



Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Editorial

Progresión radiográfica en espondiloartritis axial: ¿es el reflejo de una medida útil de desenlace de compromiso estructural?



Radiographic progression in axial spondyloarthritis: Is it the expression of a helpful measure of structural involvement outcome?

Wilson Bautista-Molano^{a,b}

^a Sección de Reumatología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

^b Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

El término espondiloartritis (EspA) incluye un grupo de enfermedades interrelacionadas estrechamente desde el punto de vista genético y de manifestaciones clínicas predominantes¹. En este grupo se incluyen espondilitis anquilosante (EA), EspA axial no radiográfica (EspAax-nr), artritis psoriásica y otros subtipos con predominio de manifestaciones extraarticulares, como son la enfermedad inflamatoria intestinal y la uveítis. Recientemente, se ha actualizado la terminología correspondiente para todos los países de lengua castellana, con el fin de homogeneizar la nomenclatura y las abreviaturas utilizadas en las publicaciones científicas relacionadas con esta patología².

Los criterios de clasificación definidos y validados por Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)³ establecen la estratificación de la forma de presentación basados en el predominio axial o periférico, y permiten integrar y optimizar la clasificación de estos pacientes en los cuales el reumatólogo ha realizado el diagnóstico clínico previamente⁴. La evaluación clinimétrica permite evaluar el deterioro funcional que se observa en estos pacientes, el cual está estrechamente relacionado con el proceso inflamatorio previo que se documenta no solo en las articulaciones sacroilíacas (SI), sino también en los cuerpos vertebrales.

El compromiso estructural en EspA axial (EspAax) se encuentra relacionado directamente con la pérdida funcional y el impacto clínico que esto conlleva. Este daño estructural es la consecuencia de fenómenos osteoproliferativos que involucran el concurso de células osteoblásticas y múltiples mediadores que permiten la expresión de un fenotipo que se observa en la radiografía simple, a través de la visualización no solo de los osteofitos, sino también de otros hallazgos como esclerosis, erosión o anquilosis. Sin embargo, la lectura de estas imágenes puede ser difícil en algunas ocasiones, lo cual está relacionado con la complejidad anatómica en el caso específico de las articulaciones SI. En este contexto, algunos estudios han demostrado que existe una modesta sensibilidad y especificidad en la lectura e interpretación de las radiografías simples asociadas a una gran variabilidad cuando son evaluadas tanto por reumatólogos como por radiólogos⁵.

Este concepto de daño o compromiso estructural ha tenido especial relevancia durante los últimos años. No solo por la estrecha relación con la fisiopatología de la enfermedad, sino también porque constituye un desenlace de interés a ser evaluado para todas las intervenciones, ya sean farmacológicas o no farmacológicas. Se ha estimado que la tasa de progresión radiográfica que se observa en la columna vertebral en pacientes con EspAax es dependiente de varios factores de riesgo tales como la presencia de sindesmofitos, títulos incrementados de reactantes de fase aguda —en especial la proteína C reactiva— y el tabaquismo⁶. Por lo

Correo electrónico: wilson.bautista@gmail.com
<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.10.008>

tanto, existen predictores clínicos que permiten soportar las decisiones clínicas en el manejo de estos pacientes.

Aunque la asociación del daño estructural en la columna vertebral con la reducción de la movilidad espinal y la pérdida funcional es ampliamente aceptada, la asociación de progresión radiográfica espinal con la reducción en la función y movilidad espinal es menos conocida. Esta editorial presenta los datos más relevantes acerca del concepto de progresión radiográfica en pacientes con EA y EspAax y su relevancia clínica como medida de desenlace estructural incluyendo el papel de las imágenes.

Imágenes en espondiloartritis axial

En el enfoque diagnóstico y pronóstico de pacientes con EspAx, la evaluación del daño estructural aporta información relevante. La evaluación radiológica de las articulaciones SI y de la columna vertebral, es la modalidad de imagen primaria utilizada con mayor frecuencia en la evaluación de pacientes con EspAx. A pesar de los notables avances relacionados con las nuevas modalidades de imágenes, como la resonancia magnética nuclear (RMN), la radiografía simple sigue siendo la piedra angular de diagnóstico, evaluación y clasificación en estos pacientes. La evaluación por imágenes del compromiso estructural constituye uno de los principales desenlaces para la evaluación de las terapias modificadoras de la enfermedad, en conjunto con los factores pronósticos que determinan este daño estructural. El interés en las imágenes de radiografía simple en EspAax ha mejorado sustancialmente en la última década, principalmente por el desarrollo, la validación y la aplicación de métodos de puntaje radiográfico en ensayos clínicos y en estudios de investigación⁷.

Sin embargo, existen puntos de controversia e interés en la práctica clínica relacionados con la técnica para la toma de imágenes de la articulación SI y la utilidad en el diagnóstico de la radiografía, especialmente en enfermedad temprana en el contexto de los criterios de clasificación de ASAS. Adicionalmente, se ha discutido el papel de la radiografía en el seguimiento, evaluación y manejo de esta patología. Si bien la radiografía simple sigue siendo el pilar del diagnóstico, sus limitaciones son cada vez más claras. En particular, los estudios de cohortes han evidenciado que solo una minoría de pacientes con EspA temprana tendrá sacroilitis radiográfica claramente definida⁸⁻¹⁰. En este contexto en particular, el papel de la RMN cobra mayor importancia.

La herramienta de puntuación radiográfica, el modified Stoke Ankylosing Spinal Score (mSASSS) se ha convertido en el método preferido para la evaluación de la progresión radiográfica, principalmente debido a su mayor sensibilidad al cambio en comparación con otros métodos descritos. Este sistema de puntuación consiste en una suma de las puntuaciones de los hallazgos observados en la radiografía simple de la columna lumbar y cervical, desde una vista lateral, que van de 0 a 72. El método de puntaje SASSS evalúa las esquinas anterior y posterior de cada vértebra lumbar desde el borde inferior de T12 hasta el borde superior de S1. En estas localizaciones anatómicas, se les asigna un puntaje de 1 para la presencia de cuadratura, esclerosis, erosiones, un puntaje de 2 para sin-desmofitos y un puntaje de 3 para la anquilosis. Si hay alguna

combinación de erosiones, esclerosis o cuadratura, la puntuación asignada para esa esquina vertebral es todavía 1^{11,12}. En el método de puntaje mSASSS (versión modificada), las esquinas posteriores de las vértebras lumbares no se evalúan y las esquinas anteriores de las vértebras cervicales desde el borde inferior de C2 hasta el borde superior de T1 se agregan al método de puntuación, dando lugar al mismo rango de puntaje¹³.

Sin embargo, el uso generalizado de este método ha expuesto sus importantes limitaciones con respecto a la falta de confiabilidad asociada con una estandarización metodológica insuficiente¹⁴. Las imágenes por radiografía simple no son una herramienta muy sensible y no pueden diferenciar adecuadamente la cuadratura de los cuerpos vertebrales. Es probable que se requieran modificaciones adicionales en este puntaje con el fin de optimizar su rendimiento operativo, mientras que debe continuar la búsqueda de nuevas herramientas para la evaluación de progresión estructural en EspAax.

Modificación de la enfermedad

El concepto de «modificación de la enfermedad» hace referencia a la mejoría que se presenta de los síntomas en combinación con los cambios asociados en el curso de la enfermedad¹⁵. Este concepto se encuentra estrechamente relacionado con el proceso fisiopatológico de la enfermedad y constituye el centro de las expectativas inmediatas del paciente asociadas con las intervenciones a corto plazo. Todo lo anterior se refleja en el resultado de la enfermedad y en el foco principal del reumatólogo que define una estrategia terapéutica.

Los medicamentos pueden influir en el proceso de evolución de la enfermedad y dar como resultado el control a corto plazo de los síntomas que son causados por la inflamación (medicamentos modificadores de los síntomas). También pueden tener un impacto en la enfermedad con resultados a largo plazo (medicamentos que modifican o controlan la enfermedad)¹⁶. La combinación del control de los síntomas junto con la prevención del daño estructural permanente y de discapacidad, van a tener un claro efecto sobre la funcionalidad del paciente, para la cual existen medidas o instrumentos adicionales de medición¹⁷. En cualquier punto del tiempo durante la evolución de la enfermedad, la función va a estar determinada por una serie de factores que incluyen no solo los síntomas inflamatorios y la discapacidad causada por el daño estructural en los tejidos involucrados, sino también por otras consecuencias de la enfermedad, como son la pérdida de la fuerza muscular, el estado físico general y el impacto psicológico¹⁸. La influencia de cada una de estas variables varía con el tiempo en pacientes de forma individual. En este contexto, la modificación de la enfermedad genera como resultado una mejoría en la función y constituye un aspecto de mayor complejidad a evaluar en presencia de las intervenciones existentes. Sin embargo, este modelo inclusivo a menudo se reduce a la prevención del daño estructural como un factor definitorio para categorizar y evaluar el impacto de las intervenciones farmacológicas.

La mayoría de los estudios sobre intervenciones de medicamentos y sus efectos sobre el resultado a largo plazo de la enfermedad, se han realizado en pacientes con artritis reumatoide (AR). Varios estudios han evidenciado tratamientos que pueden modular el compromiso estructural en AR, que se evalúa por métodos radiográficos, los cuales se caracterizan por el estrechamiento del espacio articular y las erosiones óseas¹⁹. Sin embargo, está menos claro que la modificación estructural constituya una condición *sine qua non* para la modificación de la enfermedad en EspAax. La modificación de la enfermedad desde un punto de vista clínico debe centrarse en los factores que afectan a la función, incluyendo síntomas inflamatorios y daño estructural.

El efecto y el tipo de daño estructural se expresan de forma diferencial entre los pacientes con predominio axial en comparación con aquellos que presentan síntomas predominantemente periféricos. En EspAax los pacientes presentan rigidez y su movilidad axial es limitada. Aunque esto es parcialmente reversible, ya que la inflamación también contribuye a estas manifestaciones, la pérdida progresiva de la movilidad se encuentra asociada a la neoformación de cartílago y hueso que conduce a la anquilosis de la articulación SI y de la columna vertebral. Por esta razón, la anquilosis progresiva de la columna vertebral es un importante determinante de la discapacidad en EA²⁰. En este sentido, la modificación de la enfermedad en EspA debe enfocarse hacia el control rápido de los síntomas inflamatorios, y dirigirse hacia las consecuencias a corto y largo plazos de ambos tipos de compromiso estructural: nueva formación de cartílago/hueso y destrucción articular. En síntesis, la modificación de la enfermedad en EspA se refiere al mantenimiento o la mejora de la función a lo largo del tiempo, y no está determinada únicamente por el daño estructural, sino por muchos factores relacionados con el proceso inflamatorio y la actividad de la enfermedad²¹.

Fisiopatología del fenómeno osteoproliferativo en EspA (diferenciación osteoclástica y osteoblástica)

Una de las manifestaciones más relevantes en EA es la formación de hueso que coexiste con el proceso de resorción ósea. De forma similar a lo encontrado en otras enfermedades inflamatorias, existe un desequilibrio en estos procesos fisiopatológicos que da como resultado la aparición de sindesmofitos y erosiones óseas en EA²². La formación de nuevo hueso a menudo limita el desarrollo embrionario y el proceso de reparación de fracturas, incluso a nivel celular y molecular. Una de las principales diferencias entre el proceso de desarrollo óseo y el proceso de neoformación ósea en EspA es el crecimiento heterotópico que se observa en los pacientes con EspA²³. En estos pacientes se ha observado que el proceso de proliferación ósea y finalmente la anquilosis se originan en el órgano de la entesis. De forma opuesta, los osteofitos observados en la osteoartritis tienen su origen en el cartílago articular y en el hueso subcondral²⁴.

Se han descrito varias vías de señalización molecular que son críticas dentro del proceso de homeostasis, desarrollo y formación tisular²⁵. Las proteínas morfogénicas de hueso, las cuales son secretadas por los macrófagos, están

relacionadas con factores de crecimiento y diferenciación²⁶. En este contexto, podrían tener un papel importante en el proceso de remodelación articular, particularmente en la formación de entesofitos. Sin embargo, los mecanismos regulatorios y su relación con otros factores desencadenantes no se encuentran claramente definidos.

La IL-17 tiene un papel importante en la promoción de la osteoclastogénesis directamente y mediante la activación del activador del receptor del factor nuclear kappa B (RANK)²⁷. Sin embargo, funciona en combinación con el TNF- α . Esta última citocina estimula la destrucción ósea a través del sistema RANK-RANK ligando (RANK-RANKL) e inhibe la formación ósea a través de la sobreexpresión de la proteína 1 relacionada con Dickkopf (DKK1)²⁸, que suprime la vía ósea WNT²⁹. La señalización de la vía WNT/B-catenina es un regulador de la osteogénesis y sus altos niveles promueven la formación de osteoblastos y reducen la osteoclastogénesis (y, por lo tanto, la resorción ósea)³⁰. A diferencia del TNF- α , la IL-17 parece que ejerce un efecto dual en este contexto, porque puede promover no solo la destrucción ósea actuando de forma complementaria con el TNF- α , sino que también promueve la formación de hueso en sitios de inflamación o expuestos a estrés mecánico³¹.

Conclusión

En síntesis, la progresión del daño radiográfico en la columna vertebral en EspAax es clínicamente relevante debido a la clara asociación con la función física. La tasa de la progresión depende del daño estructural presente (sindesmofitos), del grado de actividad de inflamación sistémica (reactantes de fase aguda) y de la presencia de tabaquismo. Constituye, por lo tanto, un desenlace de interés a evaluar en relación con las intervenciones que se realizan en pacientes con EspA con el efecto de medir su impacto como modificadores de la enfermedad. Estudios adicionales en esta área nos permitirán esclarecer las vías de señalización moleculares que estén implicadas en el proceso de remodelado óseo y la validación de biomarcadores de resorción/formación ósea.

Es claro que la evaluación de la progresión del daño estructural en EspA ha generado controversia con base en los resultados de estudios realizados durante los últimos años. De forma especial, la medición del daño estructural y su aplicación en el contexto de práctica clínica diaria genera inquietudes relacionadas con su aplicación rutinaria y periódica en pacientes con EspA. La dificultad para su reproducibilidad y el tiempo que tarda la realización de estos puntajes de medición hacen que su aplicación sistemática no sea generalizada en el escenario clínico. De igual forma, todas las intervenciones farmacológicas evaluadas hasta el momento han evidenciado un beneficio marginal en la modificación de la progresión radiográfica. Incluso en el caso de los anti-TNF, su efecto se puede observar luego de 4 a 8 años de exposición y está relacionado con un mecanismo indirecto, es decir, a través de la modificación de la actividad de la enfermedad. En ese sentido, sería muy interesante evaluar el papel que podría tener la RMN o incluso la tomografía, en relación con la evaluación de cambios estructurales axiales y la posible generación de puntajes de evaluación simplificados que

nos permitan medir este desenlace. Por lo tanto, necesitamos información adicional en este aspecto, el cual deberá ser validado en cohortes prospectivas de seguimiento a largo plazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377:2127-37.
2. Navarro-Compán V, Otón T, Loza E, Almodóvar R, Ariza-Ariza R, Bautista-Molano W, et al. Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) Consensus on Spanish Nomenclature for Spondyloarthritis. *Reumatol Clin*. 2018; <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2018.07.014>. [Epub ahead of print].
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society Classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777-83.
4. Bautista-Molano W, Landewé R, Londoño J, Romero-Sánchez C, Valle-Oñate R, van der Heijde D. Analysis and performance of various classification criteria sets in a Colombian cohort of patients with spondyloarthritis. *Clin Rheum*. 2016;35:1759-67.
5. Van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G, Landewé R, Wijers R, van der Heijde D, et al. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: Does training improve quality? *Ann Rheum Dis*. 2003;62:519-25.
6. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute phase reactants and cigarette smoking status predict radiographic progression in the spine in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1388-98.
7. Maksymowych WP. Controversies in conventional radiography in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:839-52.
8. Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, et al. The DESIR cohort: A 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: Study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine*. 2011;78:598-603.
9. Heuft-Dorenbosch L, Landewe R, Weijers R, Houben H, van der Linden S, Jacobs P, et al. Performance of various criteria sets in patients with inflammatory back pain of short duration; the Maastricht early spondyloarthritis clinic. *Anna Rheum Dis*. 2007;66:92-8.
10. Van den Berg R, de Hooze M, van Gaalen F, Reinierse M, Huizinga T, van der Heijde D. Patients fulfilling the imaging-arm and patients fulfilling the HLA-B27-arm of the ASAS axial spondyloarthritis classification criteria: Are they similar? *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl 3:566.
11. Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol*. 1991;30:330-5.
12. Dawes PT. Stoke ankylosing spondylitis spine score. *J Rheumatol*. 1999;26:993-6.
13. Creemers MCW, Franssen MJAM, van't Hof MA. A radiographic scoring system and identification of variables measuring structural damage in ankylosing spondylitis [thesis]. Nijmegen, The Netherlands: University of Nijmegen; 1994.
14. Powell A, Keeling SO, Lambert RGS, Russell AS, Maksymowych W. Scoring of radiographic progression over 2 years with the mSASSS in ankylosing spondylitis: Does training improve reliability? *Arthritis Rheumatol*. 2007;56:S256.
15. Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2006;32:9-44.
16. Akkoc N, van der LS, Khan MA. Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs. disease-modifying therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:539-57.
17. Luyten FP, Lories RJ, Verschueren P, de Vlam K, Westhovens R. Contemporary concepts of inflammation, damage and repair in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:829-48.
18. Wells GA. Patient-driven outcomes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009;82:33-8.
19. Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T, Larsen A, Rau R, Kushner I, et al. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: Updating a 1983 review. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1346-56.
20. Van Echteeld I, Cieza A, Boonen A, Stucki G, Zochling J, Braun J, et al. Identification of the most common problems by patients with ankylosing spondylitis using the international classification of functioning, disability and health. *J Rheumatol*. 2006;33:2475-83.
21. Lories RJ, de Vlam K, Luyten FP. Are current available therapies disease-modifying in spondyloarthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24:625-35.
22. Rossini M, Viapiana O, Adami S, Idolazzi L, Fracassi E, Gatti D. Focal bone involvement in inflammatory arthritis: The role of IL17. *Rheumatol Int*. 2016;36:469-82.
23. De Vlam K, Lories RJ, Luyten FP. Mechanisms of pathologic new bone formation. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;8:332-7.
24. Lories RJ, Luyten FP. Bone morphogenetic proteins in destructive and remodeling arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:207.
25. Bautista Molano W, Romero-Sánchez C, de Ávila J, Londoño J, Valle-Oñate R. Bone remodeling in spondyloarthritis. *Rev Med Chile*. 2013;141:1182-9.
26. Lories RJ, Luyten FP. Bone morphogenetic protein signaling in joint homeostasis and disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16:287-98.
27. Chabaud M, Miossec P. The combination of tumor necrosis factor alpha blockade with interleukin-1 and interleukin-17 blockade is more effective for controlling synovial inflammation and bone resorption in an ex vivo model. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1293-303.
28. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med*. 2006;203:2673-82.
29. Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology*. 2007;148:2635-43.
30. Glass DA 2nd, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell*. 2005;8:751-64.
31. Zhang F, Wang CL, Koyama Y, Mitsui N, Shionome C, Sanuki R, et al. Compressive force stimulates the gene expression of IL-17s and their receptors in MC3T3-E1 cells. *Connect Tissue Res*. 2010;51:359-69.