shigella*, *Clostridium difficile*, o *Chlamydia*, és un exemple destacat. Tot i que la infecció original pot ser detectable per serologia, el cultiu del líquid sinovial sol ser estèril, ja que l'organisme pot persistir dins dels monòcits o macròfags de l'articulació inflamada (18,19) often in the gastrointestinal or urogenital tract. The demonstration of antigenic material (e.g. *Salmonella* and *Yersinia* lipopolysaccharide).

Encara que la majoria dels pacients es recuperen completament sense danys articulars permanents, alguns poden desenvolupar SpA crònica, especialment els portadors de l'HLA-B27 (20).

Un exemple addicional és l'aparició freqüent de psoriasi crònica o SpA després d'una infecció faríngea per estreptococs, que sovint precedeix un brot de psoriasi *guttata*.

• Microbioma

El microbioma s'ha identificat com un altre possible factor predisponent a l'SpA (21). Estudis amb rates transgèniques portadores d'HLA-B27 han mostrat que el microbioma intestinal pot desencadenar colitis i artritis quan es reintrodueix en un ambient prèviament estèril (22,23).

A nivell clínic, aquesta relació sembla confirmar-se. Fins a un 60% dels pacients amb SpA axial presenten inflamació intestinal subclínica, i un 6,5% d'aquests acaben desenvolupant malaltia inflammatòria intestinal al llarg de la malaltia (24). Inversament,

fins a un 30% dels pacients amb malaltia inflamatòria intestinal poden reunir els criteris per a SpA (25). També s'han observat diferències en el microbioma intestinal de pacients amb SpA en comparació amb la població sana sense malaltia (26–28).

Aquestes dades en conjunt suggereixen que tant les infeccions com la disbiosi, juguen un paper crític en l'etiopatogènesi de la malaltia inflamatòria intestinal associada a l'SpA.

• Tabaquisme

El tabaquisme s'ha demostrat com un factor de risc per l'aparició de l'SpA a la població general tot i que alguns estudis apunten que pot existir un possible efecte paradoxal del tabaquisme en les manifestacions extra-musculoesquelètiques com la psoriasi (29) o com la colitis ulcerosa (30). A més es coneix que el tabaquisme és un factor de mal pronòstic amb major activitat inflamatòria i progressió dels danys estructurals (31).

Mecanismes patogènics

A. Hipòtesis basades en la genètica funcional

Les conseqüències de les variants genètiques implicades en la patogènesi de la malaltia s'ha establert a través d'estudis experimentals en animals. L'evidència recollida a partir d'aquests models animals ha donat lloc a 4 hipòtesis interrelacionades sobre el mecanisme patogènic basada en alteracions de l'HLA-B27 (Figura 1): la hipòtesi del pèptid artrítogènic, la hipòtesi de la resposta a la proteïna mal plegada, la hipòtesi dels dímers de cadenes pesades, i la hipòtesi dels polimorfismes en els gens ERAP1 i ERAP2 (6,32).

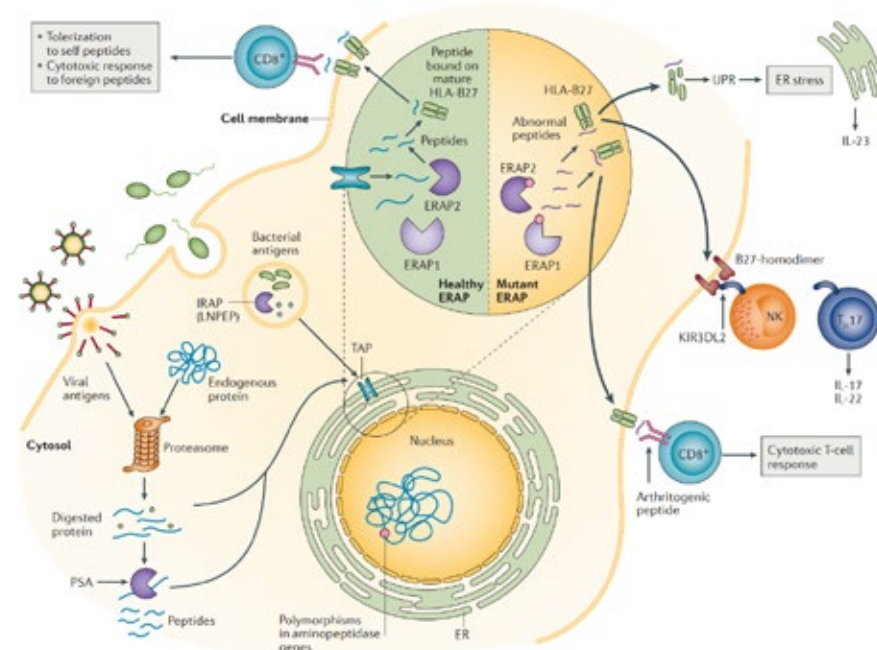


Figura 1. Extret de «Genetics of ankylosing spondylitis—insights into pathogenesis» de Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(2):81-91.

• La hipòtesi del pèptid artrítogènic

És una de les teories més consolidades sobre la interacció entre l'HLA-B27 i l'SpA. La hipòtesi postula que certs al·lels del gen HLA-B27 poden presentar pèptids autòlegs que les cèl·lules T reconeixen com a lligands, degut a la seva homologia estructural amb pèptids bacterians (32). Aquest reconeixement erroni dels pèptids propis com a heteròlegs pot precipitar una resposta immunitària creuada, culminant en una reacció autoimmunitària.

Diferents estudis donen suport a aquesta hipòtesi. S'han documentat respostes de cèl·lules T CD8+ enfront de l'HLA-B27 en pacients amb artritis reactiva, sobretot després d'infeccions per bacteris com *Salmonella* o *Chlamydia* (33). A més, s'ha observat una incidència més elevada d'anticossos autoreactius dirigits contra Klebsiella en pacients amb espondilitis anquilosant, que exhibeixen reactivitat creuada amb HLA-B27 (34). L'anàlisi del peptidoma associat a HLA-B27 ha revelat més de mil pèptids capaços de lligar-se a aquest complex en línies cel·lulars, dels quals 28 han estat identificats com artrítogènics per la seva estreta homologia amb proteïnes bacterianes d'origen entèric (35). Aquests pèptids podrien desencadenar una resposta immunitària mediada per cèl·lules T, contribuint significativament a la patogènesi de l'SpA. No només pèptids bacterians sinó que certs pèptids virals, inclòs els derivats del virus d'Epstein-Barr, poden implicar-se en aquesta resposta creuada amb antígens propis (36).

No obstant això, encara falta evidència concloent que vinculi directament el mimetisme molecular com a mecanisme subjacent en la patogènesi de l'SpA. De fet, anàlisis comparatives dels peptidomes HLA-B27 d'al·lels associats i associats amb l'SpA, no han demostrat diferències qualitatives significatives entre aquests grups. Això suggereix que les preferències de lligament dels al·lels HLA-B27 soles no poden explicar per si soles l'associació amb la malaltia (37).

• La hipòtesi del mal plegament proteic

La síntesi de l'HLA-B27, com la de la majoria de proteïnes de superfície, té lloc al reticle endoplasmàtic, una organel·la intracel·lular (38,39). A diferència d'altres molècules del MHC, l'HLA-B27 presenta una pronunciada propensió a plegar-se de manera lenta o incorrecta dins d'aquesta organel·la. Aquest plegament defectuós de proteïnes resulta en una resposta d'estrès a nivell del reticle endoplasmàtic (40). L'estrès activa els mecanismes de degradació i autofàgia que acaben desencadenant una resposta inflamatòria.

La resposta inflamatòria induïda per la proteïna anòmla d'HLA-B27 activa factors de transcripció com el NF-κB i incrementa la producció de citokines proinflamatòries, entre elles IL-23, IFN-β, IL-1, TNFα i IL-6 (41). Aquestes citokines intensifiquen la resposta inflamatòria mitjançant les vies de senyalització de l'eix IL-23/IL-17. Aquest fenomen ha estat documentat en estudis animals i estudis amb humans amb

teixits sinovials i intestinals de pacients amb SpA (42). En models de rates transgèniques que expressen HLA-B27, s'ha demostrat que l'activació de citokines, particularment IL-23, potencia la resposta a proteïnes mal plegades (43,44). En aquests estudis s'ha observat que una infecció prèvia amb *Salmonella* enterica en presència del genotip HLA-B27*05 pot activar la resposta a les proteïnes mal plegades, potencialment contribuint a la patogènesi de l'artritis reactiva i l'inflamació intestinal associades a HLA-B27 (45).

Tot i la relació evident entre les proteïnes mal plegades d'HLA-B27 i la resposta inflamàtoria observada en pacients amb SpA, encara falta evidència directa que vinculi aquests mecanismes amb la patogènesi de l'SpA en humans. Investigacions addicionals suggereixen que l'autofàgia generada en el reticle endoplàsmic, més que la resposta a les proteïnes mal plegades d'HLA-B27, podria jugar un paper clau en la patogènesi de l'SpA (46).

- **Hipòtesi dels dímers de la cadena lliure pesada**

L'HLA-B27 es troba a la superfície cel·lular en la forma d'un complex trimolecular format pel pèptid antigènic, una cadena pesada i una beta-2 microglobulina ($\beta 2m$) que dona l'estabilitat a la seva conformació tridimensional (47,48). Amb certa facilitat, l'HLA-B27 pot formar complexos aberrants formats per homodímers de dues cadenes pesades amb un enllaç covalent. Aquests complexos aberrants sovint es formen durant el reciclatge de receptors de membrana per la pèrdua del pèptid antigènic o dissociació de la $\beta 2m$ del complex molecular (38,39).

Els homodímers d'HLA-B27 poden activar erròniament els receptors immunoglobulínic de tipus assassí (KIR) i els receptors immunoglobulínics semblants de leucòcits (LILR) trobats en cèl·lules Natural Killer (NK), així com en cèl·lules B, T i dendrítiques (49,50). S'ha observat que aquests homodímers i l'activació dels receptors KIR i LILR poden estimular la producció d'IL-17, tot i que encara no s'ha definit clarament el seu paper en l'activació de les cèl·lules T CD4+ implicades en la patogènesi de la malaltia (51). És important destacar que aquestes observacions provenen d'estudis in vitro i podrien no reflectir exactament els processos que ocorren en condicions fisiològiques naturals.

- **ERAP1 i ERAP2**

L'associació genètica dels polimorfismes en les aminopeptidases ERAP1 i ERAP2 amb l'SpA és notable, sent la segona més robusta després de HLA-B27 i contribuint aproximadament al 15-25% del risc poblacional (14,52). Junts, HLA-B27 i ERAP expliquen el 70% del risc genètic de desenvolupar SpA (13,53).

ERAP1 i ERAP2, localitzats al reticle endoplasmàtic, són zinc metallopeptidases implicades en el processament de pèptids abans de la seva presentació en el MHC de classe I (54–56). La seva funció és retallar pèptids per generar epitops

de longitud òptima per la unió a les molècules MHC de classe I. Aquest procés és important per la presentació d'antígens a les cèl·lules T CD8+ i NK, facilitant una resposta immunitària efectiva. A més, ERAP1 regula la resposta immunitària modulant la disponibilitat dels receptors de citokines com TNFR1 i IL6R2, reduint la senyalització proinflamàtoria a nivell cel·lular (57–59). L'ERAP2 es creu que té un paper més secundari ja que té una activitat menor en comparació amb l'ERAP1 i retalla pèptids en mides més petites per la funció de presentació d'antígens (60).

La hipòtesi suggereix que les variants en ERAP1 i ERAP2 poden alterar l'eficiència i l'especificitat de la retallada de pèptids (61). Com a conseqüència produirien una alteració als pèptids que poden ser presentats pel HLA-B27 contribuint així tant en la resposta a les proteïnes mal plegades (62–64). Aquests pèptids alterats podrien desencadenar respostes autoimmunes mitjançant el reconeixement erroni per part de les cèl·lules T per pèrdua de la tolerància immune (64,65).

La forta associació genètica entre ERAP1 i SpA, especialment en individus amb HLA-B27, indica que hi ha una interacció clau entre el processament d'antígens i la patogènesi de l'SpA (66). També s'han identificat interaccions entre ERAP1 i altres malalties associades amb al·lells específics de HLA, com la malaltia de Behçet amb HLA-B51 i la psoriasi amb HLA-Cw6, suggerint mecanismes patogènics similars (67,68).

B. Hipòtesi basada en les citokines i les cèl·lules productores de citokines en l'SpA

Les citokines són proteïnes que actuen com a mediadors de la resposta immunitària facilitant l'activació o la inhibició de les cèl·lules immunitàries. Tenen com a funció el reclutament de més cèl·lules immunitàries, l'activació, l'apoptosi i la producció de la inflamació amb l'objectiu de promoure l'aïllament de l'estímul de dany i reparar els teixits.

La primera citokina vinculada a les malalties inflamàtores articulars va ser el factor de necrosi tumoral α (TNF α) (69). Els estudis experimentals pioners realitzats en el camp de l'artritis reumatoide van servir de base per explorar el paper d'aquesta citokina en altres malalties autoimmunes als anys 90. Es va observar que efectivament, una producció excessiva de TNF α estava associada amb l'SpA, la malaltia de Crohn, i la psoriasi, entre altres (70,71).

El TNF α és una molècula senyalitzadora essencial en la resposta immunitària innata actuant com a alarma de la resposta immunitària. És produïda ràpidament per macròfags, limfòcits T i cèl·lules NK en resposta al reconeixement de patrons moleculars associats a patògens o associats al dany cel·lular. El TNF α ajuda a orquestrar una resposta inflamàtoria aguda, induint febre, activant cèl·lules endotelials i atraient cèl·lules immunes com neutròfils i macròfags al lloc de la infecció o inflamació.

Tot i que té un paper més important com a mediador de la resposta immunitària innata, també té un paper important de transició cap a la resposta immune adaptativa cel·lular. Participa en la maduració de cèl·lules dendrítiques, cèl·lules presentadores d'antigen i produeix l'activació de cèl·lules T.

Amb l'objectiu de bloquejar l'activitat del TNF α i poder limitar la progressió d'aquestes malalties, s'han desenvolupat tractaments biològics. Els tractaments biològics basats en la inhibició del TNF α van ser revolucionaris per als pacients amb SpA. La introducció d'aquests tractaments van permetre per primer cop que molts pacients disminueixin de forma significativa la inflamació, dolor i progressió de dany estructural.

Malgrat l'impacte del tractament amb inhibidors del TNF α , es va observar que aquests tractaments no van aconseguir frenar del tot la progressió del dany estructural com l'anquilosi en els pacients amb SpA (72). Aquestes troballes suggerien que existien altres vies diferents en el desenvolupament de la malaltia.

A la dècada dels anys 2000, va emergir un nou eix de citokines implicades en l'autommunitat i en especial en les patologies relacionades amb l'SpA: l'eix IL-23/IL-17 (12). L'estudi de la IL-23 va portar el descobriment d'un nou grup de cèl·lules immunitàries incloent les cèl·lules Th17, les cèl·lules ROR γ t (Receptor-related orphan receptor gamma t), les cèl·lules T $\gamma\delta$, les cèl·lules NK i les cèl·lules limfoides innates (ILC) (73–78). La IL-23 produeix l'activació d'aquest conjunt de cèl·lules que juguen un paper important en la resposta immune tissular local fora dels òrgans limfoides a través d'altres interleuquines com IL-17, IL-22 i GM-CSF (79–81). Les cèl·lules Th17, juntament amb altres tipus de cèl·lules que responen a IL-23, com les cèl·lules $\gamma\delta$ T, les cèl·lules ILC3s (cèl·lules innates limfoides de tipus 3) i les cèl·lules NK, formen la xarxa de defensa que pot ser fonamentals en les barreres corporals formades per la pell i les mucoses intestinals (82–84).

Les interleuquines IL-23 i IL-17A juguen un paper fonamental en la protecció de l'hoste contra patògens bacterians i fúngics, especialment en barreres com l'epiteli i les mucoses, mantenint així la homeòstasi tissular (85,86). La seva funció també inclou facilitar la reparació tissular en resposta a lesions, especialment en llocs d'alt estrès mecànic com les entesi, on les cèl·lules Th17 activa una resposta immune reparadora (87). La funció de la IL-23 en l'activació, diferenciació i supervivència de les cèl·lules Th17 suggereix que no només ajuda a iniciar respostes inflamatòries, sinó que també pot perpetuar-les al llarg del temps (88).

La IL-23 és un citocina heterodimèrica membre de la superfamília IL-12 amb una subunitat única p19 i una subunitat p40 compartida amb IL-12 dins de la superfamília IL-12, que també inclouen altres citokines clau en la modulació de la resposta immune cel·lular (89). La IL-23 té un rol crític en la diferenciació i manteniment de

les cèl·lules Th17, un subtipus de cèl·lules T que són especialment importants en la resposta immune a infeccions i en la inflamació crònica. Les cèl·lules Th17 no només produeixen IL-17, sinó també altres citokines proinflamatòries com IL-21, IL-22, la quimioquina CCL20 i el TNF α (90).

La IL-17 inclou sis tipus diferents de citokines, des d'IL-17A fins a IL-17F, cadascuna amb un rol específic dins de la resposta immune. IL-17A i IL-17F són les més estudiades i es coneix que comparteixen aproximadament un 50% de la seva seqüència genètica, tenint funcions similars però amb diferents intensitats. Una vegada actives, IL-17A i IL-17F interaccionen amb el complex de receptors IL17RA/RC, que és compartit entre elles. Aquesta interacció estimula fibroblasts, cèl·lules epitelials i macròfags perquè produeixin citokines proinflamatòries (com la IL-6, GM-CSF) i quimiocines (com la CXCL1, CXCL8) per reclutar neutròfils i altres cèl·lules immunitàries als llocs de inflamació. Tot i que IL-17A i IL-17F per si soles no són tant potents com a mediadors proinflamatoris el TNF α , en sinèrgia amb altres citokines proinflamatòries, amplifica la magnitud de la resposta inflamatòria.

Addicionalment, IL-17A i IL-17F participen en processos més complexos com la regulació transcripcional i postranscripcional, influenciant la estabilitat dels mRNA de les seves cèl·lules diana (91). També ajuden a enfortir les barreres epitelials per mantenir l'homeòstasi tissular i prevenir l'entrada de patògens.

La recerca genètica juntament amb estudis en models animals van demostrar la implicació de les cèl·lules i interleuquines de l'eix IL-23/IL-17 en la patogènia de l'SpA (78), la psoriasi (92) i les malalties inflamatòries intestinals (93). Durant la dècada del 2010, els primers assaigs clínics amb inhibidors de la IL-23 i la IL-17 van ser aprovats per al tractament d'aquestes malalties (94,95).

La implicació d'aquestes citokines és tan fortament associada a la patogènia de l'SpA que es coneix que alguns SNPs del receptor de la IL-23 són el factor protector més potent pel desenvolupament de l'SpA axial i de la malaltia inflamatòria intestinal (96).

A nivell experimental en rates, s'ha observat que la sobre-expressió de la IL-23 produeix sacroileïtis, entesitis perifèrica i axial (78) (Figura 2). És l'augment de l'expressió de les interleuquines en els teixits afectats, i no les seves concentracions en el sèrum o en el líquid articular, es relaciona amb la gravetat de la inflamació articular.

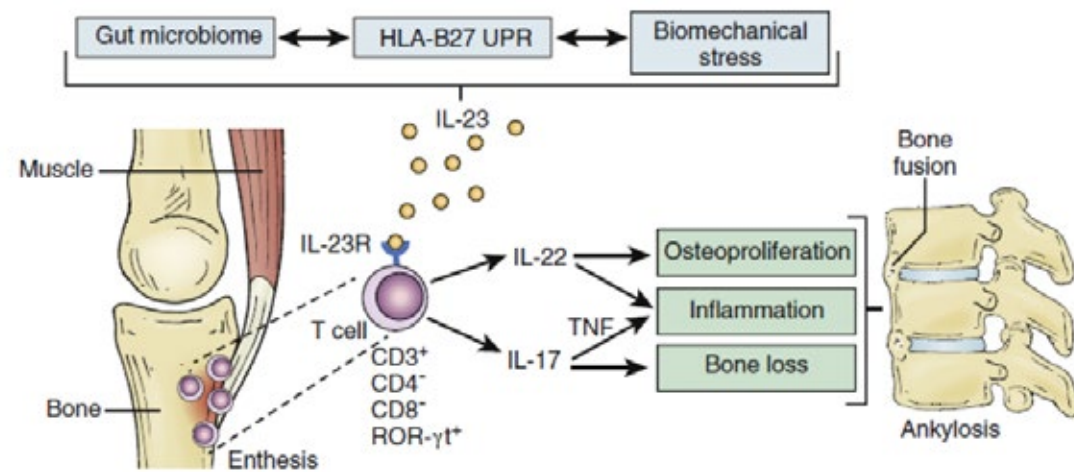


Figura 2. Extret de «Etiology and Pathogenesis of Spondyloarthritis» In Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, 11th ed., edited by Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel, Iain B. McInnes, and James R. O'Dell, 79:1313. Elsevier. Figure 79.5

C. Hipòtesi basada en teixits

Fa una dècada, es va proposar la hipòtesi de la regulació immunitària basada en els teixits, formulada per Polly Matzinger (97). Aquesta hipòtesi planteja una visió alternativa a la teoria clàssica de la immunitat.

Segons la hipòtesi de Matzinger, els teixits del cos, a través de cèl·lules com macròfags, cèl·lules dendrítiques i mastòcits, no només tenen la funció de presentar antígens, sinó que també són els principals reguladors de la resposta immunitària. Són aquests reguladors locals en els teixits els que “decideixen” quan activar o desactivar les respostes immunes, en funció de les necessitats del teixit, en lloc de dependre únicament dels limfòcits T i B circulants en els òrgans limfàtics.

En contraposició a la visió tradicional, on la immunitat sistèmica, es considerava el principal controladora de la resposta immunitària, la hipòtesi de la regulació immunitària basada en els teixits proporciona un enfocament que engloba les diferències fenotípiques de l'SpA. Aquesta perspectiva podria explicar per què la inhibició d'algunes citokines com la IL-17 actua de forma tan diferent en l'intestí (malaltia inflamatòria intestinal i la pell (psoriasi) (82).

Per tant aquesta hipòtesi proposa que la funció homeostàtica de cadascun dels teixits afectats en les espondiloartropaties, els danys habituals als quals estan exposats, i les respostes immunològiques a l'estimulació inflamatòria són diferents (Figura 3).

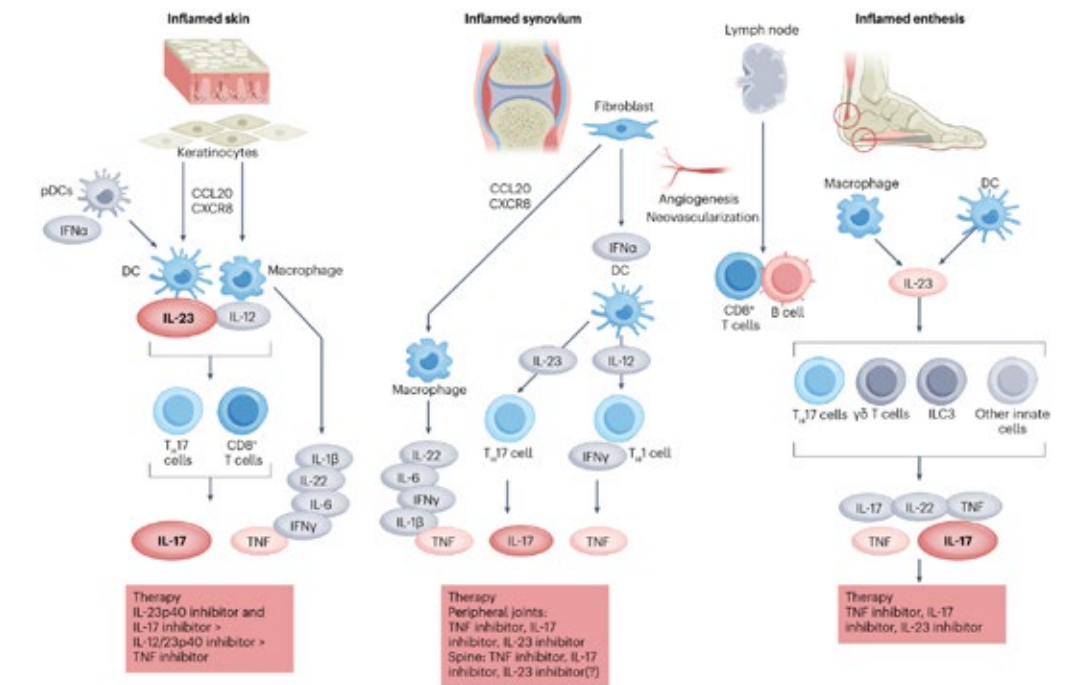


Figura 3. Extret de «Phenotypic heterogeneity in psoriatic arthritis: towards tissue pathology-based therapy» de Najm et al. Nat Rev Rheumatol. marzo de 2023;19(3):153-65.

• Pell

La pell té un paper important en protegir la integritat del teixit front a infeccions i traumatismes. Funciona com a barrera entre l'organisme i l'ambient exterior fent la funció de sentinella immunològica (84).

A l'epidermis, els queratinòcits poden actuar com a sensors de dany en resposta a agressions químiques o físiques. L'agressió pot activar la producció de la IL-1β mitjançant l'activació de l'inflamasoma a nivell de l'epiteli i utilitzant els receptors Toll-like (TLR) per detectar patògens (84).

La dermis té una major diversitat cel·lular amb una gran riquesa de cèl·lules immunes residents: cèl·lules dendrítiques, cèl·lules Tγδ, macròfags, basòfils i fibroblasts. Davant d'un estímul de dany, les cèl·lules residents produeixen senyals d'estrès activant citokines proinflamàtories i quimiocines que atrauran les cèl·lules immunes adaptatives com les Th1, Th17 CD4+ i CD8 via conductes limfàtics i vasculars (84).

En el context de la psoriasi, el dany inicial és la pèrdua de la tolerància del DNA propi (98). Es va observar que algunes cèl·lules dendrítiques reconeixien DNA de l'hoste per reacció creuada amb pèptids antimicrobians, iniciant una resposta d'IFNα. Això desencadena l'activació i l'expansió de cèl·lules T CD8+ a la dermis que juntament amb la IL-23 promou l'expansió de les cèl·lules Th17 i Th22 (99–101). L'expansió d'aquestes cèl·lules culminen amb la producció de citokines IL-17, TNFα, IL-26 i

IL-29 induint una resposta proinflamatòria que afecta els queratinòcits resultant en hiperplàsia i proliferació. S'ha suggerit que la migració d'aquestes cèl·lules memòria residents T CD8+ al teixit sinovial podria produir l'aparició de l'artritis psoriàsica (102).

En resum, a la patogènia de la psoriasi a la pell existeix un paper central de cèl·lules Th17, en especial les cèl·lules T CD8+, regulat per la IL-23 i efectuat per la IL-17. El protagonisme d'aquestes dues interleuquines en la patogènia de la malaltia explicaria l'eficàcia especial dels tractaments inhibidors d'aquestes interleuquines front a la inhibició dels TNFα.

• Intestí

L'epiteli intestinal és fonamental per distingir els microorganismes comensals dels patògens, realitzant a més una separació física entre aquests microbis i l'organisme. Està format per diferents tipus de cèl·lules com les cèl·lules epitelials intestinals (IECs), cèl·lules enteroendocrines, cèl·lules de calze i cèl·lules de Paneth (83,103).

Les IECs són cèl·lules clau dins l'epiteli intestinal que tenen diverses funcions crítiques per mantenir la homeòstasi i coordinar les respostes immunes.

En primer lloc, proporcionen una barrera física entre els microorganismes comensals i l'hoste per prevenir la penetració de patògens. Les IECs expressen receptors de reconeixement de patrons (PRRs) com els TLRs i els receptors tipus NOD (NLRs), que reconeixen els PAMPs i activen les vies de senyalització NF-κB i MAP quinasa (104,105). La ubicació d'aquests receptors en les cèl·lules, si és al pol basolateral o al pol apical, determina si s'activa o s'inhibeix la senyalització de NF-κB. Així, al pol basolateral s'activa, mentre que al pol apical s'inhibeix. L'expressió polaritzada dels PRRs ajuda a discriminar entre els senyals de microbis comensals i patògens, amb TLRs en diferents ubicacions que promouen o inhibeixen la senyalització de NF-κB.

En segon lloc, les IECs interactuen continuament amb cèl·lules dendrítiques residents, jugant un paper important en la iniciació de la resposta immunitària adaptativa, ajudant a polaritzar els limfòcits T CD4+ naïfs cap a un fenotip regulador (106). Les IECs secreten IL-25 i limfopoetina estromal tímica, que fomenten la proliferació de progenitors de basòfils i cèl·lules limfoides innates tipus 2 (ILC2s), mentre redueixen la secreció de IL-12, IL-23, i IL-1β en els macròfags. Això contribueix a la supressió de les cèl·lules ILC1 i ILC3 (107,108).

Les cèl·lules ILC3 són especialment rellevants, ja que en ser estimulades per IL-23 poden secretar una gamma de citokines com IL-17 i IL-22, essent claus en la resposta immune a bacteris comensals intestinals i en la patologia de malalties inflamàtores intestinals en humans i models animals (109).

Aquestes cèl·lules ajuden a modular la resposta immune dels microbis sense dependre de citokines reguladores com la IL-23. Els efectes proinflamatoris de certs subtipus d'ILC en l'intestí s'han associat amb malalties inflamàtores intestinals tant en models animals com en humans (110).

La IL-17, que inclou les subunitats IL-17A i IL-17F, juga un rol complex en la inflamació intestinal. S'ha observat que la IL-17 produïda per la ILC3 té un efecte proinflamatori capaç de produir colitis en rates i humans. La neutralització d'aquestes citokines pot debilitar la barrera epitelial i empitjorar la inflamació en models de colitis, però curiosament, nivells alts d'IL-17A estan associats amb colitis, mentre que els nivells d'IL-17F mostren una correlació inversa amb la inflamació (111). La inhibició simultània d'IL-17A i IL-17F pot prevenir el desenvolupament de colitis, indicant funcions proinflamàtores compartides. D'altra banda, la inhibició d'IL-22 agreuja la inflamació, demostrant un efecte protector d'aquesta citocina (112). Les cèl·lules Th17, que són importants per la homeòstasi intestinal, disminueixen en absència de microbis i augmenten amb trasplantaments fecals, suggerint que la supressió de la IL-17 pot interferir amb la protecció intestinal i contribuir al fracàs dels tractaments anti-IL-17 en la malaltia de Crohn (113).

Estudis recents han suggerit la possible migració de cèl·lules ILC d'origen intestinal cap al teixit sinovial en pacients amb SpA, una troballa que podria explicar el vincle entre la inflamació intestinal i les manifestacions musculoesquelètiques en aquesta malaltia (114,115).

• Sinòvia

El teixit sinovial, protegeix la cavitat articular inclòs cartílag, os i líquid articular. La capa interna està formada per cèl·lules estromals, principalment fibroblast like synovocytes (FLS) i macròfags (116). Formen una barrera contra patògens i contribueixen a la lubricació, protecció i nutrició del cartílag (117). En condicions fisiològiques, aquest teixit conté molt poques cèl·lules immunes, majoritàriament macròfags i algunes cèl·lules innates com neutròfils o mastòcits (118).

En l'SpA, la inflamació sinovial promou el reclutament de cèl·lules immunitàries innates com els macròfags, cèl·lules dendrítiques, basòfils, cèl·lules NK, ILC i cèl·lules T invariants associades a la mucosa (MAIT) (82,119,120). Aquest procés d'activació i reclutament desencadenen una cascada de citokines proinflamàtores sobretot de la TNFα, IL-1β i IL-6 (121).

Els macròfags en el teixit sinovial són actors clau en el procés inflamatori, produint un alt nivell de citokines proinflamàtores com TNFα, IL-1β i IL-6. Aquestes citokines són instrumentals en impulsar la inflamació persistent que caracteritza la sinovitis en l'SpA. La presència d'aquests macròfags correlaciona fortament amb la gravetat de la inflamació sinovial i la degradació articular (119).

Les cèl·lules dendrítiques dins del teixit sinovial de SpA sovint mostren un fenotip immadur, el qual és fonamental per a la iniciació de respostes immunes específiques (122). Aquestes cèl·lules expressen predominantment TLR2 però no TLR4, dirigint la resposta immune cap a un tipus Th1 (121). Aquesta resposta es caracteritza per la producció incrementada de citocines com TNF α , IFN γ i IL-12, que contribueixen a l'entorn proinflamatori a nivell intra-articular.

Les cèl·lules T, especialment les cèl·lules Th17, han estat reconegudes cada vegada més pel seu rol en la patogènesi de l'SpA (123,124). Aquestes cèl·lules són una font de IL-17A i IL-22, citocines que són claus en impulsar la inflamació i erosió. El reconeixement de les cèl·lules Th17 ha canviat la comprensió de la SpA de ser predominantment mediada per cèl·lules Th1 fins fa relativament poc.

El paisatge de citoquines en la sinovitis està dominat per IL-17A i IL-22 de les cèl·lules Th17, que no només perpetuen la inflamació sinó que també contribueixen significativament al dany articular (82). La IL-23 juga un paper crucial en mantenir l'activitat de les cèl·lules Th17, reforçant l'eix IL-23/IL-17 com una via crítica en la patogènesi de SpA (125).

Estudis de transcriptòmica i d'expressió genètica han mostrat variacions en la intensitat d'expressió de les diferents interleuquines IL-23, IL-17 i TNF α en funció de l'estadi de la malaltia. Es va reportar un increment en l'expressió de IL-23 associat amb sinovitis de grau elevat (126), mentre que els nivells d'IL-17A semblen correlacionar-se amb l'activitat de la malaltia i la presència d'erosions (127,128).

Curiosament, a diferència d'altres teixits com la pell o l'intestí, la producció de IL-17 al teixit sinovial pot ser independent de la IL-23 (129,130). També s'ha observat una major expressió del TNF α en el teixit sinovial en comparació amb la predominància de la IL-17 a la pell (131).

• Entesi

L'entesi és una estructura clau on els tendons, lligaments, fàscia o càpsula articular s'insereixen a l'ós, sent una zona sotmesa a gran càrrega d'estrès mecànic. Aquestes estructures no només es troben a les articulacions perifèriques sinó també en les articulacions axials com la columna vertebral i les articulacions sacroilíaqües. Formen un complex sinovio-entesític i la seva funció principal és la detecció de dany i la reparació en resposta a estímuls biomecànics.

En l'entesitis, la resposta inflamatòria crònica es creu que està relacionada amb les cèl·lules de la immunitat innata residents, les cèl·lules T, i l'IL-23 (16,132). Experimentalment s'ha observat en rates que el teixit entesític conté una població de cèl·lules T residents CD3+CD4-CD8- amb alta expressió de IL-23R, capaços d'induir SpA i entesitis quan s'administra IL-23 (78).

A més, s'ha descrit que en l'entesi axial humà, les cèl·lules mieloides CD14+ que produeixen IL-23, IL-1, TNF α i la quimioquina CCL20 poden ser una font de IL-23, activant així la resposta cel·lular efectora a través de la unió als receptors IL-23R de les cèl·lules T (133). Aquestes cèl·lules amplifiquen la resposta inflamatòria local que condueix a la malaltia. S'ha observat que hi ha una sobreproducció de IL-23 per part de les cèl·lules mieloides CD14+ que migren des del torrent sanguini cap al teixit entesític. La IL-23 produïda per aquestes cèl·lules activa la resposta cel·lular efectora mitjançant la unió als receptors IL-23R de les cèl·lules T, que amplifiquen la resposta inflamatòria local que condueix a la malaltia.

La IL-23 té el paper d'activació de les cèl·lules Th17, que són fonamentals per a la patogènesi de diverses malalties degut a que aquestes cèl·lules produeixen IL-17. La IL-17, a la seva vegada, estimula processos com l'osteoclastogènesi i la resposta mesenquimal, que poden conduir a l'erosió i anquilosi del teixit entesític (134,135). S'ha observat que la IL-23 activa altres cèl·lules de la immunitat innata, com les cèl·lules MAIT, ILC3, iNKT i cèl·lules T $\gamma\delta$, també estan presents en el teixit entesític (136) i tenen la capacitat de produir IL-17 independentment de la IL-23 (129,130). Aquesta producció autònoma d'IL-17 per part de diferents tipus de cèl·lules podria explicar les variacions observades en la resposta als inhibidors de IL-23 i IL-17 en els assaigs clínics enfocats en l'entesitis axial.

Investigacions amb rates transgèniques expressant HLA-B27 han revelat que, mentre la inhibició del receptor IL-23R pot prevenir la malaltia en etapes inicials, no és eficaç una vegada avançada la malaltia (125).

En canvi, la inhibició de IL-17A ha resultat efectiva en reduir la inflamació tant en fases precoces com avançades de la malaltia (137) β -glycophosphatase, and ascorbic acid. IL-17A blockade was performed in HLA-B27/human β 2-microglobulin (h β 2 m. Això indica que la IL-23 és crucial per iniciar la patogènesi de l'SpA, però no és tant crítica en la seva progressió, a diferència de la IL-17, que és vital durant tot el curs de la malaltia. Aquest fenomen ajuda a comprendre per què els inhibidors de la IL-23 són més eficaços en l'SpA a les fases més inicials i els inhibidors de la IL-17 en una malaltia més evolucionada.

En conclusió, la hipòtesi de la regulació immunitària basada en teixits revoluciona la comprensió tradicional del sistema immune, destacant que cada teixit té el seu propi mecanisme de regulació immunitària. Les investigacions sobre les SpA demostren que la dinàmica interacció entre les cèl·lules immunitàries i les citoquines en teixits específics pot influir de manera significativa en la patogènesi de la malaltia. La recerca revela que la progressió de la malaltia no és uniforme, sinó que varia significativament entre la pell, l'intestí, la sinòvia i l'entesi. Aquesta perspectiva més localitzada i específica de cada teixit obre noves possibilitats per a tractaments més personalitzats i efectius, entenent que la inhibició d'una mateixa citoquina pot tenir

efectes diferents depenent del context i del teixit on s'apliqui.

D. Hipòtesi basada en el dany estructural

En pacients amb SpA, a nivell radiològic, mostren signes d'edema, erosió i proliferació. L'edema medullar ossi reflexa la inflamació mentre que l'erosió i la proliferació òssia aberrant mostra el dany estructural característica d'aquesta malaltia. Aquestes poden provocar fusió i destrucció de les articulacions sacroilíaqües, zigoapofisàries i perifèriques.

Les proves de imatge com la RM, la TC o la radiografia simples permeten visualitzar aquestes lesions. La RM permet visualitzar tant la inflamació com la metaplàsia grassa, que és un procés de reparació, mentre que la proliferació òssia, incloent els sindesmòfits, es detecta millor amb radiografies o tomografia computaritzada. Els estudis longitudinals que utilitzen tècniques d'imatge de la columna vertebral han documentat aquest procés des del començament de la inflamació (Figura 4) (138). La seqüència temporal mostra inicialment un edema ossi en les vèrtebres, seguit de metaplàsia grassa i posterior proliferació òssia en les entesi, acompanyada d'osteoporosi en els cossos vertebrals.

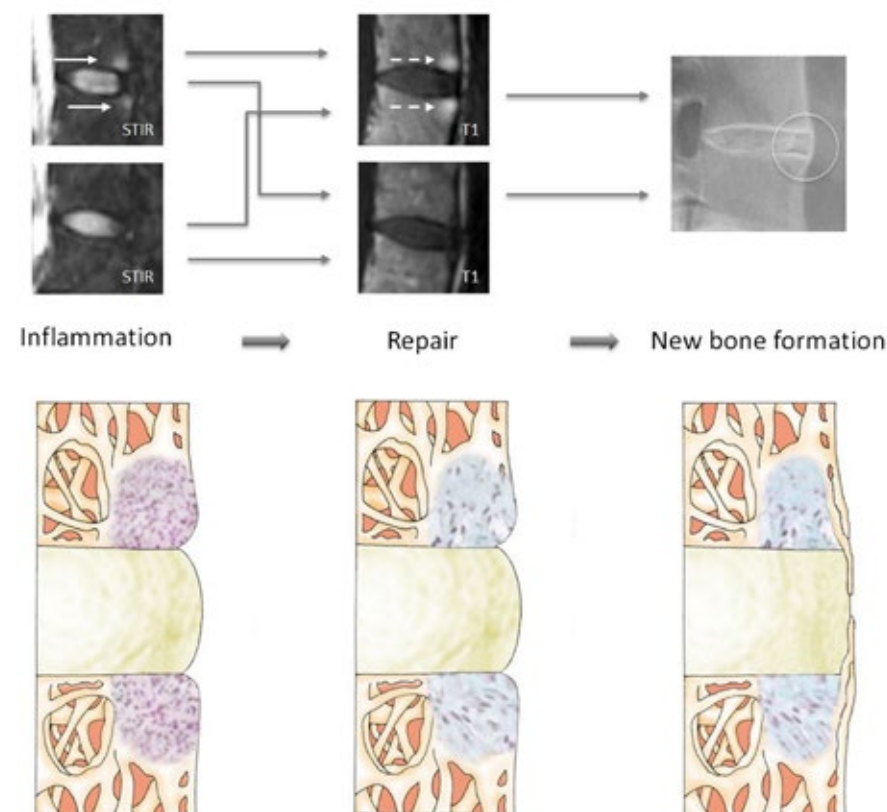


Figura 4. Extret de «Mechanism of New Bone Formation in Axial Spondyloarthritis» Poddubnyy D, Sieper J. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(9):55.

L'homeòstasi ossi és el resultat del balanç net entre la resorció d'os pels osteoclasts i la formació d'os pels osteoblasts. La disregulació d'aquest equilibri del teixit ossi i de les estructures adjacents és el factor clau en la proliferació ossi i les erosions patològiques característiques de l'SpA (139), encara que els mecanismes exactes són desconeguts. Diverses molècules implicades en aquests processos han estat identificades, tot i que, hi ha considerable controvèrsia sobre la interpretació de les dades disponibles (138–140).

Les erosions són produïdes per una disregulació a favor de la resorció òssia protagonitzada pels osteoclasts. L'activació i diferenciació dels osteoclasts estan regulades per molècules com Dickkopf-1 (Dkk-1) i l'esclerostina, que inhibeixen la via Wnt (139,141).

El Dkk-1 s'uneix de forma competitiva als receptors LRP5/6 disminuint l'activació de la via Wnt, produint una reducció en la formació d'os. L'esclerostina, produïda per osteòcits, també inhibeix la via Wnt i promou l'activitat del Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand (RANKL). L'activació del RANKL és clau en la diferenciació i activació dels osteoclasts, responsables de la resorció òssia. Estudis experimentals han demostrat que les citokines TNF α i IL-17A estan relacionades amb un augment en l'expressió d'aquestes molècules, en presència d'erosions òssies (142).

El dany estructural per proliferació òssia es produeix per una disregulació a favor de l'osteogènesi per part dels osteoblasts. Al seu torn, els osteoblasts són cèl·lules diferenciades a partir de cèl·lules precursors: les cèl·lules mesenquimals de la medul·la òssia (BM-MSC) i les fibroblast-like synovial cells (FLS) (143). L'activitat osteogènica dels osteoblasts diferenciats és regulada per les proteïnes morfogèniques òssies (BMPs) que treballen de forma sinèrgica amb la via Wnt (141, 144) per promoure l'osteogènesi, inhibir la degradació òssia i activar mecanismes de retroalimentació positiva (143). Els lligands Wnt s'uneixen als receptors Frizzled i als co-receptors LRP5/6, conduint a l'estabilització de β -catenina (144) (Figura 5). Aquesta estabilització permet que la β -catenina entri al nucli i activi els gens objectiu que promouen la diferenciació dels osteoblasts i la formació d'os.

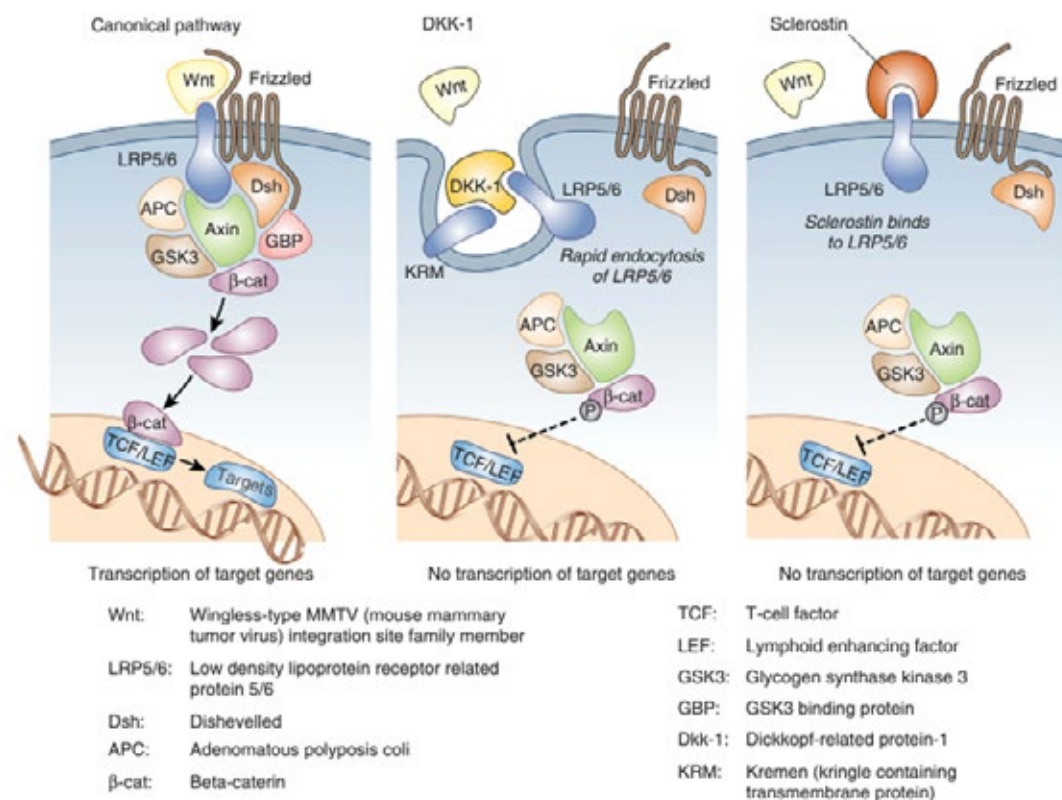


Figura 5. Extret de Sclerostin and DKK1: new players in renal bone and vascular disease. Evenepoel P et al. *Kidney Int.* 2015;88(2):235-240.

Les BM-MSc que normalment resideixen dins de la medul·la òssia, poden migrar cap a les entesi sota estímuls inflamatoris i mecànics (145). Aquests estímuls, al seu torn, poden induir la diferenciació d'aquestes cèl·lules en osteoblasts, un procés intensificat per citocines com IL-22, IL-17 i TNFα (140).

D'altra banda, les FLS també poden diferenciar-se en precursors d'osteoblasts i participar en el procés d'osteoproliferació, que està influenciat tant per les citocines inflamàtores com per les vies de transcripció intrínseques independents de l'estímul inflamatori (145). Això podria ser una de les explicacions per la limitada eficàcia de les teràpies convencionals a l'hora d'aturar el remodelat ossi associat a l'SpA. Algunes teories al respecte, parlen de la implicació de la resposta a les proteïnes mal plegades d'HLA-B27 en les cèl·lules mesenquimals de les entesi espinals com a responsables de la formació de sindesmòfits a l'SpA (32,146).

En conclusió, el dany estructural en les SpA representa un procés complex que va més enllà de la inflamació. La progressió de la malaltia implica una interacció dinàmica entre citocines proinflamàtores, cèl·lules mesenquimals i vies de senyalització molecular que alteren el remodelat ossi. La seqüència d'edema, metaplàsia grassa i proliferació òssia, amb factors com TNFα, IL-17A i l'HLA-B27 contribuint a

una osteoproliferació patològica característica d'aquest grup de malalties.

En resum, la revisió de la patogènia de l'SpA revela que aquesta malaltia complexa és el resultat de la interacció de múltiples factors genètics i ambientals. Els gens com HLA-B27 i les aminopeptidases ERAP1 i ERAP2 juguen un paper crucial en la susceptibilitat i desencadenament de la resposta inflamatòria, mentre que citocines com IL-23 i IL-17 són centrals en la regulació i manteniment de la inflamació crònica. L'entesi, la pell, l'intestí, i el teixit sinovial són teixits clau on aquestes respostes inflamàtores tenen lloc, cadascun amb característiques immunològiques úniques que poden influir en la presentació clínica de la malaltia i la resposta al tractament. L'inflamació i la pèrdua d'os, seguides per una osteoproliferació patològica, contribueixen a la fusió articular i l'anquilosi. És clau el paper d'algunes citocines i vies com Wnt i RANKL en la regulació de la dinàmica òssia.

1.1.3. Epidemiologia

La prevalença estimada de l'SpA, segons els estudis epidemiològics, presenta una variabilitat significativa. Aquesta heterogeneïtat en les estimacions pot ser atribuïda a diverses causes. En primer lloc, la variabilitat genètica, específicament la distribució del gen HLA-B27, difereix considerablement entre diferents regions geogràfiques, influenciant així les estimacions epidemiològiques. En segon lloc, l'absència d'una definició unificada de l'SpA i els seus respectius subgrups afegix una capa addicional de complexitat a la interpretació dels resultats. Finalment, les metodologies emprades en el mostreig i la recollida de dades, juntament amb les característiques dels participants dels estudis, poden influir en els resultats obtinguts.

Per aclarir aquestes discrepàncies, un meta-anàlisi de metodologia robusta realitzat per Stolwijk el 2016 (147) va avaluar les estimacions de prevalença de l'SpA i els seus subgrups, utilitzant el diagnòstic clínic, els criteris d'Amor, els criteris ESSG, alguns criteris ASAS i codis ICD. L'estudi va identificar els factors que influïen en l'heterogeneïtat metodològica: les publicacions més recents i les regions amb alta prevalença d'HLA-B27, com Europa i Amèrica del Nord, van mostrar una associació significativa amb una major prevalença. En canvi, poca diferència es va observar entre l'ús del criteri clínic i els criteris ESSG per al diagnòstic. En aquesta secció, analitzarem les dades de prevalença dels diferents tipus d'SpA reportades en el meta-anàlisi esmentat.

La prevalença de l'SpA va mostrar una variació significativa, des d'un 0,20% (IC 95% 0,00 - 0,66) al sud-est asiàtic fins a un 1,61% (IC 95% 1,27 - 2,00) en les comunitats indígenes del nord de l'Àrtic, on es va conèixer per una alta prevalença del gen HLA-B27 en la població. La prevalença més alta d'SpA es van observar a Amèrica del Nord, amb un 1,35% (IC 95% 0,44 - 2,79, n = 1 estudi), i a Europa, amb un

0,54% (IC 95% 0,38 - 0,78). No es van reportar estudis sobre la prevalença d'SpA a l'Àfrica subsahariana, el centre d'Àsia, ni a Oceania. La distribució de la prevalença de l'SpA per regions geogràfiques va estar representada a la Figura 6.

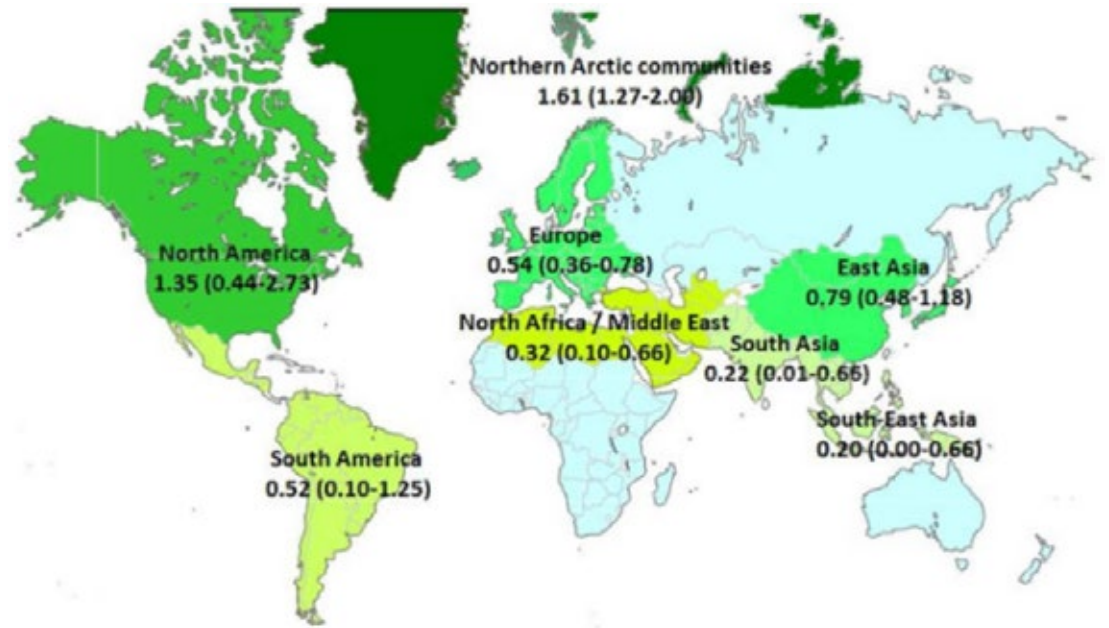


Figura 6. Mapa amb descripció de la prevalença global d'SpA. Extret de «Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis» de Stolwijk et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9): 1320-1331.

1.1.4. Diagnòstic i criteris classificatoris de l'espondiloartritis

El diagnòstic de l'SpA és complex, donat que no existeixen característiques úniques o biomarcadors amb una sensibilitat i especificitat suficients per a un diagnòstic definitiu. En la pràctica clínica, es basa en una combinació de símptomes i signes: manifestacions clíniques musculoesquelètiques i extra-musculoesquelètiques, examen físic, resultats de proves d'imatge i de laboratori, així com el context individual del pacient. La probabilitat de diagnòstic augmenta amb la presència de més símptomes o signes associats a l'SpA, com el dolor lumbar inflamatori, artritis, dactilitis, entesitis, psoriasi, uveïtis, malaltia inflamatòria intestinal, antecedents d'infecció gastrointestinal o urogenital, bona resposta als antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs), història familiar d'SpA, presència d'HLA-B27, elevació de la proteïna C reactiva, i evidència d'inflamació o dany en la columna lumbar o l'articulació sacroilíaca. No obstant això, cal tenir en compte que no totes les símptomes o signes identificats són exclusius de l'SpA. Per exemple, el dolor lumbar inflamatori i l'artritis poden ser causats per moltes altres malalties, la presència d'HLA-B27 és relativament comuna a la població sana, i existeix una considerable variabilitat inter-observador en la interpretació de les proves d'imatge. Per tant, cada símptoma o signe ha de ser

avaluat amb cura dins del context clínic del pacient i es requereix un diagnòstic diferencial exhaustiu. El diagnòstic de l'SpA és un repte i requereix un equilibri per assegurar una identificació precoç, evitant alhora el sobre-diagnòstic.

Després de reconèixer la complexitat del diagnòstic de l'SpA, es fa evident que aquesta complexitat també es reflecteix en el desenvolupament dels criteris de classificació. Aquests criteris han estat específicament desenvolupats per a la seva utilització en la recerca epidemiològica i clínica, amb l'objectiu d'homogeneïtzar les característiques de les poblacions estudiades que ja han rebut un diagnòstic clínic prèviament. No obstant això, cal tenir en compte que l'ús d'aquests criteris com a mètode diagnòstic pot conduir a un sobrediagnòstic, especialment quan s'apliquen en contextos on la probabilitat de la malaltia és baixa, a causa de la seva especificitat limitada. Existeixen tres conjunts principals de criteris de classificació per a l'SpA: els criteris Amor (148), els criteris de l'European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) (3) i els criteris de l'Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) (149). Aquests criteris han estat clau en l'estandardització i la conscienciació sobre l'ampli espectre de malalties incloses dins de l'SpA, facilitant la inclusió de pacients en estadis inicials o amb manifestacions més lleus de la malaltia en estudis de recerca. Aquests avenços són fonamentals per a una millor recerca de l'epidemiologia, l'evolució natural de la malaltia i el desenvolupament de tractaments.

Els criteris ASAS per a l'SpA axial es van desenvolupar l'any 2009, mentre que els criteris per a l'SpA perifèrica es van establir l'any 2011 (Figura 7). Per a la classificació de l'SpA axial, és necessari que el pacient hagi experimentat dolor lumbar crònic durant més de tres mesos, iniciant-se abans dels 45 anys. Si aquest criteri inicial es compleix, el pacient pot ser classificat amb SpA axial si presenta sacroileïtis demostrada per radiografia o RM i almenys una característica típica d'SpA, o si és positiu per HLA-B27 i presenta almenys dues característiques típiques d'SpA. Pel que fa als criteris per l'SpA perifèrica, es requereix inicialment la presència d'artritis, dactilitis o entesitis. A partir d'aquí, el diagnòstic es pot confirmar si el pacient presenta almenys una de les següents característiques típiques: uveïtis, psoriasi, malaltia inflamatòria intestinal, història prèvia d'infecció gastrointestinal o genitourinària, HLA-B27 o sacroileïtis; o bé, si presenta almenys dues de les següents: artritis, entesitis, dactilitis, dolor lumbar inflamatori o història familiar d'SpA. La novetat dels criteris ASAS va ser incloure els pacients amb malaltia precoç on només hi ha inflamació axial per RM sense haver desenvolupat dany articular establert com erosions o anquilosi que apareixen en fases més tardanes de la malaltia.

El grup de treball ASAS va analitzar el rendiment diagnòstic dels tres criteris classificatoris el 2011 en una mostra de 975 individus que incloïa pacients diagnosticats amb SpA i altres sense aquest diagnòstic (150). Aquests pacients formaven part de la població estudiada per al desenvolupament d'aquests criteris que presentaven

manifestacions axials i perifèriques. Es va observar que la sensibilitat dels criteris ESSG modificat (incloent diagnòstic de sacroileïtis per RM) era de 79,1%, dels criteris Amor modificat (també incloent diagnòstic per RM) era de 67,5% mentre que per ASAS era de 79,5%. L'especificitat va ser de 68,8%, 86,7% i 83,3% respectivament. Aquest treball va demostrar que els criteris ASAS tenia millor sensibilitat i especificitat comparat amb els criteris anteriors.

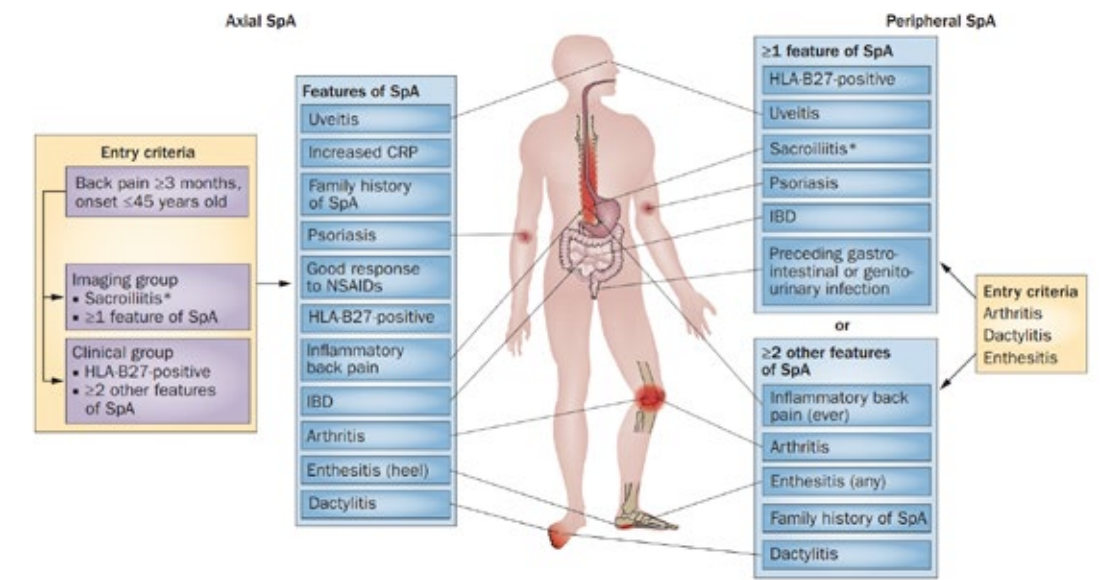


Figura 6. Mapa amb descripció de la prevalença global d'EspA. Extret de «Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis» de Stolwijk et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9):1320-1331.

1.1.5. Evolució natural i tractament

El curs de l'EspA es caracteritza per ser crònic i variable, alternant períodes de remissió amb períodes d'activitat inflamatòria. Durant el curs de la malaltia, poden aparèixer episodis de brots, que representen exacerbacions agudes i intenses d'inflamació en alguna de les diverses manifestacions de la malaltia. Els primers símptomes solen aparèixer abans de la tercera dècada d'edat. Encara que s'ha identificat un retard significatiu en el diagnòstic de la malaltia, que pot variar entre 8 a 14 anys des del començament dels primers símptomes (151–153). L'activitat inflamatòria persistent i no controlada pot resultar en dolor crònic, pèrdua de mobilitat, compromís d'òrgans degut a danys derivats de la inflamació sistèmica crònica, trastorns psiquiàtrics, i incapacitat laboral a causa del retard en el tractament (151–153). Per tant, la gravetat de la malaltia depèn de la intensitat de l'activitat inflamatòria i la freqüència dels brots, així com de les seqüeles que poden emergir com a conseqüència. Degut a això, és essencial monitoritzar l'activitat inflamatòria de la malaltia per detectar i tractar els brots amb rapidesa.

La monitorització de l'activitat inflamatòria de la malaltia és complexa ja que no existeix una sola prova de laboratori o d'imatge que sigui capaç d'avaluar la intensitat de la inflamació (154). La monitorització es realitza per l'anamnesi, exploració física, marcadors inflamatoris per proves de laboratori (PCR i VSG), proves de imatge com l'ecografia articular o la RM de la columna poden ajudar a confirmar i detectar la inflamació en els casos dubtosos.

Una eina que pot ser d'utilitat per quantificar l'activitat inflamatòria són els índexs d'activitat. Aquests són índexs numèrics compostos que han sigut validats en diferents cohorts amb la finalitat d'homogeneïtzar la forma de reportar l'activitat de la malaltia entre investigadors i objectivar la resposta al tractament. Els índexs més freqüentment utilitzats són el BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) per a l'EspA axial (figura 8) (155), l'ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) tant per a la forma axial com perifèrica (figura 9) (156), i el DAPSA (*Disease Activity index for PSoriatic Arthritis*) per a l'artritis psoriàsica (figura 10) (157).

Aquests índexs es calculen de manera ponderada a partir de diversos ítems: la puntuació subjectiva dels pacients sobre diferents símptomes, dades de l'exploració física com el nombre d'articulacions doloroses i tumefactes, i els reactants de fase aguda com la PCR o la VSG. Aquests índexs mostren una bona correlació amb l'activitat inflamatòria, amb validació creuada en diferents cohorts amb SpA (158–161). No obstant això, al incloure la puntuació subjectiva dels pacients sobre els símptomes, pot haver-hi una sobreestimació degut a la influència d'altres comorbiditats alienes a la malaltia, com la fibromiàlgia, l'artrosi o la síndrome ansiosa-depressiva. Aquest risc existeix per a tots els índexs, però és especialment major pel BASDAI, que és un índex basat exclusivament en ítems subjectius puntuats pels pacients (162–164).

TAULA 2. Escala BASDAI en l'espondilitis anquilosant

Si us plau, marqueu del 0 al 10 el valor que representa la vostra resposta. Exemple

Totes les preguntes fan referència a la darrera setmana.

1. Com descriuria el grau global de fatiga/cansament que ha experimentat?

absent molt intens

2. Com descriuria el grau global de dolor al coll, esquena o malucs a causa de la seva malaltia?

absent molt intens

3. Com descriuria el grau global de dolor-inflamació a altres articulacions fora del coll, esquena o malucs?

absent molt intens

4. Com descriuria el grau global de malestar que ha tingut en zones doloroses al tacte o la pressió?

absent molt intens

5. Com descriuria el grau global de rigidesa pel matí que ha tingut en despertar-se?

absent molt intens

6. Quant de temps dura la seva rigidesa pel matí després de despertar-se?

0 hores 1 hora 2 hores o més

Figura 8. de «Adaptació cultural, del castellà al català, d'un conjunt d'enquestes de resultats en salut comunicades pels pacients en un hospital terciari» de Giménez E, et al. *Annals de Medicina* 2024;107:55-60.

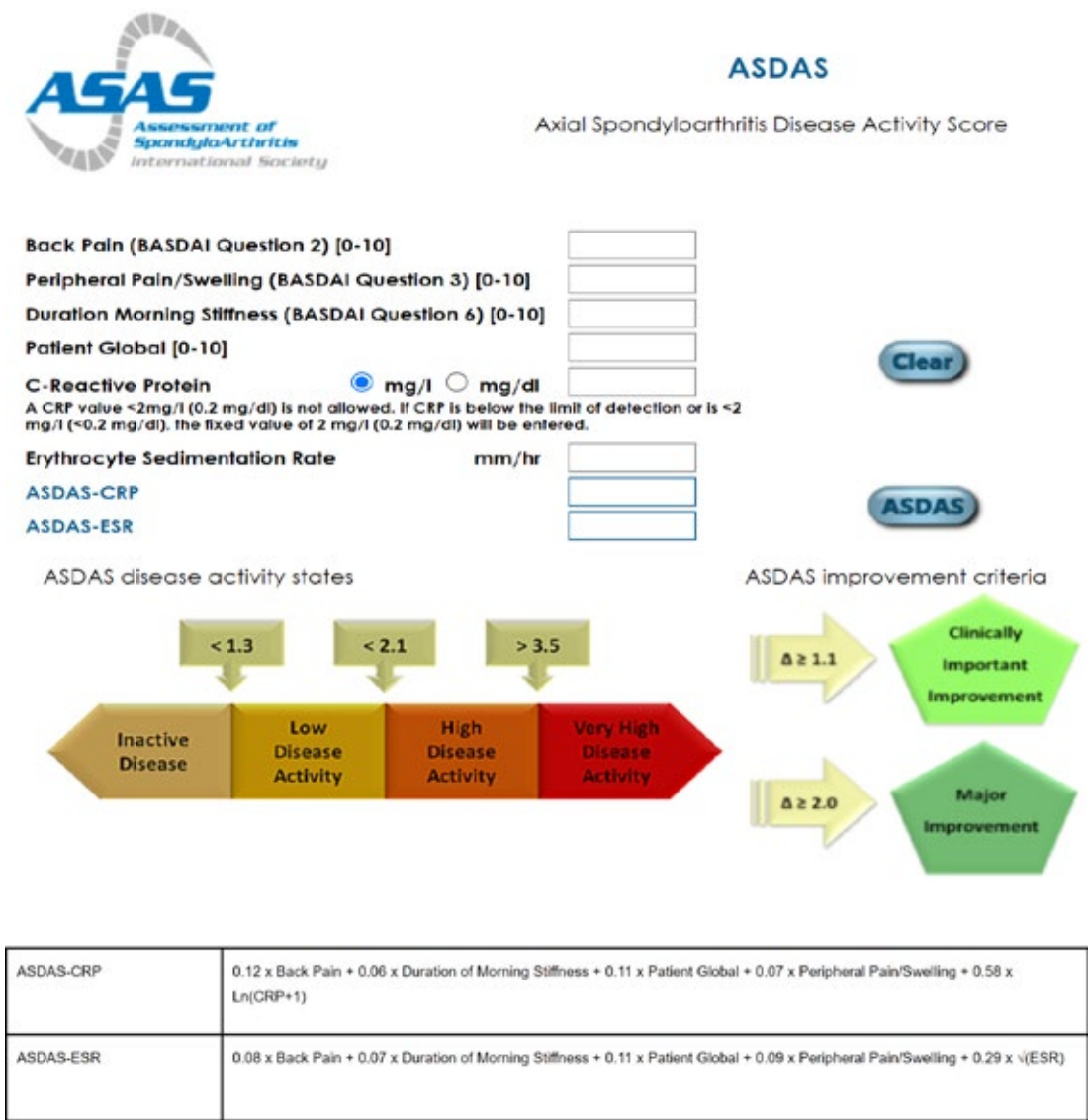


Figura 9. Extret de «Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score» de la pàgina web <https://www.asas-group.org/instruments/asdas-calculator/>

DAREA=SJC66+TJC68+PtGA+pain+CRP

Figura 10. Extret de «Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis» de Schoels M, et al. ARD. 2010;69(8):1441-7.

L'SpA mostra una gran heterogeneïtat en la seva presentació inicial. de la presentació inicial de l'SpA. Identificar els factors predictors de gravetat resulta complicat. Alguns dels més coneguts inclouen l'afectació del maluc, una major activitat inflamatòria segons l'ASDAS, el sexe masculí, el tabaquisme i professions físicament demandants (165,166). En els que refereix al gènere també s'han observat diferències entre gèneres en el pronòstic de la malaltia: els homes tendeixen a mostrar una major progressió del dany estructural, mentre que les dones presenten major intensitat en el dolor, activitat inflamatòria, fatiga i limitació física (Hochberg, 61). Aproximadament un 40% dels pacients desenvolupen formes greus de la malaltia (167).

Els pacients amb SpA també mostren un increment de la mortalitat comparat amb la població general, que pot augmentar fins a un 50% segons un estudi finlandès emparellat per edat i sexe (168). Les causes de la mort inclouen complicacions derivades de l'SpA, com l'amiloidosi, fractures vertebrals, malaltia cardiovascular, malalties gastrointestinals o fracàs renal. Els factors pronòstics per la mortalitat identificats són el sexe masculí (169), un baix nivell educatiu, una durada de la malaltia superior a 10 anys (170), i la presència de comorbiditats com diabetis, malaltia cardiovascular, malalties pulmonars o càncer, així com antecedents de cirurgia substitutiva de maluc.

El tractament de l'SpA té com a objectius remetre l'activitat inflamatòria de la malaltia i l'ocurrència de brots per evitar el deteriorament funcional del pacient així com l'aparició de complicacions. El tractament varia segons el tipus de manifestació, ja que no tots els tractaments són efectius per a totes les manifestacions. El tractament no farmacològic com la deshabitució tabàquica, educació, teràpia física i l'exercici físic han demostrat evidència en millorar la qualitat de vida dels pacients ((171,172)). El tractament farmacològic de primera línia per a l'SpA axial inclou els antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs) i, en cas de resposta insuficient dins d'un temps limitat a 1-2 mesos, s'utilitzen fàrmacs modificadors de la malaltia (FAMM) biològics. Per a l'SpA perifèrica, el tractament de primera línia inclouen els AINEs, els corticoides (orals i intraarticulars) i els FAMM sintètics convencionals. En cas de resposta inadequada, s'utilitzen els FAMM biològics o FAMM sintètics dirigits. La cirurgia substitutiva articular o correctora de la columna poden ser útils quan el tractament farmacològic és inadequat, per restaurar la mobilitat i corregir deformitats (171,172). Les diferents línies de tractament segons les recomanacions ASAS/EULAR per l'SpA es resumeix a la figura 11.

Predominant manifestation	Axial manifestations: Back pain and stiffness	Peripheral manifestations: Arthritis, enthesitis, dactylitis
First-line therapy	NSAIDs	
	Non-pharmacological treatment: Education, exercise, physical therapy, rehabilitation, patient associations, self help groups	
	Local steroids csDMARDs: Sulfasalazine	
Second-line therapy	TNFi or IL-17i or JAKi Current practice TNFi or IL-17i History of recurrent uveitis or active IBD: monoclonal Ab TNF preferred; significant psoriasis: IL-17i preferred	
Additional therapy and therapy in special clinical situations	Analgesics	
	Surgery	
Absence of treatment response	Following a first b/tsDMARDs failure, switching to another bDMARD (TNFi or IL-17i) or JAKi should be considered	

Fig. 2. Treatment overview of axSpA according to the 2022 update of the ASAS/EULAR Management Recommendations for axial Spondyloarthritis [12]. Ab, antibody; bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; IBD, inflammatory bowel disease; IL-17i, interleukin-17 inhibitors; JAKi, Janus kinase inhibitors; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; TNFi, tumor necrosis factor inhibitors.

Figura 11. Exret de «Treatment strategies for Spondyloarthritis: Implementation of precision medicine - Or “one size fits all” concept?» Proft F, et al. Autoimmun Rev. 2024 Oct;23(10):103638.

L'SpA és una malaltia crònica que presenta variabilitat en la seva activitat inflamatòria i pot conduir a conseqüències significatives com dolor crònic, pèrdua de mobilitat i deteriorament funcional. La detecció i el tractament precoç són crucials per manejar eficaçment els brots i prevenir danys a llarg termini. Els FAMM, tant sintètics com biològics, juguen un paper central en la gestió terapèutica, adaptant-se a les necessitats específiques dels pacients segons les manifestacions de la malaltia i la presència de comorbiditats. Per tot, l'SpA requereix un enfocament integral que inclou avaluació clínica detallada, ús judicis de biomarcadors, i una estratègia terapèutica personalitzada per optimitzar els resultats per als pacients.

1.2. Justificació del treball de recerca

Cap a l'any 1960, l'espondilitis anquilosant i l'artritis reumatoide van ser oficialment reconegudes com a entitats clíniques diferenciades, un fet que va representar un punt d'inflexió en el camp de la reumatologia (173,174). Posteriorment, un altre avenç notable es va produir l'any 1973 amb l'establiment de l'associació del gen HLA-B27 amb l'espondilitis anquilosant (175,176). Aquestes troballes van impulsar investigacions sobre les manifestacions clíniques distintives de l'SpA en comparació amb altres patologies reumatològiques, amb un interès particular en les manifestacions extra-musculoesquelètiques i la seva associació amb l'HLA-B27.

Les manifestacions extra-musculoesquelètiques de l'SpA, incloent la psoriasi, la uveïtis i la malaltia inflamatòria intestinal, reflecteixen mecanismes fisiopatològics compartits entre aquestes entitats. Aquestes manifestacions exemplifiquen com la inflamació sistèmica pot afectar múltiples sistemes orgànics més enllà de les

articulacions. Entre la dècada dels anys 60 i 90 van ser publicats molts estudis transversals o estudis casos i controls que van descriure les troballes ecocardiogràfiques i electrocardiogràfiques explorant les manifestacions cardíques en els pacients amb SpA.

El primer article publicat de manifestació cardíaca associada a l'SpA va ser reportat a l'any 1936 per Mallory (177). Aquest treball va descriure els resultats de necròpsia cardiovascular en dos homes joves amb insuficiència aòrtica greu, inflamació articular perifèrica i anquilosi de la columna vertebral. La necròpsia va descriure un “bony” fibrós sobre la capa íntima de l'arrel aòrtica amb semblança histològica a la valvulopatia sifilitica. Aquesta primera sèrie de casos van ser seguides d'altres sèries de casos de insuficiència aòrtica i “artritis reumatoide amb implicació espinal” (178). Les vàlvules aòrtiques dels pacients van presentar un engruiximent fibrós (179,180) amb escurçament de la porció basal sense dilatació o fusió de les sigmoïdees (180). A nivell microscòpic, van observar una fibrosi de la capa adventícia així com infiltració limfocítica i proliferació de la capa íntima de les vàlvules sigmoïdes (179–181). Altres estudis van observar anomalies histopatològiques a les petites artèries del teixit miocàrdic i aòrtic similars a les del teixit sinovial dels pacients amb SpA (179,182–184).

Les investigacions del grup de Bergfeldt et al., destaquen en aquest camp. Aquest grup de investigadors van introduir el concepte de “patologies cardíques associades a l'HLA-B27” per observar una prevalença del voltant de 10% del gen en els pacients amb implantació de marcapàs per BAV i per la freqüent associació d'aquesta amb la insuficiència aòrtica (181,185–190). Aquests treballs han contribuït al reconeixement de les malalties valvulars aòrtiques i el BAV com a manifestacions cardíques de l'SpA. No obstant això, cal assenyalar que les investigacions clíniques que van servir de fonament per aquest concepte són sèries transversals i estudis de casos i controls de mostres reduïdes amb gran heterogeneïtat en la metodologia i resultats obtinguts. A més, aquestes investigacions també estan subjectes al risc de biaix de publicació, la qual cosa pot afectar la validesa i generalització dels resultats presentats. Addicionalment, diversos estudis recents no van detectar cap associació significativa entre l'SpA i les patologies valvulars cardíques (191–194).

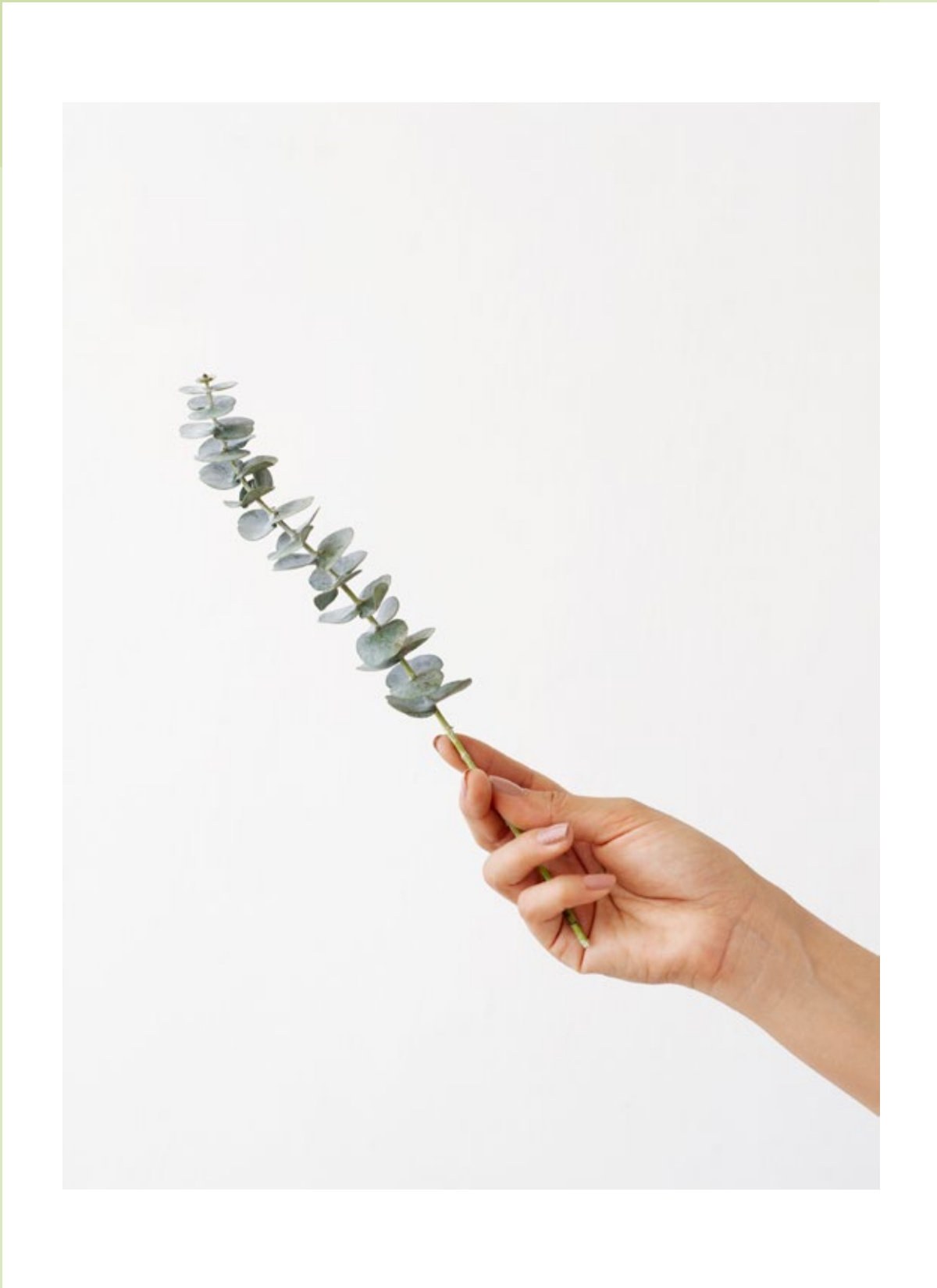
L'avenç tecnològic ha permès un diagnòstic precoç, la millora del tractament i el pronòstic dels pacients amb SpA (82), intensificant la recerca sobre la gestió de les comorbiditats associades durant les últimes dècades. Aquestes comorbiditats, especialment les complicacions cardiovasculars, constitueixen una de les principals causes de mortalitat en pacients amb malalties autoimmunes. L'increment exponencial en els estudis sobre comorbiditats cardiovasculars ha evidenciat que afeccions com la disfunció ventricular (195–197), la fibril·lació auricular (198,199), l'ateromatosi carotídia (200) i la vasculitis (201,202) també són freqüents en pacients amb SpA. A més, s'ha observat que les valvulopaties aòrtiques i els trastorns de con-

ducció no són exclusius dels pacients amb SpA, sinó que també apareixen en altres malalties autoimmunes com el lupus (203–205) i l'esclerosi sistèmica (206–208). Davant d'aquesta abundant recerca, es fa necessari qüestionar críticament l'evidència existent sobre l'associació entre l'SpA i les afeccions aòrtiques i trastorns de conducció. Realment existeix un augment de risc per aquestes afeccions associat a l'SpA? Quins són els factors pronòstics que poden explicar l'aparició d'afeccions cardíques en els pacients amb SpA?

Un estudi experimental, de gran rellevància per l'impacte que té en la teoria de l'entesi com a element clau en la fisiopatologia de SpA, estableix una connexió directa entre l'arrel aòrtica, l'entesi, i la desregulació de l'eix IL-23/IL-17 (78). Aquest treball demostra que les cèl·lules IL-23R+CD4–CD8–T, claus en la patogènesi de l'SpA, també es troben en l'arrel aòrtica, suggerint un possible vincle mecanístic amb la implicació cardíaca. En models animals que sobre-expressen IL-23, hi ha una inflamació notable en l'anell aòrtic, al lloc d'unió de la vàlvula aòrtica amb la paret aòrtica, conduint a una inflamació primerenca i extensa de l'arrel aòrtica. Aquesta inflamació no s'estén al miocardi, la qual cosa suggereix un efecte localitzat més que una implicació cardíaca generalitzada. Aquestes troballes proposen que l'arrel i la vàlvula aòrtiques podrien compartir similituds histològiques i cel·lulars amb les entesi perifèriques, àrees comunament afectades en l'SpA. Aquestes similituds inclouen la presència de cartílag i condrocits, que són crucials en la integritat estructural i la dinàmica funcional d'aquestes regions. Així, les manifestacions cardíques observades en l'SpA podrien afectar predominantment la vàlvula i l'arrel aòrtica, conduint potencialment a insuficiència de la vàlvula aòrtica sense una implicació directa del miocardi.

Per posar llum a les qüestions plantejades, el nostre projecte de tesi es proposa realitzar una avaluació sistemàtica i crítica de l'evidència que vincula l'SpA amb les patologies cardíques. En una primera part del projecte, es realitzaran dues revisions sistemàtiques per revisar críticament l'evidència disponible sobre la prevalença i els riscos de les afeccions cardíques classificades com a “malalties cardíques relacionades amb l'SpA”. En una segona etapa del projecte, analitzarem detalladament la influència de la càrrega inflamatòria en el desenvolupament d'aquestes afeccions cardíques en els pacients, a través d'un estudi de cohort ambispectiu. Aquesta investigació no només buscarà clarificar les connexions entre l'SpA i les complicacions cardíques, sinó també identificar factors pronòstics claus per a la prevenció i gestió d'aquestes greus comorbiditats.

Aquest projecte té implicacions clíniques rellevants, ja que facilitarà la identificació de pacients amb un risc elevat de desenvolupar afeccions cardíques valvulars aòrtiques i BAV. Així mateix, aquest treball contribueix a una millor comprensió de la fisiopatologia de les afeccions cardíques i proporciona noves hipòtesis per a futurs treballs de recerca.



02. Hipòtesi

2. HIPÒTESI

Hipòtesi

Els pacients amb SpA que presenten una major càrrega inflamatòria crònica presenten un major risc de desenvolupar afeccions valvulars aòrtiques i BAV.



03. Objectius

3. OBJECTIUS

Objectius

L'objectiu principal de l'estudi és:

- Avaluar l'impacte de la càrrega inflamatòria crònica en el risc de desenvolupar afeccions valvulars aòrtiques i BAV en els pacients amb SpA.

Els objectius secundaris són:

- Determinar el risc de desenvolupar afeccions valvulars aòrtiques i BAV en funció de la càrrega inflamatòria crònica (quantificada a partir de 7 variables) en pacients amb SpA.
- Avaluar el risc de desenvolupar afeccions valvulars aòrtiques i BAV en funció d'altres factors modificadors d'efecte.
- Desenvolupar un model de regressió per explicar els factors pronòstics clau en el desenvolupament de les afeccions valvulars aòrtiques i el BAV, combinant les variables de càrrega inflamatòria amb els factors modificadors d'efecte.



04.

Mètodes

- 4.1** Disseny i àmbit de l'estudi
- 4.2** Població
- 4.3** Variables
- 4.4** Seguiment i recollida de dades
- 4.5** Anàlisi estadístic
- 4.6** Consideracions ètiques

4. MÈTODES

4.1. Disseny i àmbit de l'estudi

Es va realitzar un estudi ambispectiu de cohort monocèntric a les consultes mono-gràfiques d'SpA del Servei de Reumatologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

4.2. Població

El reclutament dels pacients es va fer de manera seqüencial, incloent, a tots els pacients atesos entre el setembre del 2022 i el desembre del 2023.

Els criteris d'inclusió van ser:

- Ser major de 18 anys d'edat.
- Diagnòstic confirmat d'SpA, tant per criteri mèdic com segons els criteris ASAS.

Els pacients van ser exclosos si presentaven algun dels següents antecedents abans del diagnòstic de SpA:

- Diagnòstic de qualsevol altra malaltia autoimmunitària sistèmica
- Miocardiopatia hipertròfica, dilatada, arritmogènica o restrictiva (incloent malalties infiltratives)
- Endocarditis
- Presència de vàlvula aòrtica bicúspide
- Història prèvia d'insuficiència aòrtica
- Substitució prèvia de la vàlvula aòrtica
- Antecedents de bloqueig de branca dreta o esquerra
- BAV de primer grau o superior
- Implantació prèvia de marcapàs

4.3. Variables

Variables relacionades amb les afeccions cardíques

- Afeccions de la vàlvula aòrtica:
 - **Substitució valvular aòrtica:** La presència de substitució valvular aòrtica degut a una insuficiència aòrtica greu simptomàtica.

- **Insuficiència aòrtica:** L'insuficiència aòrtica, mesurada per ETT, es va categoritzar en quatre nivells: absència, lleu, moderada o greu (209).

» Es va classificar com “**lleu**” si per Doppler color l'amplada del jet de regurgitació era petita, amb una vena contracta (VC) inferior a 3 mm i amb una convergència de flux petita o inexistent. Per Doppler continu, la senyal del jet de regurgitació era incompleta o dèbil i presentava un temps d'hemipressió (PHT) superior a 500 ms. L'anàlisi del flux per Doppler polsat a l'aorta toràctica descendent presentava com a màxim una inversió del flux protodiastòlica i breu. La insuficiència aòrtica lleu se sol acompanyar de ventricle esquerre no dilatat.

» Es va classificar com “**moderada**” si per Doppler color l'amplada del jet de regurgitació era intermitja i amb una VC d'entre 3 i 6 mm. Per Doppler continu, la senyal del jet de regurgitació era densa i presentava un PHT entre 500 i 200 ms. L'anàlisi del flux per Doppler polsat a l'aorta toràctica descendent presentava una inversió que podia arribar a ser holodiastòlica però amb velocitats telediastòliques inferiors a 20 cm/s. La insuficiència aòrtica moderada se sol acompanyar de ventricle esquerre no dilatat.

» Es va classificar com “**greu**” si per Doppler color l'amplada del jet de regurgitació era gran i amb una VC superior a 6 mm. Per Doppler continu, la senyal del jet de regurgitació era densa i presentava PHT inferior a 200 ms. L'anàlisi del flux per Doppler polsat a l'aorta toràctica descendent presentava un flux revers holodiastòlic amb velocitats telediastòliques superiors o igual a 20 cm/s. La inversió del flux a l'aorta abdominal podia estar present. La insuficiència aòrtica greu freqüentment s'associa a dilatació del ventricle esquerre.

A més, es va categoritzar de manera dicotòmica, indicant presència o absència.

- **Esclerosi valvular:** Es va valorar per ETT i es va definir com un increment de l'ecogenicitat, engruiximent o calcificació de les cúspides aòrtiques, però amb mobilitat preservada i per tant sense condicionar estenosis aòrtica.

- Afeccions de l'arrel aòrtica:

- **Dilatació de l'arrel aòrtica:** Es va mesurar per ETT en el pla paraesternal eix llarg, mesurant-se a nivell dels sins de Valsalva en telediàstole mitjançant el mètode “*leading edge-to-leading edge*”. Aquest mètode

consisteix en mesurar des de la vora exterior de la paret anterior de l'aorta fins a la vora interior de la paret posterior del vas. Es va considerar que hi havia dilatació de l'arrel aòrtica si el diàmetre de l'arrel va ser ≥ 40 mm (210) o si el diàmetre de l'arrel corregit per l'àrea de superfície corporal (BSA) va ser ≥ 20 mm (211).

• **Trastorn de conducció:**

- » **Implantació de Marcapàs:** La presència de cirurgia de marcapàs a causa d'un BAV complet.
- » **BAV:** El BAV, mesurat per ECG, es va categoritzar en cinc nivells: absència, primer grau, segon grau Mobitz I, segon grau Mobitz II i tercer grau. A més, es va categoritzar de manera dicotòmica, indicant la presència o absència del bloqueig.

Les 7 variables relacionades amb la càrrega inflamatòria crònica

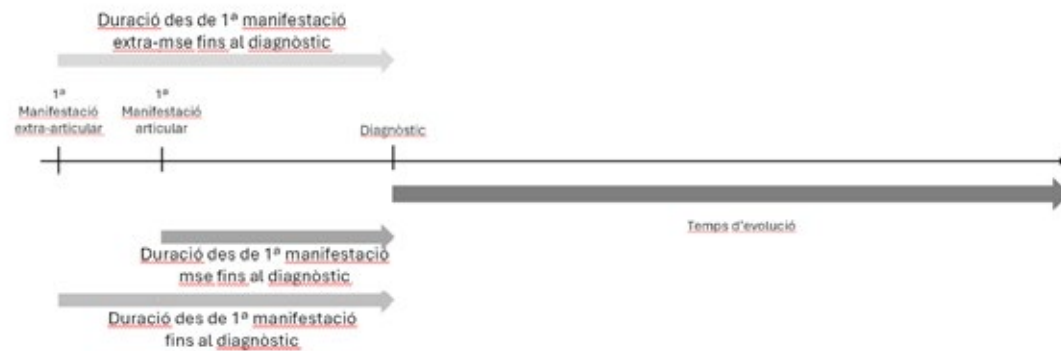


Figura 13. Esquema sobre la interval dels diferents símptomes fins al diagnòstic

- **Durada des de primera manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic (anys):** El temps transcorregut en nombre d'anys des de la 1ª manifestació musculoesquelètica (lumbàlgia inflamatòria, artritis, entesitis o dactilitis) fins al diagnòstic d'SpA (Figura 13). A més, també es va categoritzar cada 5 anys, per millorar la interpretabilitat dels resultats.
- **Durada des de primera manifestació extra-musculoesquelètica fins al diagnòstic (anys):** El temps transcorregut en nombre d'anys des de la 1ª manifestació extra-musculoesquelètica (psoriasi, uveïtis o malaltia inflamatòria intestinal) fins al diagnòstic d'SpA (Figura 13). A més, també es va categoritzar cada 5 anys, per millorar la interpretabilitat dels resultats.

- **Durada des de primera manifestació fins al diagnòstic (anys):** El temps transcorregut en nombre d'anys des de la 1ª manifestació, sigui musculoesquelètic o extra-musculoesquelètic, fins al diagnòstic d'SpA (Figura 13). A més, també es va categoritzar cada 5 anys, per millorar la interpretabilitat dels resultats.
- **Nombre de FAMM suspesos per ineficàcia:** El nombre total de FAMM convencionals i biològics que van ser suspesos per ineficàcia, tant per manifestacions musculoesquelètic com extra-musculoesquelètiques, al llarg del seguiment.
- **Ineficàcia a ≥ 2 FAMM biològics:** Presència o absència de història de canvi de dos o més FAMM biològics a causa de la falta de resposta clínica, tant per manifestacions musculoesquelètic com extra-musculoesquelètic, al llarg del seguiment.
- **Brots persistents per anys de seguiment:** Número de brots persistents al llarg de tot el seguiment (figura 18). Es va considerar un brot persistent quan el pacient presentava, en dues visites consecutives, almenys dues de les condicions següents:
 - Exploració física amb inflamació articular o maniobra de FABERE positiva
 - Prova d'imatge amb evidència d'inflamació aguda
 - Valors elevats en els índexs d'activitat (ASDAS $> 2,1$; DAPSA > 14 ; BASDAI > 4)
 - Necessitat de corticoides, infiltració, canvi de medicació
 - Valoració subjectiva del metge sobre la gravetat de la malaltia.

Aquests criteris es van establir per garantir que els brots detectats fossin greus i/o de llarga durada; encara que això impliqués la possible exclusió de brots de menor intensitat en els intervals entre visites, es va assumir que aquests reflectirien un estat inflamatori sistèmic menor.

La presència de brots persistents es va avaluar cada 6 mesos per estandaritzar la mesura entre tots els pacients. El nombre total de brots persistents es va dividir pel nombre total d'avaluacions realitzades durant el seguiment. Aquest resultat es va multiplicar pels anys de seguiment de cada pacient. Així, es va evitar la sobreestimació dels brots en els pacients amb temps de seguiment més curts i la infraestimació en aquells amb temps de seguiment més llargs.

- **Elevació persistent de reactants per anys de seguiment:** Número de ve-

gades en què el pacient presentava elevació de reactants de fase aguda de forma persistent (Figura 14). Es va considerar una elevació persistent de reactants quan el pacient presentava, en dues visites consecutives dins de 6 mesos:

- Elevació de la proteïna C reactiva (PCR) per sobre de 5 mg/L
- Velocitat de sedimentació globular (VSG) per sobre de 20 mm/h.

L'avaluació de reactants es va realitzar cada 6 mesos per estandarditzar la mesura entre tots els pacients. Per calcular la variable, la suma d'avaluacions amb elevació persistent de reactants es va dividir pel nombre total d'avaluacions realitzades. Aquest resultat es va multiplicar pels anys de seguiment de cada pacient. Així, es va evitar la sobreestimació en els pacients amb temps de seguiment més curts i la infraestimació en aquells amb temps de seguiment més llargs.

Núm. brots persistents

Núm. total d'avaluacions

x

Anys seguiment

=

Brots persistents per anys de seguiment

N. Elevació reactants persistent

N. total d'avaluacions

x

Anys seguiment

=

Elevació persistent de reactants per anys de seguiment

Figura 14. Càlcul de la variable brots o elevació persistent per anys de seguiment.

Variables demogràfiques

- **Edat:** Edat del participant en anys.
- **Edat en dècades:** L'edat dels participants es va categoritzar en dècades per donar millor interpretabilitat del risc.
- **Sexe:** Indica el sexe biològic (home o dona) al naixement del participant.
- **Tabaquisme:** L'estat del tabaquisme del participant categoritzat en no fumador, ex-fumador o fumador actiu.

Variables relacionades amb el risc cardiovascular

- **Hipertensió arterial:** Presència o absència de HTA diagnosticada per determinacions repetides amb valors ≥ 140/90 o que va requerir tractament farmacològic.
- **Dislipèmia:** Presència o absència de dislipèmia diagnosticada que va requerir tractament o determinacions repetides amb colesterol total ≥ 240 mg/dL, LDL ≥ 160 mg/dL, triglicèrids ≥ 200 mg/dL segons les guies National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP III) de la American Heart Association.
- **Diabetis mellitus:** Presència o absència de diabetis diagnosticada que va requerir tractament o més de dues determinacions amb hemoglobina glicada ≥ 6,5% o glicèmia en dejú ≥ 126 mg/dL.
- **Cardiopatia isquèmica:** Presència o absència de cardiopatia isquèmica diagnosticada ja sigui angina o infart agut de miocardi.

Variables relacionades amb l'SpA

- **Tipus de manifestació d'SpA:** Forma axial, mixta o perifèrica.
- **Lumbàlgia inflamatòria:** Presència o absència de lumbàlgia inflamatòria
- **Any d'inici de la lumbàlgia inflamatòria:** L'any en què el pacient presenta lumbàlgia inflamatòria per primera vegada.
- **Artritis:** Presència o absència d'artritis
- **Any d'inici de l'artritis:** L'any en què el pacient presenta artritis per primera vegada.
- **Entesitis:** Presència o absència d'entesitis
- **Any d'inici de la entesitis:** L'any en què el pacient presenta entesitis per primera vegada.
- **Dactilitis:** Presència o absència de dactilitis
- **Any d'inici de la dactilitis:** L'any en què el pacient presenta dactilits per primera vegada.

- **Psoriasi:** Presència o absència de psoriasi ja sigui cutània o unguial.
- **Psoriasi cutània:** Presència o absència de psoriasi en plaques, de cuir cabellut o genital i el seu any de inici.
- **Psoriasi unguial:** Presència o absència de psoriasi unguial
- **Any d'inici de la psoriasi:** L'any en què el pacient presenta psoriasi per primera vegada.
- **Malaltia inflamatòria intestinal:** Presència o absència de la malaltia inflamatòria intestinal ja sigui la malaltia de Crohn o colitis ulcerosa.
- **Malaltia de Crohn:** Presència o absència de la malaltia de Crohn
- **Colitis ulcerosa:** Presència o absència de colitis ulcerosa
- **Any d'inici de la malaltia inflamatòria intestinal:** L'any en què el pacient presenta malaltia inflamatòria intestinal per primera vegada.
- **Uveïtis:** Presència o absència de uveïtis
- **Any d'inici de la Uveïtis:** L'any en què el pacient presenta uveïtis per primera vegada.
- **Antecedents familiars:** Presència o absència de història familiar d'SpA, psoriasi, malaltia inflamatòria intestinal i/o uveïtis en un familiar de primer o segon grau.
- **HLA-B27:** Positivitat o negativitat d'HLA-B27. La detecció de la presència del HLA-B27 es va realitzar utilitzant la tècnica PCR-SSO de Luminex. El laboratori d'Histocompatibilitat de l'Hospital de Sant Pau està acreditat per l'EFI (European Federation of Immunogenetics).
- **Sacroileïtis:** Presència o absència de sacroileïtis diagnosticada per radiografia, TC o RM.

4.4. Seguiment i recollida de dades

Els pacients van ser reclutats de forma consecutiva en cada visita. Es va revisar la història clínica dels pacients que van signar el consentiment informat en la visita següent, completant-se la informació clínica necessària durant la visita de segui-

ment. Per a la recopilació i gestió de les dades, es va utilitzar una base de dades d'Access® juntament amb un quadern de recollida de dades en paper (annexe). Es van sol·licitar ecocardiogrames o electrocardiogrames per als pacients que no els tenien fets durant el seguiment de la malaltia o per altres motius. A tots els pacients se'ls va realitzar una analítica sanguínia almenys un cop l'any. Totes les proves van ser realitzades al nostre centre, excepte en 22 pacients que, per motius personals, van preferir realitzar les proves en un centre extern.

Les dades van ser recollides de manera prospectiva a partir de la història clínica de l'hospital i de la història clínica compartida de Catalunya (HC3), fins a la finalització del seguiment a l'abril de 2024.

4.5. Anàlisi estadístic

Es va dur a terme una regressió de Cox amb variables dependents del temps, ajustant-se per factors com ara l'edat i el sexe. A partir d'aquesta anàlisi inicial, es van identificar i seleccionar per al model de regressió múltiple definitiu els possibles confusors i els modificadors d'efecte. Es van considerar confusors significatius aquelles variables que mostraven una associació significativa tant amb la variable d'exposició com amb la variable de resultat i que modificaven el risc estimat en més d'un 10%. A més, les variables amb un valor de p inferior a 0,10 es van incloure com a possibles modificadors d'efecte, així com aquelles de rellevància clínica. El model de regressió múltiple final es va construir seleccionant les variables que mostraven una major associació i importància clínica, incloent els confusors, l'edat i el sexe.

Per evitar el sobreajustament i assegurar-se que el model tingués suficient potència estadística per detectar efectes significatius, es va aplicar la regla empírica de incloure una variable en el model per cada 10 casos de complicació cardíaca observats. Aquesta pràctica va assegurar que els resultats tenien la potència suficient per detectar efectes significatius. Els resultats de l'estudi es van presentar mitjançant ràtios de risc (HR) amb els seus corresponents intervals de confiança del 95%. El nivell de significació estadística es va establir en un α de 0,05, amb una potència estadística β de 0,1, per a tests amb p menor que 0,05. El tractament estadístic de les dades es va realitzar mitjançant el software STATA 17.0

4.6. Consideracions ètiques

L'estudi es va dur a terme seguint rigorosament les recomanacions ètiques internacionals per a la investigació mèdica en humans. L'investigador va ser responsable de garantir que l'estudi es realitzés d'acord amb la Llei de Recerca Bioètica 14/2007. Abans d'iniciar l'estudi, el Comitè Ètic de l'Hospital investigador va aprovar el pro-

TOCOL de l'estudi (IIBSP-ESP-2022-67), la informació que es va donar al subjecte i el model de consentiment informat que es va utilitzar. Es va notificar al CEIC qualsevol esmena posterior al protocol i es va sol·licitar la seva opinió en cas que fos necessària una nova avaluació dels aspectes ètics de l'estudi.

Pel que fa a la confidencialitat de les dades de l'estudi, es va seguir el que s'estableix a la Llei Orgànica 3/2018 de 5 de desembre, de "Protecció de Dades de Caràcter Personal". En cap dels informes de l'estudi va aparèixer el seu nom i la seva identitat no va ser revelada a cap persona llevat que fos per complir amb els fins de l'estudi, i en cas d'urgència mèdica o requeriment legal.



05.

Resultats

5.1 Característiques basals

5.2 Insuficiència aòrtica

- 5.2.1 Risc d'insuficiència aòrtica - càrrega inflammatòria
- 5.2.2 Risc d'insuficiència aòrtica - modificador d'efecte
- 5.2.3 Risc d'insuficiència aòrtica ajustada per la càrrega inflammatòria i modificadors d'efecte

5.3 Esclerosi valvular aòrtica

- 5.3.1 Risc d'esclerosi valvular aòrtica - càrrega inflammatòria
- 5.3.2 Risc d'esclerosi valvular aòrtica - modificador d'efecte
- 5.3.2 Risc d'esclerosi valvular aòrtica ajustada per la càrrega inflammatòria i modificadors d'efecte

5.4 Dilatació de l'arrel aòrtica

- 5.4.1 Risc de dilatació de l'arrel aòrtica - càrrega inflammatòria
- 5.4.2 Risc de dilatació de l'arrel aòrtica - modificador d'efecte
- 5.4.1 Risc de dilatació de l'arrel aòrtica ajustada per la càrrega inflammatòria i modificadors d'efecte

5.5 Bloqueig auriculoventricular

- 5.5.1 Risc del bloqueig auriculoventricular - càrrega inflammatòria
- 5.5.2 Risc del bloqueig auriculoventricular - modificadors d'efecte
- 5.5.3 Risc del bloqueig auriculoventricular ajustada per càrrega inflammatòria i modificadors d'efecte

5. Resultats

5.1. Característiques basals

El nombre total de pacients elegibles per a l'estudi va ascendir a 505. D'aquests, 23 van ser exclosos segons els criteris d'exclusió establerts i 21 per pèrdues de seguiment o per no haver completat les proves necessàries. Dels 482 pacients que van ser inclosos inicialment, 461 van ser analitzats en l'anàlisi final. La Figura 15 representa el diagrama de flux del procés d'inclusió dels pacients seleccionats.



Figura 15. Diagrama de flux del procés de inclusió dels pacients seleccionats.

Dels 482 participants, la proporció de pacients homes va ser de 261 (54,15%). L'edat promig dels participants era de 57,83 anys (DS 14,17). Quant al risc cardiovascular, la HTA estava present en 184 pacients (38,17%). La dislipèmia es va diagnosticar en 230 pacients (47,72%). La diabetis mellitus, diagnosticada en 50 pacients (10,37%). La cardiopatia isquèmica es va diagnosticar en 18 pacients (3,73%).

Pel que fa a les manifestacions de la malaltia, es va observar que el 131 pacients (27,18%) presentaven SpA axial, mentre que 148 pacients (30,71%) manifestaven una forma mixta, i 203 pacients (42,12%) tenien una manifestació perifèrica de la malaltia. La psoriasi estava present en 269 pacients (55,81%), sense diferenciar-se entre formes cutànies i unguals. La malaltia inflamatòria intestinal es va diagnosticar

en 29 pacients (6,02%), incloent tant la malaltia de Crohn com la colitis ulcerosa. D'altra banda, es va observar la presència d'uveïtis en 50 pacients (10,37%). Quant als antecedents genètics, l'HLA-B27 va ser positiu en 188 pacients, és a dir, el 39% de la població estudiada.

Les característiques basals dels pacients, incloent-hi les variables demogràfiques, els factors de risc cardiovascular i les manifestacions clíniques de l'SpA, es presenten en detall a la Taula 1.

Taula 1. Descripció de les característiques basals de la mostra de 482 participants.

Variables	Subcategoria	Freqüència	Percentatge (%)
Sexe	Dones	221	45,85
	Homes	261	54,15
Tabaquisme	Mai fumador	197	40,87
	Ex-fumador	167	34,65
	Fumador	115	23,86
HTA	No	298	61,83
	Sí	184	38,17
Dislipèmia	No	252	52,28
	Sí	230	47,72
Diabetis Mellitus	No	432	89,63
	Sí	50	10,37
Número de factors de risc cardiovasculars	0	191	39,63
	1	150	31,12
	2	109	22,61
	3	32	6,64
Cardiopatia isquèmica	No	464	96,27
	Sí	18	3,73
Tipus de manifestació d'SpA	Axial	131	27,18
	Mixta	148	30,71
	Perifèrica	203	42,12
Lumbàlgia inflamatòria	No	215	44,61
	Sí	267	55,39
Artritis	No	133	27,59

	Sí	349	72,41
Entesitis	No	307	63,69
	Sí	175	36,31
Dactilitis	No	359	74,48
	Sí	123	25,52
Psoriasi (cutània o unguial)	No	183	37,97
	Sí	299	62,03
Psoriasis cutània	No	213	44,19
	Sí	269	55,81
Psoriasi unguial	No	296	61,41
	Sí	186	38,59
Malaltia inflamatòria intestinal	No	453	93,98
	Sí	29	6,02
Colitis ulcerosa	No	464	96,27
	Sí	18	3,73
Malaltia de Crohn	No	471	97,72
	Sí	11	2,28
Història prèvia de gastroenteritis o malaltia de transmissió sexual	No	468	97,10
	Sí	14	2,90
Antecedents familiars de primer o segon grau	No	254	52,7
	Sí	216	44,81
Antecedents familiars d'SpA	No	391	81,12
	Sí	79	16,39
Antecedents familiars de psoriasi	No	311	64,52
	Sí	160	33,20
Antecedents familiars d'uveïtis	No	460	95,44
	Sí	10	2,07
Antecedents familiars de malaltia inflamatòria intestinal	No	454	94,19
	Sí	15	3,11
HLA-B27	No	282	58,51
	Sí	188	39,00
Sacroïleitis radiogràfica	No	158	32,78
	Sí	222	46,06

En quant a les 7 variables relacionades amb la càrrega inflamatòria crònica i les variables relacionades amb les afeccions cardíques es van descriure a la taula 2 i 3.

Taula 2.
Descripció de les 7 variables que quantifiquen la càrrega inflamatòria crònica

Variables	Descripció	Valor
Durada des de 1 ^a manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic (anys)	Mediana (RIQ)	2 (8)
Durada des de 1 ^a manifestació extra-musculoesquelètica fins al diagnòstic (anys)	Mediana (RIQ)	7 (23)
Durada des de 1 ^a manifestació fins al diagnòstic (anys)	Mediana (RIQ)	7 (17)
Nombre de FAMM suspesos per ineficàcia	Mediana (RIQ)	0 (2)
Ineficàcia a ≥ 2 FAMM biològics	Freqüència (%)	75/482 (15,56)
Brots persistents per anys de seguiment (anys)	Mediana (RIQ)	1,0 (1,89)
Elevació persistent de reactants per anys de seguiment (anys)	Mediana (RIQ)	0,98 (2,71)

Taula 3.
Descripció de les variables relacionades amb les afeccions valvulars aòrtiques i BAV.

Variables	n/N (%)
Substitució valvular aòrtica	5/482 (1,04)
Implantació de Marcapàs	3/482 (0,62)
Insuficiència aòrtica	90/461 (19,52)
- lleu	75/461 (16,27)
- moderada	14/461 (3,04)
- greu	1/461 (0,22)
Esclerosi valvular	110/462 (23,81)
Dilatació de l'arrel aòrtica	59/463 (12,74)
BAV	24/468 (5,13)
- BAV 1er grau	20/482 (4,15)
- BAV 2n grau Mobitz I	1/482 (0,21)
- BAV complet	3/482 (0,62)

5.2. Insuficiència aòrtica

5.2.1. Risc de insuficiència aòrtica - càrrega inflammatòria

L'anàlisi del risc de la insuficiència aòrtica en funció de la càrrega inflammatòria crònica, quantificada a partir de 7 variables va ser estudiada utilitzant una regressió Cox amb variables temps dependent ajustada per edat i sexe. Les 7 variables escollides per quantificar la càrrega inflammatòria crònica va estar relacionades amb la durada de les manifestacions, el nombre de fàrmacs ineficaços i la inflamació persistent.

A la Taula 4 es van incloure els resultats de la regressió de les variables relacionades amb la càrrega inflammatòria crònica per la insuficiència aòrtica ajustada per edat i sexe.

La durada des de 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic, la durada des de 1ª manifestació extra-musculoesquelètica fins al diagnòstic i la durada des de 1ª manifestació fins al diagnòstic van mostrar una associació significativa independentment de l'edat i sexe.

La durada des de 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic va mostrar un HR de 1,03 (IC 95% 1,01 a 1,05; p = 0,003) indicant un augment del risc del 3% per cada any transcorregut.

La durada des de 1ª manifestació extra-musculoesquelètica fins al diagnòstic va mostrar un HR de 1,04 (IC 95% 1,02 a 1,05; p = 0,000) indicant un augment del risc en un 4% per any transcorregut.

La durada des de 1ª manifestació fins al diagnòstic va ser de HR 1,04 (IC 95% 1,02 a 1,05, p = 0,000) indicant un augment de risc del 4% per cada any transcorregut.

Al categoritzar cada 5 anys, la durada des de 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic va mostrar un HR de 1,21 (IC 95% 1,06 a 1,37; p = 0,005) indicant un augment del 21% del risc per cada 5 anys de retard fins el diagnòstic.

Per cada 5 anys de la durada des de 1ª manifestació extra-musculoesquelètica fins al diagnòstic es va observar un HR de 1,10 (IC 95% 1,03 a 1,17, p = 0,003) indicant un augment del 10% del risc per cada 5 anys de retard.

Per cada 5 anys de 1ª manifestació fins el diagnòstic, es va observar un HR de 1,25 (IC 95% 1,13 a 1,38; p = 0,000) indicant un augment del risc del 25% per cada 5 anys de retard.

El nombre de FAMM suspesos per ineficàcia va mostrar un HR de 0,93 (IC 95% 0,98

a 1,00; p = 0,15) indicant un risc nul. La ineficàcia a ≥ 2 FAMM biològics va mostrar un HR de 0,99 (IC 95% 0,87 a 1,00; p = 0,04) indicant una disminució estadística-ment significativa però clínicament poc rellevant del risc.

El brot persistent per anys de seguiment va mostrar un HR de 0,99 (IC 95% 0,98 a 1,00; p = 0,13) indicant un risc nul. L'elevació persistent de reactants de fase aguda va mostrar un HR de 1,00 (IC 95% 0,99 a 1,00; p = 0,244) indicant un risc nul.

Taula 4.
Regressió Cox de les 7 variables relacionades amb la càrrega d'inflamació i la insuficiència aòrtica ajustada per edat i sexe.

Variable d'Exposició	HR (Ràtio de riscos)	IC 95%	Valor p
Edat	1,04	1,02 – 1,06	0,001
Edat en dècades	1,4	1,15 – 1,69	0,001
Sexe masculí	0,78	0,51 – 1,21	0,276
Durada des de 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic (anys)	1,03	1,01 – 1,05	0,003
Durada des de 1ª manifestació extra-musculoesquelètica fins al diagnòstic (anys)	1,04	1,02 – 1,05	0,000
Durada des de 1ª manifestació fins al diagnòstic (anys)	1,04	1,02 – 1,05	0,000
Durada des de 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic (5 anys)	1,21	1,06 – 1,37	0,005
Durada des de 1ª manifestació extra-musculoesquelètica fins al diagnòstic (5 anys)	1,1	1,039 – 1,17	0,003
Durada des de 1ª manifestació fins al diagnòstic (5 anys)	1,25	1,13 – 1,38	0,000
Nombre de FAMM suspesos per ineficàcia	0,93	0,87 - 1,00	0,038
Ineficàcia a 2 FAMM biològics	0,99	0,98 - 1,00	0,148
Brot persistent per anys de seguiment	0,99	0,98 - 1,00	0,13
Elevació persistent de reactants de fase aguda	1,00	0,99 - 1,00	0,244

5.2.2. Risc insuficiència aòrtica - modificadors d'efecte

L'anàlisi del risc de la insuficiència aòrtica en funció d'altres modificadors d'efecte va ser estudiada utilitzant una regressió Cox amb variables temps dependent ajustada per edat i sexe.

Entre les variables clíniques, l'edat i la HTA van mostrar una associació significativa.

L'edat va mostrar un HR de 1,04 (IC 95% 1,02 a 1,06; p = 0,000) indicant un augment del risc del 4% mentre que la HTA va mostrar un HR de 0,60 (IC 95% 0,37 a 0,98; p = 0,041) indicant una disminució del risc del 40%.

L'edat categoritzada en dècades va mostrar un HR de 1,46 (IC 95% 1,21 a 1,76; p = 0,000) indicant un augment del 46% del risc per cada dècada d'edat.

La resta de variables clíniques estudiades no van mostrar una associació rellevant. A la Taula 5 es van incloure els resultats de la regressió de les variables i l'associació amb la insuficiència aòrtica ajustada per edat i sexe.

Taula 5.
Regressió Cox de les variables i l'associació amb la insuficiència aòrtica ajustada per edat i sexe.

Variable d'Exposició	HR (Ràtio de riscos)	IC 95%	Valor p
Edat	1,04	1,02 – 1,06	0,001
Edat en dècades	1,4	1,15 – 1,69	0,001
Sexe masculí	0,78	0,51 – 1,21	0,276
HTA	0,6	0,37 – 0,98	0,041
Dislipèmia	1,03	0,65 – 1,63	0,9
Diabetis Mellitus	1,1	0,58 – 2,09	0,763
Cardiopatia isquèmica	0,98	0,37 – 2,58	0,968
Tipus de manifestació de l'SpA			
- Forma mixta	0,91	0,52 – 1,59	0,732
- Forma perifèrica	1,02	0,59 – 1,76	0,943
Artritis	0,91	0,56 – 1,47	0,695
Dactilitis	1,28	0,78 – 2,10	0,338
Entesitis	1,11	0,71 – 1,74	0,643
Psoriasi	1,05	0,67 – 1,66	0,823

Malaltia inflamatòria intestinal	1,18	0,51 – 2,72	0,701
Uveïtis	0,93	0,53 – 1,65	0,811
Antecedents familiars de primer o segon grau	0,79	0,50 – 1,23	0,292
HLA-B27	1,01	0,65 – 1,57	0,979
Sacroileïtis radiogràfica	0,8	0,48 – 1,32	0,372

5.2.3. Risc de insuficiència aòrtica ajustada per la càrrega inflamatòria i modificadors d'efecte

L'anàlisi del risc de la insuficiència aòrtica, en funció de la càrrega inflamatòria crònica i modificadors d'efecte identificats prèviament, va ser estudiada utilitzant una regressió Cox múltiple amb variables temps dependent.

En el model de regressió múltiple final, es van incloure la durada des de la 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic, categoritzada en intervals de 5 anys, l'edat en dècades, el sexe i la HTA. El model global va mostrar bon ajustament (p = 0,000).

La durada de la 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic va mostrar un HR 1,21 (IC 95% 1,06 a 1,38; p = 0,005) indicant un augment del risc del 21% per cada 5 anys de retard fins el diagnòstic.

L'edat en dècades va mostrar un HR de 1,51 (IC 95% 1,22 a 1,85; p = 0,000) indicant un augment del risc del 51%.

El sexe masculí va mostrar un HR de 0,74 (IC 95% 0,47 a 1,16; p = 0,186) indicant una disminució del risc d'un 36% sense arribar al significat estadístic.

La HTA va mostrar un HR de 0,57 (IC 95% 0,35 a 0,93; p = 0,026) indicant una disminució del risc del 43%.

A la Taula 6 es van incloure els resultats de la regressió Cox múltiple.

Taula 6.
Model final de regressió Cox múltiple per la insuficiència aòrtica.

Variable	HR (Ràtio de riscos)	Interval de Confiança del 95%	Valor p
Durada 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic (5 anys)	1,21	1,06- 1,38	0,005
Edat en dècades	1,51	1,23 - 1,85	0
Sexe masculí	0,74	0,47 - 1,16	0,186
HTA	0,57	0,35 - 0,93	0,026

5.3. Esclerosi valvular aòrtica

5.3.1. Risc d’esclerosi valvular aòrtica - càrrega inflamatòria

L’anàlisi del risc de l’esclerosi valvular aòrtica en funció de la càrrega inflamatòria crònica, quantificada a partir de 7 variables va ser estudiada utilitzant una regressió Cox amb variables temps dependent ajustada per edat i sexe. Les 7 variables escollides per quantificar la càrrega inflamatòria crònica va estar relacionades amb la durada de les manifestacions, el nombre de fàrmacs ineficaços i la inflamació persistent.

A la Taula 7 es van incloure els resultats de la regressió de les variables relacionades amb la càrrega inflamatòria crònica per la insuficiència aòrtica ajustada per edat i sexe.

La durada des de 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic i la durada des de 1ª manifestació fins al diagnòstic van mostrar una associació significativa independentment de l’edat i sexe mentre que la durada des de 1ª manifestació extra-musculoesquelètica fins al diagnòstic no va mostrar associació significativa.

La durada des de 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic va mostrar un HR de 1,03 (IC 95% 1,01 a 1,04; p = 0,000) indicant un augment del risc del 3% per cada any transcorregut.

La durada des de la 1ª manifestació fins el diagnòstic va ser de HR 1,03 (IC 95% 1,01 a 1,04, p = 0,000) indicant un augment de risc del 3% per cada any transcorregut.

La durada des de la 1ª manifestació extra-musculoesquelètica fins al diagnòstic fins el diagnòstic va mostrar un HR de 1,02 (IC 95% 0,99 a 1,04; p = 0,142) indicant un

augment del risc del 2% sense arribar al significat estadístic.

Al categoritzar cada 5 anys, la durada des de 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic va mostrar un HR de 1,07 (IC 95% 1,02 a 1,12, p = 0,004) indicant un augment de risc del 7% estadísticament significatiu.

Per cada 5 anys de l’interval del símptoma extra-musculoesquelètica va mostrar un HR de 1,07 (IC 95% 0,94 a 1,22; p = 0,291) indicant un augment del 7% del risc per cada 5 anys de sense arribar al significat estadístic.

Per cada 5 anys de la durada des de 1ª manifestació fins al diagnòstic, es va observar un HR de 1,12 (IC 95% 1,02 a 1,23; p = 0,017) indicant un augment del risc del 12% estadísticament significatiu.

El nombre de FAMM suspesos per ineficàcia va mostrar un HR de 1,00 (IC 95% 0,99 a 1,02; p = 0,545) indicant una manca d’associació estadísticament significativa.

La ineficàcia a 2 FAMM biològic va mostrar un HR de 1,01 (IC 95% 0,96 a 1,07; p = 0,736) indicant una manca d’associació estadísticament significativa.

Brots persistents per anys de seguiment, la HR va ser de 0,95 (IC 95% 0,88 a 1,02; p = 0,163), indicant que no hi ha una associació estadísticament significativa.

Elevació persistent per anys de seguiment, la HR va ser de 0,96 (IC 95% 0,91 a 1,00; p = 0,058), suggerint una tendència a la reducció del risc de 4% per cada any de seguiment, tot i que aquest resultat no arriba a ser estadísticament significatiu.

Taula 7.
Regressió Cox de les 7 variables relacionades amb la càrrega d’inflamació i l’esclerosi valvular aòrtica ajustada per edat i sexe.

Variable d’Exposició	HR (Ràtio de riscos)	IC 95%	Valor p
Edat	1,05	1,03 – 1,07	0
Sexe masculí	0,94	0,62 – 1,42	0,773
Durada des de 1ª manifestació musculoesquelètica (any)	1,02	0,99 – 1,04	0,142
Durada des de 1ª manifestació extra-musculoesquelètica (any)	1,03	1,01 – 1,04	0,000
Durada des de 1ª manifestació (any)	1,02	1,01 – 1,04	0,002

Durada des de 1ª manifestació musculoesquelètica (5 anys)	1,07	0,94 – 1,22	0,291
Durada des de 1ª manifestació extra-musculoesquelètica (5 anys)	1,07	1,02 – 1,12	0,004
Durada des de 1ª manifestació (5 anys)	1,12	1,02 – 1,23	0,017
Nombre de FAMM suspesos per ineficàcia	1,00	0,99 - 1,02	0,545
Ineficàcia a 2 FAMM biològics	1,01	0,96 - 1,07	0,736
Brots persistents per anys de seguiment	0,95	0,88 - 1,02	0,163
Elevació persistent per anys de seguiment	0,96	0,91 - 1,00	0,058

5.3.2. Risc d’esclerosi valvular aòrtica - modificadors d’efecte

L’anàlisi del risc de l’esclerosi valvular aòrtica en funció d’altres factors modificadors d’efecte va ser estudiada utilitzant una regressió Cox amb variables temps dependent ajustada per edat i sexe.

Entre les variables clíniques l’edat, la HTA, la forma perifèrica de l’SpA, la sacroileïtis i la psoriasi van mostrar una associació significativa.

L’edat va mostrar un HR de 1,05 (IC 95% 0,40 a 0,95; p = 0,031) indicant un augment del risc del 5%.

La forma perifèrica de l’SpA va mostrar un HR de 1,95 (IC 95% 1,13 a 3,36; p = 0,016) respecte a la forma axial mentre que la forma mixta va mostrar un HR de 1,26 (IC 95% 0,71 a 2,25; p = 0,431) indicant un augment del risc del 95% i 26% respectivament.

L’artritis va mostrar un HR de 1,61 (IC 95% 0,96 a 2,69; p = 0,07) indicant un augment del risc del 61% encara que no arribava al significat estadístic.

La psoriasi va mostrar un HR de 1,63 (IC 95% 1,04 a 2,53; p = 0,031) indicant un augment del risc del 63%.

La sacroileïtis radiogràfica va mostrar un HR de 0,52 (IC 95% 0,33 a 0,82; p = 0,005) indicant una disminució del risc del 48%.

La resta de variables clíniques estudiades no van mostrar una associació rellevant.

A la taula 8 es van incloure els resultats de la regressió de les variables i l’associació

amb la dilatació de l’arrel aòrtica ajustada per edat i sexe.

Taula 8.
Regressió Cox de les variables i l’associació amb l’esclerosi valvular aòrtica ajustada per l’edat i sexe.

Variable d’Exposició	HR (Ràtio de riscos)	IC 95%	Valor p
Edat	1,052	1,033 - 1,071	0,000
Sexe masculí	0,919	0,622 - 1,356	0,67
HTA	0,622	0,404 - 0,959	0,031
Dislipèmia	1,173	0,772 - 1,782	0,456
Diabetis Mellitus	1,086	0,616 - 1,915	0,774
Cardiopatia isquèmica	1,448	0,701 - 2,991	0,318
Tipus de manifestació de l’SpA:			
- Forma mixta	1,262	0,707 - 2,253	0,431
- Forma perifèrica	1,952	1,134 - 3,359	0,016
Artritis	1,609	0,963 - 2,688	0,07
Dactilitis	1,291	0,825 - 2,021	0,264
Entesitis	1,245	0,836 - 1,854	0,281
Psoriasi	1,627	1,044 - 2,535	0,031
Malaltia inflamatòria intestinal	0,927	0,405 - 2,120	0,857
Uveïtis	0,663	0,377 - 1,167	0,154
Antecedents familiars de primer o segon grau	0,946	0,635 - 1,410	0,787
HLA-B27	0,712	0,467 - 1,085	0,114
Sacroileïtis radiogràfica	0,517	0,327 - 0,816	0,005

5.3.3. Risc d’esclerosi valvular ajustada per la càrrega inflammatòria i modificadors d’efecte

L’anàlisi del risc d’esclerosi valvular aòrtica, en funció de la càrrega inflammatòria crònica i modificadors d’efecte identificats prèviament, va ser estudiada utilitzant una regressió Cox múltiple amb variables temps dependent.

En el model de regressió múltiple final, es van incloure la durada des de la 1ª mani-

festació musculoesquelètica fins al diagnòstic (categoritzada en intervals de 5 anys), l'edat en dècades, el sexe, la HTA i el tipus de manifestació de l'SpA. El model global va mostrar bon ajustament ($p = 0,000$).

La durada des de la 1^a manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic (categoritzada en 5 anys) va mostrar un HR de 1,14 (IC 95% 1,00 a 1,31; $p = 0,06$) indicant un augment del risc del 14% sense arribar al significat estadístic.

L'edat en dècades va mostrar un HR de 1,74 (IC 95% 1,44 a 2,10; $p = 0,000$) indicant un augment del risc del 74%.

El sexe masculí va mostrar un HR de 0,97 (IC 95% 0,65 a 1,44; $p = 0,876$) indicant una disminució del risc del 3% sense arribar al significat estadístic.

La HTA va mostrar un HR de 0,57 (IC 95% 0,37 a 0,88; $p = 0,11$) indicant una disminució del risc del 43%.

L'SpA mixta axial i perifèrica va mostrar un HR de 1,38 (IC 95% 0,76 a 2,50; $p = 0,291$) respecte la forma axial, indicant un augment del risc del 38%. L'SpA perifèrica va mostrar un HR de 2,51 (IC 95% 1,42 a 4,44; $p = 0,002$) respecte la forma axial, indicant un augment del risc del 151%.

A la Taula 9 es van incloure els resultats de la regressió Cox múltiple.

Taula 9.
Model de regressió Cox múltiple per l'esclerosi valvular aòrtica.

Variable	HR (Ràtio de riscos)	Interval de Confiança del 95%	Valor p
Durada 1 ^a manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic (5 anys)	1,14	1,00 - 1,31	0,058
Edat en dècades	1,74	1,44 - 2,10	0,000
Sexe masculí	0,97	0,65 - 1,44	0,876
HTA	0,57	0,37 - 0,88	0,011
El tipus de manifestació de l'SpA:			
Mixta	1,38	0,76 - 2,50	0,291
Perifèrica	2,51	1,42 - 4,44	0,002

5.4. Dilatació de l'arrel aòrtica

5.4.1. Risc de dilatació de l'arrel aòrtica - càrrega inflamatòria

L'anàlisi del risc de dilatació de l'arrel aòrtica en funció de la càrrega inflamatòria crònica, quantificada a partir de 7 variables va ser estudiada utilitzant una regressió Cox amb variables temps dependent ajustada per edat i sexe. Les 7 variables escollides per quantificar la càrrega inflamatòria crònica va estar relacionades amb la durada de les manifestacions, el nombre de fàrmacs ineficaços i la inflamació persistent.

A la Taula 10 es van incloure els resultats de la regressió de les variables relacionades amb la càrrega inflamatòria crònica per la dilatació de l'arrel aòrtica ajustada per edat i sexe.

La durada de la 1^a manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic i la durada de la 1^a manifestació fins al diagnòstic van mostrar una associació significativa independentment de l'edat i sexe mentre que la durada de la 1^a manifestació extra-musculoesquelètica no va mostrar associació significativa.

La durada de la 1^a manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic va mostrar un HR de 1,05 (IC 95% 1,02 a 1,08; $p = 0,001$) indicant un augment del risc del 5% per cada any transcorregut.

La durada de la 1^a manifestació extra-musculoesquelètica fins al diagnòstic va mostrar un HR de 1,02 (IC 95% 1,00 a 1,04; $p = 0,113$) indicant un augment del risc en un 2% per any transcorregut.

La durada de la 1^a manifestació fins al diagnòstic va ser de HR 1,03 (IC 95% 1,01 a 1,06, $p = 0,014$) indicant un augment de risc del 3% per cada any transcorregut.

Al categoritzar l'interval cada 5 anys, la durada de la 1^a manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic, va mostrar un HR de 1,31 (IC 95% 1,08 a 1,59; $p = 0,006$) indicant un augment del 31% del risc per cada 5 anys de retard fins el diagnòstic.

Per cada 5 anys de la durada de la 1^a manifestació extra-musculoesquelètic fins al diagnòstic, es va observar un HR de 1,06 (IC 95% 0,99 a 1,13, $p = 0,113$) indicant un augment del risc del 6% sense arribar al significat estadístic.

Per cada 5 anys de la durada de la 1^a manifestació fins al diagnòstic, es va observar un HR de 1,21 (IC 95% 1,02 a 1,42; $p = 0,024$) indicant un augment del risc del 21%.

Les variables relacionades amb el nombre de FAMM no van mostrar associació amb la dilatació de l'arrel aòrtica. El nombre de FAMM suspesos per ineficàcia va mostrar

un HR de 1,00 (IC 95% 0,99 a 1,01; p = 0,513), i la ineficàcia a ≥ 2 FAMM biològics va mostrar un HR de 1,00 (IC 95% 0,97 a 1,03; p = 0,975), indicant en conjunt un risc nul.

El brot persistent per anys de seguiment va mostrar un HR de 1,00 (IC 95% 1,00 a 1,00; p = 0,958) indicant un risc nul.

L'elevació persistent de reactants de fase aguda va mostrar un HR de 1,00 (IC 95% 1,00 a 1,00; p = 0,926) indicant un risc nul.

Taula 10.
Regressió Cox de les 7 variables relacionades amb la càrrega d'inflamació i l'associació amb la dilatació de l'arrel aòrtica ajustada per edat i sexe.

Variable d'Exposició	HR (Ràtio de riscos)	IC 95%	Valor p
Edat	1,02	0,98 – 1,05	0,426
Edat en dècades	1,16	0,87 - 1,53	0,317
Sexe masculí	2,11	0,97 – 4,58	0,058
Durada 1 ^a manifestació musculoesquelètica a fins al diagnòstic (any)	1,05	1,02 – 1,08	0,001
Durada 1 ^a manifestació extra-musculoesquelètica fins al diagnòstic (any)	1,02	0,99 – 1,04	0,113
Durada 1 ^a manifestació fins al diagnòstic (any)	1,03	1,01 – 1,06	0,014
Durada 1 ^a manifestació musculoesquelètica a fins al diagnòstic (5 anys)	1,31	1,08 – 1,59	0,006
Durada 1 ^a manifestació extra-musculoesquelètica a fins al diagnòstic (5 anys)	1,06	0,99 – 1,13	0,113
Durada 1 ^a manifestació fins al diagnòstic (5 anys)	1,21	1,02 – 1,42	0,024

Nombre de FAMM suspesos per ineficàcia	1,00	0,99 - 1,02	0,545
Ineficàcia a 2 FAMM biològics	1,01	0,96 - 1,07	0,736
Brots persistents per anys de seguiment	1,00	1,00 - 1,00	0,958
Elevació persistent de reactants per anys de seguiment	1,00	1,00 - 1,00	0,926

5.4.2. Risc de la dilatació de l'arrel aòrtica - modificadors d'efecte

L'anàlisi del risc de la dilatació de l'arrel aòrtica en funció d'altres factors modificadors d'efecte va ser estudiada utilitzant una regressió Cox amb variables temps dependent ajustada per edat i sexe.

Entre les variables clíniques la HTA van mostrar una associació significativa mentres que l'edat i el sexe masculí van mostrar una associació quasi significativa.

La HTA va mostrar un HR de 0,55 (IC 95% 0,36 a 0,84; p = 0,006) indicant una disminució del risc del 45%.

L'edat va mostrar un HR de 1,02 (IC 95% 0,99 a 1,05; p = 0,091) indicant un augment del risc del 2% sense arribar al significant estadístic.

El sexe va mostrar un HR de 2,01 (IC 95% 0,98 a 4,13; p = 0,057) indicant un augment del risc del 101%.

L'edat categoritzada en dècades va mostrar un HR de 1,26 (IC 95% 0,96 a 1,65; p = 0,093) indicant un augment del 26% del risc per cada dècada d'edat.

La resta de variables estudiades no van mostrar una associació rellevant

A la taula 11 es van incloure els resultats de la regressió de les variables clíniques i l'associació amb la dilatació de l'arrel aòrtica ajustada per edat i sexe.

Taula 11.
Regressió Cox de les variables i l'associació amb la dilatació de l'arrel aòrtica ajustada per l'edat i sexe.

Variable d'Exposició	HR (Ràtio de riscos)	IC 95%	Valor p
Edat	1,04	1,02 – 1,06	0,001
Edat en dècades	1,4	1,15 – 1,69	0,001
Sexe masculí	2,01	0,98 – 4,13	0,057
HTA	0,31	0,15 – 0,63	0,001
Dislipèmia	0,76	0,39 – 1,47	0,418
Diabetis Mellitus	0,39	0,09 – 1,62	0,193
Cardiopatia isquèmica	0,77	0,17 – 3,48	0,736
Tipus de manifestació de l'SpA			
- Forma mixta	0,82	0,34 – 1,97	0,66
- Forma perifèrica	1,42	0,63 – 3,18	0,399
Artritis	1,1	0,52 – 2,34	0,803
Dactilitis	1,1	0,52 – 2,33	0,811
Entesitis	0,81	0,40 – 1,65	0,568
Psoriasi	1,44	0,72 – 2,90	0,302
Malaltia inflamatòria intestinal	0,82	0,20 - 3,42	0,783
Uveïtis	0,76	0,31 – 1,88	0,557
Antecedents familiars de primer o segon grau	0,79	0,50 – 1,23	0,292
HLA-B27	1,04	0,53 – 2,02	0,915
Sacroileïtis radiogràfica	0,75	0,34 – 1,65	0,482

5.4.3. Risc de la dilatació de l'arrel aòrtica ajustada per càrrega inflamatòria i modificadors d'efecte

L'anàlisi del risc de la dilatació de l'arrel aòrtica, en funció de la càrrega inflamatòria crònica i modificadors d'efecte identificats prèviament, va ser estudiada utilitzant una regressió Cox múltiple amb variables temps dependent.

En el model de regressió múltiple final, es van incloure la durada des de la 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic (categoritzada en intervals de 5 anys), l'edat en dècades, el sexe i la HTA.
El model global va mostrar bon ajustament (p = 0,000).

La durada des de la 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic va mostrar un HR 1,31 (IC 95% 1,08 a 1,59; p = 0,007) indicant un augment del risc del 31%.

L'edat en dècades va mostrar un HR de 1,38 (IC 95% 1,02 a 1,85; p = 0,035) indicant un augment del risc del 38% per cada dècada.

El sexe masculí va mostrar un HR de 2,51 (IC 95% 1,17 a 5,37; p = 0,018) indicant un augment del risc del 151%.

La HTA va mostrar un HR de 0,32 (IC 95% 0,15 a 0,67; p = 0,003) indicant una disminució del risc del 68%.

A la Taula 12 es van incloure els resultats de la regressió Cox múltiple.

Taula 12.
Model de regressió Cox múltiple per la dilatació de l'arrel aòrtica.

Variable	HR (Ràtio de riscos)	Interval de Confiança del 95%	Valor p
Durada 1ª manifestació musculoesquelètica (5 anys)	1,31	1,08 - 1,59	0,007
Edat en dècades	1,38	1,02 - 1,85	0,035
Sexe masculí	2,51	1,17 - 5,37	0,018
HTA	0,32	0,15 - 0,67	0,003

5.5. Bloqueig auriculoventricular

5.5.1. Risc del bloqueig auriculoventricular - càrrega inflamatòria

Es va analitzar l'associació entre la càrrega inflamatòria crònica, quantificada a través de 7 variables relacionades amb la durada dels símptomes, el nombre de fàrmacs ineficaços, i la presència de inflamació persistent, i la incidència del BAV.

Es va realitzar una regressió Cox amb variables temps dependent ajustada per edat i sexe.

A la Taula 13 es van incloure els resultats de la regressió de les variables relacionades amb la càrrega inflamatòria crònica pel BAV ajustada per edat i sexe.

La durada de la 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic va mostrar

una associació significativa independentment de l'edat i sexe mentre que la durada de la 1ª manifestació extra-musculoesquelètica i durada de la 1ª manifestació fins al diagnòstic no van mostrar associació significativa.

La durada de la 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic va mostrar un HR de 1,05 (IC 95% 1,01 a 1,09; p = 0,008) indicant un augment del risc del 5% per cada any transcorregut.

La durada de la 1ª manifestació extra-musculoesquelètica fins al diagnòstic fins el diagnòstic va mostrar un HR de 1,00 (IC 95% 0,97 a 1,03, p = 0,912) indicant un risc nul.

La durada de la 1ª manifestació fins al diagnòstic va mostrar un HR de 1,02 (IC 95% 0,99 a 1,06; p = 0,187) indicant un augment del risc del 2% sense arribar al significat estadístic.

Al categoritzar en cada 5 anys, la durada de la 1ª manifestació musculoesquelètica va mostrar un HR de 1,34 (IC 95% 1,05 a 1,71, p = 0,018) indicant un augment de risc del 34% estadísticament significatiu per cada 5 anys de retard fins al diagnòstic.

Per cada 5 anys de la durada de la 1ª manifestació extra-musculoesquelètica fins al diagnòstic, es va observar un HR de 1,02 (IC 95% 0,95 a 1,09; p = 0,576) indicant un petit augment del risc del 2% sense arribar al significat estadístic.

Per cada 5 anys de la durada de la 1ª manifestació fins al diagnòstic va mostrar un HR de 1,08 (IC 95% 0,87 a 1,35; p = 0,452) indicant un augment del 8% del risc per cada 5 anys de sense arribar al significat estadístic.

El nombre de FAMM suspesos per ineficàcia va mostrar un HR de 1,00 (IC 95% 0,98 a 1,02; p = 0,934) indicant un risc nul. La ineficàcia a ≥ 2 FAMM biològics va mostrar un HR de 1,04 (IC 95% 0,95 a 1,12; p = 0,397) indicant un augment de risc petit del 4% sense arribar al significat estadístic.

El brot persistent per anys de seguiment va mostrar un HR de 1,00 (IC 95% 0,99 a 1,03; p = 0,256) indicant un risc nul.

L'elevació persistent de reactants de fase aguda va mostrar un HR de 1,00 (IC 95% 1,00 a 1,00; p = 0,590) indicant un risc nul.

Taula 13.
Regressió Cox de les 7 variables relacionades amb la càrrega d'inflamació crònica i el bloqueig auriculoventricular ajustada per edat i sexe.

Variable d'Exposició	HR (Ràtio de riscos)	IC 95%	Valor p
Edat	1,02	0,98 - 1,06	0,363
Sexe masculí	5,95	1,38 - 25,59	0,017
Durada 1ª manifestació musculo-esquelètica fins al diagnòstic (any)	1,05	1,01 - 1,09	0,008
Durada 1ª manifestació extra-musculoesquelètica fins al diagnòstic (any)	1	0,97 - 1,03	0,912
Durada 1ª manifestació fins al diagnòstic (any)	1,02	0,99 - 1,06	0,187
Durada 1ª manifestació musculo-esquelètica fins al diagnòstic (5 anys)	1,34	1,05 - 1,72	0,015
Durada 1ª manifestació extra-musculoesquelètica fins al diagnòstic (5 anys)	1,02	0,95 - 1,09	0,576
Durada 1ª manifestació fins al diagnòstic (5 anys)	1,04	0,96 - 1,14	0,329
Nombre de FAMM suspesos per ineficàcia	1	0,98 - 1,03	0,986
Ineficàcia a 2 FAMM biològics	1,01	0,96 - 1,07	0,736
Brots persistents per anys de seguiment	1,00	0,99 - 1,03	0,256
Elevació persistent de reactants per anys de seguiment	1,00	1,00 - 1,00	0,590

5.5.2. Risc del bloqueig auriculoventricular - modificadors d'efecte

L'anàlisi del risc de dilatació del BAV en funció d'altres factors modificadors d'efecte va ser estudiada utilitzant una regressió Cox amb variables temps dependent ajustada per edat i sexe. Les 7 variables escollides per quantificar la càrrega inflamatòria crònica va estar relacionades amb la durada de les manifestacions, el nombre de fàrmacs ineficaços i la inflamació persistent.

Entre les variables clíniques analitzades, únicament el sexe masculí va mostrar una associació estadísticament significativa. No obstant això, l'edat, la diabetis mellitus, la cardiopatia isquèmica i l'entesitis també van mostrar una associació quasi significativa.

El sexe va mostrar un HR de 7,10 (IC 95% 1,66 a 30,32; p = 0,008) indicant un augment del risc del 610%.

La diabetis mellitus va mostrar un HR de 2,46 (IC 95% 0,99 a 6,09; p = 0,053) indicant un augment del risc del 146%.

La cardiopatia isquèmica va mostrar un HR de 2,80 (IC 95% 0,88 a 8,90; p = 0,082) indicant un augment del risc del 180%. L'entesitis va mostrar un HR de 2,22 (IC 95% 0,97 a 5,11; p = 0,06) indicant un augment del risc del 122%.

La resta de variables clíniques estudiades no van mostrar una associació rellevant.

A la taula 14 es van incloure els resultats de la regressió de les variables i l'associació amb el BAV ajustada per edat i sexe.

Taula 14.
Regressió Cox de les variables i l'associació amb el bloqueig auriculoventricular ajustada per l'edat i sexe.

Variable d'Exposició	HR (Ràtio de riscos)	IC 95%	Valor p
Edat en dècades	1,03	0,98 - 1,07	0,067
Sexe masculí	7,1	1,66 - 30,32	0,008
HTA	1,6	0,56 - 4,54	0,38
Dislipèmia	1,7	0,65 - 4,40	0,278
Diabetis Mellitus	2,46	0,99 - 6,09	0,053
Cardiopatia isquèmica	2,8	0,88 - 8,90	0,082
Tipus de manifestació de l'SpA			
- Forma mixta	0,76	0,28 - 2,05	0,584
- Forma perifèrica	0,65	0,23 - 1,86	0,421
Artritis	0,71	0,29 - 1,72	0,444
Dactilitis	0,52	0,15 - 1,75	0,291
Entesitis	2,22	0,97 - 5,11	0,059
Psoriasi	0,67	0,29 - 1,56	0,355

Malaltia inflamatòria intestinal	0,77	0,10 - 5,71	0,794
Uveïtis	2,21	0,86 - 5,70	0,1
Antecedents familiars de primer o segon grau	0,72	0,30 - 1,71	0,452
HLA-B27	1,29	0,56 - 2,98	0,545
Sacroileïtis radiogràfica	1,14	0,41 - 3,17	0,808

5.5.3. Risc del bloqueig auriculoventricular ajustada per càrrega inflamatòria i modificadors d'efecte

L'anàlisi del risc del BAV, en funció de la càrrega inflamatòria crònica i modificadors d'efecte identificats prèviament, va ser estudiada utilitzant una regressió Cox múltiple amb variables temps dependent.

En el model de regressió múltiple final, es van incloure la durada des de la 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic (categoritzada en intervals de 5 anys), l'edat en dècades, el sexe, la cardiopatia isquèmica i l'entesitis. El model global va mostrar bon ajustament (p = 0,000).

La durada de la 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic va mostrar un HR de 1,40 (IC 95% 1,10 a 1,78; p = 0,006) indicant un augment del risc del 40% per cada 5 anys de retard.

L'edat en dècades va mostrar un HR de 1,11 (IC 95% 0,74 a 1,66; p = 0,614) indicant un augment del risc del 11% sense arribar al significat estadístic.

El sexe masculí va mostrar un HR de 5,81 (IC 95% 1,32 a 25,64; p = 0,020) indicant un augment del risc del 481%.

La cardiopatia isquèmica va mostrar un HR de 3,59 (IC 95% 1,14 a 11,31; p = 0,029) indicant un augment del risc del 259%.

L'entesitis va mostrar un HR de 3,04 (IC 95% 1,24 a 7,44; p = 0,015) indicant un augment del risc del 204%.

A la Taula 15 es van incloure els resultats de la regressió Cox múltiple.

Taula 15.
Model de regressió Cox múltiple pel bloqueig auriculoventricular.

Variables	HR (Ràtio de riscos)	IC 95%	Valor p
Durada 1ª manifestació musculoesquelètica fins al diagnòstic (5 anys)	1,4	1,10 - 1,78	0,006
Edat en dècades	1,11	0,74 - 1,66	0,614
Sexe masculí	5,81	1,32 - 25,64	0,02
Cardiopatia isquèmica	3,59	1,14 - 11,31	0,029
Entesitis	3,04	1,24 - 7,45	0,015



06.

Discussió

- 6.1** Afeccions valvulars i aòrtiques en els pacients amb SpA
- 6.2** Trastorns de conducció i implantació de marcapàs en els pacients amb SpA
- 6.3** Interpretació dels resultats i comparació amb estudis en poblacions generals
- 6.4** Limitacions i fortaleeses

6. Discussió

Prèviament a la discussió dels resultats obtinguts en aquest estudi, és important considerar els antecedents existents per la literatura prèvia. La inclusió de dues revisions sistemàtiques de la literatura, elaborades com a part d'aquesta tesi, en aquesta secció ens permet contextualitzar les nostres troballes dins d'un marc més ampli, evidenciant les llacunes presents en el cos actual d'evidència (annexes). Aquesta revisió no només reforça la comprensió dels temes tractats, sinó que també destaca les àrees menys explorades o els aspectes que han resultat ser contradictoris en estudis previs. L'anàlisi d'aquestes investigacions prèvies ens permet una interpretació més acurada dels nostres resultats, facilitant així una discussió més robusta i fonamentada.

6.1. Afeccions valvulars i aòrtiques en els pacients amb SpA

S'ha analitzat qualitativament les dades d'un total de 37 estudis, dels quals 22 eren estudis de casos i controls, 6 estudis de cohorts, 5 estudis transversals i 4 sèries de casos. Els estudis es van realitzar en poblacions de pacients amb SpA, incloent espondilitis anquilosant (29 estudis), artritis psoriàsica (2 estudis), artritis reactiva (3 estudis) i SpA de qualsevol tipus (3 estudis). Alguns estudis van incloure més d'un tipus d'SpA. La mida de la mostra dels estudis examinats van variar significativament, des de sèries de casos fins registres poblacionals amb 19.254.030 participants. El diagrama de fluxos del procés de revisió sistemàtica es descriu a la Figura 16.

El diagnòstic de la patologia valvular es va basar en els criteris establerts per diferents autoritats i guies, com la American Society of Echocardiography (ASE) i la European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). Els mètodes diagnòstics van incloure l'ecocardiografia transtoràcica (ETT), l'ecocardiografia transesofàgica (ETE), i el codi de diagnòstic ICD.

El risc de biaix va ser avaluat pel sistema de qualificació del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Es van qualificar 19 estudis amb un nivell d'evidència 2-, el que implica un alt risc de confusió i no causalitat. Al mateix temps, 7 estudis es van classificar com a nivell 2+ amb un baix risc de confusió i una probabilitat moderada de causalitat. A més, 8 estudis van ser descriptius i es van qualificar com a nivell 3.

Seguidament, es posa en detall les dades relatives a la prevalença, incidència, risc i factors pronòstics associats amb les patologies valvulars, les substitucions valvulars quirúrgiques i les anomalies de l'arrel aòrtica en pacients amb SpA.

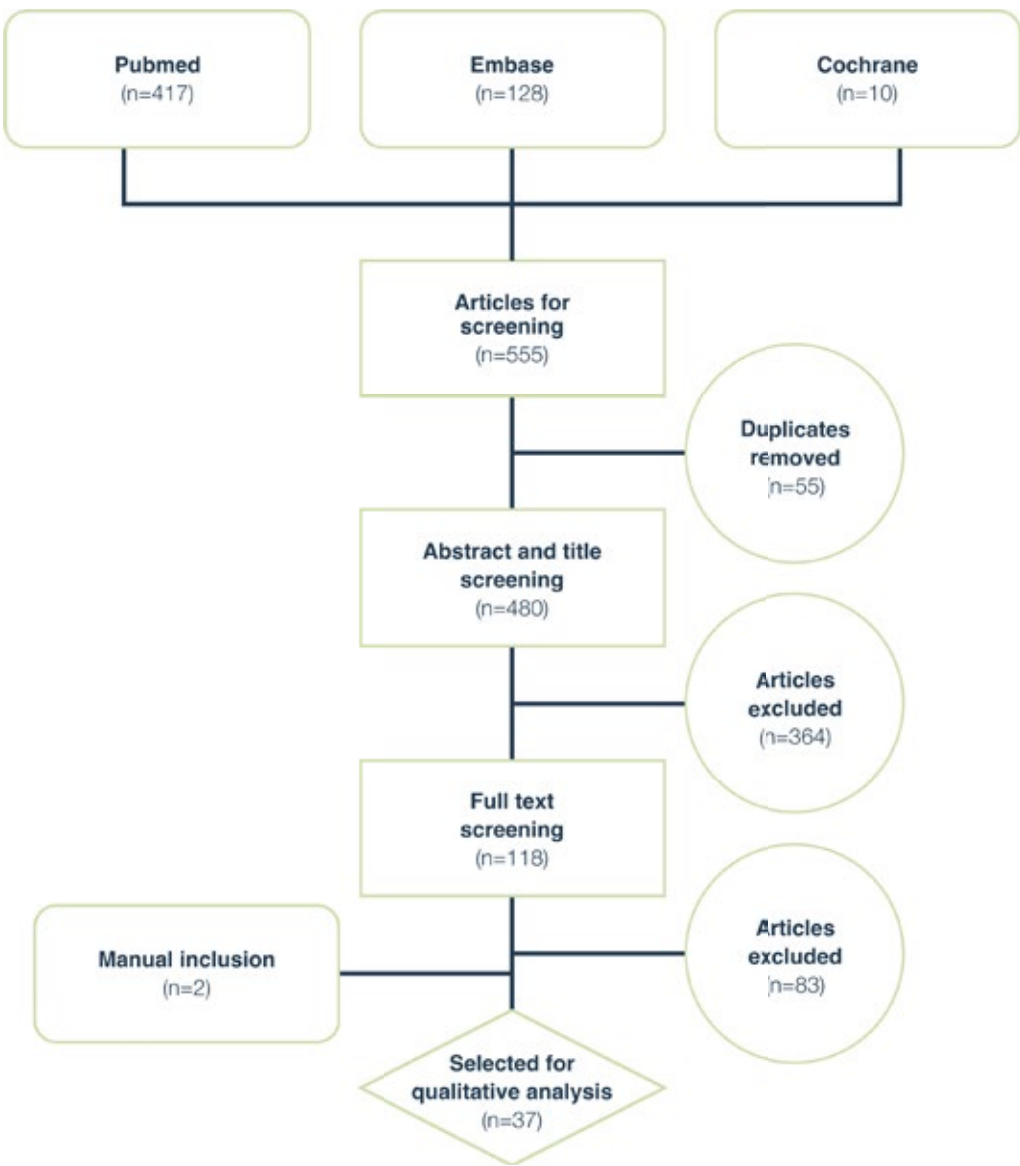


Figura 16. Extret de «Valve Abnormalities, Risk Factors for Heart Valve Disease and Valve Replacement Surgery in Spondyloarthritis. A Systematic Review of the Literature». Park et al. Front Cardiovasc Med. 2021;8:719523.

- Afeccions valvulars en l'espondiloartritis

Prevalença i incidència d'afeccions valvulars

Les patologies valvulars mitrals, incloent-hi el prolapse mitral, la insuficiència mitral i l'estenosi mitral, van ser descrites per 13 estudis (taula 16).

El prolapse mitral es va descriure en set estudis: cinc de casos i controls i dos de transversals. La mida de la mostra dels estudis va ser entre 25 a 119 pacients. La prevalença del prolapse mitral va variar de manera significativa, entre 5,68% a 56% (212–217) respecte a la població escollida com a controls va ser entre 0 a 8,33%.

En quant a la prevalença del prolapse mitral segons subgrups els resultats van ser: en població d'SpA sense malaltia cardíaca coneguda, 5,68% (218); en població d'SpA amb més de 10 anys d'evolució, 4,16% (214); en població d'SpA amb persones menors de 65 anys, 5,71% (217) i per últim, en població amb artritis psoriàsica, 22% (215). No es va observar diferències en la prevalença segons l'any de publicació o el disseny de l'estudi.

La insuficiència mitral es va descriure en 11 estudis: 7 casos i controls i 4 transversals. La mida mostral dels estudis va ser entre 14 a 365 pacients. La prevalença de la insuficiència mitral va variar de manera significativa entre el 0 i el 45,32% (195,216–224) respecte a la població escollida com a control que va ser entre 0 a 48,41%. En quant a la prevalença del insuficiència mitral segons subgrups els resultats van ser: en població d'SpA sense malaltia cardíaca coneguda, del 0 a 45,32% (195,222,223); en població d'SpA amb més de 10 anys d'evolució, del 29% (219); en població d'SpA amb persones menors de 65 anys, de 5,71 a 8,57% (217,225) i per últim, en població amb artritis reactiva, la prevalença va ser de 7,14% (221).

L'estenosi mitral es va descriure en 4 estudis: 3 casos i controls i 1 transversal. La mida mostral dels estudis va ser entre 80 a 107 pacients. La prevalença de l'estenosi mitral va variar entre el 0 i el 2% (212,216,220,224) respecte a la població escollida com a control que va ser de 0.

Taula 16.
Resum de la prevalença de les patologies de la vàlvula mitral.

Grup	Prolapse Mitral (%)	Insuficiència Mitral (%)	Estenosi Mitral (%)
SpA (General)	5,68 - 56	0 - 45,32	0 - 2
Controls (General)	0 - 8,33	0 - 48,41	0
SpA sense malaltia cardíaca coneguda	5,68	0 - 45,32	--
SpA > 10 anys d'evolució	4,16	29	--
SpA < 65 anys	5,71 - 8,57	--	--
Artritis psoriàsica	22	--	--
Artritis reactiva	7,14	--	--

A més de les patologies valvulars mitrals, també s'han descrit afeccions degeneratives de les vàlvules com l'esclerosi i/o l'engruiximent subvalvular mitral en 2 estudis de casos i controls (217,218) i en 1 estudi transversal (220). La mida de la mostra dels estudis va oscil·lar entre 69 a 119 pacients. La prevalença de l'esclerosi valvular mitral va ser entre 2,13% a 25,71% respecte a la població escollida com a control que va ser de 0% en tots tres estudis. La prevalença de l'esclerosi valvular mitral en població de pacients amb SpA menors de 65 anys d'edat va ser de 8 casos de 35 pacients (22,86%) (217); en població d'SpA sense malaltia cardíaca coneguda va ser de 6 casos de 88 pacients (6,82%) (218); i en població d'SpA menors de 65 anys va ser de 9 casos de 35 pacients (25,71%) (217).

Les patologies valvulars aòrtiques, incloent-hi la insuficiència aòrtica i l'estenosi aòrtica van ser descrites per 17 estudis (taula 17).

La insuficiència aòrtica es va descriure en 17 estudis: 12 de casos i controls (175,212,214,216–218,222–226) i 5 transversals (195,213,219–221). La mida de la mostra dels estudis va ser entre 14 a 256 pacients. La prevalença de la insuficiència aòrtica va variar de manera significativa, entre el 0% i el 34,48% respecte a la població escollida com a control va ser entre 0 a 16,67%. En quant a la prevalença de la insuficiència aòrtica segons subgrups els resultats van ser: en població d'SpA sense malaltia cardíaca coneguda, del 0% al 13,67% (195,218,222,223); en població d'SpA amb més de 10 anys d'evolució, del 8,33% al 10% (214,219); en població d'SpA amb persones menors de 65 anys, va ser del 1,35% al 11,43% (175,217,225); i per últim, en població amb artritis reactiva, va ser del 7,14% (221).

No es va observar diferències en la prevalença segons l'any de publicació o el disseny de l'estudi.

L'estenosi aòrtica es va descriure en 2 estudis de casos i controls (212,216) realitzat en poblacions de pacients amb espondilitis anquilosant i controls sans emparellats per edat i sexe amb una mida mostral de 90 i 107 pacients. La prevalença de l'estenosi aòrtica va ser entre 0% (212) i 4% (216) respecte a la del grup control que va ser de 0 casos en tots dos estudis.

A més de les patologies valvulars aòrtiques, també s'han descrit afeccions degeneratives de les vàlvules com l'esclerosi i/o l'engruiximent subvalvular aòrtica en 3 estudis de casos i controls i 1 estudi transversal. La prevalença de l'esclerosi valvular aòrtica va variar entre 1,06% al 77,14% respecte a la població escollida com a control que va ser entre el 0% i el 36%. En quant a la prevalença de l'esclerosi valvular aòrtica segons subgrups: en població d'SpA sense malaltia cardíaca coneguda, va ser del 21,95% (227) i en població d'SpA amb persones menors de 65 anys, va ser del 28,57% (217). No es va observar diferències en la prevalença, segons l'any de publicació o el disseny de l'estudi.

Taula 17.
Resum de la prevalença de les afeccions aòrtiques en l'espondiloartritis.

Grup	Insuficiència aòrtica (%)	Estenosi aòrtica (%)	Esclerosi o engruiximent (%)
SpA (General)	0 - 34,48	0 - 4	1,06 - 77,14
Controls (General)	0 - 16,67	0	0 - 36
SpA sense malaltia cardíaca coneguda	0 - 13,67	--	21,95
SpA > 10 anys d'evolució	8,33 - 10	--	--
SpA < 65 anys	1,35 - 11,43	--	28,57
Artritis psoriàsica	--	--	--
Artritis reactiva	7,14	--	--

Les patologies valvulars tricúspide i pulmonar, van ser descrites per 2 estudis casos i controls realitzat en pacients amb espondilitis anquilosant emparellats per edat i sexe amb un mida mostral de 90 i 107 pacients (212,216).

La insuficiència tricúspide va tenir una prevalença molt variable entre els dos estudis. En un dels estudis, la prevalença de la condició estudiada va ser alta tant en el grup amb espondilitis anquilosant com en el grup control, amb percentatges del 77,61% i del 77,5% (216) respectivament. En contrast, el segon estudi va reportar una prevalença significativament menor, amb un 2% en el grup d'espondilitis anquilosant i un 0% en el grup control (212). Aquestes discrepàncies en les dades podrien indicar diferències metodològiques a l'hora de realitzar l'ecografia ja que les característiques basals dels dos grups van ser similars.

La insuficiència de la vàlvula pulmonar va tenir una prevalença baixa entre el 2% (216) i el 2,99% (212) sense trobar-se casos en els grups control en cap dels estudis. D'altra banda, l'estenosi de la vàlvula pulmonar es va observar en una proporció similar, amb una prevalença del 2% en els grups d'SpA (216), mentre que l'altre estudi reporta un únic cas entre els controls (212), equivalent al 2.5%.

Risc d'afeccions valvulars

El risc d'afeccions valvulars comparat amb la població general va ser avaluat per 2 registres poblacionals utilitzant codis diagnòstics (228,229). El primer registre va incloure 6.392 casos d'espondilitis anquilosant, 16.015 de artritis psoriàsica, i 5.168 d'SpA indiferenciada, juntament amb 265.725 controls (229). Els investigadors van

analitzar el risc d'insuficiència aòrtica i van trobar que el HR ajustat per edat i sexe va ser significativament més alt en els pacients amb SpA: 1,9 en espondilitis anquilosant, 1,8 en artritis psoriàsica, i 2,0 en SpA indiferenciada.

El segon registre va analitzar 42.437 casos d'espondilitis anquilosant i 19.211.703 controls, avaluant el risc de valvulopatia aòrtica i mitral (228). L'OR per la malaltia de la vàlvula aòrtica va augmentar amb l'edat, arribant a 1,51 en pacients majors de 80 anys. Similarment, el risc de la malaltia de la vàlvula mitral va augmentar amb l'edat, amb un OR de 1,41 en el mateix grup d'edat.

Aquests resultats van indicar un risc elevat de patologies valvulars en pacients amb SpA en comparació amb la població general, destacant un risc notablement augmentat en els grups d'edat més avançada.

Factors pronòstics per a afeccions valvulars

Els factors pronòstics per a afeccions valvulars associats amb els pacients amb SpA van ser avaluats per cinc estudis de cohort (225,230–233)n = 50. Un estudi multicèntric suec va avaluar els factors pronòstics associats amb la insuficiència aòrtica, un segon estudi monocèntric va estudiar els factors pronòstics associats a l'esclerosi valvular aòrtica i mitral i tres estudis van avaluar els factors pronòstics associats amb valvulopatia cardíaca en els pacients amb SpA.

L'estudi multicèntric suec, va incloure 187 pacients amb espondilitis anquilosant per investigar els factors pronòstics relacionats amb la insuficiència aòrtica (230)mean age (SD. Aquest estudi va identificar la durada dels símptomes amb una OR de 1,05, el marcador radiològic mSASSS amb una OR de 1,02, i la presència d'uveïtis amb una OR de 2,72 com a factors pronòstics estadísticament significatius segons l'anàlisi de regressió logística múltiple.

L'estudi de cohort monocèntric, va incloure 70 pacients amb espondilitis anquilosant per investigar els factors pronòstics relacionats amb l'esclerosi valvular aòrtica i mitral (225). Els resultats van mostrar relació lineal positiva estadísticament significativa entre l'esclerosi valvular aòrtica i diferents variables clínics i de laboratori entre els quals es troben: la hipertensió sistòlica amb un coeficient de correlació r de 0,204; la durada de la malaltia, r de 0,329; el BASDAI, r de 0,342; la VSG, r de 0,483; la PCR, r de 0,495; i la immunoglobulina A, r de 0,292. No obstant això, cap va mantenir la significança estadística al ajustar-se amb altres variables. L'estudi tampoc va observar associacions significatives per l'esclerosi valvular mitral.

Els 3 estudis restants van avaluar factors pronòstics associats amb les afeccions valvulars cardíacques en pacients amb SpA. El primer va ser un estudi de cohort realitzat

en dos centres d'Estats Units que va incloure 44 pacients amb espondilitis anquilosant menors de 60 anys (231). La malaltia valvular mitroaòrtica i/o la dilatació de l'arrel aòrtica es va associar amb l'edat major de 45 anys i amb una durada d'SpA de més de 15 anys malgrat que van indicar el valor numèric de la comparació realitzada.

El segon estudi es tracta d'un registre poblacional suec. Va identificar pacients amb espondilitis anquilosant entre el 2002 i el 2015 per estudiar la seva associació amb la malaltia valvular cardíaca i/o arrítmia (232). En aquest estudi es va observar associacions estadísticament significatives amb el sexe masculí, OR de 2,57; amb l'edat, OR de 1,07; l'edat a l'inici de símptomes, OR de 0,96; la durada de la malaltia, OR de 1,05; i amb la presa d'AINEs, OR de 0,037 ajustat per altres variables com el subtipus de malaltia, entesitis, malaltia extra-musculoesquelètica, tractament i reactants.

El tercer estudi també utilitza un registre poblacional, en aquest cas, taiwanès (233). Va identificar 3780 pacients amb espondilitis anquilosant i valvulopatia de qualsevol tipus fins al 2013. L'anàlisi va mostrar associació significativa amb l'edat, amb una OR de 1,56 (IC 95% 1,18 - 2,06) per a individus d'entre 40 i 65 anys, i de 2,69 (IC 95% 2,0 - 3,61) per a aquells majors de 65 anys. A més, es va trobar que el sexe masculí estava associat amb una OR de 0,63 (IC 95% 0,57 - 0,71). Altres associacions estadísticament significatives van ser: la diabetis amb una OR de 0,77 (IC 95% 0,61 - 0,98), la insuficiència cardíaca amb una OR de 1,71 (IC 95% 1,10 - 2,63), i la cardiopatia isquèmica amb una OR de 1,66 (IC 95% 1,33 - 2,07).

Els estudis analitzats sobre factors pronòstics en SpA i malaltia valvular cardíaca van presentar una heterogeneïtat metodològica notable. La diversitat en el disseny dels estudis pot afectar la generalitzabilitat dels resultats per biaixos, com els de registre i classificació. Tres dels estudis van englobar "les malalties valvulars cardíques" sense distingir el tipus de vàlvula afecta. L'ús de desenllaços composts pot ser útil per augmentar la potència estadística, però no permet identificar l'afecció valvular de major rellevància ni estudiar les associacions específiques amb l'SpA.

L'edat i la durada de la malaltia van mostrar associació segons tots els estudis però caldria un anàlisi múltiple per estudiar la relació independent d'aquestes variables ajustada per altres factors de confusió com la gravetat de la malaltia i factors de risc cardiovasculars.

Substitució valvular aòrtica en els pacients amb espondiloartritis

Prevalença, incidència i risc de la substitució valvular aòrtica

La prevalença, incidència i risc de la substitució valvular aòrtica entre els pacients amb SpA va ser avaluades per 3 estudis basats en registres poblacionals

(228,229,233). El primer estudi és basat en un registre nacional suec de pacients. Van identificar codis diagnòstics associats amb 6.392 casos d'espondilitis anquilosant, 16.015 casos d'artritis psoriàsica, 5.168 casos d'SpA indiferenciada i 265.725 persones sense SpA (229). L'estudi va descriure els casos prevalents de substitució valvular aòrtica a les característiques basals de la mostra. La prevalença de la substitució valvular aòrtica està resumida a la taula 18.

El segon estudi va fer ús del registre de l'asseguradora Medicare dels Veterans dels Estats Units per a identificar 42.437 casos d'espondilitis anquilosant i 19.211.703 persones sense SpA (228). Aquest estudi va avaluar la prevalença, la incidència i el risc de la substitució valvular aòrtica i mitral, ajustats per edat i sexe.

El tercer estudi va utilitzar la base de dades longitudinal de salut de Taiwan per a identificar codis diagnòstics associats a 3.780 espondilitis anquilosant i 22.680 persones sense espondilitis de la població emparellades per edat i sexe. Aquest estudi va avaluar la prevalença, incidència i risc de les valvulopaties cardíques i la substitució valvular ajustat per edat i sexe.

En el registre suec, la substitució valvular aòrtica en els pacients amb espondilitis anquilosant va tenir una prevalença de 0,6%, en els pacients amb SpA indiferenciada de 0,2%, i en aquells amb artritis psoriàsica de 0,3% mentres que va ser de 0,2% en la població general sense SpA (229). L'estudi no va avaluar la incidència ni el risc.

En el registre de Medicare, amb una població més envellida, la substitució valvular aòrtica en els pacients amb espondilitis anquilosant va tenir una prevalença de 8,3% mentre que va ser de 4,4% en la població general sense SpA (228). Les incidències de cirurgia per substitució o reparació de vàlvules aòrtica i mitral van incrementar-se amb l'edat. Específicament, els pacients amb espondilitis anquilosant d'entre 65 i 69 anys van registrar una incidència de 125 intervencions per cada 100,000 anys-persona, molt superior als 93 casos registrats entre els controls de la població general, amb un RR entre 1,34 (IC 95% 1,1 - 1,63). Aquesta incidència va continuar augmentant fins a arribar a 279 intervencions en pacients de més de 80 anys, comparat amb 191 en controls.

Pel que fa a la substitució valvular mitral, la incidència en pacients amb espondilitis anquilosant de 65 a 69 anys va ser de 54 per cada 100,000 anys-persona, comparada amb 46 en controls, i va continuar incrementant-se amb l'edat. El risc general de substitució valvular mitral en aquest grup d'edat va mostrar una lleu tendència a l'increment en els pacients amb espondilitis anquilosant comparat a la població general, amb un RR de 1,17 (IC 95% 0,87 - 1,57). Per la resta de grups d'edat es va observar la mateixa tendència sense augment de risc estadísticament significatiu.

Al registre taiwanés, la cirurgia de substitució valvular de qualsevol tipus en els pacients amb espondilitis anquilosant va tenir una prevalença de 0,132% mentre que en la població general sense espondilitis la prevalença va ser de 0,026% (233). El risc per la cirurgia de substitució valvular va mostrar un augment important en els pacients amb espondilitis anquilosant amb una HR de 5,09 (IC 95% 1,55 - 16,68) ajustat per edat, sexe, factors de risc cardiovascular i comorbiditats.

Taula 18.
Taula resum de la prevalença de la substitució valvular aòrtica en diferents poblacions

Grup de Població	Substitució Valvular Aòrtica (%)
Espondilitis Anquilosant	0,132 – 8,3
SpA Indiferenciada	0,2
Artritis Psoriàsica	0,3
Població control sense SpA	0,026 - 4,4

Afeccions de l’arrel aòrtica en els pacients amb espondiloartritis

Prevalença i incidència de les afeccions de l’arrel aòrtica

La prevalença de les alteracions de l’arrel aòrtica van ser descrites en 13 estudis (taula 19). Les alteracions descrites en els estudis van ser sobretot dilatació de l’arrel aòrtica i l’engruiximent de la paret posterior de l’arrel aòrtica.

La dilatació de l’arrel aòrtica va ser descrita per 12 estudis: 7 casos i controls i 5 transversals. La mida mostral dels estudis va ser entre 43 i 187 pacients. La prevalença de la dilatació de l’arrel aòrtica va variar de manera significativa entre el 0% i el 26,09% (175,193,201,214,218,220,221,226,230,231,234,235). En tres estudis es va avaluar el diàmetre de l’arrel aòrtica però no van reportar casos de dilatació (191,225,236). A diferència dels pacients amb SpA, la prevalença en la població seleccionada com a controls va ser de 0 a 7% (201,214,226,227,231,234). En quant a la prevalença de la dilatació aòrtica segons subgrups: en població d’SpA sense malalties cardiovasculars conegudes, de 0 a 4,55% (218,234,235); en població amb més de 10 anys d’evolució de l’SpA, de 0% a 4,17% (193,214); en població amb espondioartritis menors de 65 anys, de 1,35% a 25% (175,231); i en la població d’artritis reactiva, va ser de 5,56%. En un estudi que va utilitzar l’ecocardiograma transesofàgic (ETE), es va observar una prevalença elevada de dilatació de l’arrel aòrtica del 25% (231). En canvi, un altre estudi que va identificar 6 casos de dila-

tació a través d’ETE, va constatar que cap pacient presentava dilatació quan es va utilitzar la RM com a mètode de confirmació (193). En tots aquests estudis es va evidenciar una gran heterogeneïtat en la mesura de l’arrel aòrtica, i la majoria, no van especificar si les mesures s’havien ajustat segons l’àrea de superfície corporal. Tampoc es van observar tendències en la prevalença o la incidència segons l’any de publicació o el disseny de l’estudi.

Taula 19.
Resum de la prevalença de la dilatació de l’arrel aòrtica en diferents poblacions

Grup de Població	Prevalença dilatació arrel aòrtica (%)
SpA (General)	0 - 26,09
Controls (General)	0 - 7
SpA sense malalties cardiovasculars	0 - 4,55
SpA > 10 anys d’evolució	0 - 4,17
SpA < 65 anys	1,35 - 25
Artritis Reactiva	5,56

Risc i factors pronòstics per les afeccions de l’arrel aòrtica

Cap estudi va avaluar directament el risc de l’SpA en relació amb la dilatació de l’arrel aòrtica en comparació amb la població sana; no obstant això, de forma indirecta, 3 estudis de casos i controls van comparar la proporció de pacients amb dilatació de l’arrel aòrtica en el grup de pacients amb SpA i controls sans, emparellats per edat i sexe. Un estudi va observar una major proporció de la dilatació de l’arrel aòrtica en el grup de pacients amb SpA menors de 65 anys comparat amb el grup de control sans (22% vs 7%, p < 0.05) (231), mentre que els altres estudis no van observar diferències (201,234).

Cap estudi va avaluar directament els factors pronòstics de l’SpA per la dilatació de l’arrel aòrtica; no obstant això, 3 estudis van avaluar la diferència en les característiques clíniques dels pacients amb i sense dilatació de l’arrel aòrtica. Un d’ells realitzat al 1998 en 44 pacients amb SpA menors de 65 anys va observar correlació del diàmetre de l’arrel aòrtica amb la durada de la malaltia (r = 0,5; p = 0,001) i va observar la prevalença en el sexe masculí encara que no es va especificar la proporció numèrica o el valor p de la diferència (231). Un altre realitzat al 1982 amb 23 pacients amb espondilitis anquilosant no va observar diferències en la gravetat de l’espondilitis o deformitat de la columna en els pacients que van presentar dilatació de l’arrel aòrtica però no van especificar la proporció numèrica ni el valor p (226).

Per últim, un estudi realitzat al 1982 amb 35 pacients amb espondilitis anquilosant o artritis reactiva va observar que el diàmetre de l'arrel aòrtica s'associava amb l'edat però no amb la durada de símptomes, però tampoc van especificar el coeficient de regressió o el valor p (201).

La relació entre la dilatació de l'arrel aòrtica i l'SpA roman poc clara a causa de la limitació dels estudis disponibles, que són majoritàriament transversals o de casos i controls amb mostres petites. Tot i que un estudi ha trobat una diferència significativa en la proporció de persones amb dilatació aòrtica en pacients amb SpA comparat amb controls, altres estudis no han confirmat aquesta troballa. A més, l'associació entre les característiques clíniques de l'SpA i la dilatació aòrtica ha estat inconsistent. El fet que alguns estudis han reportat correlacions amb factors com la durada de la malaltia i l'edat, mentre que altres han mostrat resultats inconsistents, subratlla la necessitat de realitzar estudis longitudinals més amplis i metodològicament robustos. Això permetria determinar la rellevància clínica de la dilatació aòrtica en pacients amb SpA i establir amb certesa els factors de risc i pronòstics associats.

6.2. Trastorns de conducció i implantació de marcapàs en els pacients amb espondiloartritis

S'ha analitzat qualitativament les dades d'un total de 62 estudis per lectura completa dels 374 estudis cribats. Finalment 8 estudis van ser inclosos per criteri d'inclusió. Cap estudi addicional va ser inclòs després de revisar la bibliografia dels articles inclosos per a una lectura completa del text. La selecció final va incloure 2 estudis basats en registres poblacionals, 2 estudis de casos i controls i 4 estudis transversals. El diagrama de fluxos del procés de revisió sistemàtica es descriu a la Figura 17.

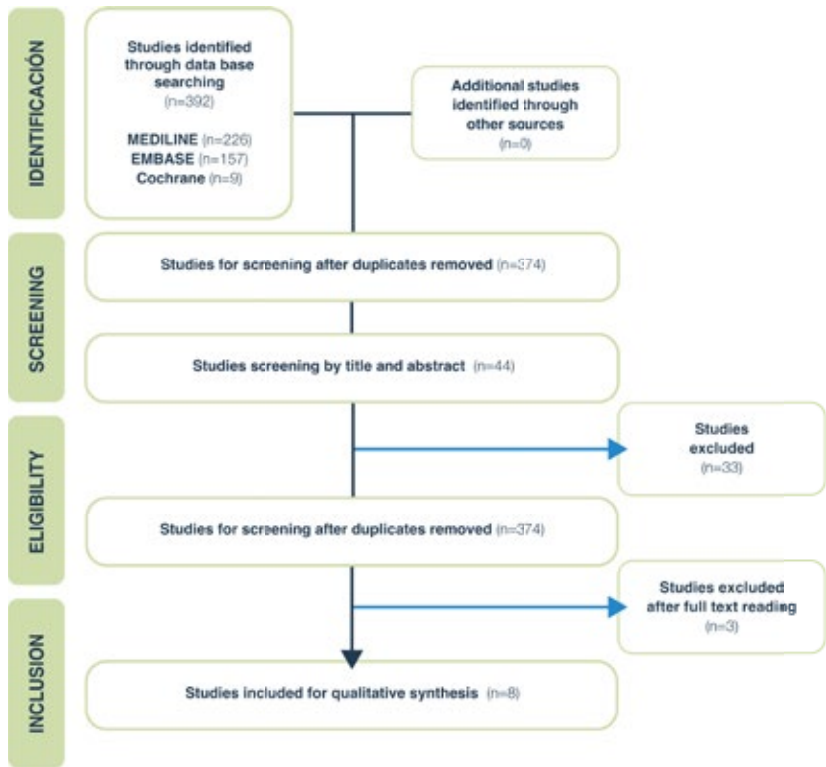


Figura 17. «Extent de Prevalence and Risk for Bundle Branch Block, Atrioventricular Block and Pacemaker Implantation in Spondyloarthritis. A Systematic Review of the Literature» de Park et al. Front Med. 2022;9:851483.

L'edat mitjana en el moment de la inclusió va ser de 33 a 54 anys en 5 dels 8 estudis. Tres estudis es basaven en una població d'edat específica: un estudi es va basar en pacients d'entre 50 i 75 anys (237), un altre estudi en pacients de més de 65 anys (228) i un altre estudi en pacients d'entre 18 i 50 anys (238). La proporció de dones va variar del 8 al 72% depenent del tipus d'SpA. La durada mitjana de la malaltia va ser de 3,922 anys (228,237,239,240). La proporció de pacients amb hipertensió va ser de 24.1% a 66% dels pacients (229,237,239,241). La proporció de pacients amb cardiopatia isquèmica va ser de 7.3% a 9% (229,237,240). El BASDAI mitjà va oscil·lar entre 3.1–5.9 (237,240,241). La proporció de pacients amb uveïtis va ser de 1.6% a 20.8% (218,229,241) depenent del tipus d'SpA. Les característiques basals dels estudis inclosos es resumeix a la taula 20.

Taula 20. Característiques basals dels estudis inclosos a la revisió sistemàtica de la literatura.

Referències	Disseny de l'estudi	Població	Mida	Seguiment	Prova	Resultats	Ajustament
Bania-amam et al.	Transversal	AS vs artrosi entre 50 i 75 anys	267	-	ECG	Prevalença d'AVB, BBB i PMI	Controls emparellats per edat, sexe i estatus de fumador
Bengtsson et al.	Cohort	AS, uSpA, PsA, GP del registre suec	294,136	7 anys (1 gen 2006–31 des 2012)	ICD-10	Prevalença, incidència, HR per AVB i PMI comparat amb GP	Edat, sexe
Dik et al.	Transversal	AS	131	-	ECG	Prevalença d'AVB i BBB Associació PR amb variables clíniques	-

<i>Feld et al.</i>	Cas control	PsA vs control sense artritis	184	Mitjana 7,5 anys (sense més info.)	ECG	Prevalença d'AVB, BBB Correlació del interval PR amb variables clíniques	-
<i>Fu et al.</i>	Transversal	AS entre 18 i 50 anys sense malaltia cardíaca	122	-	ECG	Prevalença d'AVB, BBB	-
<i>Goulenok et al.</i>	Transversal	SpA, AR i grup control sense malaltia CV coneguda	288	-	ECG	Prevalença d'AVB, BB	-
<i>Ward et al.</i>	Cohort	AS de la base de dades Medicare majors de 65 anys	42,327	14 anys (1999–2013)	ICD-9	Prevalença, incidència, OR de PMI	Edat, sexe, raça
<i>Yildirir et al.</i>	Cas control	AS	88	Holter i ECG	ECG	Prevalença d'AVB	-

En quant a l'avaluació del risc de biaixos, quatre estudis observacionals longitudinals van ser avaluats utilitzant l'escala NOS: un de qualitat mitjana (218), un de baixa qualitat (240), i dos d'alta qualitat (228,229). Un estudi va mostrar un possible biaix de selecció, ja que l'elegibilitat no va ser clarament descrita (240). Tots es van emparellar o ajustar per sexe i edat, però cap va avaluar possibles factors de confusió. Només un d'ells es va ajustar per raça (228). Dos no van proporcionar informació sobre la pèrdua de seguiment (228) o la taxa de no resposta (240). Cap dels quatre estudis transversals va avaluar possibles factors de confusió. El mètode estadístic no va ser clarament descrit en dos estudis (239,241).

Seguidament, es detallaran les dades relatives a la prevalença, incidència, risc i factors pronòstics associats amb el bloqueig de branca, BAV i la implantació del marcapàs en pacients amb SpA.

Trastorns de conducció cardíaca en els pacients amb espondiloartritis

Prevalença, risc i factors pronòstics pel bloqueig de branca

La prevalença del bloqueig de branca va ser avaluat per quatre estudis: dos estudis casos i controls i dos estudis transversals. La mida mostral va ser entre 122 i 267 pacients. La prevalença del bloqueig de branca esquerra va ser entre 0% i 1,04% (237–239,241). No va haver una diferència de prevalença segons poblacions amb característiques específiques com pacients amb més o menys durada de la malaltia o sense història de malaltia cardiovascular.

La prevalença del bloqueig de branca dreta va ser entre 0% i 5,74% (237–239,241). No va haver una diferència de prevalença segons poblacions amb característiques específiques com pacients amb més o menys durada de la malaltia o sense història de malaltia cardiovascular.

El risc del bloqueig de branca en els pacients amb SpA en comparació amb la població general sense SpA no va ser avaluada per cap dels estudis inclosos. Tot i així, de forma indirecta, tres estudis van comparar la prevalença del bloqueig de branca entre els pacients amb SpA i pacients controls sense SpA (237,241,242) i.e., conduction disorders, valvular disease and diastolic left ventricular (LV. La diferència no va ser ni clínicament ni estadísticament significativa.

Els factors pronòstics de l'SpA per l'aparició del bloqueig de branca no va ser avaluats per cap dels estudis inclosos. Tot i així, de forma indirecta, un estudi realitzat al 2016 en pacients amb SpA sense malaltia cardiovascular coneguda va observar que la proporció de pacients amb bloqueig de branca va ser la mateixa en els pacients amb anquilosi de la columna que sense (238).

Prevalença, risc i factors pronòstics pel bloqueig auriculoventricular

La prevalença del BAV va ser avaluat set estudis: quatre estudis casos i controls i tres estudis transversals (237–243). La mida mostral va ser entre 119 i 288 persones.

La prevalença del BAV de primer grau va ser entre 0,82% i 12,38%. En canvi, la prevalença en el grup de persones seleccionades com a control sense SpA la prevalença va ser entre 0 - 2,22% (237,240,241). Quant a la prevalença del BAV de primer grau segons subgrups, en la població d'SpA sense malalties cardiovasculars conegudes, va ser de 0,82% a 3,41% (238,241,242). En la població amb més de 10 anys d'evolució de l'SpA, la prevalença va ser de 1,04% (237). En la població amb espondiloartritis de recent diagnòstic, la prevalença va ser de 4,6% (239). En la població d'artritis psoriàsica la prevalença va ser de 2,17%.

Taula 21.
Taula resum sobre la prevalença del BAV en les diferents poblacions.

Grup de Població	BAV de Primer Grau (%)	BAV de Segon o Tercer Grau (%)
Població SpA (General)	0,82 - 12,38	0 - 1,14
Controls (General)	0 - 2,22	0 - 3,23
SpA sense malalties cardiovasculars conegudes	0,82 - 3,41	--
SpA > 10 anys d'evolució	1,04	--
SpA de recent diagnòstic	4,6	--
Artritis Psoriàsica (APs)	2,17	--

El risc de BAV en pacients amb SpA respecte a la població sense va ser avaluat només per l'estudi basat en registre suec (229)atrial fibrillation (AF. Aquest estudi va utilitzar un registre nacional de pacients per identificar codis diagnòstics associats amb 6.392 casos d'espondilitis anquilosant, 16.015 casos d'artritis psoriàsica, 5.168 casos d'SpA indiferenciada i 265.725 persones sense SpA. El risc de BAV avançat (de segon o tercer grau) va estar augmentat en tots els tipus d'SpA en comparació amb la població general, ajustat per edat i sexe. El risc va ser més elevat en els pacients amb: espondilitis anquilosant, HR de 2,3 (IC 95%: 1,6 - 3,3); SpA indiferenciada, HR de 2,9 (IC 95%: 1,8 - 4,7); i en els d'artritis psoriàsica, HR de 1,5 (IC 95%: 1,1 - 1,9).

A part d'aquest estudi, de forma indirecta, dos estudis van comparar la proporció del BAV en els pacients amb SpA amb grups controls sense SpA (237,241). Les diferències en la prevalença no van ser ni clínicament ni estadísticament significatives.

Els factors pronòstics de l'SpA per l'aparició del BAV no va ser avaluada per cap dels estudis inclosos. Dos estudis van avaluar l'associació entre l'interval PR i variables clíniques relacionades amb l'SpA (239,240). Segons un d'ells, de disseny transversal realitzat en una població de 131 SpA de recent diagnòstic, l'edat, la durada de la malaltia i l'índex de massa corporal van mostrar una associació significativa amb l'interval PR a la regressió lineal univariant (239). Els coeficients β d'associació positiva van mostrar els següents resultats: l'edat, β de 0,6; la durada de la malaltia, β de 0,75; i l'IMC β de 1,23. El sexe masculí, HLA-B27, els reactants de fase aguda, BASDAI, BASMI i BASFI no van mostrar associació significativa. En canvi, l'altre estudi de casos i controls que comparava 92 pacients amb artritis psoriàsica amb 92 controls sans sense malaltia, no va trobar cap associació entre la durada de la malaltia amb l'interval PR o QRS (263).

Implantació de marcapàs en els pacients amb espondiloartritis

La prevalença, incidència i risc de la implantació de marcapàs en els pacients amb SpA va ser avaluada per dos registres poblacionals (229). Un estudi basat en el registre nacional suec de pacients van identificar codis diagnòstics associats amb 6.392 casos d'espondilitis anquilosant, 16.015 casos d'artritis psoriàsica, 5.168 casos d'SpA indiferenciada i 265.725 persones sense SpA (229). L'objectiu va ser avaluar la prevalença, incidència i risc per la implantació de marcapàs ajustant les dades per edat i sexe. El segon estudi va fer ús del registre de l'asseguradora de veterans Medicare dels Estats Units per a identificar 42.437 casos d'espondilitis anquilosant i 19.211.703 persones sense SpA (244). Aquest estudi va avaluar la prevalença, la incidència i el risc de la implantació de marcapàs, ajustats per edat i sexe.

En el registre suec, la prevalença de implantació de marcapàs va ser de 0,68% en els pacients amb SpA i de 0,67% en la població general sense SpA (229). La prevalença en els pacients amb espondilitis anquilosant va ser de 0,48%, en els pacients amb SpA indiferenciada de 0,33% i en els pacients amb artritis psoriàsica de 0,34% mentre que en la població general va ser de 0,35%. La incidència estandarditzada en els pacients amb espondilitis anquilosant va ser de 2,0 per 1000 persones-any, en els pacients amb SpA indiferenciada de 1,5 per 1000 persones-any i en els pacients amb artritis psoriàsica de 1,5 per 1000 persones-any. El risc de la implantació de marcapàs va estar significativament augmentat en tots els grups de pacients comparat amb la població general ajustat per edat i sexe. El risc en els pacients amb espondilitis anquilosant va ser de HR 2,1 (IC 95% 1,6 - 2,8), en els pacients amb SpA indiferenciada de HR 1,9 (IC 95% 1,2 - 2,9) i en els pacients amb artritis psoriàsica de HR 1,6 (IC 95% 1,3 - 1,9).

En el registre de Medicare, la prevalença de la implantació de marcapassos va ser reportada segons grups d'edat (244). La prevalença en pacients amb espondilitis anquilosant entre 65 i 69 anys va ser de l'1%, en pacients entre 70 i 74 anys va ser del 2,5%, en pacients entre 75 i 79 anys va ser del 4% i en pacients majors de 80 anys va ser del 7,5%. La prevalença en la població general sense espondilitis anquilosant entre 65 i 69 anys va ser del 0,9%, en la població entre 70 i 74 anys va ser de l'1,8%, en la població entre 75 i 79 anys va ser del 3,1% i en la població major de 80 anys va ser del 5,9%. La incidència en pacients amb espondilitis anquilosant entre 65-69 anys va ser de 359 per 100.000 persona-anys, en la població entre 70 i 74 anys de 668 per 100.000 persona-anys, en la població entre 75 i 79 anys de 1.004 per 100.000 persona-anys i en la població major de 80 anys de 1.460 per 100.000 persona-anys. El risc per a la implantació de marcapassos va estar significativament augmentat en tots els grups d'edat amb un RR entre 1,11 i 1,33 segons grups d'edat. La taula 22 resumeix la incidència de la implantació de marcapassos.

Taula 22.
Taula resum sobre la incidència de la implantació de marcapàs en l'SpA.

Població	Incidència (1000 persones-any)
Espondilitis anquilosant	2,0
65-69 anys	0,36
70-74 anys	0,67
75-79 anys	1,00
> 80 anys	1,46
SpA indiferenciada	1,5
APs	1,5

Les complicacions cardíaques més freqüents en els pacients amb SpA són la insuficiència aòrtica, l'esclerosi valvular aòrtica, la dilatació de l'arrel aòrtica, i el BAV. Aquestes condicions sovint es troben interrelacionades, amb una, resultant com a complicació de l'altra. A mesura que els teixits vasculars, valvulars i miocàrdics envelleixen, es produeix una fibrocalcificació degenerativa associat amb l'ús, que pot precipitar o exacerbar aquestes complicacions cardíaques. Això ressalta l'edat no només com a factor passiu sinó com a factor actiu i predominant en el desenvolupament d'aquestes complicacions cardíaques. Com hem revisat en l'apartat anterior, l'edat sembla ser un factor pronòstic independent, demostrant la interacció intrínseca entre els processos biològics degeneratius i la inflamació sistèmica de l'SpA.

6.3. Interpretació dels resultats i comparació amb estudis en poblacions generals

Els avenços tecnològics han permès un diagnòstic més precoç i tractaments més eficaços per l'SpA millorant la qualitat de vida dels pacients (82). Aquest fet ha virat l'interès de la recerca cap la gestió de les comorbiditats, particularment les complicacions cardiovasculars, que constitueixen la principal causa de mortalitat en pacients amb malalties autoimmunes. S'ha descrit que els pacients amb SpA poden presentar nombroses comorbiditats cardiovasculars, més allà de la insuficiència aòrtica o el BAV, com per exemple: disfunció ventricular (195–197), fibril·lació auricular (198,199), ateromatosi carotídia (200) o vasculitis (201,202). Alhora, s'ha observat que pacients amb altres malalties autoimmunes sistèmiques com el lupus (203–205) o esclerosi sistèmica (206–208) també presenten un augment de risc

per valvulopaties aòrtiques o trastorns de conducció. En vista de la proliferació de estudis que reporten un increment en el risc de múltiples malalties i comorbiditats, sorgeix la nostra proposta d'avaluar críticament la solidesa de l'evidència existent i de identificar els factors de risc reals implicats mitjançant dues revisions sistemàtiques de la literatura.

Les dues revisions sistemàtiques s'han realitzat amb l'objectiu d'avaluar l'evidència disponible sobre la prevalença i els factors pronòstics en pacients amb SpA. La primera revisió se centra en les afeccions de les vàlvules cardíaques, les afeccions de l'arrel aòrtica i la substitució de la vàlvula aòrtica. La segona revisió examina el bloqueig de branca, el BAV i la implantació de marcapassos en aquests pacients.

Les revisions sistemàtiques evidencien un risc augmentat en pacients amb SpA comparat amb poblacions controls. La primera revisió destaca un risc més gran d'insuficiència aòrtica i patologies valvulars aòrtiques, amb un HR d'aproximadament 2,0 i un OR de 1,66 per a la valvulopatia aòrtica, basat en tres estudis de cohorts (231, 251, 255, 267). D'altra banda, només dos estudis, Klingberg i col. (230) i Ljung i col. (232), van analitzar factors pronòstics com l'edat i la durada dels símptomes per regressió ajustada, i Klingberg i col. va confirmar la seva significança estadística (252).

La segona revisió indica un risc elevat de BAV i implantació de marcapassos, amb un HR entre 1,5 i 2,9 per BAV avançat i 2,0 per implantació de marcapassos, basada en el registre suec de Bengtsson i col., (251). Malgrat la inclusió d'evidència indirecta dels estudis de Baaniaman i col. (260) i Goulenok i col., (264), no es van trobar diferències significatives en la prevalença de BAV. Addicionalment, l'estudi de Dik i col., va trobar associació de l'edat, la durada de la malaltia i l'IMC amb l'interval PR (239) mentre que l'estudi de Feld i col., no va trobar associacions significatives (240).

Els resultats de les revisions sistemàtiques indiquen que hi ha un risc augmentat de valvulopatia aòrtica, BAV i la necessitat de marcapassos en pacients amb espondiloartritis, segons dades de estudis poblacionals. Tot i això, l'evidència general és escassa i hi ha una falta d'estudis clínics ben controlats que investiguin els factors pronòstics d'aquestes afeccions. Encara que l'edat i la durada de la malaltia es consideren factors pronòstics rellevants, l'impacte independent d'aquests encara no s'ha determinat clarament. En aquest context, plantegem la hipòtesi que la càrrega inflamatòria podria ser un factor més determinant que el temps d'evolució o l'edat en el desenvolupament de les afeccions cardíaques.

Per abordar aquestes llacunes, hem dissenyat un estudi de cohort ambispectiu per investigar els factors inflamatoris, demogràfics i clínics que contribueixen al desenvolupament de la insuficiència aòrtica, esclerosi valvular aòrtica, dilatació de l'arrel

aòrtica i BAV en pacients amb SpA. Hem seleccionat aquestes condicions cardíques, per ser les que formen el concepte clàssic de “HLA-B27 related cardiac disease” definit per Bergfeldt i col. (221,222), i per ser les més documentades en la nostra revisió sistemàtica (245,246). Les similituds histopatològiques entre el teixit de l'arrel aòrtica i l'entesi, així com la seva proximitat amb la vàlvula aòrtica i el node auriculoventricular, són clau per comprendre la presència concomitant d'aquestes afeccions (78).

Amb aquests precedents, l'estudi s'ha proposat tres objectius. En primer lloc, determinar el risc de desenvolupar afeccions valvulars aòrtiques i BAV en funció de la càrrega inflamatòria crònica. En segon lloc, avaluar aquest risc a partir de factors clínics, demogràfics, analítics i radiogràfics. Finalment, com a tercer objectiu, desenvolupar un model explicatiu de factors pronòstics ajustat per les variables identificades.

Per enfrontar correctament el primer objectiu, hem mesurat la càrrega inflamatòria mitjançant set variables que reflecteixen tres dimensions diferents: la durada dels símptomes, el nombre de FAMMs discontinuats per falta d'eficàcia, i el temps total durant el qual el pacient ha experimentat inflamació.

La primera dimensió mesurada va ser la durada de les manifestacions. Es va mesurar la durada des de l'aparició de la primera manifestació musculoesquelètica, des de la primera manifestació extramusculoesquelètica, i des de la primera manifestació de totes. Aquesta mesura ens permetria determinar quin tipus de manifestació és la més rellevant per a l'aparició de les afeccions cardíques: si és la musculoesquelètica, l'extramusculoesquelètica, o si la rellevància s'atribueix al simple fet de l'aparició de qualsevol manifestació de més llarga evolució.

La segona dimensió explorada va ser el nombre de FAMM utilitzats, quantificats com el total de FAMM, tant sintètics com biològics. A més, es va analitzar de manera dicotòmica si el pacient havia fracassat en dos o més tractaments biològics, reflectint casos de inflamació més persistent. Es va considerar ineficàcia quan el pacient no responia favorablement tant a les manifestacions musculoesquelètiques com a les extra-musculoesquelètiques, suposant que ambdues contribueixen significativament a la càrrega inflamatòria si requereixen un canvi en el tractament sistèmic.

La tercera dimensió quantificada va ser la duració en anys pel nombre total de brots greus com el nombre d'ocasions en què el pacient ha mostrat un augment dels reactants de fase aguda en dues visites consecutives durant el seguiment. S'han definit criteris específics per identificar brots greus i persistents, excloent aquells de menor intensitat i duració que podrien indicar un estat inflamatori sistèmic lleu. Aquest abordatge per mesurar la càrrega inflamatòria és innovador en comparació amb els mètodes utilitzats en altres estudis anteriors realitzats en pacients amb artro-

paties inflamatòries. La majoria d'aquest estudis, o bé utilitzaven el promig aritmètric (247–250), o bé corbes ROC (251–256) dels índex d'activitat al llarg del seguiment. Aquests mètodes de quantificació presenten limitacions significatives per a capturar la càrrega inflamatòria presentada durant el seguiment. Per exemple, l'ús del promig és sensible als valors extrems, fet que podria distorsionar la mesura si un pacient té períodes amb valors molt alts o baixos. A més, aquests mètodes depenen d'índexs d'activitat que sovint no reflecteixen l'activitat inflamatòria real, ja que estan influenciats per la subjectivitat en la puntuació i per marcadors d'inflamació que poden ser alterats per altres causes.

En resposta al primer objectiu de la present tesi, l'anàlisi de les 7 variables relacionades amb la càrrega inflamatòria ha revelat que només la durada de les manifestacions s'associa consistentment amb un increment del risc per a totes les afeccions cardíques estudiades. Específicament, les tres dimensions de durada analitzades—des de la primera manifestació musculoesquelètica, des de la primera manifestació extramusculoesquelètica, i des de la primera manifestació de totes—han mostrat una associació significativa amb aquestes afeccions. D'aquestes, s'ha comprovat que la durada de la primera manifestació musculoesquelètica té un impacte més gran que les altres, tant en l'anàlisi univariant com en la múltiple, de forma independent de l'edat.

Aquest resultat concorda amb l'estudi de Klingberg i col., que també ha avaluat la relació entre el temps d'evolució de la malaltia i la insuficiència aòrtica (230). L'estudi, realitzat amb 187 pacients amb espondilitis anquilosant, va confirmar per regressió logística ajustada que el temps d'evolució augmentava el risc amb una OR de 1,05 per cada any transcorregut (230). Aquests resultats són similars al nostre estudi que observa un augment de risc amb OR de 1,04 per any i de 1,51 per cada cinc anys per la insuficiència aòrtica.

Tanmateix, no hem trobat estudis clínics previs que analitzin específicament com la durada de la malaltia o l'activitat inflamatòria influeixen en altres afeccions com l'esclerosi valvular aòrtica, la dilatació de l'arrel aòrtica o el BAV, tal com hem destacat en les nostres revisions sistemàtiques (245,246). Només disposem de dades indirectes d'estudis que avaluen la relació entre factors clínics i el diàmetre de l'arrel aòrtica (201,231,232) o l'interval PR (239,240), sense abordar directament la dilatació o el BAV. La majoria d'aquests estudis no van trobar cap associació significativa excepte per dos. Un va ser l'estudi de Tucker i col., de l'any 1982 que va observar major diàmetre de l'arrel aòrtica en els pacients amb una malaltia més greu i de major edat (201). Cal tenir en compte que era un estudi no controlat que comparava el diàmetre entre dos grups i que perdia significat al corregir el diàmetre per l'àrea de superfície corporal. L'altre estudi de Dik i col., que va mostrar associació amb el temps d'evolució de la malaltia però no amb la PCR o VSG, recolzant així els nostres resultats (239). Els estudis que no van detectar associacions significatives

podrien estar limitats per la seva baixa potència estadística, donat el reduït nombre de mostres i casos de dilatació de l'arrel aòrtica o de BAV.

Els resultats del nostre estudi aporten nova evidència en aquest camp. Hem confirmat que la durada des de la primera manifestació musculoesquelètica té un impacte més gran que la durada de les manifestacions extramusculoesquelètiques o la durada total de la malaltia. A més, hem demostrat que la durada de la malaltia, però no la refractarietat als FAMMs, el nombre total de brots ni l'elevació dels reactants d'inflamació, s'associa significativament amb les afeccions cardíques. Aquestes troballes podria donar lloc a diferents interpretacions.

En primer lloc, podria ser que la intensitat de la inflamació però no la durada d'aquesta, sigui la responsable de les afeccions cardíques. Les aproximacions a la quantificació de la càrrega inflamatòria que hem utilitzat en aquest estudi, s'han centrat en mesurar la durada de la inflamació persistent però no en capturar el tipus o la gravetat de la inflamació que condueix a les complicacions cardíques. És possible que, una inflamació poliarticular de major gravetat sigui rellevant mentre que una monoartritis o una dactilitis persistent no ho sigui. Aquest aspecte, però, no ha sigut avaluat en el nostre estudi.

En segon lloc, els mecanismes patogènics podrien estar més relacionats amb el procés d'osteoproliferació, característic de l'SpA, que amb les vies pròpies de la inflamació. Existeix evidència que l'osteoproliferació no està necessàriament relacionada amb la presència d'inflamació activa i que ambdues poden evolucionar de manera independent (138). Aquesta hipòtesi es veu reforçada pel fet que el tractament amb agents anti-TNF α no inhibeix efectivament la formació d'os axial (140,141). A més, s'ha documentat que, en alguns pacients, l'osteoproliferació predomina sobre els signes clínics d'inflamació, la qual cosa suggeriria mecanismes independents (140,145,146).

En tercer lloc, és possible que des de l'inici de la malaltia existeixi una inflamació subclínica sistèmica o una interacció amb factors genètics que, malgrat no manifestar-se clínicament ni ser mesurable, provoqui danys lents i progressius en els teixits cardíacs. Això podria explicar l'aparició gradual d'afeccions estructurals al cor.

En resposta al segon objectiu de la tesi, factors demogràfics com l'edat i el sexe han mostrat una clara associació amb un increment del risc per a múltiples afeccions cardíques.

L'**edat** ha mostrat ser un factor pronòstic significatiu per l'esclerosi valvular aòrtica, la insuficiència aòrtica i la dilatació de l'arrel aòrtica, segons ordre de rellevància. En contraposició, no s'ha trobat una associació significativa amb el BAV.

Els riscos associats amb l'edat com a factor pronòstic per a la insuficiència aòrtica i l'esclerosi valvular aòrtica identificats en el nostre estudi són consistents amb les troballes d'estudis previs realitzats tant en la població general com en pacients amb SpA. Segons els estudis poblacionals, l'edat incrementa el risc d'insuficiència aòrtica amb una OR de 1,05 per cada any transcorregut, segons Palmieri i col., (257), i de 1,3 per cada cinc anys segons el registre poblacional de Fox i col. (258). En pacients amb SpA, Ljung i col., van reportar una OR de 1,07 per any transcorregut (259), mentre que el registre taiwanès de Siao i col., va identificar una OR de 1,56 en pacients entre 45 i 60 anys, i de 2,56 en majors de 65 anys (233). Els resultats del nostre estudi són comparables, amb una OR de 1,04 per any transcorregut i de 1,51 per cada deu anys.

Per a l'esclerosi valvular aòrtica, un estudi de cohort poblacional realitzat a Barcelona per Ferreira i col., va mostrar un augment del risc amb l'edat, amb una OR de 1,56 per a casos lleu-moderats i una OR de 2,03 per a casos moderats a greus per cada dècada transcorreguda (260). Aquests valors són similars al RR de 1,74 per dècada que hem observat en el nostre estudi. No obstant això, aquesta coincidència no ha pogut ser confirmada en estudis específics sobre poblacions amb SpA. L'únic estudi disponible, realitzat per Park i col., que incloïa pacients d'entre 27 i 34 anys, no va identificar cap associació entre l'edat i l'esclerosi valvular aòrtica (225). És probable que aquesta absència d'associació es deu al fet que la mostra estudiada era relativament jove i comptava amb un nombre reduït de casos de pacients amb esclerosi valvular.

Així mateix, el risc associat amb l'edat per a la dilatació de l'arrel aòrtica observat en el nostre estudi no es pot comparar directament amb investigacions prèvies, ja que manca evidència específica sobre aquesta associació. Tot i això, hi ha evidència indirecta que dona suport a aquesta relació. Diversos estudis realitzats en la població general, com els de Cuspidi et al., (261), Gardin et al., (262), Teixido et al., (263) i Lam i col., (264), han identificat una relació lineal, encara que dèbil, entre el diàmetre de l'arrel aòrtica i l'edat, amb coeficients de regressió β d'entre 0,10 i 0,12 (261,264) i coeficients de correlació d'entre 0,05 i 0,1 (302, 303). A més, un estudi de casos i controls en pacients amb SpA aporta dades indirectes que recolzen aquesta associació. Aquest estudi, realitzat per Tucker et al., el 1982, va observar un major diàmetre de l'arrel aòrtica en pacients de més edat (257). No obstant, cal destacar que es tractava d'un estudi no controlat, de 35 pacients en cada grup, que comparava el diàmetre segons grups d'edat, fet que limita la seva robustesa.

En canvi, l'absència d'associació entre l'edat i el BAV observada en el nostre estudi contrasta amb l'increment de risc documentat en la població general. Per exemple, Kerola i col., (265), Shan i col., (266) i Du i col., (267) han reportat un augment significatiu del risc, amb una OR que oscil·la entre 1,32 i 1,66. Pel que fa a pacients amb SpA, només disposem d'un estudi transversal, realitzat per Dik i col., (239), que

aporta evidència indirecta. Aquest estudi va identificar una associació significativa entre l'edat i l'interval PR per regressió lineal, amb un coeficient β de 0,6. En canvi, un altre estudi, realitzat per Feld i col., (240), no va trobar cap associació significativa. La manca d'associació observada en el nostre estudi i en estudis en realitzats en pacients amb SpA podria explicar-se per l'edat més baixa dels pacients amb SpA en comparació amb la població general, que comporta una menor prevalença del BAV. D'altra banda, el nombre reduït de casos de BAV a la nostra mostra podria haver limitat la capacitat de detectar l'impacte de l'edat de manera significativa.

En definitiva, el risc associat amb l'edat observat en les nostres troballes per a la insuficiència aòrtica i l'esclerosi valvular aòrtica és coherent amb les dades reportades en estudis de poblacions generals i altres investigacions en pacients amb SpA, la qual cosa suggereix una consistència en les tendències identificades en diferents contextos. Tanmateix, la manca d'estudis previs que analitzin específicament la dilatació de l'arrel aòrtica i el BAV en pacients amb SpA limita la comparabilitat i la interpretació dels nostres resultats en aquestes condicions.

El **sexe masculí** ha emergit com un factor de risc significatiu per la dilatació de l'arrel aòrtica i pel BAV però no per la insuficiència aòrtica o per l'esclerosi valvular aòrtica. La manca d'associació amb la insuficiència aòrtica (257,258,268) o l'esclerosi valvular aòrtica (260,269) no es discutirà en profunditat, ja que aquests resultats són consistents amb els ja coneguts d'estudis prèviament realitzats en la població general.

El risc associat amb el sexe masculí per a la dilatació de l'arrel aòrtica en la població general, segons un meta-anàlisi de Covella i col., presenta una OR de 3,15 (299), un valor comparable al HR de 2,51 observat en el nostre estudi. Per contra, el risc de BAV identificat en el nostre estudi, amb un HR de 5,81, està significativament incrementat en comparació amb els resultats d'estudis poblacionals realitzats per Kerola i col., Shan i col. i Du i col., que reporten una OR entre 1,72 i 2,44 (313,317,318). No obstant això, no és possible contrastar directament el risc trobat en el nostre estudi amb altres estudis clínics en poblacions amb SpA, ja que no existeixen investigacions comparables fins a la data.

Històricament, els estudis de l'equip investigador de Bergfeldt i col., han consolidat la percepció que el BAV és freqüent en homes portadors d'HLA-B27 amb espondilitis anquilosant o artritis reactiva (187,188). Aquestes investigacions han documentat una prevalença de BAV d'entre el 6% i el 15% en aquests pacients, amb bloqueig complet present en un 1% a 9% dels casos. Basant-se en aquestes dades, el mateix grup va analitzar la prevalença d'HLA-B27, sexe masculí, sacroileïtis radiogràfica i antecedents familiars de SpA en un cohort hospitalari de pacients als quals s'havia implantat un marcapassos durant un any, observant prevalences d'entre el 15% i el 20% (186–188). A partir d'aquests resultats, Bergfeldt va proposar el concepte de "B27 related

cardiac disease", postulant que segurament l'expressió del gen HLA-B27 podria estar influenciada pel sexe en pacients amb SpA que desenvolupen BAV (185).

És important destacar que les conclusions dels estudis clàssics no són generalitzables per biaixos i limitacions metodològiques. Per exemple, la selecció de mostres en estudis transversals, sovint de pacients hospitalitzats amb alta morbiditat i llarga evolució de la malaltia, pot introduir un biaix de selecció, limitant la capacitat de generalitzar els resultats a tota la població amb SpA. El disseny dels estudis tampoc permeten trobar associació ni causalitat.

Els resultats del nostre estudi confirmen que el sexe masculí és un factor pronòstic significatiu per al bloqueig auriculoventricular en pacients amb SpA, amb un impacte considerablement més elevat que el reportat habitualment en la població general. A més, hem constatat que aquesta associació és independent de la presència d'HLA-B27 i del subtipus axial de la malaltia, malgrat que són més freqüents en homes.

La diferència del sexe i gènere en l'expressió de l'SpA s'està desvetllant en investigacions recents, proporcionant noves perspectives. Alguns estudis han mostrat que els homes pateixen un dany radiogràfic més sever que les dones, destacant la necessitat de considerar el gènere com a factor clau en l'estudi de malalties inflamàtores (270–273). La interacció entre el sexe, els mecanismes inflamatoris i les comorbiditats de SpA ofereix un terreny per a investigacions futures.

Adicionalment als factors pronòstics demogràfics, en aquest treball, s'han identificat factors relacionats amb l'SpA com **l'entesitis i el subtipus perifèric** com a factors pronòstics que incrementen el risc de determinades d'algunes de les afeccions cardíques avaluades. També s'ha comprovat l'associació de la **cardiopatia isquèmica** amb el BAV, amb un risc comparable al ja conegut i establert en la població general, tal com era esperable (310,311,313).

L'entesitis s'ha identificat una forta associació amb el BAV, una troballa que, segons la nostra revisió, no havia estat descrita fins ara (232). Aquesta associació es manté independent de la presència de cardiopatia isquèmica, un confusor conegut.

L'entesitis es considera un òrgan clau a nivell fisiopatogènic de la malaltia, ja que l'estrès biomecànic i inflamatori no només altera el teixit entesític, sinó que també afecta els teixits adjacents, formant el complex sinovio-entesi, segons McGonagle i col., (351). La inflamació localitzada al teixit entesític sovint no provoca una elevació dels reactants de fase aguda i resulta difícil de mesurar o quantificar la seva activitat inflamatòria a nivell sistèmic, tal com destaca Benjamin i col. (352).

La relació entre l'entesitis i les afeccions cardíques ja havia estat descrita a nivell experimental per Sherlock i col. (78), que van identificar similituds histològiques i

immunològiques entre ambdós teixits. Aquest equip va proposar que l'afecció valvular aòrtica observada en pacients amb SpA podria estar mediada per la IL-23, capaç d'induir inflamació tant a les entesis com al teixit valvular. En aquest estudi experimental, Sherlock i col., van examinar els cors de ratolins amb sobreexpressió d'IL-23 *in vivo* i van observar que aquests desenvolupaven inflamació al lloc d'inserció de la vàlvula aòrtica a la paret aòrtica. A més, l'anàlisi de citometria de flux va revelar la presència de cèl·lules T IL-23R+CD4-CD8, macròfags i neutròfils a l'arrel aòrtica, amb una composició cel·lular similar a la trobada a les entesi perifèriques.

Basant-nos en aquestes troballes, el nostre estudi reforça la hipòtesi plantejada per primer cop per Bulkey i col., (179) segons la qual la inflamació de l'arrel aòrtica i la posterior fibrosi podrien afectar la funció del node auriculoventricular per contigüïtat, augmentant així el risc de BAV.

Les alteracions en la conducció elèctrica són especialment sensibles a la fibrosi, fins i tot abans que es desenvolupin canvis estructurals macroscòpics al teixit miocàrdic (276). En aquest projecte de tesi, hem observat que els pacients amb SpA presenten un lleuger increment del risc de patir afeccions valvulars i BAV, sense que aquestes condicions provoquin remodelacions importants del teixit valvular, aòrtic o miocàrdic. Podria ser que la inflamació de l'entesi i de l'arrel aòrtica siguin capaçes de produir una fibrosi que pot produir BAV però no arribi a produir canvis estructurals que causin una insuficiència aòrtica o una dilatació de l'arrel aòrtica.

El **subtipus perifèric** de l'SpA s'ha identificat en el nostre estudi com un factor pronòstic d'alt impacte per a l'esclerosi valvular aòrtica, una associació que no havia estat descrita fins ara, segons la nostra revisió sistemàtica (231). Aquesta associació es va mantenir consistent fins i tot després d'ajustar per variables teòricament relacionades, com l'artritis perifèrica, la psoriasi i la sacroileïtis radiogràfica, les quals van perdre significació estadística o van mostrar un impacte menor en l'anàlisi de regressió múltiple. Aquests resultats destaquen que el subtipus perifèric té una associació forta, independent i consistent amb aquesta complicació valvular.

Un aspecte destacable és que aquesta associació s'ha observat amb l'esclerosi valvular, que és la condició més degenerativa de les cúspides valvulars entre les estudiades. Es poden suggerir diverses explicacions per entendre l'associació observada.

En primer lloc, és possible que els fenotips més greus entre els pacients amb subtipus perifèric de SpA, com les formes poliarticulars o erosives, tinguin major risc en el desenvolupament de lesions valvulars degeneratives. Aquestes manifestacions podrien estar associades amb una resposta inflamatòria més intensa o amb alteracions metabòliques que promoguin el dany valvular. Aquesta hipòtesi obre una línia d'investigació prometedora, ja que una millor comprensió d'aquestes diferen-

cies fenotípiques podria proporcionar informació valuosa per a la personalització del maneig clínic.

En segon lloc, l'ús de corticoides, habitual en pacients amb el subtipus perifèric però no en el subtipus axial, podria ser un factor addicional a tenir en compte. Aquests fàrmacs, tot i el seu paper antiinflamatori, podrien influir negativament en les vies metabòliques implicades en la calcificació valvular i en l'estrès oxidatiu al teixit valvular (277). Aquesta interacció subratlla la necessitat d'investigar si els corticoides contribueixen a la progressió de les lesions valvulars en aquest subtipus específic i, en cas afirmatiu, com podrien ser gestionats per reduir aquest risc.

Per resumir, els nostres resultats identifiquen una associació significativa i novedosa entre el subtipus perifèric de l'SpA i l'esclerosi valvular aòrtica. Aquesta troballa no només introdueix una nova afecció clínica a considerar en els pacients amb SpA perifèrica, sinó que també permet plantejar noves hipòtesis sobre els mecanismes subjacents. Comprendre millor aquests processos podria ajudar a desenvolupar estratègies terapèutiques més efectives i entendre millor el mecanisme fisiopatològic de la malaltia.

La present tesi no només ha identificat factors que augmenten el risc d'afeccions cardíaques, sinó que, de manera sorprenent, ha revelat que la **hipertensió arterial** podria actuar com un factor protector davant la dilatació de l'arrel aòrtica. Aquest efecte protector s'ha observat també en la insuficiència aòrtica i l'esclerosi valvular, dues condicions que presenten una associació similar en rellevància. Aquesta troballa no segueix la noció generalitzada de que la hipertensió augmenta el risc d'afeccions aòrtiques segons revisions o llibres de text (278-282). Es poden considerar diferents explicacions per comprendre aquesta associació desconcertant.

En primer lloc, actualment no hi ha una evidència sòlida que estableixi una relació clara entre la hipertensió arterial i les afeccions valvulars o aòrtiques en la població general. Pel que fa a la insuficiència aòrtica, Fox i col. i Li i col. han identificat un lleu augment del risc associat a la hipertensió sistòlica, amb valors d'OR que oscil·len entre 1,14 i 1,2 (258,283). Tanmateix, altres investigacions, com Vriz i col., o Singh i col., no han trobat cap relació significativa (284,285). Fins i tot, el mateix estudi de Li i col., en un estudi poblacional xinès, van observar un efecte protector de la hipertensió diastòlica amb una OR de 0,72 (283).

En el cas de l'esclerosi valvular aòrtica, els resultats són encara més inconsistents. Un estudi en persones majors de 65 anys per Ferreira-González i col., va identificar un augment de risc amb una OR entre 1,54 i 1,91 (260). Per contra, altres investigacions en població general que presentaven algun factor de risc cardiovascular, com les de Kontogeorgos i col., (286), Myasoedova i col., (269) i Agmon i col., (287), no van trobar cap associació significativa entre la hipertensió i aquesta afecció.

En tercer lloc, cal considerar la possible influència de variables relacionades amb el tractament no incloses en el disseny de l'estudi. Per exemple, no es va recopilar informació sobre els tractaments biològics administrats als pacients, el temps transcorregut entre l'aparició dels símptomes i l'inici del tractament, ni la durada d'aquest.

La connexió entre la hipertensió i els mecanismes inflamatoris també és rellevant en aquest context. Sabem que la IL-17, un element central en la patogènesi de la hipertensió arterial, activa l'eix Rho-kinasa a través de l'angiotensina II i el SGK-1, un enzim que regula processos com els canals iònics, el transport de soluts i la senyalització cel·lular en resposta a la ingesta de sal (291). A més, la IL-17A està implicada en processos com la disfunció endotelial, la remodelació vascular i el dany en òrgans diana (291,292). Aquestes troballes plantegen la hipòtesi que els tractaments biològics podrien haver exercit un efecte protector inesperat, no només en la hipertensió sinó també en les afeccions valvulars. Aquesta possibilitat mereix ser explorada amb més detall en estudis futurs.

Com a últim, tampoc es pot ignorar que, com en qualsevol estudi, poden existir factors de confusió no mesurats que hagin influït tant en la hipertensió com en les afeccions valvulars o aòrtiques. Per aquest motiu, cal considerar amb precaució els resultats obtinguts i continuar investigant per entendre millor aquesta relació inesperada. L'aparició de factors pronòstics aparentment paradoxals no és nova en la literatura mèdica, com exemplifica l'efecte protector del tabac en la colitis ulcerosa (293). Un futur estudi que amplii la investigació sobre l'impacte dels tractaments biològics en la hipertensió i les patologies valvulars permetria comprendre millor aquests resultats tan inesperats però robusts. Aquesta exploració podria, no només clarificar el rol protector dels biològics, sinó també contribuir en entendre la fisiopatologia de la malaltia tal i com ha ocorregut amb altres avenços recents en la fisiopatologia de l'SpA.

6.4. Limitacions i fortaleces

Aquest projecte de tesi presenta certes limitacions que cal considerar per comprendre millor el context i els possibles biaixos dels resultats obtinguts. En primer lloc, hi ha un potencial biaix de memòria en les dades relatives als anys d'inici dels símptomes. Per mitigar aquest biaix, s'han implementat diverses estratègies, com l'accés a la història clínica en paper, l'ús de dades de la història clínica compartida de Catalunya (disponibles des de l'any 2002) i la realització d'entrevistes amb els pacients per completar les dades incompletes.

També és important considerar la potencial subjectivitat del cardiòleg que informa les mesures d'esclerosi valvular i insuficiència aòrtica. No obstant això, cal destacar que el nostre centre disposa d'una unitat d'imatge amb reconeguda expertesa en

Pel que fa a la dilatació de l'arrel aòrtica, les evidències disponibles apunten que la hipertensió no té un paper significatiu. Tots els estudis poblacionals, com els de Teixido i col., (263), Palmieri i col., (257), Cuspidi i col., (261), Totaro i col., (288), suggereixen associacions febles o no significatives. Així mateix, l'ús de fàrmacs antihipertensius com β -bloquejants o IECA/ARA-II, tampoc no ha demostrat cap relació significativa, segons les dades del treball de Eswarsingh i col., (289). Aquest conjunt de resultats posa de manifest que, segons la literatura existent, la hipertensió arterial no sembla ser un factor de risc significatiu per a les afeccions valvulars aòrtiques ni per a la dilatació de l'arrel aòrtica. Això posa de manifest la necessitat de revisar amb rigor crític les premisses establertes que sovint acceptem sense una evidència sòlida que les sustenti.

En segon lloc, tot i que la hipertensió no ha estat mai avaluada específicament com un factor pronòstic per a les afeccions cardíques aòrtiques o el BAV en pacients amb SpA, estudis clínics observacionals en mostres de pacients amb altres malalties autoimmunes sistèmiques recolzen l'absència d'una relació directa entre la hipertensió i aquestes afeccions cardíques. Per exemple, Yiu i col., van analitzar la calcificació valvular aòrtica i mitral en un estudi de casos i controls realitzat el 2011 amb 110 pacients amb artritis reumatoide o lupus, comparant-los amb 60 individus sans. Els resultats van mostrar que la hipertensió no era un factor de risc significatiu per a la calcificació valvular, ni aòrtica ni mitral (203).

De manera similar, un estudi en un centre terciari de Barcelona, realitzat per Narváez i col., van examinar l'afecció valvular (esclerosi, insuficiència o estenosi) en un estudi en un centre terciari de Barcelona, amb 172 pacients amb esclerosi sistèmica i 172 controls sans. Tot i que no es va trobar cap associació significativa entre la hipertensió i les afeccions valvulars mitroaòrtiques, els autors van destacar que la baixa incidència d'esdeveniments podria haver afectat la potència estadística dels resultats (206). Aquestes conclusions són coherents amb les d'un estudi nord-americà realitzat per Kurmann i col., que va analitzar 78 casos d'esclerosi sistèmica i 156 controls sans, tampoc trobant cap relació significativa entre la hipertensió i les afeccions valvulars (207).

A més, Smith i col. (290), en una anàlisi de cohort basada en dades de biobancs genètics poblacionals que incloïen una àmplia varietat de malalties autoimmunes i controls sans, no van trobar cap associació entre la hipertensió ni altres factors de risc cardiovasculars i les afeccions valvulars aòrtiques en pacients amb artritis reumatoide o lupus.

En conjunt, aquests resultats suggereixen que, en el context de les malalties autoimmunes sistèmiques, la hipertensió arterial no sembla tenir un paper rellevant com a factor de risc per a les afeccions valvulars aòrtiques.

aquest camp, on els professionals segueixen estrictament les guies internacionals i nacionals per a la realització de les proves. Això ajuda a minimitzar la variabilitat inter-observador i a augmentar la fiabilitat de les mesures obtingudes.

Com a últim, també cal considerar la les limitacions inherents d'un treball monocèntric, que pot limitar la generalització dels resultats, ja que pot no ser representatiu d'altres contextos o poblacions. Podries haver els factors locals, incloent aspectes culturals, econòmics i socials, poden influenciar de manera substancial els desenvolupos cardiològics dels pacients estudiats.

Malgrat aquestes limitacions, considerem que les mesures adoptades per mitigar-les i la robustesa general del disseny de l'estudi permeten extreure conclusions vàlides i rellevants per a la pràctica clínica i la recerca futura en aquest àmbit.

Una de les fortaleeses més destacables d'aquest estudi és que és el primer estudi clínic de cohort de gran escala de pacients amb SpA que utilitza dades clíniques per investigar factors pronòstics associats amb complicacions cardíaques. A través de l'ús d'un anàlisi ajustat per múltiples variables, aquest estudi distingeix clarament l'impacte independent de factors com la durada de la malaltia, la durada de la inflamació, l'edat, els factors de risc cardiovascular i les variables específiques de l'SpA en l'aparició de complicacions cardíaques.

A més, cal destacar, que aquest és el primer estudi que quantifica la durada real de la inflamació com a factor pronòstic. Aquesta aportació és particularment rellevant, ja que la "càrrega inflamatòria" s'ha considerat tradicionalment com un factor pronòstic per a les complicacions de l'SpA, però fins ara no hi ha hagut estudis clínics que hagin realitzat un seguiment longitudinal extens o que hagin utilitzat dades clíniques per mesurar-la. Amb la nostra investigació hem comprovat que és la durada de la malaltia, de forma independent de l'edat, la que té implicacions significatives en l'aparició d'afeccions cardíaques associades a la malaltia. Això obre noves vies per a la investigació futura dels mecanismes fisiopatològics implicats en les afeccions cardíaques. Aquest estudi, per tant, estableix un precedent important per a la incorporació de la durada de la inflamació com a variable clau en estudis epidemiològics i clínics.

Una altra fortaleza d'aquest estudi és que es basa en dues revisions sistemàtiques prèvies com a treball de camp. Aquest enfocament assegura una major fiabilitat i exhaustivitat dels resultats, ja que, pel seu disseny, s'han considerat les dades de múltiples estudis previs. L'ús de dues revisions també ajuda a reduir el biaix i a millorar la generalització de les troballes, proporcionant una base sòlida per a conclusions més robustes i confiables.

El nostre estudi de tesi identifica que, entre les variables de càrrega inflamatòria crònica avaluades, només la durada de les diferents manifestacions es relaciona amb

la insuficiència aòrtica, la dilatació de l'arrel aòrtica i el BAV en pacients amb SpA. En particular, la durada de les manifestacions musculoesquelètiques té un impacte més substancial sobre les afeccions cardíaques en comparació amb la durada de les manifestacions extramusculoesquelètiques o amb el temps total transcorregut des de la primera manifestació de la malaltia, independentment del seu tipus.

A més, el subtipus perifèric de l'SpA s'ha demostrat significativament associat amb un risc incrementat de desenvolupar esclerosi valvular aòrtica, destacant una connexió específica d'aquesta variant de la malaltia. Igualment, l'entesitis s'ha identificat com un factor pronòstic d'alt impacte, estretament vinculat amb un risc més gran de desenvolupar BAV.

El sexe masculí ha emergit com un factor de risc especialment pronunciat per al BAV en pacients amb SpA, mostrant un patró de susceptibilitat molt més marcat que en la població general. Finalment, tot i la percepció comuna de la hipertensió arterial com a factor de risc per a les afeccions cardíaques, els nostres resultats indiquen que actua com un factor protector contra les patologies valvulars i aòrtiques, suggerint una interacció complexa que mereix ser explorada en futures investigacions.



07. Conclusions

7. Conclusions

- El nostre projecte identifica que, dins de les variables de càrrega inflamatòria crònica avaluades, únicament la durada de les diferents manifestacions s'associen amb insuficiència aòrtica, dilatació de l'arrel aòrtica, i BAV en pacients amb SpA.
- La durada de les manifestacions musculoesquelètiques afecta més substancialment les afeccions cardíaques comparada amb la durada de les manifestacions extra-musculoesquelètiques, o amb el temps total transcorregut des de la primera manifestació de la malaltia, independentment del seu tipus.
- El subtipus perifèric d'SpA ha demostrat estar significativament relacionat amb un incrementat risc de desenvolupar esclerosi valvular aòrtica, posant en evidència una connexió distintiva d'aquesta variant de la malaltia.
- L'entesitis s'identifica com un factor pronòstic d'alt impacte, significativament associat amb l'increment del risc de bloc auriculoventricular.
- El sexe masculí ha emergit com un factor de risc notablement més pronunciat per al BAV en pacients amb SpA comparat amb la població general, destacant un patró de susceptibilitat en homes.
- Malgrat la percepció comuna de la HTA com a factor de risc, els nostres resultats mostren que exerceix un efecte protector contra les patologies valvulars i aòrtiques.



08. Línies de futur

8. Línies de futur

Els resultats d'aquest estudi obren noves perspectives de recerca centrades en la influència de la inflamació en el desenvolupament de comorbiditats en pacients amb SpA. Més enllà de la durada de la inflamació, serà fonamental explorar altres dimensions, com la intensitat o la inflamació subclínica, per comprendre millor el seu paper en el desenvolupament d'altres complicacions associades a la malaltia.

Així mateix, l'anàlisi de l'impacte dels corticoides i dels tractaments biològics sobre la hipertensió arterial i les afeccions cardíques representa una altra línia de recerca prometedora. Aspectes com el tipus de fàrmac, la dosi i el moment d'instauració podrien ser claus per optimitzar els tractaments i reduir el risc de complicacions cardíques en aquests pacients.

D'altra banda, resulta essencial aprofundir en el paper del sexe masculí, així com en la relació entre l'entesitis i les manifestacions perifèriques amb el desenvolupament de complicacions cardíques. Investigacions futures que integrin l'avaluació del dany radiogràfic i les erosions podrien ajudar a identificar el fenotip de la malaltia amb més implicació cardíaca, permetent el desenvolupament d'intervencions terapèutiques més precises i personalitzades.



09.

Bibliografía

9. Bibliografía

1. Moll JMH. «The Leeds Idea»: an historical account of the spondarthritis concept. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:13-8.
2. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. septiembre de 1974;53(5):343-64.
3. Dougados M, Linden SVD, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 10 de octubre de 1991;34(10):1218-27.
4. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. junio de 2009;68(6):770-6.
5. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis.
6. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis—insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. febrero de 2016;12(2):81-91.
7. D'Amato M, Fiorillo MT, Galeazzi M, Martinetti M, Amoroso A, Sorrentino R. Frequency of the new HLA-B*2709 allele in ankylosing spondylitis patients and healthy individuals. *Dis Markers*. agosto de 1995;12(3):215-7.
8. López-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK, Chiewsilp P, Isarangkura D, Kanga U, et al. HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. Evidence for new associations. *Tissue Antigens*. marzo de 1995;45(3):169-76.
9. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known. *Curr Rheumatol Rep*. octubre de 2013;15(10):362.
10. Cortes A, Pulit SL, Leo PJ, Pointon JJ, Robinson PC, Weisman MH, et al. Major histocompatibility complex associations of ankylosing spondylitis are complex and involve further epistasis with ERAP1. *Nat Commun*. 21 de mayo de 2015;6(1):7146.
11. Sarin R, Wu X, Abraham C. Inflammatory disease protective R381Q IL23 receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T-cell functional responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 7 de junio de 2011;108(23):9560-5.
12. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23–IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*. septiembre de 2014;14(9):585-600.
13. Wellcome Trust Case Control Consortium & The Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC). Association scan of 14,500 nsSNPs in four common diseases identifies variants involved in autoimmunity. *Nat Genet*. noviembre de 2007;39(11):1329-37.
14. Evans DM, Spencer CCA, Pointon JJ, Su Z, Harvey D, Kochan G, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet*. 10 de julio de 2011;43(8):761-7.
15. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 1 de febrero de 2014;73(2):437-45.
16. McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J, Emery P. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy. additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J Rheumatol*. octubre de 2001;28(10):2155-9.
17. Jacques P, McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. octubre de 2014;28(5):703-10.
18. Hannu T, Inman R, Granfors K, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis or post-infectious arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. junio de 2006;20(3):419-33.
19. Rihl M, Köhler L, Klos A, Zeidler H. Persistent infection of Chlamydia in reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. marzo de 2006;65(3):281-4.
20. Kaarela K, Jääntti JK, Kotaniemi KM. Similarity between chronic reactive arthritis and ankylosing spondylitis. A 32-35-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(2):325-8.
21. Fung TC, Artis D, Sonnenberg GF. Anatomical localization of commensal bacteria in immune cell homeostasis and disease. *Immunol Rev*. julio de 2014;260(1):35-49.
22. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Su-

eiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*. 1 de diciembre de 1994;180(6):2359-64.

23. Rath HC, Herfarth HH, Ikeda JS, Grenther WB, Hamm TE, Balish E, et al. Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human beta2 microglobulin transgenic rats. *J Clin Invest*. 15 de agosto de 1996;98(4):945-53.
24. Jacques P, Van Praet L, Carron P, Van den Bosch F, Elewaut D. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am*. agosto de 2012;38(3):569-82.
25. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol*. diciembre de 2000;27(12):2860-5.
26. Costello ME, Ciccio F, Willner D, Warrington N, Robinson PC, Gardiner B, et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. marzo de 2015;67(3):686-91.
27. Manasson J, Shen N, Garcia Ferrer HR, Ubeda C, Iraheta I, Heguy A, et al. Gut Microbiota Perturbations in Reactive Arthritis and Postinfectious Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. febrero de 2018;70(2):242-54.
28. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. enero de 2015;67(1):128-39.
29. Pezzolo E, Naldi L. The relationship between smoking, psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. enero de 2019;15(1):41-8.
30. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. abril de 2015;12(4):205-17.
31. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. mayo de 2012;64(5):1388-98.
32. Navid F, Chen L, Bowness P, Colbert RA. HLA-B27 and spondyloarthritis: at the crossroads of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Rheumatol [Internet]*. 2 de

diciembre de 2024 [citado 4 de diciembre de 2024];
Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41584-024-01189-3>

33. Hermann E, Yu DT, Meyer zum Büschenfelde KH, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet Lond Engl*. 11 de septiembre de 1993;342(8872):646-50.
34. Ewing C, Ebringer R, Tribbick G, Geysen HM. Antibody activity in ankylosing spondylitis sera to two sites on HLA B27.1 at the MHC groove region (within sequence 65-85), and to a *Klebsiella pneumoniae* nitrogenase reductase peptide (within sequence 181-199). *J Exp Med*. 1 de mayo de 1990;171(5):1635-47.
35. Ben Dror L, Barnea E, Beer I, Mann M, Admon A. The HLA-B*2705 peptidome. *Arthritis Rheum*. febrero de 2010;62(2):420-9.
36. Fiorillo MT, Maragno M, Butler R, Dupuis ML, Sorrentino R. CD8(+) T-cell auto-reactivity to an HLA-B27-restricted self-epitope correlates with ankylosing spondylitis. *J Clin Invest*. julio de 2000;106(1):47-53.
37. Sorrentino R, Böckmann RA, Fiorillo MT. HLA-B27 and antigen presentation: At the crossroads between immune defense and autoimmunity. *Mol Immunol*. 1 de enero de 2014; 57(1):22-7.
38. Mear JP, Schreiber KL, Münz C, Zhu X, Stevanović S, Rammensee HG, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 de diciembre de 1999;163(12):6665-70.
39. Dangoria NS, DeLay ML, Kingsbury DJ, Mear JP, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, et al. HLA-B27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem*. 28 de junio de 2002;277(26):23459-68.
40. Arensdorf AM, Diedrichs D, Rutkowski DT. Regulation of the transcriptome by ER stress: non-canonical mechanisms and physiological consequences. *Front Genet*. 2 de diciembre de 2013;4:256.
41. Navid F, Layh-Schmitt G, Sikora KA, Cougnoux A, Colbert RA. The Role of Autophagy in the Degradation of Misfolded HLA-B27 Heavy Chains. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. mayo de 2018;70(5):746-55.
42. Ebringer A. The Cross-Tolerance Hypothesis, HLA-B27 and Ankylosing Spon-

dylitis. *Rheumatology*. 1 de enero de 1983;XXII(suppl_2):53-66.

43. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum*. septiembre de 2009;60(9):2633-43.
44. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol*. enero de 2014;57(1):44-51.
45. Antoniou AN, Lenart I, Kriston-Vizi J, Iwawaki T, Turmaine M, McHugh K, et al. Salmonella exploits HLA-B27 and host unfolded protein responses to promote intracellular replication. *Ann Rheum Dis*. 1 de enero de 2019;78(1):74-82.
46. Ciccía F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, Guggino G, Raimondo S, Giardina A, et al. Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and sub-clinical gut inflammation. *Ann Rheum Dis*. agosto de 2014;73(8):1566-74.
47. Malik P, Klimovitsky P, Deng LW, Boyson JE, Strominger JL. Uniquely conformed peptide-containing beta 2-microglobulin-free heavy chains of HLA-B2705 on the cell surface. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 de octubre de 2002;169(8):4379-87.
48. Allen RL, O'Callaghan CA, McMichael AJ, Bowness P. Cutting edge: HLA-B27 can form a novel beta 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 de mayo de 1999;162(9):5045-8.
49. Kollnberger S, Bird L, Sun MY, Retiere C, Braud VM, McMichael A, et al. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum*. noviembre de 2002;46(11):2972-82.
50. Chan AT, Kollnberger SD, Wedderburn LR, Bowness P. Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. noviembre de 2005;52(11):3586-95.
51. Bowness P, Ridley A, Shaw J, Chan AT, Wong-Baeza I, Fleming M, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 de febrero de 2011;186(4):2672-80.
52. Martín-Esteban A, Sanz-Bravo A, Guasp P, Barnea E, Admon A, López de Castro JA. Separate effects of the ankylosing spondylitis associated ERAP1 and ERAP2 aminopeptidases determine the influence of their combined phenotype

on the HLA-B*27 peptidome. *J Autoimmun*. mayo de 2017;79:28-38.

53. Brown MA. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 1 de febrero de 2008;47(2):132-7.
54. Saric T, Chang SC, Hattori A, York IA, Markant S, Rock KL, et al. An IFN-gamma-induced aminopeptidase in the ER, ERAP1, trims precursors to MHC class I-presented peptides. *Nat Immunol*. diciembre de 2002;3(12):1169-76.
55. York IA, Chang SC, Saric T, Keys JA, Favreau JM, Goldberg AL, et al. The ER aminopeptidase ERAP1 enhances or limits antigen presentation by trimming epitopes to 8-9 residues. *Nat Immunol*. diciembre de 2002;3(12):1177-84.
56. Serwold T, Gaw S, Shastri N. ER aminopeptidases generate a unique pool of peptides for MHC class I molecules. *Nat Immunol*. julio de 2001;2(7):644-51.
57. Cui X, Hawari F, Alsaaty S, Lawrence M, Combs CA, Geng W, et al. Identification of ARTS-1 as a novel TNFR1-binding protein that promotes TNFR1 ectodomain shedding. *J Clin Invest*. agosto de 2002;110(4):515-26.
58. Cui X, Rouhani FN, Hawari F, Levine SJ. Shedding of the type II IL-1 decoy receptor requires a multifunctional aminopeptidase, aminopeptidase regulator of TNF receptor type 1 shedding. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 de diciembre de 2003;171(12):6814-9.
59. Cui X, Rouhani FN, Hawari F, Levine SJ. An aminopeptidase, ARTS-1, is required for interleukin-6 receptor shedding. *J Biol Chem*. 1 de agosto de 2003;278(31):28677-85.
60. Andrés AM, Dennis MY, Kretzschmar WW, Cannons JL, Lee-Lin SQ, Hurle B, et al. Balancing selection maintains a form of ERAP2 that undergoes nonsense-mediated decay and affects antigen presentation. *PLoS Genet*. 14 de octubre de 2010;6(10):e1001157.
61. Seregin SS, Rastall DPW, Evnouchidou I, Aylsworth CF, Quiroga D, Kamal RP, et al. Endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 alleles associated with increased risk of ankylosing spondylitis reduce HLA-B27 mediated presentation of multiple antigens. *Autoimmunity*. 1 de diciembre de 2013;46(8):497-508.
62. Tran TM, Hong S, Edwan JH, Colbert RA. ERAP1 reduces accumulation of aberrant and disulfide-linked forms of HLA-B27 on the cell surface. *Mol Immunol*. junio de 2016;74:10-7.

63. Tran TM, Gill T, Bennett J, Hong S, Holt V, Lindstedt AJ, et al. Paradoxical Effects of Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 Deficiency on HLA-B27 and Its Role as an Epistatic Modifier in Experimental Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. febrero de 2023;75(2):220-31.
64. Chen L, Ridley A, Hammitzsch A, Al-Mossawi MH, Bunting H, Georgiadis D, et al. Silencing or inhibition of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) suppresses free heavy chain expression and Th17 responses in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. mayo de 2016;75(5):916-23.
65. Zervoudi E, Saridakis E, Birtley JR, Seregin SS, Reeves E, Kokkala P, et al. Rationally designed inhibitor targeting antigen-trimming aminopeptidases enhances antigen presentation and cytotoxic T-cell responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 3 de diciembre de 2013;110(49):19890-5.
66. Haroon N, Tsui FW, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, Inman RD. Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) exhibits functionally significant interaction with HLA-B27 and relates to subtype specificity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. abril de 2012;71(4):589-95.
67. Kirino Y, Bertias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet*. febrero de 2013;45(2):202-7.
68. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Strange A, Capon F, Spencer CCA, Knight J, Weale ME, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet*. noviembre de 2010;42(11):985-90.
69. McInnes IB, Gravallese EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. octubre de 2021;21(10):680-6.
70. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet Lond Engl*. 15 de octubre de 2005;366(9494):1367-74.
71. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Present DH, Sutherland LR, Kamm MA, et al. An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. mayo de 2001;120(6):1330-8.

72. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann Rheum Dis*. octubre de 2005;64(10):1462-6.
73. Marks BR, Nowyhed HN, Choi JY, Poholek AC, Odegard JM, Flavell RA, et al. Thymic self-reactivity selects natural interleukin 17-producing T cells that can regulate peripheral inflammation. *Nat Immunol*. octubre de 2009;10(10):1125-32.
74. Kim JS, Sklarz T, Banks LB, Gohil M, Waickman AT, Skuli N, et al. Natural and inducible TH17 cells are regulated differently by Akt and mTOR pathways. *Nat Immunol*. junio de 2013;14(6):611-8.
75. Zúñiga LA, Jain R, Haines C, Cua DJ. Th17 cell development: from the cradle to the grave. *Immunol Rev*. marzo de 2013;252(1):78-88.
76. Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S. Type 17 T helper cells-origins, features and possible roles in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. junio de 2009;5(6):325-31.
77. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*. julio de 2010;10(7):479-89.
78. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt+ CD3+CD4-CD8- entheseal resident T cells. *Nat Med*. julio de 2012;18(7):1069-76.
79. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 17 de enero de 2005;201(2):233-40.
80. Codarri L, Gyölvéshi G, Tosevski V, Hesske L, Fontana A, Magnenat L, et al. RORγt drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation. *Nat Immunol*. junio de 2011;12(6):560-7.
81. El-Behi M, Ciric B, Dai H, Yan Y, Cullimore M, Safavi F, et al. The encephalitogenicity of T(H)17 cells is dependent on IL-1- and IL-23-induced production of the cytokine GM-CSF. *Nat Immunol*. junio de 2011;12(6):568-75.
82. Najm A. Phenotypic heterogeneity in psoriatic arthritis: towards tissue pathology-based therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19.

83. Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol.* marzo de 2014;14(3):141-53.
84. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* octubre de 2009;9(10):679-91.
85. Aujla SJ, Dubin PJ, Kolls JK. Th17 cells and mucosal host defense. *Semin Immunol.* diciembre de 2007;19(6):377-82.
86. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell.* 22 de septiembre de 2006;126(6):1121-33.
87. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* noviembre de 2015;41(4):643-63.
88. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 12 de agosto de 2021;385(7):628-39.
89. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity.* noviembre de 2000;13(5):715-25.
90. Siebert S, McGucken A, McInnes IB. The IL-23/IL-17A axis in spondyloarthritis: therapeutics informing pathogenesis? *Curr Opin Rheumatol.* julio de 2020;32(4):349-56.
91. Li X, Bechara R, Zhao J, McGeachy MJ, Gaffen SL. IL-17 receptor-based signaling and implications for disease. *Nat Immunol.* diciembre de 2019;20(12):1594 - 602.
92. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, Diveu C, Wiekowski M, Abbondanzo S, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med.* 27 de noviembre de 2006; 203 (12):2577-87.
93. Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut.* enero de 2003;52(1): 65 - 70.
94. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet Lond Engl.* 21 de febrero de 2009;373(9664):633-40.

95. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 23 de noviembre de 2013;382(9906):1705-13.
96. Coffre M, Roumier M, Rybczynska M, Sechet E, Law HKW, Gossec L, et al. Combinatorial control of Th17 and Th1 cell functions by genetic variations in genes associated with the interleukin-23 signaling pathway in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* junio de 2013;65(6):1510-21.
97. Matzinger P, Kamala T. Tissue-based class control: the other side of tolerance. *Nat Rev Immunol.* marzo de 2011;11(3):221-30.
98. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* 4 de octubre de 2007;449(7162):564-9.
99. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet Lond Engl.* 3 de abril de 2021;397(10281):1301-15.
100. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primer.* 24 de noviembre de 2016;2:16082.
101. Schön MP. Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. *Front Immunol.* 2019;10:1764.
102. Prendergast CT, Benson RA, Scales HE, Bonilha CS, Cole JJ, McInnes I, et al. Dissecting the molecular control of immune cell accumulation in the inflamed joint. *JCI Insight.* 8 de abril de 2022;7(7):e151281.
103. Crosnier C, Stamataki D, Lewis J. Organizing cell renewal in the intestine: stem cells, signals and combinatorial control. *Nat Rev Genet.* mayo de 2006;7(5): 349-59.
104. Blander JM, Sander LE. Beyond pattern recognition: five immune checkpoints for scaling the microbial threat. *Nat Rev Immunol.* 24 de febrero de 2012;12 (3): 215-25.
105. Lee J, Mo JH, Katakura K, Alkalay I, Rucker AN, Liu YT, et al. Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signalling in intestinal epithelial cells. *Nat Cell Biol.* diciembre de 2006;8(12):1327-36.
106. Chieppa M, Rescigno M, Huang AYC, Germain RN. Dynamic imaging of den-

drític cell extension into the small bowel lumen in response to epithelial cell TLR engagement. *J Exp Med.* 25 de diciembre de 2006;203(13):2841-52.

107. Tait Wojno ED, Artis D. Innate lymphoid cells: balancing immunity, inflammation, and tissue repair in the intestine. *Cell Host Microbe.* 18 de octubre de 2012;12(4):445-57.
108. Walker JA, Barlow JL, McKenzie ANJ. Innate lymphoid cells--how did we miss them? *Nat Rev Immunol.* febrero de 2013;13(2):75-87.
109. Buonocore S, Ahern PP, Uhlig HH, Ivanov II, Littman DR, Maloy KJ, et al. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. *Nature.* 29 de abril de 2010;464(7293):1371-5.
110. Geremia A, Arancibia-Cárcamo CV, Fleming MPP, Rust N, Singh B, Mortensen NJ, et al. IL-23-responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. *J Exp Med.* 6 de junio de 2011;208(6):1127-33.
111. Fauny M, Moulin D, D'Amico F, Netter P, Petitpain N, Arnone D, et al. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers. *Ann Rheum Dis.* septiembre de 2020;79(9):1132-8.
112. Pavlidis P, Tsakmaki A, Pantazi E, Li K, Cozzetto D, Digby- Bell J, et al. Interleukin-22 regulates neutrophil recruitment in ulcerative colitis and is associated with resistance to ustekinumab therapy. *Nat Commun.* 3 de octubre de 2022;13(1):5820.
113. Mauro D, Nakamura A, Haroon N, Ciccía F. The gut-enthesis axis and the pathogenesis of Spondyloarthritis. *Semin Immunol.* diciembre de 2021;58:101607.
114. Ciccía F, Guggino G, Rizzo A, Saieva L, Peralta S, Giardina A, et al. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* septiembre de 2015;74(9):1739-47.
115. Mauro D, Macaluso F, Fasano S, Alessandro R, Ciccía F. ILC3 in Axial Spondyloarthritis: the Gut Angle. *Curr Rheumatol Rep.* 13 de junio de 2019;21(7):37.
116. Tu J, Hong W, Zhang P, Wang X, Körner H, Wei W. Ontology and Function of Fibroblast-Like and Macrophage-Like Synoviocytes: How Do They Talk to Each Other and Can They Be Targeted for Rheumatoid Arthritis Therapy? *Front Immunol.* 2018;9:1467.

117. Jay GD, Britt DE, Cha CJ. Lubricin is a product of megakaryocyte stimulating factor gene expression by human synovial fibroblasts. *J Rheumatol.* marzo de 2000;27(3):594-600.
118. Buckley CD. Macrophages form a protective cellular barrier in joints. *Nature.* agosto de 2019;572(7771):590-2.
119. van Kuijk AWR, Reinders-Blankert P, Smeets TJM, Dijkmans B a. C, 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.* diciembre de 2006;65(12):1551-7.
120. Alivernini S, Bruno D, Tolusso B, Bui L, Petricca L, Gigante MR, et al. Differential synovial tissue biomarkers among psoriatic arthritis and rheumatoid factor/anti-citrulline antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 9 de mayo de 2019;21(1):116.
121. Candia L, Marquez J, Hernandez C, Zea AH, Espinoza LR. Toll-like receptor-2 expression is upregulated in antigen-presenting cells from patients with psoriatic arthritis: a pathogenic role for innate immunity? *J Rheumatol.* febrero de 2007;34(2):374-9.
122. Jongbloed SL, Lebre MC, Fraser AR, Gracie JA, Sturrock RD, Tak PP, et al. Enumeration and phenotypical analysis of distinct dendritic cell subsets in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):R15.
123. Bartlett HS, Million RP. Targeting the IL-17-T(H)17 pathway. *Nat Rev Drug Discov.* enero de 2015;14(1):11-2.
124. Kirkham BW, Kavanaugh A, Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology.* febrero de 2014;141(2):133-42.
125. van Tok MN, Na S, Lao CR, Alvi M, Pots D, van de Sande MGH, et al. The Initiation, but Not the Persistence, of Experimental Spondyloarthritis Is Dependent on Interleukin-23 Signaling. *Front Immunol.* 2018;9:1550.
126. Nerviani A, Boutet MA, Tan WSG, Goldmann K, Purkayastha N, Lajtos TA, et al. IL-23 skin and joint profiling in psoriatic arthritis: novel perspectives in understanding clinical responses to IL-23 inhibitors. *Ann Rheum Dis.* mayo de 2021;80(5):591-7.

127. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrood T, Evans HG, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. mayo de 2014;66(5):1272-81.
128. Teunissen MBM, Yeremenko NG, Baeten DLP, Chielie S, Spuls PI, de Rie MA, et al. The IL-17A-producing CD8+ T-cell population in psoriatic lesional skin comprises mucosa-associated invariant T cells and conventional T cells. *J Invest Dermatol*. diciembre de 2014;134(12):2898-907.
129. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. septiembre de 2019;78(9):1167-78.
130. Yoshiga Y, Goto D, Segawa S, Ohnishi Y, Matsumoto I, Ito S, et al. Invariant NKT cells produce IL-17 through IL-23-dependent and -independent pathways with potential modulation of Th17 response in collagen-induced arthritis. *Int J Mol Med*. septiembre de 2008;22(3):369-74.
131. Belasco J, Louie JS, Gulati N, Wei N, Nogales K, Fuentes-Duculan J, et al. Comparative genomic profiling of synovium versus skin lesions in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. abril de 2015;67(4):934-44.
132. McGonagle D, Aydin SZ, Tan AL. The synovio-entheseal complex and its role in tendon and capsular associated inflammation. *J Rheumatol Suppl*. julio de 2012;89:11-4.
133. Bridgwood C, Watad A, Russell T, Palmer TM, Marzo-Ortega H, Khan A, et al. Identification of myeloid cells in the human enthesis as the main source of local IL-23 production. *Ann Rheum Dis*. julio de 2019;78(7):929-33.
134. Adamopoulos IE, Suzuki E, Chao CC, Gorman D, Adda S, Maverakis E, et al. IL-17A gene transfer induces bone loss and epidermal hyperplasia associated with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. junio de 2015;74(6):1284-92.
135. Russell T, Watad A, Bridgwood C, Rowe H, Khan A, Rao A, et al. IL-17A and TNF Modulate Normal Human Spinal Enteseal Bone and Soft Tissue Mesenchymal Stem Cell Osteogenesis, Adipogenesis, and Stromal Function. *Cells*. 6 de febrero de 2021;10(2):341.
136. Cuthbert RJ, Watad A, Fragkakis EM, Dunsmuir R, Loughenbury P, Khan A, et al. Evidence that tissue resident human enthesis $\gamma\delta$ T-cells can produce IL-17A independently of IL-23R transcript expression. *Ann Rheum Dis*. noviembre

de 2019;78(11):1559-65.

137. van Tok MN, van Duivenvoorde LM, Kramer I, Ingold P, Pfister S, Roth L, et al. Interleukin-17A Inhibition Diminishes Inflammation and New Bone Formation in Experimental Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. abril de 2019;71(4):612-25.
138. Poddubnyy D, Sieper J. Mechanism of New Bone Formation in Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. septiembre de 2017;19(9):55.
139. Nakamura A, Towheed T. Pathogenesis, assessment, and management of bone loss in axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. febrero de 2024;64:152345.
140. Osta B, Roux JP, Lavocat F, Pierre M, Ndongo-Thiam N, Boivin G, et al. Differential Effects of IL-17A and TNF- α on Osteoblastic Differentiation of Isolated Synoviocytes and on Bone Explants from Arthritis Patients. *Front Immunol*. 2015;6:151.
141. Fassio A, Atzeni F, Rossini M, D'Amico V, Cantatore F, Chimenti MS, et al. Osteoimmunology of Spondyloarthritis. *Int J Mol Sci*. 5 de octubre de 2023;24(19):14924.
142. Gravallesse EM, Schett G. Effects of the IL-23-IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. noviembre de 2018;14(11):631-40.
143. Lories RJU, Luyten FP. Bone morphogenetic protein signaling in joint homeostasis and disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. junio de 2005;16(3):287-98.
144. Xie W, Zhou L, Li S, Hui T, Chen D. Wnt/ β -catenin signaling plays a key role in the development of spondyloarthritis. *Ann N Y Acad Sci*. enero de 2016;1364(1): 25-31.
145. Mauro D, Simone D, Bucci L, Ciccia F. Novel immune cell phenotypes in spondyloarthritis pathogenesis. *Semin Immunopathol*. abril de 2021;43(2):265-77.
146. Liu CH, Raj S, Chen CH, Hung KH, Chou CT, Chen IH, et al. HLA-B27-mediated activation of TNAP phosphatase promotes pathogenic syndesmophyte formation in ankylosing spondylitis. *J Clin Invest*. 2 de diciembre de 2019;129(12):5357-73.
147. Stolwijk C, Van Onna M, Boonen A, Van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res*. septiembre de 2016;68(9):1320-31.

148. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* febrero de 1990;57(2):85-9.
149. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* junio de 2009;68(6):777-83.
150. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 1 de enero de 2011;70(1):25-31.
151. Kumthekar A. How to Monitor Disease Activity of Axial Spondyloarthritis in Clinical Practice. *Curr Rheumatol Rep.* 2024;
152. Sørensen J, Hetland ML, all departments of rheumatology in Denmark. Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* marzo de 2015;74(3):e12.
153. Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, Haibel H, Sieper J, Zink A, et al. Determinants of diagnostic delay in axial spondyloarthritis: an analysis based on linked claims and patient-reported survey data. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 de septiembre de 2019;58(9):1634-8.
154. Gossec L, Portier A, Landewé R, Etcheto A, Navarro-Compán V, Kroon F, et al. Preliminary definitions of 'flare' in axial spondyloarthritis, based on pain, BASDAI and ASDAS-CRP: an ASAS initiative.
155. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* diciembre de 1994;21(12):2286-91.
156. C L, R L, J S, M D, J D, J B, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. PubMed [Internet]. [citado 21 de agosto de 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18625618/>
157. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1 de agosto de 2010;69(8):1441-7.

158. Xu M, Lin Z, Deng X, Li L, Wei Y, Liao Z, et al. The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is a highly discriminatory measure of disease activity and efficacy following tumour necrosis factor- α inhibitor therapies in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathies in China. *Rheumatol Oxf Engl.* agosto de 2011;50(8):1466-72.
159. Fernández-Espartero C, de Miguel E, Loza E, Tomero E, Gobbo M, Descalzo MA, et al. Validity of the ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS) in patients with early spondyloarthritis from the Esperanza programme. *Ann Rheum Dis.* julio de 2014;73(7):1350-5.
160. Sepriano A, Kerschbaumer A, Bergstra SA, Smolen JS, Van Der Heijde D, Caporali R, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* enero de 2023;82(1):107-18.
161. Kilic E, Kilic G, Akgul O, Ozgocmen S. Discriminant validity of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: a cohort study. *Rheumatol Int.* junio de 2015;35(6):981-9.
162. Wach J, Letroublon MC, Coury F, Tebib JG. Fibromyalgia in Spondyloarthritis: Effect on Disease Activity Assessment in Clinical Practice. *J Rheumatol.* noviembre de 2016;43(11):2056-63.
163. Mease PJ. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* julio de 2017;29(4):304-10.
164. Almodóvar R, Carmona L, Zarco P, Collantes E, González C, Mulero J, et al. Fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and utility of the measures of activity, function and radiological damage. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(6 Suppl 63):S33-39.
165. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* agosto de 2014;73(8):1455-61.
166. Ramiro S, Landewé R, van Tubergen A, Boonen A, Stolwijk C, Dougados M, et al. Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000153.

167. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, Dubost JJ, Ristori JM, Claudepierre P, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res.* septiembre de 2013;65(9):1482-9.
168. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* marzo de 1993;52(3):174-6.
169. Exarchou S, Lie E, Lindström U, Askling J, Forsblad-d'Elia H, Turesson C, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* agosto de 2016;75(8):1466-72.
170. Khan MA, Khan MK, Kushner I. Survival among patients with ankylosing spondylitis: a life-table analysis. *J Rheumatol.* 1981;8(1):86-90.
171. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Non-radiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res.* octubre de 2019;71(10):1285-99.
172. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 1 de enero de 2023;82(1):19-34.
173. Graham W. Is rheumatoid spondylitis a separate entity? *Arthritis Rheum.* febrero de 1960;3:88-90.
174. Julkunen H. Rheumatoid spondylitis. Clinical and laboratory study of 149 cases compared with 182 cases of rheumatoid arthritis. *Acta Rheumatol Scand Suppl.* 1962;4:1-110.
175. Brewerton DA, Gibson DG, Goddard DH, Jones J, Moore RB, Pease CT, et al. A Clinical, Echocardiographic, and Histopathological Study.
176. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 5 de abril de 1973;288(14):704-6.
177. Mallory TB. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 936;214:690-8.
178. Clark WS, Kulka JP, Bauer W. Rheumatoid aortitis with aortic regurgitation. *Am J Med.* abril de 1957;22(4):580-92.
179. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing Spondylitis and Aortic Regurgitation: Description of the Characteristic Cardiovascular Lesion From Study of Eight Necropsy Patients. *Circulation.* noviembre de 1973;48(5):1014-27.
180. Paulus HE, Pearson CM, Pitts W. Aortic insufficiency in five patients with Reiter's syndrome. *Am J Med.* octubre de 1972;53(4):464-72.
181. Qaiyumi S, Toone E. Seronegative Spondyloarthropathies in Lone Aortic Insuf-

ficiency.

182. Davidson P, Baggenstoss AH, Slocumb CH, Daugherty GW. CARDIAC AND AORTIC LESIONS IN RHEUMATOID SPONDYLITIS. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 18 de septiembre de 1963;38:427-35.
183. Engfeldt B, Romanus R, Yden S. Histological studies of pelvo-spondylitis ossificans (ankylosing spondylitis) correlated with clinical and radiological findings. *Ann Rheum Dis.* septiembre de 1954;13(3):219-28.
184. Cruickshank B. Pathology of ankylosing spondylitis. *Bull Rheum Dis.* marzo de 1960;10:211-4.
185. Bergfeldt L. HLA-B27-Associated Cardiac Disease.
186. Bergfeldt L, Insulander P, Lindblom D, Möller E, Edhag O. HLA-B27: An important genetic risk factor for lone aortic regurgitation and severe conduction system abnormalities. *Am J Med.* julio de 1988;85(1):12-8.
187. Bergfeldt L. HLA B27-associated rheumatic diseases with severe cardiac bradyarrhythmias. *Am J Med.* agosto de 1983;75(2):210-5.
188. Bergfeldt L, Vallin H, Edhag O. Complete heart block in HLA B27 associated disease. Electrophysiological and clinical characteristics. *Heart.* 1 de febrero de 1984;51(2):184-8.
189. Peeters AJ, ten Wolde S, Sedney MI, de Vries RR, Dijkmans BA. Heart conduction disturbance: an HLA-B27 associated disease. *Ann Rheum Dis.* junio de 1991;50(6):348-50.
190. Sahi SP, Winfield CR. Third-degree heart block developing in an HLA-B27-positive individual with a family history of ankylosing spondylitis. *Br J Clin Pract.* diciembre de 1990;44(12):794-5.
191. Gonzalez-Juanatey C, Amigo-Diaz E, Miranda-Fillooy JA, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, et al. Lack of Echocardiographic and Doppler Abnormalities in Psoriatic Arthritis Patients Without Clinically Evident Cardiovascular Disease or Classic Atherosclerosis Risk Factors. *Semin Arthritis Rheum.* abril de 2006;35(5):333-9.
192. Romand X, Adeline F, Dalecky M, Pflimlin A, Bellier A, Barone-Rochette G, et al. Systematic assessment of heart valves and cardiac function by echocardiography in axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* julio de 2022;89(4):105375.
193. Biesbroek PS, Heslinga SC, Konings TC, Van Der Horst-Bruinsma IE, Hofman MBM, Van De Ven PM, et al. Insights into cardiac involvement in ankylosing spondylitis from cardiovascular magnetic resonance. *Heart.* mayo de 2017;103(10):745-52.
194. Baniaamam M, Heslinga SC, Konings TC, Handoko ML, Kamp O, Van Halm VP, et al. Aortic root diameter is associated with HLA-B27: identifying the patient with ankylosing spondylitis at risk for aortic valve regurgitation. *Rheumatol Int.* abril de 2022;42(4):683-8.
195. Crowley JJ, Donnelly SM, Tobin M, FitzGerald O, Bresnihan B, Maurer BJ, et al. Doppler echocardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in

ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol.* junio de 1993;71(15):1337-40.

196. Bolaji O, Oriaifo O, Adabale O, Dilibe A, Kuruvada K, Ouedraogo F, et al. A meta-analysis of left ventricular dysfunction in ankylosing spondylitis. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* julio de 2024;26(7):772-88.
197. Pletikosic I, Marasovic Krstulovic D, Bakovic D, Susilovic Grabovac Z, Tandara L, Martinovic Kaliterna D. Association of inflammatory biomarkers and disease activity with subclinical myocardial dysfunction in psoriatic arthritis. *Sci Rep.* 26 de junio de 2023;13(1):10371.
198. Min HK, Kim HR, Lee SH, Park S, Park M, Hong YS, et al. Increased risks of aortic regurgitation and atrial fibrillation in radiographic axial spondyloarthritis patients: a 10-year nationwide cohort study. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* enero de 2022;14:1759720X2210880.
199. Morovatdar N, Watts GF, Bondarsahebi Y, Goldani F, Rahmanipour E, Rezaee R, et al. Ankylosing Spondylitis and Risk of Cardiac Arrhythmia and Conduction Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Cardiol Rev.* septiembre de 2021;17(5):e150521193326.
200. Hintenberger R, Affenzeller B, Vladychuk V, Pieringer H. Cardiovascular risk in axial spondyloarthritis—a systematic review. *Clin Rheumatol.* octubre de 2023;42(10):2621-33.
201. Tucker CR, Fowles RE, Calin A, Popp RL. Aortitis in ankylosing spondylitis: Early detection of aortic root abnormalities with two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* marzo de 1982;49(4):680-6.
202. Palazzi C, Salvarani C, D'Angelo S, Olivieri I. Aortitis and periaortitis in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* octubre de 2011;78(5):451-5.
203. Yiu KH, Wang S, Mok MY, Ooi GC, Khong PL, Lau CS, et al. Relationship Between Cardiac Valvular and Arterial Calcification in Patients with Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* abril de 2011;38 (4): 621-7.
204. Roldan CA, Shively BK, Lau CC, Gurule FT, Smith EA, Crawford MH. Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. *J Am Coll Cardiol.* noviembre de 1992;20(5):1127-34.
205. Miner JJ, Kim AHJ. Cardiac Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am.* febrero de 2014;40(1):51-60.

206. Narváez J, LLuch J, Ruiz-Majoral A, Sánchez-Corral MA, Claver E, Nolla JM. Increased Prevalence of Moderate to Severe Mitral and Aortic Valve Dysfunction in Systemic Sclerosis: A Case-control Study. *J Rheumatol.* marzo de 2021;48(3):394-401.
207. Kurmann RD, El-Am EA, Radwan YA, Sandhu AS, Crowson CS, Matteson EL, et al. Increased Risk of Valvular Heart Disease in Systemic Sclerosis: An Under-recognized Cardiac Complication. *J Rheumatol.* julio de 2021;48(7):1047-52.
208. Foocharoen C, Pussadhamma B, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Asymptomatic cardiac involvement in Thai systemic sclerosis: prevalence and clinical correlations with non-cardiac manifestations (preliminary report). *Rheumatology.* septiembre de 2015;54(9):1616-21.
209. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 1 de julio de 2013;14(7):611-44.
210. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 1 de septiembre de 2010; 11(8): 645-58.
211. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation [Internet].* 13 de diciembre de 2022 [citado 19 de junio de 2024];146(24). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001106>
212. Almasi S, Farahani B, Samiei N, Rezaei Y, Mahmoodi H, Qorbani M. Echocardiographic and Electrocardiographic Findings in Patients with Ankylosing Spondylitis without Cardiovascular Risk Factors. *J Tehran Univ Heart Cent [Internet].* 19 de septiembre de 2020 [citado 22 de junio de 2024]; Disponible en: <https://publish.kne-publishing.com/index.php/JTHC/article/view/4182>
213. Alves MG, Espirito-Santo J, Queiroz MV, Madeira H, Macieira-Coelho E. Cardiac Alterations in Ankylosing Spondylitis. *Angiology.* julio de 1988;39(7):567-71.
214. O'Neill TW, King G, Graham IM, Molony J, Bresnihan B. Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1 de mayo de 1992;51(5):652-4.

215. Pines A, Ehrenfeld M, Fisman EZ, Samra Y, Ronnen M, Kellermann JJ. Mitral Valve Prolapse in Psoriatic Arthritis.
216. Soroush M, Mominzadeh M, Ghelich Y, Soroosh S, Pasha M. Investigation of Cardiac Complications and their Incidence in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Med Arch*. 2016;70(1):35.
217. de Almeida FA, Albanesi Filho FM, de Albuquerque EM, Magalhaes EC, de Menezes ME. [Echocardiography in the evaluation of cardiac involvement in seronegative spondylo-arthropathies]. *Medicina (Mex)*. 1995;55(3):231-6.
218. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, Oto A, Kes S. Echocardiographic Evidence of Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. *Clin Rheumatol*. mayo de 2002;21(2):129-34.
219. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clin Rheumatol*. febrero de 2006;25(1):24-9.
220. Eddarami J, Azzouzi H, Ichchou L. Heart Involvement in a Moroccan Population with Spondyloarthritis: a Cross-Sectional Study. *J Saudi Heart Assoc*. 13 de julio de 2021;33(2):191-7.
221. Hannu T, Nieminen MS, Swan H, Leirisalo-Repo M. Cardiac findings of reactive arthritis: an observational echocardiographic study. *Rheumatol Int*. marzo de 2002;21(5):169-72.
222. Midtbø H, Gerdtz E, Berg IJ, Rollefstad S, Jonsson R, Semb AG. Ankylosing Spondylitis Is Associated with Increased Prevalence of Left Ventricular Hypertrophy. *J Rheumatol*. septiembre de 2018;45(9):1249-55.
223. Sun JP, Khan MA, Farhat AZ, Bahler RC. Alterations in cardiac diastolic function in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Cardiol*. octubre de 1992;37(1):65-72.
224. Sukenik S, Pras A, Buskila D, Katz A, Snir Y, Horowitz J. Cardiovascular manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. diciembre de 1987;6(4):588-92.
225. Park SH, Sohn IS, Joe BH, Hwang HJ, Park CB, Jin ES, et al. Early Cardiac Valvular Changes in Ankylosing Spondylitis: A Transesophageal Echocardiography Study. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012;20(1):30.
226. Thomas D, Hill W, Geddes R, Sheppard M, Arnold J, Fritzsche J, et al. Early Detection of Aortic Dilatation in Ankylosing Spondylitis using Echocardiography. *Aust N Z J Med*. febrero de 1982;12(1):10-3.

227. Arnason JA, Patel AK, Rahko PS, Sundstrom WR. Transthoracic and transesophageal echocardiographic evaluation of the aortic root and subvalvular structures in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. enero de 1996;23(1):120-3.
228. Ward MM. Lifetime Risks of Valvular Heart Disease and Pacemaker Use in Patients With Ankylosing Spondylitis. *J Am Heart Assoc*. 16 de octubre de 2018;7(20):e010016.
229. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, Klingberg E, Dehlin M, Exarchou S, et al. Risk of cardiac rhythm disturbances and aortic regurgitation in different spondyloarthritis subtypes in comparison with general population: a register-based study from Sweden. *Ann Rheum Dis*. abril de 2018;77(4):541-8.
230. Klingberg E, Sveälv BG, Täng MS, Bech-Hanssen O, Forsblad-d'Elia H, Bergfeldt L. Aortic Regurgitation Is Common in Ankylosing Spondylitis: Time for Routine Echocardiography Evaluation? *Am J Med*. noviembre de 2015;128(11):1244-1250.e1.
231. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol*. noviembre de 1998;32(5):1397-404.
232. Ljung L, Sundström B, Smeds J, Ketonen M, Forsblad-d'Elia H. Patterns of comorbidity and disease characteristics among patients with ankylosing spondylitis—a cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. marzo de 2018;37(3):647-53.
233. Siao WZ, Liu CH, Wang YH, Wei JCC, Jong GP. Increased risk of valvular heart disease in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based longitudinal cohort study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. enero de 2021;13:1759720X2110216.
234. Y. Gunes, M. Tuncer, U. Guntekin, M. Sahin, L. Yazmalar. Effects of ankylosing spondylitis on the heart. *Acta Cardiol*. 2009;(3):385-92.
235. Cantero Hinojosa J, Salvatierra Ossorio J, Raya Alvarez E, Miras Parra F, Salvatierra Ríos D. [An echocardiographic study of the aortic root in ankylosing spondylitis]. *An Med Interna Madr Spain* 1984. noviembre de 1997;14(11):565-8.
236. LaBresh KA, Lally EV, Sharma SC, Ho G. Two-dimensional echocardiographic detection of preclinical aortic root abnormalities in rheumatoid variant diseases. *Am J Med*. junio de 1985;78(6):908-12.
237. Baniaamam M, Heslinga SC, Boekel L, Konings TC, Handoko ML, Kamp O, et al. The Prevalence of Cardiac Diseases in a Contemporary Large Cohort of Dutch Elderly Ankylosing Spondylitis Patients—The CARDAS Study. *J Clin Med*. 29 de octubre de 2021;10(21):5069.
238. Fu J, Wu M, Liang Y, Song K, Ni M, Zhang Y, et al. Differences in cardiovascular manifestations between ankylosing spondylitis patients with and without kyphosis. *Clin Rheumatol*. agosto de 2016;35(8):2003-8.
239. Dik V, Peters M, Dijkmans P, Van Der Weijden M, De Vries M, Dijkmans B, et al. The relationship between disease-related characteristics and conduction disturbances in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. enero de

2010;39(1):38-41.

240. Feld J, Weiss G, Rosner I, Rozenbaum M, Laor A, Rimar D, et al. Electrocardiographic Findings in Psoriatic Arthritis: A Case-Controlled Study. *J Rheumatol*. diciembre de 2008;35(12):2379-82.
241. Goulenok TM, Meune C, Gossec L, Dougados M, Kahan A, Allanore Y. Usefulness of routine electrocardiography for heart disease screening in patients with spondyloarthropathy or rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. marzo de 2010;77(2):146-50.
242. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, Aytemir K, Kabakci G, Ovunc K, et al. QT dispersion as a predictor of arrhythmic events in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. agosto de 2000;39(8):875-9.
243. Forsblad-d'Elia H, Wallberg H, Klingberg E, Carlsten H, Bergfeldt L. Cardiac conduction system abnormalities in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. diciembre de 2013;14(1):237.
244. Ward MM. Lifetime Risks of Valvular Heart Disease and Pacemaker Use in Patients With Ankylosing Spondylitis. *J Am Heart Assoc*. 16 de octubre de 2018;7(20):e010016.
245. Park HS, Laiz A, Díaz Del Campo P, Martín Martínez MA, Guerra-Rodríguez M, Alonso-Martin C, et al. Prevalence and Risk for Bundle Branch Block, Atrioventricular Block and Pacemaker Implantation in Spondyloarthritis. A Systematic Review of the Literature. *Front Med*. 25 de marzo de 2022;9:851483.
246. Park HS, Laiz A, Sanchez-Vega J, Díaz Del Campo P, Martín-Martínez MA, Guerra-Rodríguez M, et al. Valve Abnormalities, Risk Factors for Heart Valve Disease and Valve Replacement Surgery in Spondyloarthritis. A Systematic Review of the Literature. *Front Cardiovasc Med*. 24 de septiembre de 2021;8:719523.
247. Karpouzas GA, Ormseth SR, Hernandez E, Budoff MJ. Impact of Cumulative Inflammation, Cardiac Risk Factors, and Medication Exposure on Coronary Atherosclerosis Progression in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. marzo de 2020;72(3):400-8.
248. Manrique-Arija S, Mena-Vazquez N, Ureña I, Rioja J, Valdivielso P, Ginel-Mendoza L, et al. Cumulative inflammatory burden and obesity as determinants of insulin resistance in patients with established rheumatoid arthritis: cross-sectional study. *BMJ Open*. febrero de 2021;11(2):e044749.

249. Ruiz-Limón P, Mena-Vázquez N, Moreno-Indias I, Manrique-Arija S, Lisbona-Montañez JM, Cano-García L, et al. Collinsella is associated with cumulative inflammatory burden in an established rheumatoid arthritis cohort. *Biomed Pharmacother*. 1 de septiembre de 2022;153:113518.
250. Rudi T, Zietemann V, Meissner Y, Zink A, Krause A, Lorenz HM, et al. Impact of DMARD treatment and systemic inflammation on all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: a cohort study from the German RABBIT register. *RMD Open*. 4 de abril de 2024;10(2):e003789.
251. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook R, Gladman DD. Increased burden of inflammation over time is associated with the extent of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. octubre de 2015;74(10):1830-5.
252. Knevel R, Van Nies JAB, Le Cessie S, Huizinga TWJ, Brouwer E, Van Der Helm-van Mil AHM. Evaluation of the contribution of cumulative levels of inflammation to the variance in joint destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. febrero de 2013;72(2):307-8.
253. Wick M, Lindblad S, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Relationship between inflammation and joint destruction in early rheumatoid arthritis: a mathematical description. *Ann Rheum Dis*. julio de 2004;63(7):848-52.
254. Shen J, Shang Q, Li EK, Leung YY, Kun EW, Kwok LW, et al. Cumulative inflammatory burden is independently associated with increased arterial stiffness in patients with psoriatic arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. diciembre de 2015;17(1):75.
255. Sandoo A, Dimitroulas T, Hodson J, Smith JP, Douglas KM, Kitas GD. Cumulative inflammation associates with asymmetric dimethylarginine in rheumatoid arthritis: a 6 year follow-up study. *Rheumatology*. julio de 2015;54(7):1145-52.
256. Salaffi F, Carotti M, Ciapetti A, Gasparini S, Filippucci E, Grassi W. Relationship between time-integrated disease activity estimated by DAS28-CRP and radiographic progression of anatomical damage in patients with early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 30 de mayo de 2011;12:120.
257. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Roman MJ, Oberman A, Kitzman DW, et al. Aortic Root Dilatation at Sinuses of Valsalva and Aortic Regurgitation in Hypertensive and Normotensive Subjects: The Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension*. mayo de 2001;37(5):1229-35.

258. Fox ER, Wilson RS, Penman AD, King JJ, Towery JG, Butler KR, et al. Epidemiology of pure valvular regurgitation in the large middle-aged African American cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am Heart J.* diciembre de 2007;154(6):1229-34.
259. Ljung L, Sundström B, Smeds J, Ketonen M, Forsblad-d'Elia H. Patterns of comorbidity and disease characteristics among patients with ankylosing spondylitis—a cross-sectional study. *Clin Rheumatol.* marzo de 2018;37(3):647-53.
260. Ferreira-González I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, González-Alujas T, et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol.* diciembre de 2013;20(6):1022-30.
261. Cuspidi C, Negri F, Salvetti M, Lonati L, Sala C, Capra A, et al. Aortic root dilatation in hypertensive patients: A multicenter survey in echocardiographic practice. *Blood Press.* octubre de 2011;20(5):267-73.
262. Gardin JM, Arnold AM, Polak J, Jackson S, Smith V, Gottdiener J. Usefulness of Aortic Root Dimension in Persons ≥65 Years of Age in Predicting Heart Failure, Stroke, Cardiovascular Mortality, All-Cause Mortality and Acute Myocardial Infarction (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* enero de 2006;97(2):270-5.
263. Teixeira-Tura G, Almeida ALC, Choi EY, Gjesdal O, Jacobs DR, Dietz HC, et al. Determinants of Aortic Root Dilatation and Reference Values Among Young Adults Over a 20-Year Period: Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Hypertension.* julio de 2015;66(1):23-9.
264. Lam CSP, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Aragam J, Redfield MM, et al. Aortic Root Remodeling Over the Adult Life Course: Longitudinal Data from the Framingham Heart Study. *Circulation.* 31 de agosto de 2010;122(9):884-90.
265. Kerola T, Eranti A, Aro AL, Haukilahti MA, Holkeri A, Junttila MJ, et al. Risk Factors Associated With Atrioventricular Block. *JAMA Netw Open.* 24 de mayo de 2019;2(5):e194176.
266. Shan R, Ning Y, Ma Y, Liu S, Wu J, Fan X, et al. Prevalence and risk factors of atrioventricular block among 15 million Chinese health examination participants in 2018: a nation-wide cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* diciembre de 2021;21(1):289.
267. Du Z, Xing L, Lin M, Tian Y, Jing L, Yan H, et al. Prevalence of first-degree atrio-

ventricular block and the associated risk factors: a cross-sectional study in rural Northeast China. *BMC Cardiovasc Disord.* diciembre de 2019;19(1):214.

268. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* marzo de 1999;83(6):897-902.
269. Myasoedova VA, Genovese S, Cavallotti L, Bonomi A, Chiesa M, Campodonico J, et al. Aortic Valve Sclerosis in High-Risk Coronary Artery Disease Patients. *Front Cardiovasc Med.* 27 de julio de 2021;8:711899.
270. Rusman T, van Bentum RE, van der Horst-Bruinsma IE. Sex and gender differences in axial spondyloarthritis: myths and truths. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 de octubre de 2020;59(Suppl4):iv38-46.
271. Llop M, Gratacós J, Moreno M, Arevalo Salaet M, Calvet J, Berenguer-Llargo A, et al. Sex differential impact of comorbidities in spondyloarthritis: data from COMOSPA study. *RMD Open.* 30 de enero de 2024;10(1):e003776.
272. Fernández-Carballido C, Sanchez-Piedra C, Valls R, Garg K, Sánchez-Alonso F, Artigas L, et al. Female Sex, Age, and Unfavorable Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results of Statistical and Artificial Intelligence-Based Data Analyses of a National Multicenter Prospective Registry. *Arthritis Care Res.* enero de 2023;75(1):115-24.
273. Hellamand P, van de Sande MGH, Ørnbjerg LM, Klausch T, Eklund KK, Relas H, et al. Sex Differences in the Effectiveness of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Psoriatic Arthritis: Results From the European Spondyloarthritis Research Collaboration Network. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* abril de 2024;76(4):587-98.
274. Jackson LR, Ugowe F. Epidemiology and Outcomes Associated with PR Prolongation. *Card Electrophysiol Clin.* diciembre de 2021;13(4):661-9.
275. Holmqvist F, Daubert JP. First-Degree AV Block—An Entirely Benign Finding or a Potentially Curable Cause of Cardiac Disease? *Ann Noninvasive Electrocardiol.* mayo de 2013;18(3):215-24.
276. Gawałko M, Balsam P, Łodziński P, Grabowski M, Krzowski B, Opolski G, et al. Cardiac Arrhythmias in Autoimmune Diseases. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 24 de abril de 2020;84(5):685-94.
277. Vaidya A, Brown JM, Williams JS. The renin-angiotensin-aldosterone sys-

tem and calcium-regulatory hormones. *J Hum Hypertens.* septiembre de 2015;29(9):515-21.

278. Akinseye OA, Pathak A, Ibebuogu UN. Aortic Valve Regurgitation: A Comprehensive Review. *Curr Probl Cardiol.* agosto de 2018;43(8):315-34.

279. Coffey S, Cox B, Williams MJA. The Prevalence, Incidence, Progression, and Risks of Aortic Valve Sclerosis. *J Am Coll Cardiol.* julio de 2014;63(25):2852-61.

280. Covella M, Milan A, Totaro S, Cuspidi C, Re A, Rabbia F, et al. Echocardiographic aortic root dilatation in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* octubre de 2014;32(10):1928-35.

281. Canciello G, Mancusi C, Losi MA, Izzo R, Trimarco B, De Simone G, et al. Aortic Root Dilatation Is Associated With Incident Cardiovascular Events in a Population of Treated Hypertensive Patients: The Campania Salute Network. *Am J Hypertens.* 13 de noviembre de 2018;31(12):1317-23.

282. Flint N, Wunderlich NC, Shmueli H, Ben-Zekry S, Siegel RJ, Beigel R. Aortic Regurgitation. *Curr Cardiol Rep.* julio de 2019;21(7):65.

283. Li W, Xiong S, Yin S, Deng W, Zhao Y, Li Z, et al. Prevalence and Risk Factors of Mitral, Tricuspid, and Aortic Regurgitation: A Population-Based Study from Rural Northeast China. *Am J Cardiol.* diciembre de 2023;209:156-62.

284. Vriz O, Bertin N, Bossone E, Palatini P. Aortic Diameters and Mild Functional Aortic Regurgitation in Hypertensive and Normotensive People: Do They Carry the Same Meaning? *J Ultrasound Med.* septiembre de 2018;37(9):2171-80.

285. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Musculoskeletal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 17 de noviembre de 2016 [citado 10 de julio de 2024];2016(11). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012437>

286. Kontogeorgos S, Thunström E, Basic C, Hansson PO, Zhong Y, Ergatoudes C, et al. Prevalence and risk factors of aortic stenosis and aortic sclerosis: a 21-year follow-up of middle-aged men. *Scand Cardiovasc J.* 3 de marzo de 2020;54(2):115-23.

287. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO,

et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? *J Am Coll Cardiol.* septiembre de 2001;38(3):827-34.

288. Totaro S, Rabbia F, Milan A, Urbina EM, Veglio F. Aortic root dilatation in the children and young adults: prevalence, determinants, and association with target organ damage. *J Am Soc Hypertens.* octubre de 2016;10(10):782-9.

289. Eswarsingh A, Bose A, Islam T, Venkataramanan SVA, Muthyala A, Shah SH, et al. Predictors and Rate of Progression of Aortic Root and Ascending Aorta Dilatation. *Am J Cardiol.* octubre de 2022;181:118-21.

290. Córdova-Palomera A, Tcheandjieu C, Fries JA, Varma P, Chen VS, Fitterau M, et al. Cardiac Imaging of Aortic Valve Area From 34 287 UK Biobank Participants Reveals Novel Genetic Associations and Shared Genetic Comorbidity With Multiple Disease Phenotypes. *Circ Genomic Precis Med.* diciembre de 2020;13(6):e003014.

291. Higaki A, Mahmoud AUM, Paradis P, Schiffrin EL. Role of interleukin-23/interleukin-17 axis in T-cell-mediated actions in hypertension. *Cardiovasc Res.* 23 de abril de 2021;117(5):1274-83.

292. Nguyen BA, Alexander MR, Harrison DG. Immune mechanisms in the pathophysiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* agosto de 2024;20(8):530-40.

293. Jick H, Walker AM. Cigarette smoking and ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 3 de febrero de 1983;308(5):261-3.



10. Annexes

- 10.1.** Primera publicació derivada de la tesi
- 10.2.** Segona publicació derivada de la tesi
- 10.3.** Quadern de recollida de dades en paper

10. Annexes

10.1. Primera publicació derivada de la tesi.

Park HS, Laiz A, Sanchez-Vega J, Díaz Del Campo P, Martín-Martínez MA, Guerra-Rodríguez M, et al. Valve Abnormalities, Risk Factors for Heart Valve Disease and Valve Replacement Surgery in Spondyloarthritis. A Systematic Review of the Literature. *Front Cardiovasc Med*. 24 de septiembre de 2021;8:719523.



Valve Abnormalities, Risk Factors for Heart Valve Disease and Valve Replacement Surgery in Spondyloarthritis. A Systematic Review of the Literature

Hye-Sang Park¹, Ana Laiz^{2,3}, Jesus Sanchez-Vega^{4*}, Petra Díaz del Campo⁵, Maria Auxiliadora Martín-Martínez⁶, Mercedes Guerra-Rodríguez⁶ and Hector Corominas^{1,2,6*}

¹ Rheumatology Department, Hospital Dos de Maig, Barcelona, Spain, ² Rheumatology and Autoimmune Diseases Department, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, ³ Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain, ⁴ Cardiology Department, Hospital Universitari Bellvitge, Hospital de l'Inglat, Spain, ⁵ Department of Medicine, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, Spain, ⁶ Research Unit, Spanish Society of Rheumatology, Madrid, Spain

OPEN ACCESS

Edited by:
Natalia Lopez-Andres,
Navarra Hospital, Spain

Reviewed by:
Jiancheng Han,
Capital Medical University, China
Dora Reina,
Hospital de Sant Joan Despi Moisés
Broggi, Spain

***Correspondence:**
Hector Corominas
hcorominas@santpau.cat

Specialty section:
This article was submitted to
Heart Valve Disease,
a section of the journal
Frontiers in Cardiovascular Medicine

Received: 02 June 2021
Accepted: 17 August 2021
Published: 24 September 2021

Citation:
Park H-S, Laiz A, Sanchez-Vega J,
Díaz del Campo P,
Martín-Martínez MA,
Guerra-Rodríguez M and
Corominas H (2021) Valve
Abnormalities, Risk Factors for Heart
Valve Disease and Valve Replacement
Surgery in Spondyloarthritis. A
Systematic Review of the Literature.
Front. Cardiovasc. Med. 8:719523.
doi: 10.3389/fcvm.2021.719523

Objective: Evaluate the evidence on the abnormalities of the aortic root and heart valves, risk and prognostic factors for heart valve disease and valve replacement surgery in spondyloarthritis.

Methods: A systematic literature review was performed using Medline, EMBASE and Cochrane databases until July 2021. Prevalence, incidence, risk and prognostic factors for heart valve disease; dimension, morphology, and pathological abnormalities of the valves were analyzed. Patient characteristics (younger age, history of cardiac disease or longer disease duration) and period of realization were considered for the analysis. The SIGN Approach was used for rating the quality of the evidence of the studies.

Results: In total, 37 out of 555 studies were included. Overall, the level of evidence was low. The incidence of aortic insufficiency was 2.6–3.9%. Hazard Ratio for aortic insufficiency was 1.8–2.0. Relative risk for aortic valve replacement surgery in ankylosing spondylitis patients was 1.22–1.46. Odds ratio for aortic insufficiency was 1.07 for age and 1.05 for disease duration. Mitral valve abnormalities described were mitral valve prolapse, calcification, and thickening. Aortic valve abnormalities described were calcification, thickening and an echocardiographic “subaortic bump.” Abnormalities of the aorta described were thickening of the wall and aortic root dilatation. The most common microscopic findings were scarring of the adventitia, lymphocytic infiltration, and intimal proliferation.

Conclusions: A higher prevalence and risk of aortic valve disease is observed in patients with ankylosing spondylitis. Studies were heterogeneous and analysis was not adjusted by potential confounders. Most studies did not define accurate outcomes and may have detected small effects as being statistically significant.

Keywords: systematic (literature) review, HVD (heart valve disease), spondyloarthritis, echocardiography, cardiac image, epidemiology, psoriatic arthritis, valve (lesions, repair, replacement)

INTRODUCTION

Spondyloarthropathies are a complex group of rheumatic diseases characterized by inflammation, erosion and new bone formations at peripheral and axial sites. The primary site of inflammation in spondyloarthropathies is thought to be the entheses.

Another distinctive trait of spondyloarthritis is its overlap with other autoimmune organ diseases such as psoriasis, uveitis and inflammatory bowel disease. Textbooks and classical review articles also consider the heart as another organ frequently involved in spondyloarthritis and associated diseases (1, 2). Cardiac conduction disorders and valvular heart diseases are described as a specific cardiac manifestation of spondyloarthritis.

These statements are based on studies by Bergfeldt and other contemporary investigators. Bergfeldt was not the first investigator to describe cardiac manifestations in spondyloarthritis, but his work originated the concept of “HLA B27 associated cardiac disease”. These studies were cross-sectional or case series describing HLA-B27 positivity or sacroiliitis in a group of patients with atrioventricular blocks, pacemakers and/or aortic regurgitations. Other frequently cited studies (3–8) were non adjusted case-control studies involving small sample sizes that compared the proportion of patients with valve disease in spondyloarthritis with control subjects. While the results may be interesting, the design and methods of the studies preclude the drawing of any associations between spondyloarthritis with atrioventricular blocks or aortic regurgitations. Furthermore, several recent studies have found no significant association between spondyloarthritis and heart valve diseases (9, 10). Therefore, we find that the evidence of heart valve disease in spondyloarthritis should be systematically reappraised.

Cardiac complications have been a research topic of growing interest over the last two decades. The frequent motto of research into the cardiac complications associated with rheumatic diseases is that chronic systemic inflammation may produce fibrosis in the myocardium and related structures (11). As publication in cardiac complications increased, a wide spectrum of cardiac complications has been described for systemic autoimmune diseases including heart valve diseases and conduction disorders (12, 13). Concurrently, cardiac complications spectrum in spondyloarthritis has also widened to ventricular dysfunction, myocarditis, pericarditis, heart failure or ischaemic heart disease (14). But are some cardiac complications more relevant in different rheumatic diseases?

Just as Bergfeldt and other authors marked a milestone in the investigation of spondyloarthritis, we similarly suspect that there may be a distinctive association between spondyloarthritis with heart valve disease. The aortic valve attachment site and peripheral entheses are known to have histological similarities

(1). Two experimental studies observed that entheses tissue resident T cells were also present in the aortic root and valve (15, 16) while being absent from the myocardium (15). Overexpression of interleukin-23 *in vivo* resulted in a dense infiltrate of T cells, macrophages and neutrophils in the attachment site of the aortic valve leading to the aortic wall as well as in the entheses (15, 16). It can be hypothesized that inflammation of the valve attachment site may produce tissue degeneration that leads to aortic valve insufficiency.

This is the first systematic review of the literature to evaluate heart valve disease and valve replacement surgery in spondyloarthritis. The aim of this systematic review of the literature is to evaluate the existing evidence on the abnormalities of the aortic root and heart valves, as well as the risks and prognostic factors for heart valve disease and valve replacement surgery in spondyloarthritis. The objective of this study is to reappraise the presumption that heart valve disease is distinctive in patients with spondyloarthritis.

MATERIALS AND METHODS

A systematic review was conducted to identify all studies published up to December, 2020. This review was guided by the preferred reporting items for systematic review and meta-analysis (PRISMA) statement (Supplementary Material 1) (17).

Search Strategy

A systematic search strategy was performed using the databases of Pubmed (Medline), EMBASE (Elsevier), and the Cochrane Library (Wiley) by a librarian (MG). The search strategy included MeSH terms and free text using different combinations (Supplementary Material 2). The search was limited to studies published until July 2021 in English, French, Korean, and Spanish. Additional references were manually retrieved by reviewing the references of the included studies. An update of the systematic research was performed before the submission of the manuscript.

Inclusion Criteria

Studies were included if they had the characteristics described below:

Population: Patients with a diagnosis of SpA and fulfilling classification criteria of ASAS, ESSG, Amor, modified New York, ARA, Moll and Wright, or CASPAR criteria. Also, patients older than 18 years presenting grade II bilateral sacroiliitis or grade III or superior if unilateral sacroiliitis by X-Ray, and/or HLAB27 positivity; that also fulfilled two or more clinical characteristics (peripheral arthritis, enthesitis, dactylitis, uveitis, inflammatory back pain, psoriasis, inflammatory bowel disease, history of urethritis, or infective diarrhea) were included.

Intervention: valve insufficiency, regurgitation, dilatation, valvular hump, stenosis, annuloplasty, or valve replacement confirmed by cardiac imaging [transthoracic echocardiogram (TTE), transesophageal echocardiogram (TOE), or cardiac magnetic resonance (CMR)], post-mortem and/or surgical pathology or ICD codes.

Abbreviations: AS, Ankylosing Spondylitis; ReA, Reactive arthritis; PsA, Psoriatic Arthritis; uSpA, undifferentiated spondyloarthritis; SpA, spondyloarthritis; TTE, Transthoracic echocardiography; TOE, Transesophageal echocardiography; ASE, American Society of Echocardiography; EACVI, European Association of Cardiovascular Imaging.

Outcomes: Frequency measured by prevalence, prevalence ratio, incidence proportion and rate; Risk and prognostic factors measured by hazard ratio (HR), odds ratio (OR), risk ratio (RR), and risk difference (RD).

Study design: Meta-analysis, systematic review of the literature, case-control, cohort, cross sectional studies, and case series with more than five patients.

Exclusion Criteria

Studies carried out in patients younger than 18 years, adolescents and pregnant women; studies not suited to the PICO framework in terms of the patient sample, intervention, comparison group(s), outcome(s) or study design; studies carried out in animals or populations based in ethnic minorities; and abstracts, posters, narrative reviews, letters, editorials, and any type of unpublished study.

Article Selection

A total of 555 citations were peer reviewed by two rheumatologists (H.S.P. and A.L.) under the assessment of a senior methodologist (P.D. and M.A.M.). The reviewers independently performed two-stage screening (title/abstract and full text screening), data extraction and risk of bias assessment. Some studies were not available mainly because of antiquity (Supplementary Material 3). They were previously consulted in two different national university library sources and the documentary collection of the Spanish Society of Rheumatology. The original authors were also contacted if possible. EndNote X8 software was used to manage the literature references.

Data Extraction and Data Analysis

For data extraction, standardized forms from the Critical Appraisal Tools 3.0. Platform (<http://www.lecturacritica.com/en/>) was used. Risk of bias and quality of the evidence was rated according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Approach (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>). Due to the small scale of the majority of the studies and heterogeneity in the design, a qualitative synthesis was carried out rather than a meta-analysis.

Some aspects were considered as critical to integrate the information. Specific characteristics of the population, such as younger age, history of cardiac disease or disease duration were contrasted for the results. A cardiologist specialized in cardiac imaging (J.S.V.) was consulted for the interpretation of the data. Valve and aorta involvement was accepted only if confirmed by accurate techniques. Period of execution was also taken into account considering the evolution of imaging techniques throughout time.

RESULTS

Of the original 555 studies, we selected 118 studies for further reading based on title and abstract screening. After excluding 83 studies following full text reading, we included 37 studies in the analysis, as presented in the PRISMA flow-chart (Figure 1).

The reasons to exclude the remaining studies after reading the full text are provided in the Supplementary Material 4. Nineteen studies had a level of evidence 2- according to the

SIGN grading system which implies high risk of confounding and non-causality. Seven studies were qualified as level 2+ with low risk for confounding and moderate probability for causality. Other eight studies were descriptive studies qualified as level 3. Details for each of the 35 studies are shown in Table 1.

Frequency, Risk, and Prognostic Factors for Heart Valve Disease

Prevalence

The prevalence of valve insufficiency and stenosis were described in patients with ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), Reiter's Syndrome (ReS) and undifferentiated spondyloarthritis (uSpA). The majority of studies retrieved were small scaled with the exception of some nationwide health databases. Also, some studies were carried out in specific groups: patients without known cardiac disease, patients aged under 60, or with more than 10 years of disease duration. Period of execution and imaging technique were considered for the synthesis of the data.

In the general AS population the reported prevalence of aortic insufficiency was 3.3–18% (19, 23, 28, 31, 32, 43, 44, 46). The prevalence of aortic stenosis was 0–4% (31, 43), of mitral insufficiency was 2–74% (31, 43), of mitral stenosis was 0–2% (19, 32), of tricuspid insufficiency was 0–94% (31, 43), and of pulmonary insufficiency was 0–43% (31, 43). Only one study reported prevalence in relation to the degree of severity (31) which was 4.8% for moderate aortic insufficiency, 0.53% for severe aortic insufficiency, 1% for moderate mitral insufficiency, 3% for moderate tricuspid insufficiency, and 2% for moderate pulmonary insufficiency.

Three studies based on health insurance databases reported a prevalence of 1.1–3.9% which is lower than those based on small samples (4, 21, 34) probably due to the difference in the diagnostic method and severity of valve disease. One health insurance database reported the prevalence of aortic and mitral valve disease by age intervals but did not distinguish insufficiency from stenosis (48). The prevalence of aortic valve disease was 2.6% between 65 and 69 years, 6.7% between 70 and 74 years, 10.9% between 75 and 79 years and 17.1% in age 80 or older (48). The prevalence of mitral valve disease was 3.8% between 65 and 69 years, 9.8% between 70 and 74 years, 14.1% between 75 and 79 years and 19.2% in age 80 or older.

Four studies described the prevalence of valve disease in groups of young AS patients aged under 60 (4, 7, 18, 23, 28). They observed aortic insufficiency in 3.3–16%, mitral insufficiency in 0–32%, pulmonary insufficiency in 3% and tricuspid insufficiency in 2–77.6%. Aortic insufficiency was mild in 9.1%, moderate in 6.8–9% (7, 18). Mitral insufficiency was mild in 20.5% and moderate in 9–11.4% (7, 18). Mitral valve stenosis was observed in 1.5% (18).

Eight studies described the prevalence of valve disease in AS patients without known cardiac disease or symptoms (3, 8, 10, 20, 35, 36, 38, 45). They observed aortic insufficiency in 0–34.5% and mitral insufficiency in 0–49%. Moderate aortic insufficiency was observed in 2.3–10.3%.

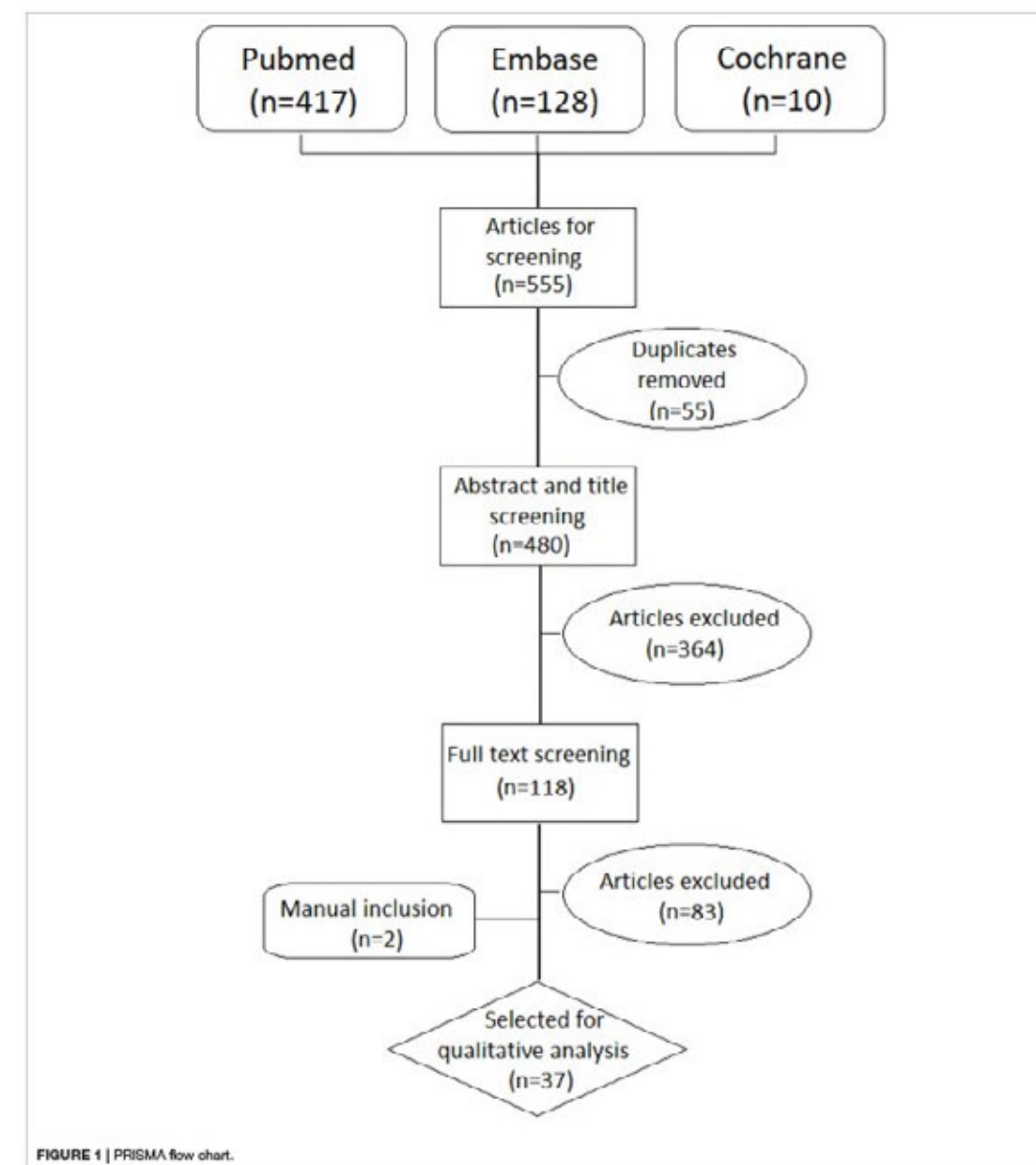


FIGURE 1 | PRISMA flow chart.

In two studies based on AS patient groups with more than 10 years of disease duration, aortic insufficiency was observed in 8.3–10% (24, 37) of which moderate in 3% (24). Mitral insufficiency was observed in 29% of which 2% was moderate and 1% severe (24).

As for PsA the reported prevalence was wide ranged. A study based on a nationwide population registry detected 0.4% prevalence of aortic insufficiency. In a study of small samples the prevalence of mild aortic insufficiency was 10%, mild mitral insufficiency was 16% and mild tricuspid insufficiency was

TABLE 1 | Characteristics of the studies included in the systematic literature review.

References	Study type	Population	Sample size	Diagnosis	Outcomes	Quality (SIGN)
Almazi et al. (10)	Case control	AS (excluding cardiac disease, cardiovascular risk factors and other comorbidities)	67 vs. 40	TTE Criteria of ASE	- Prevalence of mitral, aortic, tricuspid and pulmonary valve insufficiency or stenosis	2-
Alves et al. (19)	Cross sectional	AS	40	TTE Criteria of ASE & ESC guidelines	- Prevalence of Aortic insufficiency - Prevalence of mitral valve prolapse	3
Amason et al. (20)	Case control	AS (excluding unstable angina or infarction <6 months)	29 vs. 13	TTE TOE Criteria of expert cardiologist	- Prevalence of aortic insufficiency - Morphologic findings of the valves and the aorta - Dimension of the aorta	2-
Bengtsson et al. (21)	Cohort	AS uSpA PsA	6,448 5,190 10,003	ICD	- Incidence of Aortic and valve replacement surgery - HR for Aortic	2+
Bleeker et al. (22)	Cross sectional	AS (excluding if known cardiac disease)	16	TTE CMR Criteria aortic root dilatation if >4.1 cm	- Morphologic findings of the aorta - Dimension of the aorta	3
Brewerton et al. (23)	Case control	AS if age under 65 years (excluding cardiorespiratory disease)	30 vs. 30	TTE No criteria available	- Prevalence of valve disease - Morphologic findings of the valves and the aorta	2-
Brunner et al. (24)	Cross sectional	AS if more than 15 years of disease duration (excluding PsA, PaA or ReA)	100	TTE Criteria of valvular disease according to "The Echo Manual"	- Prevalence of aortic insufficiency	3
Bullock and Roberts (25)	Case series	AS	8	Necropsy	- Pathology	3
Cantero-Hernandez et al. (26)	Case control	AS (excluding cardiovascular disease)	30 vs. 30	TTE Criteria of ASE guidelines	- Morphologic findings of the valves - Dimension of the aorta	2-
Crowley et al. (5)	Case control	AS (excluding cardiac disease or hypertension)	59 vs. 44	TTE Criteria of ASE guidelines	- Prevalence of valve disease	2-
de Almeida et al. (27)	Case control	SpA (excluding valve disease)	35 vs. 34	TTE Criteria of ASE guidelines	- Prevalence of aortic insufficiency - Morphologic findings of the valves and the aorta - Dimension of the aorta	2
Eddarimi et al. (28)	Cross sectional	AS	94	TTE	- Prevalence of aortic insufficiency - Morphologic findings of the valves and the aorta - Dimension of the aorta	3
Gonzalez Juanatey et al. (2)	Case control	PaA (excluding cardiovascular disease and cardiovascular risk factors)	50 vs. 50	TTE Criteria of ASE guidelines	- Risk difference of valve disease - Dimension of the aorta	2+
Gunes et al. (10)	Case control	AS (excluding ischemic cardiac disease, cardiovascular risk factors and other comorbidities)	35 vs. 25	TTE Criteria of ASE guidelines	- Morphologic findings of the valves and the aorta - Dimension of the aorta	2-

(Continued)

TABLE 1 | Continued

References	Study type	Population	Sample size	Diagnosis	Outcomes	Quality (SIGN)
Hannu et al. (29)	Cohort	ReA (excluding AG, PaA)	18	TTE Criteria of ASE guidelines	- Prevalence of valve disease - Morphologic findings of the aorta	2-
Kanasuji et al. (30)	Case series	AS	3	Necropsy	- Pathology - Surgical findings	3
Klingberg et al. (31)	Cohort	AS (excluding PsA, IBD, pregnancy or dementia)	187	TTE Criteria of ASE guidelines	- Measures of association with clinical variables, OR	2+
Klopf et al. (32)	Case control	AS	11 vs. 17	TTE Criteria not available	- Morphologic findings of the valves	2-
LaBresh et al. (33)	Case control	SpA	36 vs. 29	TTE Criteria not available	- Morphologic findings of the valves and the aorta - Dimension of the aorta	2-
Ljung et al. (34)	Cohort	AG	340	ICD	- Prevalence of valve disease - Measures of association with clinical variables, OR	2+
Midtbo et al. (35)	Case control	AS (excluding cardiovascular disease)	109 vs. 120	TTE Criteria according to FACVI and ASE guidelines	- Prevalence of aortic and mitral valve insufficiency	2+
Midtbo et al. (36)	Case control	AS (excluding cardiovascular disease)	106 vs. 106	TTE Criteria according to EACVI & ASE guidelines	- Prevalence of aortic and mitral valve insufficiency - Aortic root diameter	2+
O'Neill et al. (37)	Case control	AS if more than 10 years of disease duration	24 vs. 24	TTE Criteria not available	- Prevalence of valve disease - Morphologic findings of the valves and the aorta	2-
Park et al. (38)	Case control	AS (excluding cardiac disease)	70 vs. 25	TTE TOE Criteria of ASE guidelines	- Morphologic findings of the valves - Dimension of the aorta and the valves	2-
Paulus et al. (39)	Case series	ReA	3	Necropsy Surgery	- Pathology - Surgical findings	3
Pines et al. (40)	Case control	PaA	25 vs. 32	TTE Criteria of expert cardiologist	- Prevalence of valve disease - Morphologic findings of the valves	2-
Qalyumi et al. (41)	Case series	AS, ReA	7	Necropsy	- Pathology	3
Reid et al. (7)	Case control	- AS if age under 60 years (excluding rheumatic fever, other SpA or iv drug abuse)	44 vs. 30	TTE TOE Criteria of clinically significant alteration numerically defined by investigators	- Measures of association, risk difference - Morphologic findings of the valves and the aorta - Dimension of the aorta and the valves	2-
Siao et al. (42)	Cohort	AS	3,780	ICD	- HR for valve disease - HR for valve replacement surgery	2+
Somush et al. (43)	Case control	AS	50 vs. 40	TTE Criteria not available	- Prevalence - Measure of association, risk difference	2-
Sukenik et al. (44)	Case control	AS (excluding rheumatic fever or syphilis)	40 vs. 40	TTE Criteria not available	- Prevalence of valve disease	2-

(Continued)

TABLE 1 | Continued

References	Study type	Population	Sample size	Diagnosis	Outcomes	Quality (SIGN)
Sun et al. (40)	Case control	AS (excluding cardiac disease)	20 vs. 20	TTE Criteria not available	- Prevalence of valve disease	2-
Szabo et al. (4)	Cross sectional	AS during 1998–2006	8,646	ICD	- Prevalence - Measures of association: standardized prevalence ratio and risk of valvular heart disease by sex and age	3
Thomas et al. (46)	Case control	AS	23	TTE Criteria of expert cardiologist	- Prevalence of valve disease - Morphologic findings of the aorta	2-
Tucker et al. (47)	Case control	AS (Excluding known aortic valve disease)	35 vs. 20	TTE Criteria of ASE guidelines	- Morphologic findings of the valves and the aorta - Dimension of the aorta	2-
Ward (48)	Cohort	AS	10,264,030 (42,207 vs. 19,211,703)	ICD	- Prevalence of Aortic insufficiency and mitral insufficiency - Incidence valve replacement surgery - RR valve replacement surgery	2+
Yildirim et al. (6)	Case control	AS (excluding cardiac disease, cardiovascular risk factors and other rheumatic diseases)	88 vs. 31	TTE Criteria of ASE guidelines	- Prevalence of valve disease - Measures of association, risk difference - Morphologic findings of the valves and the aorta - Dimension of the aorta	2-

10% (9). In another study no valve disease was observed at all (40).

In a small study of ReA population mild aortic insufficiency was seen in 5.6% and mild mitral insufficiency in 5.6% (29).

One study carried out in a mixed population of spondyloarthritis (AS, PsA, ReA) reported a prevalence of aortic insufficiency of 11.4%, which was mild in 8.5% and moderate in 2.9%. Mild mitral insufficiency was reported in 8.6% (27).

Standardized prevalence ratio for aortic valvular heart disease was 1.59 (95% IC 1.31–1.91) and for non-aortic valvular heart disease was 1.58 (95% IC 1.43–1.74%) (4).

Prevalence difference when compared to control groups showed contrasting results. Two studies carried out in an AS group younger than 60 years without known cardiac disease showed significantly higher prevalence for aortic insufficiency (7, 8) and mitral insufficiency (8) in AS groups.

However, six other studies based on PsA and AS groups without cardiac disease showed no significant difference in valve disease compared to control groups (9, 18, 35, 36, 38, 43).

Incidence

Two studies reported on the incidence of aortic insufficiency for AS, PsA and uSpA based on a nationwide population registry (21, 48). The incidence proportion of aortic insufficiency was 3.8‰ for AS, 2.5‰ for undifferentiated SpA and 3.9‰ for PsA (21). The incidence rate (1,000 person-years at risk) of aortic insufficiency was 0.7 (0.4–0.9) for AS, 0.5 (0.2–0.7) for uSpA, and 0.7 (0.5–0.8) for PsA (21).

Risk of Heart Valve Disease in Patients With SpA

When compared to a control population without AS, age and sex adjusted IIR for aortic insufficiency was significantly increased in AS (IIR 1.9, 95% IC 1.3–2.9), uSpA (IIR 2.0, 95% IC 1.2–3.5), and PsA (HR 1.8, IC 1.4–2.4) (21). Similar results was observed in a nationwide population registry in patients with AS with a HR of 1.67 (95% CI 1.38–2.02, $p < 0.001$) when adjusted by confounders (28).

Risk or Prognostic Factors of SpA for Heart Valve Disease Manifestation

Three studies presented data about association of clinical SpA features with valve disease presentation (7, 31, 34). Age and disease duration showed association in all three studies. The OR for the duration of symptoms was 1.05 (31, 34) and the OR for age was 1.07 (34). Also male sex (OR 2.57), NSAID treatment (OR 0.37) (34), mSASSS (OR 1.02), history of anterior uveitis (OR 2.72) showed statistically significant association (19). No statistically important association was found for: disease activity, severity, diabetes mellitus or smoking habits (31).

Frequency and Risk for Valve Surgery

Prevalence and Incidence for Valve Surgery

The prevalence of valve replacement surgery in AS was reported as 0.6–2.5% (21, 44). The prevalence of aortic valve surgery in PsA by a nationwide population registry was 0.4% (21).

The incidence of aortic valve replacement or repairing in AS patients was 1.25 per 1,000 person-years in age between 65 and 69, 1.83 per 1,000 person-years in age between 70 and 74, 2.61

per 1,000 person-years in age between 75 and 79 and 2.79 per 1,000 person-year in age 80 or older (48). The incidence of mitral valve surgery was 0.54 per 1,000 person-years in age between 65 and 69, 0.73 per 1,000 person-years in age between 70 and 74, 0.72 per 1,000 person-years in age between 75 and 79 and 0.55 per 1,000 person-year in age 80 or older (48). The incidence increased substantially over time in patients with AS but this increment also occurred in the controls so the risk remained constant over time.

Risk for Valve Surgery

RR of aortic valve repairing or replacement surgery in AS patients compared to the control population was significantly increased at all ages (48). In a nationwide population registry the HR for valve replacement surgery after developing valvular heart disease was higher in AS patients compared to those without AS with a HR of 5.09 (95% CI 1.55–16.68, $p = 0.007$) (28).

At ages between age 65–69 RR was 1.34 (95% CI 1.10–1.63), between age 70–74 was 1.22 (95% CI 1.05–1.43), between 75 and 59 was 1.25 (95% CI 1.10–1.43) and 1.46 (95% CI 1.32–1.63) in age 80 or older (48). RR of mitral valve surgery in AS patients compared to the control population was not statistically significant in any age group (48). None of the studies retrieved described SpA disease associated risk or prognostic factors for valve repairment surgery.

Morphology and Pathology of the Aortic and Mitral Valves

Morphology

A total of 12 studies reported morphologic abnormalities by cardiac imaging in mitral and aortic valves. Type of imaging technique and period of realization were considered to synthesize the information.

Mitral valve abnormalities described were mitral valve prolapse (8, 19, 32, 37, 40), mitral valve calcification (23, 27) and thickening of the mitral valve (7, 8, 27, 28). Mitral valve prolapse had a prevalence between 4.17 and 56%. In studies published in the 80's the prevalence ranged from 10 to 36.4% in AS (19, 32) and 56% in PsA (40). The other two studies published after the 90's showed much lower prevalence of 4.17–5.7% but were carried out in AS without known cardiac disease (8, 37). When compared to a control group the differences in prevalence were irrelevant (8, 37).

Mitral valve calcification was observed in two studies based on AS and SpA population without known valve disease with a prevalence of 6.67–8.57%.

Thickening of the mitral valve was observed in two studies carried out on patients without known valve disease with a prevalence of 2.22–22.86% (8, 27, 28) and on patients younger than 60 years (7) with a prevalence of 34%. The latter study was carried out by TOE which is the most suitable imaging modality for mitral valve anatomy. Mitral valve thickening was more prevalent in AS patients when compared to a control group (7). The mean mitral valve thickening was 0.12–0.36 cm (7, 38).

Aortic valve abnormalities described were calcification, thickening and an echocardiographic “subaortic bump.” It is a distinctive finding most described in spondyloarthritis that

consists in a thickening of the aortomitral junction from the aortic cusps to the anterior mitral leaflet.

Calcification of the aortic valve was seen in 8.57% of SpA patients without known cardiac disease (27).

Thickening of the aortic valve in the AS and SpA population without known cardiac disease was 10–20% by TTE (27, 33) and 41–77% by TOE (7, 38). Two studies showed higher prevalence of thickening in AS patients when compared to control groups (7, 38). The mean aortic valve thickness was 0.18–0.32 cm (7, 38).

Subaortic bump was studied by five studies. The range of prevalence was broad. Two studies reported a prevalence of 25–77% when measured with TOE (7, 20). Other three studies described a lower prevalence of 4–31% measured by TTE (26, 33, 47). When compared to a control group, subaortic bump was more prevalent in AS patients (7, 20).

Pathology

Macroscopic findings were thickening of aortic valve cusps (25, 30, 39, 41). The most common microscopic findings were scarring of the adventitia, lymphocytic infiltration and intimal proliferation of valve cusps (25, 30, 39).

Morphology, Dimension, and Pathology of the Aorta

Morphology

Morphologic abnormalities of the aorta observed were thickening of the aortic wall and aortic root dilatation. The thickening of the aortic wall was evaluated in two studies (7, 37). The thickening of the posterior aortic wall had a prevalence of 4.17% by TTE (37) and 61.4% by TOE (7), but only the latter provided the definition of thickening as >2.2 mm. Aortic root dilatation prevalence was between 1.11 and 26.1% by TTE, 25% by TOE and 0% by CMR (7, 8, 10, 22, 23, 28, 29, 46).

Some reported lower prevalence between 2.99 and 4.5% (8, 10, 23, 29) and others reported higher prevalence between 12.5 and 26.1% (7, 22, 46). This wideness of range in prevalence was not explained by differences in population, year of publication, cardiac imaging test or criteria used to diagnose dilatation. Disease duration showed correlation with aortic root dilatation (8) but disease severity and spine deformity showed no significant difference of aortic root dilatation (46).

Dimension

Fourteen studies reported measurement data on aortic root diameter, ascending aorta diameter and aortic wall thickness.

Mean aortic root diameter in AS patients was 3.2–3.4 cm (8, 20, 36) and in PsA patients was 3 cm (9). Other studies described dimension at different sites of the aortic root: at the annulus 1.6–3.1 cm (7, 26, 33, 38, 47), at the sinotubular junction 2.4–3.3 (7, 12) and at the sinuses of Valsalva 3.4–3.7 cm (8, 26, 31). Some measured in mid cusp and above the cusp without specifying the exact place of measurement even though most followed American Society of Echocardiography guidelines. In mid cusp the diameter was 1.9–3.3 cm (26, 33, 47) and above the cusp 2.0–3.4 cm (26, 33, 47).

Case control studies also reported diameter in control groups (7, 9, 20, 26, 33, 36, 38, 47). Only two studies concluded that the

difference was statistically significant with a mean difference of 0.2 cm (7, 8). The diameter was similar for AS patients regarding positivity for HLA-B27, presence of inflammatory activity or severe sacroiliitis (26). One study found a trend for increasing age and larger aortic root dimension but no significant relation for the duration of disease symptoms (47).

Ascending aorta diameters were reported in 5 studies. Mean diameters ranged from 2.4 to 4.7 cm (10, 22, 27, 28, 38) in AS patients. Similar diameters were reported in ReA 2.7 cm and in PsA 2.9 cm (27).

Aortic wall thickness at the anterior wall ranged from 0.24 to 0.25 cm (7, 20) and at the posterior wall from 0.27 to 0.38 cm (7, 20).

Pathology

Macroscopic findings of the aorta were dilatation of the aortic root and ascending aorta (25, 30, 39, 41). Most common microscopic findings were scarring of the adventitia, lymphocytic infiltration and intimal proliferation (25, 30).

DISCUSSION

Prevalence and incidence of valve heart disease had a wide range of variability due to the small number of samples, heterogeneity in sample and outcome definitions. Some studies found a higher prevalence of valve disease when compared to control populations with low grade of evidence (7, 8) while others did not (9, 18, 35, 36, 38, 43). Key aspects in valve degeneration are age, mechanism of valve disease and grade of severity but very few studies provided these information (49, 50).

Non-adjusted studies based on nationwide health databases showed higher HR for aortic insufficiency and slightly higher RR for valve replacement surgery compared to the general population (7, 8, 21, 48). According to some studies, age and disease duration showed association with valve disease with weak evidence for causality (7, 31, 34). These may be potential confounders but this possibility was not analyzed.

Morphologic abnormalities of the mitral and aortic valves were: calcification, thickening, subaortic bump and mitral valve prolapse (7, 20, 26, 33, 47). Subaortic bump, mitral and aortic valve thickening were more frequent in SpA patients when compared to control groups (7, 33, 38). Morphologic abnormalities of the aorta were aortic root dilatation and thickening of the posterior aortic wall. The prevalence of these findings was wide ranging. No difference was observed when sorted by population, year of publication or type of cardiac imaging used.

The diameter of the aortic root and ascending aorta were similar to control groups (7, 9, 20, 26, 33, 36, 38, 47). No significant difference was found when comparing mean aortic root diameter regarding different AS disease characteristics.

Several critical points are raised for the interpretation of the results. Very few studies were adjusted by potential confounders. Nationwide databases adjusted by sex and age but lacked clinical information to analyze potential confounders. Smaller studies lacked power or did not use adjusted models for design.

Results may be spurious or may not have detected association. Another important point to consider is the absence of clinically relevant outcome definition of valve disease and abnormality. The grade of severity, mechanism of valve disease and relevant abnormalities considering age-related degeneration are very important information that most of the studies omitted. Some studies found statistically significant differences in clinically irrelevant results. Some other potentially interesting results are difficult to interpret due to imprecise description of the results. The evidence is weak due to the low quality of the majority of the studies.

This is the first systematic review of the literature regarding heart valve disease and aortic abnormalities in spondyloarthritis. A cardiac imaging specialist was consulted for strict interpretation of clinically relevant information. Some limitations are to be considered. Meta-analysis was not possible due to the heterogeneity in the design and clinical measures employed. The incomplete retrieval of the bibliography may affect some of the results but the majority of the missing studies were old and probably of lower evidence quality.

CONCLUSIONS

The conclusion of our study is that further studies with larger sample sizes, multivariate analysis, and a better definition of outcomes are needed. Data to assess valve and aortic diseases in spondyloarthritis is weak and may be spurious because of possible confounders.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/Supplementary Material, further inquiries can be directed to the corresponding author/s.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MG-R performed the systematic literature search. HSP and AL were involved in data screening, extraction, analysis, and drafted the manuscript. PD, HC, and MM M contributed substantially to the study conceptions, design, and critical revision of the article. JS-V was consulted for interpretation of the extracted data as a referent cardiac imaging expert. All authors read and approved the final manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank David Bridgewater and David Moore for the English editing of the article.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.719523/full#supplementary-material>

REFERENCES

1. Gensler LS. Axial spondyloarthritis: the heart of the matter. *Clin Rheumatol*. (2015) 34:995–8. doi: 10.1007/s10067-015-2959-1

2. Hochberg MC. *Rheumatology*. Edinburgh: Mosby (2003). p. 947.

3. Crowley JJ, Doumlely SM, Tobin M, FitzGerald O, Brennan B, Maurer BJ, et al. Doppler echocardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol*. (1993) 71:1337–40. doi: 10.1016/0002-9149(93)90551-M

4. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, Kirbach SE, Lucaille D, Cifaldi M, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. (2011) 63:3294–304. doi: 10.1002/art.30581

5. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med*. (1997) 15:621–9. doi: 10.7326/0003-4819-127-8_Part_1-199710150-00007

6. Bergfeldt L, Insulander R, Lindblom D, Möller F, Edhag O. An important genetic risk factor for lone aortic regurgitation and severe conduction system abnormalities. *Am J Med*. (1988) 82:12–8. doi: 10.1016/0002-9343(88)90497-4

7. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CB, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol*. (1998) 32:1397–404. doi: 10.1016/S0735-1097(98)00393-3

8. Yıldırım A, Alsöyek S, Çalgüneri M. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. (2002) 21:129–34. doi: 10.1007/s10067-002-8271-x

9. Gonzalez-Juanatey C, Amigo-Diaz E, Miranda-Fillay JA, Testa A, Revuelta J, Garcia-Poerua C, et al. Lack of echocardiographic and Doppler abnormalities in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Semin Arthritis Rheum*. (2006) 35:333–9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.12.002

10. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Sahin M, Yazmalar L. Effects of ankylosing spondylitis on the heart. *Acta Cardiol*. (2009) 64:385–92. doi: 10.2143/AC.64.3.2038026

11. Nurmohamed MT, Heeling M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. (2015) 11:693–704. doi: 10.1038/nrrheum.2015.112

12. Miner JJ, Kins AH. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. (2014) 40:51–60. doi: 10.1016/j.rdc.2013.10.003

13. Corrao S, Messina S, Pistone G, Cabro L, Scaglione R, Licata G, et al. Heart involvement in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. (2013) 167:2031–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.057

14. Liew JW, Ramiro S, Gensler LS. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. (2018) 32:369–89. doi: 10.1016/j.bberh.2019.01.002

15. Sherlock JB, Joyce Shaikh B, Turner SB, Chao CC, Sathie M, Greia J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt+ CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat Med*. (2012) 18:1069–76. doi: 10.1038/nm.2817

16. Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, Lienenklaus S, Sandrock I, Oberdorfer L, et al. Interleukin 23-dependent γδ T cells produce interleukin 17 and accumulate in the entheses, aortic valve, and ciliary body in mice. *Arthritis Rheumatol*. (2016) 68:2476–86. doi: 10.1002/art.39732

17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gätzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. (2009) 339:b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700

18. Almasi S, Farahani B, Samiei N, Rezaei Y, Mahmoodi II, Qorbani M, et al. Echocardiographic and electrocardiographic findings in patients with ankylosing spondylitis without cardiovascular risk factors. *J Teh Uni H Center*. (2020) 15:43–9. doi: 10.18502/jthc.v15i2.4182

19. Alves MC, Espirito-Santo J, Queiroz MV, Madeira H, Macieira-Coxelho E. Cardiac alterations in ankylosing spondylitis. *Angiology*. (1988) 39:567–71. doi: 10.1177/000331978803900702

20. Amason JA, Patel AK, Rahko PS, Sundstrom WR. Transthoracic and transesophageal echocardiographic evaluation of the aortic root and subvalvular structures in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. (1996) 23:120–3.

21. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, Klingberg E, Dehlin M, Ekarchou S, et al. Risk of cardiac rhythm disturbances and aortic regurgitation in different spondyloarthritis subtypes in comparison with general population: a register-based study from Sweden. *Ann Rheum Dis*. (2018) 77:541–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212189

22. Biesbroek PS, Heeling SC, Konings TC, van der Horst-Bruinsma IE, Hofman M, van de Ven PM, et al. Insights into cardiac involvement in ankylosing spondylitis from cardiovascular magnetic resonance. *Heart*. (2017) 103:745–52. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310667

23. Brewerton DA, Gibson DG, Gouldard DH, Jones TJ, Moore RB, Pease CT, et al. The myocardium in ankylosing spondylitis. A clinical, echocardiographic, and histopathological study. *Lancet*. (1987) 1:995–8. doi: 10.1016/S0140-6736(87)92268-9

24. Brunner FJ, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clin Rheumatol*. (2006) 25:24–9. doi: 10.1007/s10067-005-1117-6

25. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation*. (1973) 48:1014–27. doi: 10.1161/01.CIR.48.5.1014

26. Cantero Hinojosa J, Salvatierra Osorio J, Raya Alvarez E, Miras Parra E, Salvatierra Rios D. An echocardiographic study of the aortic root in ankylosing spondylitis. *An Med Interna*. (1997) 14:565–8.

27. de Almeida FA, Albanesi Filho FM, de Albuquerque EM, Magalhaes EC, de Moraes MR. Echocardiography in the evaluation of cardiac involvement in seronegative spondyloarthropathies. *Medicina*. (1995) 22:231–6.

28. Eddaroui J, Azzouzi II, Ichchou L. Heart involvement in a moroccan population with spondyloarthritis: a cross-sectional study. *J Saudi H Assoc*. (2021) 3:191–6. doi: 10.37616/2212-5043.1258

29. Hamu T, Nieminen MS, Swan H, Leirisalo-Repo M. Cardiac findings of reactive arthritis: an observational echocardiographic study. *Rheumatol Int*. (2002) 21:169–72. doi: 10.1007/s00296-001-0154-y

30. Kawasumi M, Hotzer R, Oelert H, Stanch G, Borst HC. Aortic valve replacement and ascending aorta replacement in ankylosing spondylitis: report of three surgical cases and review of the literature. *Thorac Cardiovasc Surg*. (1982) 30:310–4. doi: 10.1055/s-2007-1022414

31. Klingberg E, Sveiby BG, Tang MS, Borch-Hansen O, Forsblad-d'Elia H, Bergfeldt L. Aortic regurgitation is common in ankylosing spondylitis: time for routine echocardiography evaluation? *Am J Med*. (2015) 128:1244–50.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.04.032

32. Klopff D, Malisch B, Raab B, Auer I, Sprötte G, Kochsiek K. Cardiac involvement in chronic polyarthritis and ankylosing spondylitis - an echocardiographic and immunological study. *Eur H J*. (1987) 8:95–100. doi: 10.1093/eurheartj/8.suppl.1.95

33. LaBresh KA, Lally EV, Sharma SC, Ho G Jr. Two-dimensional echocardiographic detection of predilection aortic root abnormalities in rheumatoid variant diseases. *Am J Med*. (1985) 78:908–12. doi: 10.1016/0002-9343(85)90211-6

34. Ljung L, Sundström B, Smeds J, Ketonen M, Forsblad-d'Elia H. Patterns of comorbidity and disease characteristics among patients with ankylosing spondylitis—a cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. (2018) 37:647–53. doi: 10.1007/s10067-017-3894-0

35. Midtbo H, Gerds E, Berg JJ, Rollefstad S, Jonsson R, Semb AG. Ankylosing spondylitis is associated with increased prevalence of left ventricular hypertrophy. *J Rheumatol*. (2018) 45:1249–55. doi: 10.3899/jrheum.171124

36. Midtbo H, Semb AG, Mørre K, Rollefstad S, Berg JJ, Gerds E. Left ventricular systolic myocardial function in ankylosing spondylitis. *Arthr Care Res*. (2019) 71:1276–83. doi: 10.1002/acr.23765

37. O'Neill TW, King G, Graham IM, Molony J, Resnikan R. Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. (1992) 51:652–4. doi: 10.1136/ard.51.5.652

38. Park SH, Sohn IS, Joe BH, Hwang HJ, Park CB, Jin ES, et al. Early cardiac valvular changes in ankylosing spondylitis: a transesophageal echocardiography study. *J Cardiovasc Ultrasound*. (2012) 20:30–6. doi: 10.4250/jcu.2012.20.1.30

39. Paulus HE, Pearson CM, Pitts W Jr. Aortic insufficiency in five patients with Reiter's syndrome. A detailed clinical and pathologic study. *Am J Med.* (1977) 53:464–72. doi: 10.1016/0002-9343(77)90142-8

40. Pines A, Ehrenfeld M, Fisman EZ, Kaplinsky N, Samra Y, Ronnen M, et al. Mitral valve prolapse in psoriatic arthritis. *Arch Intern Med.* (1986) 146:1371–3. doi: 10.1001/archint.1986.00360190149021

41. Quiryuni S, Hassan ZU, Toone E. Seronegative spondyloarthropathies in lone aortic insufficiency. *Arch Intern Med.* (1985) 145:822–4. doi: 10.1001/archint.1985.00360050066010

42. Siao WZ, Liu CH, Wang YH, Wei JC, Jong GP. Increased risk of valvular heart disease in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based longitudinal cohort study. *Ther Adv Musculoskel Dis.* (2021) 13:1–10. doi: 10.1177/1759720X211021676

43. Soroush M, Mominzadeh M, Ghelich Y, Soroosh S, Pasha MA. Investigation of cardiac complications and their incidence in patients with ankylosing spondylitis. *Med Arch.* (2016) 70:35–8. doi: 10.5455/medarch.2016.70.35-38

44. Sukenik S, Pras A, Buskila D, Katz A, Snir Y, Horowitz J. Cardiovascular manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* (1987) 6:588–92. doi: 10.1007/BF02330598

45. Sun JB, Khan MA, Ferhat AZ, Balder RC. Alterations in cardiac diastolic function in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Cardiol.* (1992) 37:65–72. doi: 10.1016/0167-5273(92)90133-N

46. Thomas LA, Hill W, Geddes R, Sheppard M, Arnold J, Fritzsche J, et al. Early detection of aortic dilatation in ankylosing spondylitis using echocardiography. *Aust N Z J Med.* (1992) 12:10–3. doi: 10.1111/j.1445-5994.1992.tb02416.x

47. Tucker CR, Fowles RE, Calin A, Popp RL. Aortitis in ankylosing spondylitis: early detection of aortic root abnormalities with two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* (1992) 49:680–6. doi: 10.1016/0002-9149(92)91946-4

48. Ward MM. Lifetime risks of valvular heart disease and pacemaker use in patients with ankylosing spondylitis. *J Am Heart Assoc.* (2018) 7:e010016. doi: 10.1161/JAHA.118.010016

49. Jung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in adults. *Nat Rev Cardiol.* (2011) 8:162–72. doi: 10.1038/nrcardio.2010.202

50. Coffey S, Cairns RJ, Jung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart.* (2016) 102:75–85. doi: 10.1136/heartnl-2014-307020

Conflict of Interest: AL has received speaker fees/honoraria from Abbvie, Lilly, Novartis, Pfizer, and UCB. HC has received speaker fees/honoraria from BMS, Gilead, MSD, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, and UCB and has participated in consulting for Abbvie, Amgen, Biogen, Celgene, Gilead, Kern, Pfizer, and Sanofi.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Park, Laiz, Sanchez-Yegua, Díaz del Campo, Martín-Martínez, Guerra Rodríguez and Corominas. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

10.2. Segona publicació derivada de la tesi.

Park HS, Laiz A, Díaz Del Campo P, Martín Martínez MA, Guerra-Rodríguez M, Alonso-Martin C, et al. Prevalence and Risk for Bundle Branch Block, Atrioventricular Block and Pacemaker Implantation in Spondyloarthritis. A Systematic Review of the Literature. *Front Med.* 25 de marzo de 2022;9:851483.



SYSTEMATIC REVIEW
published: 25 March 2022
doi: 10.3389/fmed.2022.851483



Prevalence and Risk for Bundle Branch Block, Atrioventricular Block and Pacemaker Implantation in Spondyloarthritis. A Systematic Review of the Literature

HyeSangPark^{1,2}, AnaLaiz^{2,3}, PetraDíazdelCampo⁴, MaríaA. MartínMartínez^{4,5},
M. Guerra-Rodríguez⁴, Concepcion Alonso-Martin⁵, Jesus Sanchez-Vega and⁶
Hector Corominas^{1,2,3*}

¹ Department of Rheumatology, Hospital Dos de Maig, Barcelona, Spain, ² Department of Rheumatology and Autoimmune Diseases, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, ³ Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain, ⁴ Unidad de Investigación, Spanish Society of Rheumatology, Madrid, Spain, ⁵ Department of Cardiology, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, ⁶ Department of Cardiology, Hospital Universitari Bellvitge, Hospital de Llobregat, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, Spain

OPEN ACCESS

Edited by:
Clementina López-Medina,
Reina Sofía Hospital, Spain
Reviewed by:
Michael T. Nurmohamed,
VU Medical Center, Netherlands
Juliana Desmarais,
Oregon Health and Science University,
United States

*Correspondence:
Hector Corominas
hcorominas@santpau.cat

Specialty section:
This article was submitted to
Rheumatology,
a section of the journal
Frontiers in Medicine

Received: 09 January 2022
Accepted: 16 February 2022
Published: 25 March 2022

Citation:
Park HS, Laiz A, Díaz del Campo P,
Martín Martínez MA,
Guerra-Rodríguez M,
Alonso-Martin C, Sanchez-Yegua J and
Corominas H (2022) Prevalence and
Risk for Bundle Branch Block,
Atrioventricular Block and Pacemaker
Implantation in Spondyloarthritis. A
Systematic Review of the Literature.
Front. Med. 9:851483.
doi: 10.3389/fmed.2022.851483

Objective:To evaluate the evidence regarding the prevalence and risk of bundle branch block (BBB), atrioventricular block (AVB) and pacemaker implantation (PMI) in patients with spondyloarthritis compared to a control group without spondyloarthritis.

Methods:A systematic review of the literature was performed using Pubmed (Medline), EMBASE (Elsevier) and Cochrane Library (Wiley) databases until December 2021. The prevalence and risk for AVB, BBB and PMI were analyzed. Cohort, case control and cross-sectional studies in patients ≥18 years meeting the classification criteria for spondyloarthritis were included. The Odds ratio (OR), risk ratio (RR), or Hazard ratio (HR) and prevalence difference were considered as outcomes. Data was synthesized in a previously defined extraction form which included a risk of bias assessment using the Newcastle-Ottawa Scale.

Results: In total, eight out of 374 studies were included. None of the studies provided results regarding the risk of low grade AVB and BBB in SpA patients. Only indirect results comparing prevalences from low to medium quality studies were found. According to population based registries, the sex and age adjusted HR of AVB was 2.3 (95% CI 1.6–3.3) in ankylosing spondylitis, 2.9 (95% CI 1.8–4.7) in undifferentiated spondyloarthritis and 1.5 (95% CI 1.1 a 1.9) in psoriatic arthritis. The absolute risk for AVB was 0.4% (moderate to high; 95% CI 0.34%-0.69%) for AS, 0.33% (moderate to high; 95% CI 0.21%-0.53%) for uSpA and 0.34% (moderate to high; 95% CI 0.26%-0.45%) for PsA. The RR for PMI in AS patients was 1.3 (95% CI 1.16–1.46) for groups aged between 65 and 69 years, 1.33 (95% CI 1.22–1.44) for 70–75 years, 1.24 (95% CI 1.55–1.33) for 75–79 years and 1.11 (95% CI 1.06–1.17) for groups older than 80 years. The absolute risk for PMI in AS patients was 0.7% (moderate to high risk; 95% CI 0.6–0.8%) for groups aged between 65–69, 1.44% (high risk; 95% CI 1.33–1.6%) for 70–75 years, 2.09%

(high risk; 95% CI 2.0–2.2%) for 75–79 years and 4.15% (high risk; 95% CI 4.0–4.3%) for groups older than 80 years

Conclusions of low grade AVB and BBB were observed in observational studies. No study evaluated association measures for low grade AVB and BBB but the differences of prevalence were similar in SpA and control groups even though studies lacked the power to detect statistical differences. According to population based registries there was an approximately two fold-increased risk of high grade AVB in SpA patients. RR for PMI was higher in younger age groups.

Keywords: spondylarthritis, spondyloarthritis, cardiac conduction system disease, pacemaker, epidemiology, systematic review

INTRODUCTION

Over the last 100 years, cardiac vasculature, valves, myocardium, pericardium, and conduction system disorders were observed in inflammatory rheumatic disease. The cardiac diseases most commonly described were cardiovascular ischaemic events, valve diseases, ventricular dysfunction and conduction disorders (1). The common hypothesis is that systemic inflammation accelerates tissue degeneration which in turn causes cardiovascular diseases. Nevertheless, it is unknown whether the different inflammatory rheumatic diseases have tropism for a specific cardiac structure or tissue (1).

The aortic valve attachment site and peripheral entheses are known to share histological similarities (2). Two experimental studies observed that enthesitis tissue resident T cells were also present in the aortic root and valve while being absent from the myocardium. Overexpression of interleukin-23 *in vivo* resulted in a dense infiltrate of T cells, macrophages and neutrophils in the attachment site of the aortic valve leading to the aortic wall, as well as in the enthesitis (3, 4). According to those findings, inflammation of the valve attachment site may produce tissue degeneration near the atrioventricular node, which may lead to electrical conduction disturbances, that is to say atrioventricular block (AVB) and bundle branch block (BBB).

Among a sea of similar information, it is necessary to critically review the available evidence up-to-date and acknowledge the downsides to guide further investigation of each of the cardiac manifestations and inflammatory rheumatic diseases. We have previously carried out a systematic review of the literature of the prevalence and risk of heart valve and aortic involvement in spondyloarthritis (SpA) (5). Higher risk for valvular heart disease was observed in SpA patients and a with an approximately HR 1.97 adjusted by confounders and RR of 1.2. A small increase was observed for aortic valve procedures RR 1.1–1.3 but not for mitral valve. Most studies were not adjusted by potential confounders.

Abbreviations: AS, Ankylosing Spondylitis; AVB, Atrioventricular Block BBB, Bundle Branch Block; BMI, Body Mass Index; ECG, Electrocardiogram ICD, International Classification of Diseases; IR, Incidence Rate; HR, Hazard Ratio; LBBB, Left Bundle Branch Block; PM, Pacemaker; OR, Odds Ratio; RA, Reactive Arthritis; POR, Prevalence Odds Ratio; PsA, Psoriatic Arthritis; RBBB, Right Bundle Branch Block; RR, Risk Ratio; SpA, spondyloarthritis; uSpA, undifferentiated spondyloarthritis.

The aim of this systematic review of the literature is to evaluate the prevalence and risk of bundle branch block (BBB), atrioventricular block (AVB) and pacemaker implantation (PM) in patients with spondyloarthritis compared to a control group without spondyloarthritis.

MATERIALS AND METHODS

A systematic review was conducted to identify all studies published up to December, 2021. This review was guided by the preferred reporting items for systematic review and meta-analysis (PRISMA) statements (Supplementary Table 1).

Research Question

PRISMA (Population, Intervention, Comparison, Outcome, and Study design) components.

spondyloarthritis at admission with a higher prevalence for AVB, BBB and PMI compared with a control group that do not have spondyloarthritis?

Inclusion Criteria

We included studies that met the following requirements:

- Study population: patients older than 18 years, diagnosed as Spondyloarthritis disease classified by ASAS, ESSG, Amor, modified New York, ARA, Moll & Wright or CASPAR criteria. Also patients diagnosed with spondyloarthritis following International Classification of Diseases (ICD) codes, or with a diagnosis confirmed by grade II bilateral sacroiliitis or grade III or superior if unilateral sacroiliitis was identified by X-Ray; and/or HLAB27 positivity; and fulfilling two or more clinical characteristics (peripheral arthritis, enthesitis, dactylitis, uveitis, inflammatory back pain, psoriasis, inflammatory bowel disease, history of urethritis or infective diarrhea) were included.
- **Inclusion:** studies containing information atrioventricular block, left and right bundle branch block measured by electrocardiogram (ECG) or holter.
 - Outcome variables: studies containing information about association measures such as incidence ratio (IR), odds ratio

- (OR), risk ratio (RR) and Hazard Ratio (HR) and comparison of prevalences.
- Study design: Systematic review of the literature, meta-analysis, case control, cohort, cross sectional studies with more than 100 patients or population based registries.
- Language: English, French, Korean and Spanish.

Exclusion Criteria

Studies carried out on pregnant women, animals or ethnic minorities. Abstracts, posters, narrative reviews, letters, editorials and any type of unpublished study.

Search Strategy

A systematic search strategy was performed using the databases of Pubmed (Medline), EMBASE (Elsevier) and the Cochrane Library (Wiley) by a librarian (MG). The search strategy included MeSH terms and free text using different combinations (Supplementary Figure 1). Additional references were manually retrieved by reviewing the references of the included studies. Four studies were not available mainly because of antiquity (Supplementary Figure 2). They were previously consulted in two different national university library sources and the documentary collection of the Spanish Society of Rheumatology. An update of the systematic research was performed in December 2021 before the submission of this manuscript.

Article Selection

A total of 373 citations were peer reviewed by two rheumatologists (HSP & AL). The reviewers independently performed two-stage screening (title/abstract and full-text screening), data extraction, and a risk of bias assessment. EndNote X8 software was used to manage the literature references. Those articles that were not considered relevant for further checking were excluded and the reason for exclusion were listed (Supplementary Figure 3). Senior methodologists (PDC & MAM) and a cardiac electrophysiologist (CAM & JSV) were consulted to retrieve clinically relevant data and for the interpretation of the results.

Data Extraction and Data Analysis

For data extraction, a previously designed form in Word® format was used. Data collected from each study were: country of study, design, sample size, participant selection, period of recruitment, follow-up period, method applied for conduction disorder diagnosis, magnitude of association and confounder factors. Prevalence odds ratio (POR), OR or comparison of proportions were calculated with the information available if necessary. Data was extracted by one reviewer (HSP) and supervised by another reviewer (AL). Disagreements between the reviewers were solved by discussion. When there was no consensus a third reviewer was consulted (PDC or CAM).

After gathering information, a narrative synthesis was preferred over a meta-analysis due to heterogeneity in population, design and/or the outcome measure of the included studies.

Risk of Bias

The risk of bias was assessed by two reviewers (HSP & AL) using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies. The NOS contains eight items with an overall minimum score of one and a maximum of nine stars. There are three main quality dimensions: (1) selection of the study population; (2) comparability between the groups; and (3) outcome or exposure measures for cohort and case-control studies, respectively. The overall scores given were categorized into high (8–9 stars), medium (6–7 stars) and low quality (≤5 stars). We also categorized studies according to exposure assessment quality into high (three stars), medium (two stars) and low quality (one star). The complete checklist used is included in the **Supplementary Material**.

RESULTS

Study Selection

We selected 62 studies of the original 374 studies for further reading based on title and abstract screening. After excluding 53 studies following full text reading, we included eight studies in the analysis, as presented in the PRISMA flow-chart (Figure 1). The reasons for excluding the remaining studies after reading the full text are provided in **Supplementary Figure 3**. No additional study was retrieved after reviewing the bibliography of the articles included for a full text reading. The final selection included two population based cohort studies, two case control studies and four cross-sectional studies.

Characteristics of the Selected Studies

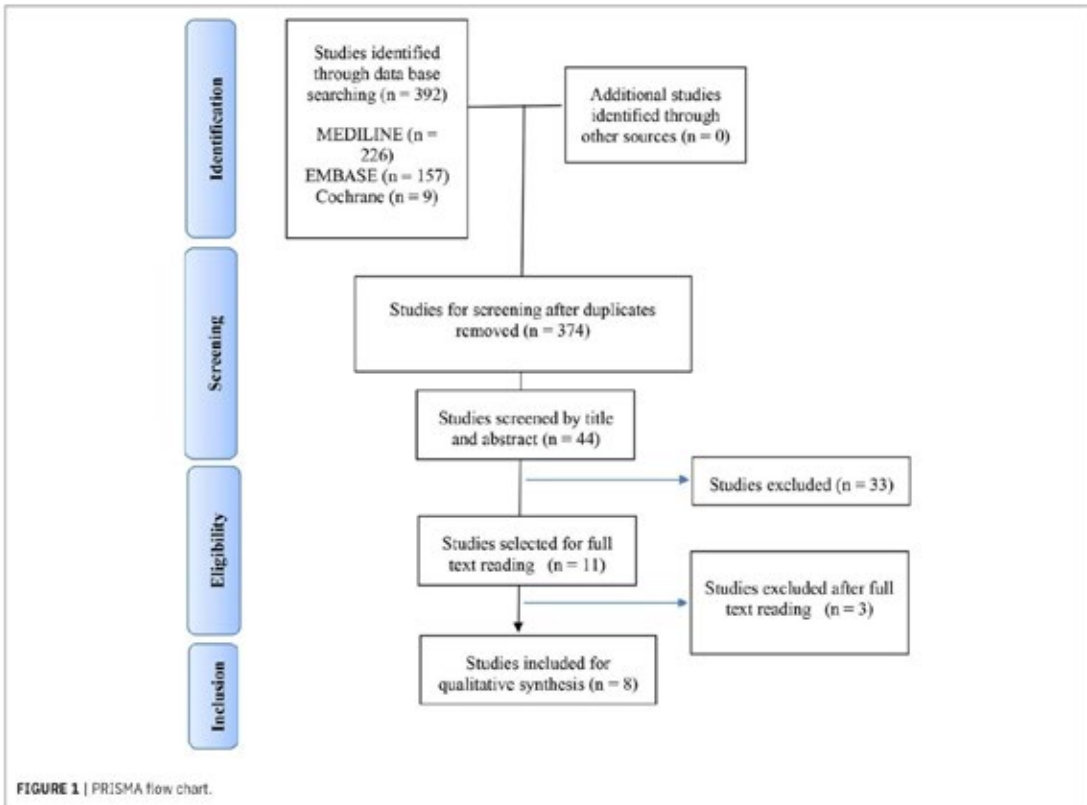
Detailed information regarding study design, location, sample size, follow up duration, exclusion and inclusion criteria, the methodology applied for the assessment of conduction disorder and outcome measures is summarized (Table 1).

Baseline Characteristics of the Participants

Mean age at enrollment was 33–54 years in five of the eight studies. Three studies were based on a specific age population: one study was based on patients between 50 and 75 years old (6), one study was based on patients older than 65 of age (12) and another study was based on patients between 18 and 50 of age (10). The proportion of women ranged from 8 to 72% depending on the type of spondyloarthritis. Mean disease duration was 3.9–22 years (6, 8, 9, 13). Hypertension was observed in 24.1–66% of patients (6–8, 11). Ischaemic heart disease was observed in 7.3–9% (6, 7, 9). Mean BASDAI was 3.1–5.9 (6, 8, 11). Uveitis was observed in 1.6–20.8% (7, 11, 13) depending on the type of spondyloarthritis.

Risk of Bias Assessment

Four longitudinal observational studies were evaluated using the NOS scale (Table 2). One was of medium quality (13), another was of low quality (9) as the other two studies were of high quality. One study showed a possible selection bias as eligibility was not clearly described (9). All studies were matched or adjusted by sex and age but none evaluated possible confounding



factors. Only one study also adjusted for race (12). Two studies did not provide information about loss to follow-up (12) or nonresponse rate (9). None of the four cross sectional studies evaluated possible confounding factors. The statistical method was not clearly described in two studies (8, 11).

Description and Analysis of the Results

Five studies reported data regarding the risk of spondyloarthritis for bundle branch block, atrioventricular block or pacemaker implantation when compared to the population without spondyloarthritis.

Bundle Branch Block

No studies provided information regarding the risk of BBB in patients with SpA. Three studies compared the prevalence of BBB between SpA patients and control groups (6, 11, 13).

Only one or two cases of RBBB and LBBB were observed in the SpA group of each of the studies. The proportion of SpA patients with RBBB was between 0.9% and 1.14%, and the proportion of LBBB was between 1 and 2.7%. The proportion of control groups

with RBBB was 0 and 4.1% ($p = 1.0$), and 0 and 2.7% for groups with LBBB ($p = 0.1$). In all studies the comparison of prevalence or the OR were neither clinically nor statistically significant.

Atrioventricular Block

Only one study provided information regarding the risk of high grade AVB in SpA (7). Three studies compared the prevalence of low and high grade AVB in SpA and control groups (6, 9, 11, 13).

When using (6, 9, 11) ECG the prevalence of SpA patients with 1st degree AVB was 1–2.8% and no case of 2nd/3rd degree AVB was observed in any of the studies. No case of AVB was observed in the control groups. In all studies the comparison of the prevalence or the OR were neither clinically nor statistically significant ($p = 1.0$).

When using a Holter monitor, transient cases of AVB were observed (13). The prevalence of SpA patients with 1st degree AVB was 3.41%, that of Mobitz II 2nd degree AVB was 1.13% and that of asymptomatic 3rd degree AVB was 1.13%. Only one person from control group had transient Mobitz I 2nd degree AVB but none other type of AVB was observed. Once again,

TABLE 1 | Characteristics of the selected studies.

References	Study design	Population	Sample number	Follow up	Test	Outcomes	Adjustment
Baniaamametal.(6)	Crosssectional	ASandosteoarthritis between 50 and 75 years	267	-	ECG	PrevalenceofAVB, BBBandPMI	Controlsmatched forage,sexand smoking status
Bengtssonetal.(7)	Cohort	AS,uSpA,PsA,GP from the Swedish national registry	294136	7 years (1st Jan 2006–31st Dec 2012)	ICD-10	Prevalence, Incidence, HR, for AVB and PMI compared to GP	Age,sex
Diketal.(8)	Crosssectional	AS	131	-	ECG	PrevalenceofAVB andBBB Association of PR interval with AS disease related variables	Age,sex,disease duration
Feld et al. (9)	Case control	PsA compared to non psoriatic nor arthritic patients	184	Average 7.5 years (no further information)	ECG	PrevalenceofAVB, BBB Correlation of PR interval with AS disease related variables	None
Fu et al. (10)	Cross sectional	AS between 18 and 50y without cardiac disease	122	-	ECG	PrevalenceofAVB, BBB AS without kyphosis	None
Goulenok et al. (11)	Cross sectional	SpA, RA and control group without known CV disease	288	-	ECG	Prevalence AVB, BB	None
Ward (12)	Cohort	ASfromMedicare database older than 65	42,327	14 years (1999–2013)	ICD-9	Prevalence, incidence, OR of PMI	Age, sex, race
Yildirim et al. (13)	Casecontrol	AS	88	-	Holter and ECG	Prevalence of AVB	None

TABLE 2 | Risk of bias assessment of the cohort and case control studies.

References	Selection	Comparability	Outcome/Exposure	Quality
Bengtssonetal. (7)	4	1	3	HIGH
Feldetal.(9)	2	1	2	LOW
Ward(12)	4	2	2	HIGH
Yildirimetal.(13)	3	1	3	MEDIUM

the differences in prevalence and OR were neither clinically nor statistically significant ($p = 0.56$).

The risk of high grade AVB (2nd and 3rd degree) was evaluated using ICD-9 codes by a population based registry (7). The sex and age adjusted IR of AVB was 0.9 (95% CI 0.6–1.3) in AS, 1.2 (95% CI 0.5–1.9) in uSpA and 0.7 (95% CI 0.5–0.9) in PsA. The sex and age adjusted HR of AVB was 2.3 (95% CI 1.6–3.3) in AS, 2.9 (95% CI 1.8–4.7) in uSpA and 1.5 (95% CI 1.1 a 1.9) in PsA.

Pacemaker Implantation

Two population based registries evaluated the risk of pacemaker implantation in spondyloarthritis compared to a control group.

The incidence, absolute risk, IR (1,000 person-years) and HR adjusted for age and sex in the Swedish population were

reported[12]. The incidence (1,000 person-years) was 0.86 in AS, 0.61 in uSpA and 0.6 in PsA. The IR was 2.0 (95% CI 1.3–2.7) in AS, 1.5 (95% CI 0.7–2.2) in uSpA and 1.5 (95% CI 1.2–1.8) for PsA. The absolute risk for AVB was 0.4% (moderate to high; 95% CI 0.34–0.69%) for AS, 0.33% (moderate to high; 95% CI 0.21–0.53%) for uSpA and 0.34% (moderate to high; 95% CI 0.26–0.45%) for PsA. The sex and age adjusted HR was 2.0 (95% CI 1.6–2.8) in AS, 1.9 (95% CI 1.2–2.8) in uSpA and 1.6 (95% CI 1.3–1.9) for PsA.

Incidence, absolute risk, OR and RR adjusted for sex and race were reported in an American AS population older than 65 years of age stratified by age intervals (12). The incidence (1,000 person-years) was 3.59 (95% CI 3.26–4.10) for the group aged between 65 and 69 years, 6.68 (95% CI 6.28–7.36) for the 70–75 group, 10.04 (CI 95% 9.66–11.04) for the 75–79 group, 14.6 (95% CI 14.21–15.61) for groups older than 80 years of age. The absolute risk for PMI in AS patients was 0.7% (moderate to high risk; 95% CI 0.6–0.8%) for groups aged between 65 and 69, 1.44% (high risk; 95% CI 1.33–1.6%) for 70–75 years, 2.09% (high risk; 95% CI 2.0–2.2%) for 75–79 years and 4.15% (high risk; 95% CI 4.0–4.3%) for groups older than 80 years. The OR was 1.38 (95% CI 0.97–1.96) for the group aged 65–69 years, 1.28 (95% CI 0.82–1.67) for the 70–75 group, 1.18 (95% CI 0.94–1.48) for the 75–79 group, and 1.23 (95% CI 1.1–1.39) for the group older than 80 years of age. The RR was 1.3 (95% CI 1.16–1.46) for the group aged between 65 and 69 years, 1.33 (95% CI 1.22–1.44) for the

70–75 group, 1.24 (95% CI 1.55–1.33) for the 75–79 group and 1.11 (95% CI 1.06–1.17) for the group older than 80 years of age. The causes for PMI were sinoatrial dysfunction in 41.8%, AVB in 16.6% and atrial fibrillation in 7.6%.

Spondyloarthritis Related Prognostic Factors Associated to Conduction Disorders

Even though it was not the main objective of this systematic review, we synthesized the data retrieved on SpA disease related prognostic factors for AVB or BBB. Three studies evaluated indirect association (8–10).

~~possible association between AVB clinical findings and SpA and PR interval duration (8, 9).~~ PR interval duration was associated with age ($B = 0.6$, $p = 0.001$), disease duration ($B = 0.75$, $p \leq 0.001$) and BMI ($B = 1.23$, $p = 0.016$) by univariate analysis (8). Age and disease duration was statistically significant by multivariate analysis but no further data was provided. On the contrary another study did not find any correlation with disease duration, subtype of PsA or uveitis but the authors concluded that the sample size was too small to detect possible associations (9).

The prevalence of RBBB was similar in AS patients between 18 and 50 years of age with and without kyphosis due to more evolved disease (10). In patients with kyphosis 3 (5.3%) cases of RBBB were observed while in patients without kyphosis four cases (6.2%) were observed. The differences in prevalences were neither clinically nor statistically significant ($p = 0.86$).

DISCUSSION

Summary of the Main Findings

The main findings of this systematic review showed that there are no significant differences in prevalences of BBB and low grade AVB in SpA patients when compared to a control group. The risk of high grade AVB and PMI was approximately double-fold increased in all types of SpA adjusted for sex and age according to a population based registry. The risk of PMI in AS population older than 65 years was smaller lower according to another population based registry possibly because PMI risk is increased in older populations. The RR was about 1.3 but showed a decreasing tendency with older age intervals adjusted for sex and race.

BBB

Isolated

BBB is a conduction delay that does not require treatment in itself (14). The prevalence of BBB is difficult to ~~asymptomatic patients. In the frequently older study (8)~~ the prevalence of BBB was between 0.5 and 1% in subjects under 50 years of age but prevalence was almost 11% in subjects between 80 and 90 years of age.

In this systematic review, no study that evaluated risk of BBB in SpA was found. Two cross sectional and case control studies provided indirect evidence that compared prevalence in SpA group and control group. Very few cases were observed in each group. The sample sizes were not adequate for evaluating the

low prevalence of BBB in the young population under 65. Also important information that may have shed some light on, such as cardiovascular risk factors, cardiac disease, drugs and SpA disease related characteristics were missing.

AVB and PM

First degree, Mobitz I and transient AVB are asymptomatic and benign so they may not be detected if not sought. The prevalence of low degree AVB increases at older age (16, 17) and may progress over time to a higher grade AVB. The overall prevalence for low grade and transient AVB was around 1–3%. The prevalence of low grade AVB was similar in control groups according to two case control studies. Once again, due to the scarce number of cases, small sample size and lack of confounder analysis, the results do not allow us to draw conclusions about the risk of SpA for low grade AVB. It would be of interest to evaluate if SpA patients present AVB at a younger age and detect progression to a higher grade AVB through a longitudinal cohort study with a long follow-up.

In contrast, high grade AVB (Mobitz II or 3rd degree) (16) is a potentially life-threatening conduction disease that may lead to a cardiac arrest. High grade AVB usually requires hospitalization for PM implantation (18). Thus a population based registry based on discharge information would adequately reflect the real incidence and risk of high grade AVB if adjusted for appropriate confounders. According to the results of this systematic review, there is a two-fold increase in the risk of high grade AVB in the SpA population compared to the control population according to a population based registry (7). Accordingly, the same study also observed a two-fold increase in the risk of PM in the SpA population compared to the control population (7).

Another registry based on population older than 65 years of age (12) did not observe a relevant risk of PMI (RR between 1.1 and 1.3) compared to the control population. Interestingly, this study also showed a decreasing risk in higher age intervals practically matching the control population in populations older than 80 years of age. High grade AVB and PM implantation are conditions that occur in older age. According to these studies, it may be speculated that in SpA patients high grade AVB and PM implantation occur at younger ages. However when compared to a longitudinal cohort study conducted in a hospital ~~setting, population registry is essential to adjust for confounders.~~ Results must be adjusted for drugs, cardiovascular risk factors or previous cardiac diseases.

SpA Related Prognostic Factors for Conduction Disorders

As for possible SpA related prognostic factors for conduction disorders, only one study provided some relevant information. However, this study evaluated indirect outcome measures using the PR interval. The PR interval was associated with age and disease duration when adjusted for in a multiple regression (8). Other studies were not adjusted and had a very small number of cases.

Strength and Limitations

This systematic review aimed to verify and challenge rooted concepts using an exhaustive bibliographic search of the existing literature without time limit. This is the first systematic review of the literature to evaluate the prevalences and risk of AVB, BBB, and PMI in SpA. Meta-analysis was not carried out due to the heterogeneity of the population, design, diagnostic test and outcome measures of the few studies retrieved. Indirect outcomes were reported such as comparisons of prevalence with the aim of being as comprehensive as possible given the information provided even though most studies lacked sufficient statistical power.

CONCLUSIONS

None of the studies provided results about the risk of low grade AVB and BBB in SpA patients. Indirect results comparing prevalence from low to medium quality studies were found. These studies conclude that there was no difference in prevalence of low grade AVB and BBB in SpA patients when compared to control groups. According to population based registries, a higher risk of high degree AVB and PM implantation in younger aged SpA patients compared to control groups when adjusted by age and sex. However these results were not adjusted by clinically relevant confounders.

The majority of the studies that evaluate the association between cardiac diseases and inflammatory rheumatic diseases are small scaled observational studies or population based registries. Small scaled studies may not have sufficient power to detect differences of an infrequent manifestation but may find small subclinical changes in an asymptomatic stage. Population based registries may be useful for studying infrequent manifestations but lack clinically relevant information to adjust for confounders. Prospective cohort studies with long follow-up are the most accurate design, as for example, the CARMA project (19) for cardiovascular mortality. However this kind of study is rare due to the considerable research effort and budget needed. Among a sea of similar information, it is necessary to critically review the available evidence to date and acknowledge the downsides to guide further investigation of each of the cardiac manifestations and inflammatory rheumatic diseases.

REFERENCES

1. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, Weyand CM, Mulvagh S, Mankad R, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol.* (2015) 12:168–76. doi: 10.1038/nrcardio.2014.206

2. Genster LS. Axial spondyloarthritis: the heart of the matter. *Clin Rheumatol.* (2015) 34:995–8. doi: 10.1007/s10067-015-2959-1

3. Reinhardt A, Yovsa T, Worbs T, Lienenklaus S, Sendrock J, Oberdörfer L, et al. Interleukin-23-Dependent $\gamma\delta$ T cells produce interleukin-17 and accumulate in the enthesis, aortic valve, and ciliary body in mice. *Arthritis Rheumatol.* (2016) 68:2476–85. doi: 10.1002/art.39732

4. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat Med.* (2012) 18:1069–76. doi: 10.1038/nm.2817

The results obtained in our review give rise to many questions that remain to be answered. We suggest that future research into on conduction disorder in SpA should look deeper into the influence of age and identify which are the prognostic factors. Further studies must analyze the severity of conduction disorders and evaluate the influence of obesity, cardiovascular risk factors and medication in collaboration with cardiologists. From then on studies may evaluate the usefulness of screening (ECG, Holter monitor or even wearable devices) for early detection of conduction disorders in patients that are at higher risk. the, the progression of low grade to higher grade AVB and screening with and identify possible prognostic factors.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/**Supplementary Material**, further inquiries can be directed to the corresponding author.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MG-R performed the systematic literature search. HP and AL were involved in data screening, extraction, analysis and drafted the manuscript. PD, HC, and MM contributed substantially to the study conceptions, design and critical revision of the article. JS-V and CA-M were consulted for interpretation of the extracted data as referent cardiologists. All authors read and approved the final manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank David Bridgewater and David Moore for the English editing of the article.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.851483/full#supplementary-material>

5. Park HS, Lalz A, Sanchez-Vega J, Diaz Del Campo, P, Martin-Martinez MA, et al. Valve abnormalities, risk factors for heart valve disease and valve replacement surgery in spondyloarthritis: a systematic review of the literature. *Front Cardiovasc Med.* (2021) 8:719523. doi: 10.3389/fcvm.2021.7.19523

6. Baniaamam M, Heslinga SC, Boekell L, Konings TC, Louis Handoko M, Kamp O, et al. The prevalence of cardiac diseases in a contemporary large cohort of dutch elderly ankylosing spondylitis patients— the cardas study. *J Clin Med.* (2021) 10:5069. doi: 10.3390/jcm10215069

7. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie H, Klingberg E, Dehlin M, Exarchou S, et al. Risk of cardiac rhythm disturbances and aortic regurgitation in different spondyloarthritis subtypes in comparison with general population: a register-based study from Sweden. *Ann Rheum Dis.* (2017) 77:541–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212189

8. Dik VK, Peters MJ, Dijkmans PA, Van der Weijden MA, De Vries MK, Dijkmans BA, et al. The relationship between disease-related characteristics and conduction disturbances in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* (2010) 39:38–41. doi: 10.3109/03009740903096101

9. Feld J, Weiss G, Rosner I, Rozenbaum M, Laor A, Rimar D, et al. Electrocardiographic findings in psoriatic arthritis: a case-controlled study. *J Rheumatol.* (2008) 35:2379–82. doi: 10.3899/jrheum.080314

10. Fu J, Wu M, Liang Y, Song K, Ni M, Zhang Y, et al. Differences in cardiovascular manifestations between ankylosing spondylitis patients with and without kyphosis. *Clin Rheumatol.* (2016) 35:2003–8. doi: 10.1007/s10067-016-3324-8

11. Goulenok TM, Meune C, Gossec L, Dougados M, Kahan A, Allanoire Y, et al. Usefulness of routine electrocardiography for heart disease screening in patients with spondyloarthritis or rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* (2010) 77:146–50. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.01.001

12. Ward MM. Lifetime risks of valvular heart disease and pacemaker use in patients with ankylosing spondylitis. *J Am Heart Assoc.* (2018) 7:e010016. doi: 10.1161/JAHA.118.010016

13. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, Oto A, Kas S, et al. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* (2002) 21:129–34. doi: 10.1007/s10067-002-8271-x

14. Glikson M, Niehltsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. (2021). ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* (2021) 42:3427–520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab699

15. Eriksson P, Hansson PO, Eriksson H, Dellborg M. Bundle-branch block in a general male population: the study of men born 1913. *Circulation.* (1998) 98:2494–500. doi: 10.1161/01.CIR.98.22.2494

16. Shan R, Ning Y, Ma Y, Liu S, Wu J, Fan X, et al. Prevalence and risk factors of atrioventricular block among 15 million Chinese health examination participants in 2018: a nation-wide cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* (2021) 21:289. doi: 10.1186/s12872-021-02105-3

17. Upshaw Jr CB. Comparison of the prevalence of first-degree atrioventricular block in African-American and in Caucasian patients: an electrocardiographic study III. *J Natl Med Assoc.* (2004) 96:756–60.

18. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes III NA, Freedman RA, Gettes LS, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* (2013) 61:e6–75. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.007

19. Martín-Martínez MA, Castañeda S, Sánchez-Alonso F, García-Gómez C, González-Juanatey C, Sánchez-Costa JT, et al. Cardiovascular mortality and cardiovascular event rates in patients with inflammatory rheumatic diseases in the CARDiovascular in rheuMAtology (CARMA) prospective study: results at 5 years of follow-up. *Rheumatology (Oxford).* (2021) 60:2906–15. doi: 10.1093/rheumatology/keaa737

Conflict of Interest: AL has received speaker fees/honoraria from Abbvie, Lilly, Novartis, Pfizer and UCB. HC has received speaker fees/honoraria from BMS, Gebro, MSD, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, and UCB, participated in consulting for Abbvie, Amgen, Biogen, Celgene, Gilead, Kern, Pfizer, and Sanofi.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Park, Laiz, Díaz del Campo, Martín Martínez, Guerra-Rodríguez, Alonso-Martín, Sánchez-Vega and Corominas. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

10.3 Annexe: Quadern de recollida de dades en paper utilitzada per la recolecció de dades.

1 Id:	0 1 2	24 Sacroileitis Rx:	33 Año inicio lumbalgia:	59 Año Dx SpA:
2 NHC:	12	25 Fecha última Rx:	35 Año inicio inflamatoria:	
3 Consentimiento:	0 1	26 Sacroileitis TC:	38 Año debut artritis	
3 Fecha Nacimiento:	0 1	27 Fecha TC:	40 Año debut entesitis	
4 Sexo:	0 1	28 Edema RM:	42 Año debut dactilitis	
			44 Año debut uveitis	
			46 Año debut Crohn	
5 Fecha última V:	0 1	29 HLAB27:	49 Año debut Psoriasis	
6 BAV avanzado:	0 1	30 FR:	52 Año debut GEA/ETS	
7 Fecha BAV avanzado:	0 1	31 Urato:		
8 IAO con ICC - SVAo:	0 1			
9 Fecha IAO-SVAo:	0 1			
10 BAV ECG:	0 1 2 3 4	32 Lumbalgia:		
11 BRHH:	0 1	34 Lumbal inflamatoria:		
12 BRDHH:	0 1	36 Respuesta a AINEs:		
13 Fecha ECG:	0 1	37 Artritis:		
		39 Entesitis:		
		41 Dactilitis:		
		43 Uveitis:		
		45 Crohn:		
		47 Colitis:		
14 IAO por ecocardiio:	0 1 2 3	48 Psoriasis uñas:		
15 Fecha ecocardiio:	0 1	50 Psoriasis no uñas:		
16 Raíz aórtica (mm):	0 1	51 GEA/ETS:		
17 BSA:	0 1	53 Eleva PCR si brote:		
18 Informe raíz dilatada?	0 1	54 Erosiones:		
19 Esclerosis valvular:	0 1	55 ANT FAM SPA:		
20 HTA:	0 1	56 ANT FAM PSO:		
21 DL:	0 1	57 ANT FAM UVE:		
22 DM2:	0 1	58 ANT FAM EII:		
23 TABAQUISMO:	0 1 2			

63	Fecha 1ª visita
----	-----------------

[illegible]

(64) VARIABLES TOTAL DE VISITAS, (65) PCR ALTAS, (66) BROTES, (67) FALLO FAME-SC (68) FALLO FAME-B (69) FALLO FAME-SD (70) FALLOS TOTALES

0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Barcelona, 2025



Doctoranda

Hye Sang Park

Tutors

Jordi Casademont i Pou

Directors

Ana Laiz Alonso

Hector Corominas Macias

