

CAPÍTULO 7: Comorbilidades y riesgo de cáncer en pacientes con espondiloartritis axial

CHAPTER 7: Comorbidities and cancer risk in patients with axial spondyloarthritis

Natalia Zamora¹, Dafne Capelusnik²

¹ HIGA San José de Pergamino, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Care and Public Health Research Institute (CAPHRI), Maastricht University, Maastricht, the Netherlands; Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel

Palabras clave: espondiloartritis axial; comorbilidades; riesgo de cáncer.

Key words: axial spondyloarthritis; comorbidities; cancer risk.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (55-67)

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con espondiloartritis axial (EspAax) presentan mayor riesgo de comorbilidades que la población general, las cuales pueden ocurrir de forma aislada o como consecuencia de la actividad inflamatoria sistémica y/o el tratamiento de la misma¹. Las comorbilidades en estos pacientes se asocian a un mayor deterioro de la calidad de vida, peores resultados clínicos y respuesta al tratamiento, disminución de la actividad laboral, mayor mortalidad y aumento en los costos de salud²⁻³.

Entre las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con EspAax se encuentran: la enfermedad cardiovascular (CV) y sus factores de riesgo (hipertensión, obesidad y síndrome metabólico), los trastornos psiquiátricos (como depresión y ansiedad), las enfermedades neoplásicas y la osteoporosis³.

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad CV es la principal causa de morbimortalidad en pacientes con EspAax^{4,5}. Existe evidencia que demuestra mayor incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con EspAax respecto de la población general⁶⁻⁷, y este fenómeno es más

acentuado aún en pacientes de menor rango etario y sexo femenino⁸.

En el estudio multicéntrico COMOSPA, en el que se analizaron las comorbilidades en pacientes con EspA tanto axial como periférica, la prevalencia de enfermedad cardíaca y enfermedad cerebrovascular fue del 2,7% (2,2-3,2) y 1,3% (0,9-1,7), respectivamente⁹. Recientemente, tres metaanálisis analizaron factores de riesgo de enfermedad CV y sus complicaciones en pacientes con EspAax: Mathieu et al. demostraron que los pacientes con EspAax presentan un aumento significativo de las complicaciones CV, tanto infarto agudo de miocardio (IAM) (OR: 1,6, IC 95% 1,32-1,93) como ACV (OR: 1,5, IC 95% 1,39-1,62)¹⁰, y resultados similares fueron publicados por Kim et al. (RR de IAM: 1,49, IC 95% 1,34-1,66)¹¹ y por Zhao et al., enfermedad cardíaca isquémica (OR: 1,51, IC 95% 1,21-1,87), ACV (OR: 1,30, IC 95% 1,04-1,62) e insuficiencia cardíaca (OR: 1,84, IC 95% 1,25-2,73) respecto de la población general³.

El compromiso CV puede detectarse tempranamente e incluso en estadios preclínicos a través de técnicas no invasivas como la ultrasonografía (US)¹⁰⁻¹³. En 2018, Cazenave et al. presentaron un estudio en el

que evaluaron la asociación entre el RCV estimado por un *score* tradicional (Score de Framingham)¹⁴ y la prevalencia de ateromatosis subclínica detectada por US en 51 pacientes con EspAax en seguimiento en IREP, Buenos Aires. Los resultados del estudio demostraron que 35% de los pacientes, que eran clasificados como de bajo a moderado riesgo según el *score* de Framingham, presentaban aterosclerosis subclínica. Además, en dicho estudio, la mayoría (82%) de los pacientes mayores a 42 años presentaron lesiones de alto riesgo en US, con requerimiento de manejo del riesgo CV intensivo¹⁵.

Entre las causas que explican esta gran prevalencia en los pacientes con EspAax, se encuentran los factores de riesgo CV tradicionales (tabaquismo, hipertensión arterial, síndrome metabólico y obesidad)⁹ y factores de riesgo asociados a la enfermedad de base (la inflamación crónica, el uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs), como así también las manifestaciones cardíacas propias de la enfermedad (insuficiencia aórtica y alteraciones de la conducción cardíaca)¹⁶⁻¹⁸.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es la comorbilidad más frecuente en los pacientes con EspAax, con cifras entre 19 y 34% según las series estudiadas, presentando además una mayor prevalencia respecto de la población general^{9,19-20}. Zhao et al. demostraron en un metaanálisis que los pacientes con EspAax presentan un OR 1.58 de presentar HTA respecto de los pacientes controles³. Dicho aumento se hace evidente desde etapas tempranas de la enfermedad, tal como se demostró en la cohorte DESIR de pacientes con EspAax de reciente comienzo, donde además se pudo observar que el aumento en la prevalencia de HTA respecto de la población general fue más marcado en pacientes jóvenes y principalmente del sexo femenino²¹.

El uso continuo de AINEs también se asocia con el desarrollo de HTA, tanto en pacientes normotensos como en aquellos con hipertensión previa²². Por ejemplo, en una cohorte longitudinal prospectiva de pacientes con EspAax se demostró que el uso continuo de AINEs se asocia a un aumento del 12% del riesgo de desarrollo de HTA respecto de pacientes sin AINEs o con uso no continuo²³.

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico consiste en un grupo de desórdenes cardiometabólicos, que incluyen obesidad y adiposidad visceral, insulinoresistencia, dislipemia, hiperglucemia e HTA²⁴. Este conjunto de factores de riesgo es más frecuente en pacientes con EspAax, en los cuales la prevalencia es entre 2-4 veces mayor a la población general^{10,25-27}, y una de las probables causas desencadenantes del mismo tenga relación con TNF- α , el cual se encuentra elevado en esta patología, y el mismo presenta un importante rol en la inducción de insulinoresistencia y dislipemia²⁸.

Obesidad

En una reciente revisión sistemática de la literatura (RSL) y metaanálisis, la obesidad fue la tercera comorbilidad más frecuente en pacientes con EspAax. Con una prevalencia del 14%, es más frecuente que en la población general y se asocia a mayor actividad de la enfermedad, peor capacidad funcional y calidad de vida²⁹.

Dislipidemia

Como se mencionó previamente, el riesgo CV en pacientes con enfermedades autoinmunes es multifactorial, pero entre los mecanismos involucrados, la aterogénesis acelerada en respuesta a la inflamación sistémica, es probablemente el más importante. La inflamación crónica tiene un gran impacto en los lípidos, no solo en cantidad, sino también en la calidad de los mismos. Bajo el efecto de la inflamación, tanto el LDL como el HDL tienden a descender, pero también con una relación alterada en el índice aterogénico (colesterol total/HDL)³⁰. Adicionalmente, los lípidos sufren cambios en su calidad, tornándose el HDL proaterogénico, y produciendo oxidación de la fracción LDL³¹, y promoviendo de esta manera el aumento del riesgo CV³². En pacientes con EspAax se describen cambios similares³³⁻³⁵, y según un reciente metaanálisis, la dislipidemia es la segunda comorbilidad más frecuente, con una prevalencia del 17%³.

En la práctica diaria, el reumatólogo tiene un papel central en el manejo de los pacientes con EspAax, y el objetivo del manejo y el tratamiento no solo debe orientarse al control de la actividad de la enfermedad y la supresión

de la inflamación, sino también a la detección precoz y el manejo de los factores de riesgo CV, incluso al uso correcto y conveniente del tratamiento.

En el Consenso de Riesgo Cardiovascular en las Enfermedades Inflamatorias Crónicas de la Sociedad Argentina de Cardiología se sugiere una serie de recomendaciones para el manejo de estos pacientes, entre ellas: 1) realizar un completo interrogatorio y examen físico (control de la presión arterial, medición de la cintura abdominal) y solicitar análisis de laboratorio con el objetivo de detectar factores de riesgo CV (colesterol total, C-no HDL, C-HDL, C-LDL, triglicéridos y glucemia); 2) utilizar los puntajes de riesgo para la estratificación inicial del riesgo CV en los pacientes con EspAax mayores de 40 años ajustando el resultado por un factor multiplicador de 1,5; 3) considerar la búsqueda de ateromatosis subclínica carotídea por US o calcular el puntaje de calcio coronario por tomografía computarizada como parte de la estratificación del riesgo CV, particularmente en los sujetos caracterizados con riesgo intermedio por los puntajes de riesgo; y 4) en aquellos pacientes estratificados como de bajo riesgo, es recomendable una evaluación cardiovascular al menos cada 3 años. En riesgo intermedio, la evaluación debería ser anual, y en los pacientes catalogados como de alto riesgo requieren medidas preventivas intensivas.

Adicionalmente, como medidas de prevención, se debe promover la cesación tabáquica, una dieta balanceada y la realización de actividad física. La información sobre el uso diferencial de fármacos útiles en prevención en esta población es escasa y no concluyente, por consiguiente, se sugiere el uso de aspirina, hipoglucemiantes y estatinas según las recomendaciones para la población general. Los AINEs deben ser usados con precaución en pacientes con enfermedad CV establecida, especialmente en aquellos con ICC, y debido a que los mismos pueden incrementar la presión arterial, es recomendable el registro de este parámetro en aquellos pacientes que reciben dicho fármaco de manera continua. En cuanto a los TNFi, están contraindicados en pacientes con ICC severa (grados 3 y 4). Por último, se recomienda monitorear el perfil lipídico y glucémico dentro de los primeros tres meses

luego de iniciar un tratamiento con impacto metabólico y luego, cada 6-12 meses³⁶.

Trastornos psiquiátricos

Los trastornos psiquiátricos, como la depresión y ansiedad, son frecuentes en varias enfermedades reumáticas incluyendo la EspAax. Su diagnóstico es de fundamental importancia, ya que influyen en gran medida la forma en la que el paciente experimenta y reporta los síntomas, y están fuertemente asociados al nivel de actividad y factores socioeconómicos, como menor escolaridad y tipo de ocupación³⁷⁻³⁹.

Cuantificar la prevalencia de depresión y ansiedad no es tarea sencilla y su diagnóstico formal requiere la evaluación de un especialista. No obstante, existen cuestionarios validados para su detección que son frecuentemente utilizados tanto en la práctica clínica como en investigación⁴⁰. Entre los más frecuentemente usados para la detección de depresión se encuentran el *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II)⁴¹, el *Center for Epidemiological Studies Depression* (CES-D)⁴², el *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9)⁴³ y el *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)⁴⁴; y para la detección de ansiedad, nuevamente el HADS, el *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI)⁴⁵ y el *General Anxiety Disorder-7* (GAD-7)⁴⁶.

Depresión

La depresión es una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con EspAax, con una prevalencia del 11% al 64% dependiendo del criterio y los puntos de cohorte utilizados para su diagnóstico. La misma se asocia con mayor nivel de actividad de la enfermedad y peor capacidad funcional, peor respuesta al tratamiento y menor adherencia al mismo^{37,40}.

La depresión en EspAax es de causa multifactorial. Además de los factores de riesgo convencionales como el estrés o problemas socioeconómicos, el aumento del riesgo de depresión puede tener relación con factores relacionados con la enfermedad: por un lado, vivir con los síntomas y las consecuencias de la inflamación como el dolor, la fatiga, la discapacidad funcional y peor calidad de vida, y por el otro, la depresión también puede ser una consecuencia directa de la actividad de la enfermedad e inflamación. Existe evidencia de mayor nivel plasmático de

proteína C reactiva (PCR) y TNF- α en pacientes con depresión comparado a individuos sin la misma⁴⁷⁻⁴⁹.

Esto resulta en que la prevalencia de depresión sea mayor en los pacientes con EspAax respecto de la población general. En un estudio realizado con el registro nacional de Corea, el ratio de incidencia de depresión fue superior en los pacientes con EspAax vs. los sujetos controles (33,35 vs. 14,79 per 1000 persona/año). En este estudio, además se demostró mayor riesgo de depresión en pacientes de sexo femenino (HR: 1,60, IC 95% 1,50-1,71), con duración de la enfermedad mayor a 40 años (HR: 1,78, IC 95% 1,65-1,90) y menor ingreso económico (HR: 1,28, IC 95% 1,20-1,37), sin embargo el factor con mayor impacto en el aumento del riesgo fue la presencia de otras comorbilidades, como en el caso de pacientes con EspAax y antecedente de ACV (HR: 2,06, IC 95% 1,73-2,43), seguido por enfermedad de reflujo gastroesofágico (HR: 2,05, IC 95% 1,35-3,09), cáncer (HR: 1,65, IC 95% 1,37-1,99), HTA (HR: 1,49, IC 95% 1,36-1,63), dislipemia (HR: 1,32, IC 95% 1,19-1,47) y diabetes mellitus (HR: 1,26, IC 95% 1,12-1,41)⁵⁰.

En una RSL y metaanálisis realizado por Zhang et al., donde la prevalencia global de depresión en pacientes con EspAax fue del 35% (IC 95% 28-43%), el riesgo relativo de depresión fue 1,76 (IC 95% 1,21-2,55) respecto del grupo control⁵¹, y resultados similares se presentaron en el metaanálisis de Zhao et al. (OR: 1,80, IC 95% 1,45-2,23)³.

En cuanto a la relación entre la depresión y el sexo en pacientes con EspAax, los datos son contradictorios: si bien, como se mencionó previamente, existen estudios en los cuales se informa un riesgo aumentado en el sexo femenino⁵⁰⁻⁵², otros estudios como la RSL de Zhao et al. no reportaron diferencias al estratificar la población según género⁴⁰.

En Argentina, en un estudio realizado por Giorgis et al., que incluyó pacientes de tres centros de distintas regiones del país, la prevalencia de depresión medida por PHQ-9 fue de aproximadamente 27%; la misma se asoció a mayor nivel de actividad inflamatoria medido por ASDAS-PCR (OR: 4,03, IC 95% 2,15-7,57) y menor escolaridad (OR: 0,88, IC 95% 0,77-1,00), sin presentar asociación con el sexo⁵³.

Ansiedad

Si bien los datos sobre ansiedad en EspAax son escasos, se trata también de una comorbilidad frecuente. Su prevalencia en estos pacientes ronda entre el 16% y 61%⁵⁴⁻⁵⁶, y existe cierta evidencia de que el riesgo de padecerla es mayor en hombres⁵⁷.

Al igual que la depresión, la ansiedad se asocia a mayor actividad de la enfermedad, con peores resultados reportados por el paciente, menor respuesta al tratamiento y menor adherencia al mismo. Un estudio realizado con el registro británico de biológicos en pacientes con espondilitis anquilosante (BSRBR-AS) demostró que la reducción de los síntomas de ansiedad permite reducir la discontinuación del tratamiento en aproximadamente un 30%³⁷.

En el estudio realizado en Argentina de Giorgis et al, donde además se evaluó la ansiedad utilizando el cuestionario GAD-7, la prevalencia de la misma fue del 45%, asociándose a mayor nivel de actividad de la enfermedad medido por ASDAS-PCR (OR: 3,87, IC 95% 1,88-7,98) y al tipo de ocupación-cuello blanco (*white collar worker*: trabajadores cuyas tareas consisten sobre todo en trabajo no manual que usualmente permite vestir ropa de calle, como trabajos de oficina, administrativo, de venta, profesional o técnico) - (OR: 3,7, IC 95% 0,99-13,82)⁵³.

La evidencia presentada demuestra la gran necesidad en Reumatología de que, además de lograr el control de la enfermedad de base, el reumatólogo realice evaluación y búsqueda activa de trastornos psiquiátricos como depresión y ansiedad, con el fin de lograr mejoras en la adherencia al tratamiento, la calidad de vida, y sobre todo, mejores resultados clínicos y laborales a largo plazo⁵⁸.

Enfermedades neoplásicas

Cáncer

Las enfermedades inflamatorias sistémicas han sido vinculadas con un aumento en el riesgo de cáncer en diferentes estudios⁵⁹⁻⁶¹. Esto se debe a que la inflamación crónica, caracterizada por niveles elevados de TNF- α , IL-6 y otros factores de crecimiento, puede causar daño en el ADN y desencadenar inestabilidad cromosómica, lo que a su vez favorece la transformación maligna de las células involucradas⁶²⁻⁶³. Este fenómeno ha sido examinado en la artritis reumatoidea (AR), donde se ha demostrado que los

pacientes tienen un riesgo de desarrollar linfoma hasta 13 veces mayor que la población general⁵⁹. No solo se ha asociado el riesgo de cáncer con la presencia de enfermedades inflamatorias, sino que también se ha estudiado si el uso de agentes inmunosupresores podría contribuir al desarrollo de tumores⁶⁴⁻⁶⁷.

Respecto del riesgo de tumores por la presencia de las EspAax, en un metaanálisis se detectó mayor riesgo global de malignidad (RR 1,14; IC 95%: 1,03-1,25) en estos pacientes. Los resultados variaron según las poblaciones, siendo más pronunciado en poblaciones asiáticas que en poblaciones europeas o americanas⁶⁸. Otro estudio de las cohortes de MarketScan y Medicare también reportó que los pacientes con EspAax presentaron mayor riesgo general de malignidad en comparación con la población de control (HR 1,39; IC 95%: 1,19 a 1,62)⁶⁹. Por el contrario, también hay varios estudios donde no se halló un aumento en el riesgo de malignidad en EspAax^{64,66,70-74}.

A continuación, se describen diferencias específicas encontradas en los diferentes estudios teniendo en cuenta neoplasias hematológicas, sólidas, el uso de tratamientos biológicos y las recurrencias de tumores previos en pacientes en tratamientos con biológicos.

Neoplasias hematológicas

Existe discrepancia en la bibliografía entre los diferentes estudios individuales en cuanto a los subtipos de neoplasias hematológicas (como linfoma, mieloma múltiple). Históricamente, se ha reportado un riesgo aumentado de linfoma en pacientes con EspAax sometidos a radioterapia, con un aumento de tres veces en el riesgo y una mortalidad casi 30% mayor que en comparación con la población general⁷⁵. Estudios más recientes hallaron un incremento en el riesgo de neoplasias hematológicas malignas, aunque con asociaciones más atenuadas. Un estudio realizado en Taiwán, observó un mayor riesgo de neoplasias hematológicas malignas en general (SIR 2,10; IC 95%: 1,32 a 3,19)⁷¹. Respecto del mieloma múltiple y el linfoma, un metaanálisis encontró un mayor riesgo para ambos de (RR 1,92; IC 95% 1,37-2,69) y (RR 1,32; IC 95% 1,11-1,57) respectivamente⁶⁸. En otro estudio de Estados Unidos, se reportó un mayor riesgo

de gamapatía monoclonal de origen incierto (GMOI) (RR 2,02; IC 95% 1,14-3,56) y mieloma múltiple (RR 2,29; IC 95% 1,55-3,40)⁷⁶. En cambio, un estudio de casos y controles de Suecia evidenció un mayor riesgo de GMOI (OR 2,7; IC 95% 1,4-5,2), pero no de mieloma múltiple (OR 1,2; IC 95% 0,6-2,3)⁷⁷. Varios estudios también encontraron un mayor riesgo de mieloma múltiple⁷⁸⁻⁸⁰. De manera similar, se observó un mayor riesgo de leucemia (SIR 1,44; IC 95% 1,24-1,65) y linfoma no Hodgkin (SIR 1,36; IC 95% 1,19-1,53) entre los beneficiarios de Medicare⁸⁰, mientras que en Corea se informó un mayor riesgo de linfoma (HR 3,05; IC 95% 1,45-6,45), pero no de leucemia (HR 2,32; IC 95% 0,91-5,91)⁷⁹.

Neoplasias sólidas

También existe controversia en la literatura respecto de la asociación entre los tumores malignos de órganos sólidos y las EspAax. En el primer estudio se identificó un aumento en el riesgo de cáncer de colon (SIR 1,39; IC 95% 1,03-1,82) y cáncer de próstata (SIR 1,64; IC 95% 1,04-2,47) en pacientes con EA⁷¹. Por el contrario, los registros de Terapia Antirreumática en Suecia (ARTIS) y Productos Biológicos Daneses (DANBIO) indicaron una disminución del riesgo de cáncer colorrectal (RR 0,40; IC 95%: 0,3 a 0,8) en pacientes con EA que no habían recibido previamente TNFi en comparación con la población general, con muy pocos casos de cáncer colorrectales en aquellos que sí habían recibido TNFi (<5 casos)⁶⁶. También se reportó una reducción del riesgo de cáncer colorrectal en un análisis de la base de datos de Medicare (SIR 0,81; IC 95% 0,71-0,91)⁸⁰ y en un estudio nacional sueco (adenocarcinoma de colon: SIR 0,55; IC 95% 0,32-0,88; adenocarcinoma rectal: SIR 0,35; IC 95% 0,14-0,73)⁷⁸. En contraposición a esto, en otro estudio del registro sueco, se observó un mayor riesgo de carcinoma renal (SIR 5,90; IC 95% 1,61-15,1)⁷². Además, el estudio de Medicare citado anteriormente, presentó resultados contradictorios al resto de los estudios, encontrando un SIR mayor en pacientes con EA en comparación a pacientes sin EA para cánceres de riñón, tiroides, próstata, esófago, estómago, colorrectal y pulmón, así como melanoma⁸⁰.

Asociación de tratamientos farmacológicos para la espondiloartritis y cáncer

Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi), los inhibidores de la interleucina-17 (IL-17i) y los inhibidores de las JAK kinasas (JAKi) son las opciones terapéuticas más comunes para la EspAax. En comparación a la AR, hay escasa información sobre el riesgo de malignidad según la clase de tratamiento en pacientes con EspAax. Entre los estudios disponibles, la mayoría se ha enfocado en el riesgo de malignidad en quienes utilizan TNFi.

Un estudio del Registro Biológico de la Sociedad Británica de Reumatología reveló un aumento en el riesgo de cáncer de piel no melanoma (NMSC) en aquellos que utilizan TNFi en comparación con la población general (SIR 2,12; IC 95% 1,19-3,50). Sin embargo, este riesgo elevado solo se observó en mujeres (SIR 2,41; IC 95% 1,10-4,58), no en hombres (SIR 0,85; IC 95% 0,51-1,35)⁸¹. Entre los pacientes con EA, ninguno de los estudios informó de un aumento del riesgo de cáncer asociado con inmunosupresores o TNFi^{66,82-84}.

Según los registros ARTIS y DANBIO, se observó que el riesgo de malignidad fue menor en pacientes con EspA que recibían TNFi en comparación con la población general (RR 0,6; IC 95% 0,4-0,9), así como en comparación de los pacientes EspAax sin tratamiento previo respecto a aquellos con uso de TNFi (RR 0,6%, IC 95% 0,4-0,9)⁶⁶. Por el contrario, un estudio de la cohorte de productos biológicos de EspA de Lovaina (BIOSPAR) informó un aumento en el SIR de malignidad en EspAax con TNFi en comparación con la población general (SIR de 1,54 en mujeres y 1,31 en hombres, IC no especificado)⁸⁵. El Grupo Italiano para el Estudio de la Artritis Temprana (GISEA) también observó un riesgo similar, aunque relativamente menor, de malignidad en las EspA tratadas con TNFi en comparación con la población general (HR 1,04; IC 95% 1,01-1,06)⁶⁵. Por último, otro estudio reportó similar incidencia de cáncer entre los pacientes que utilizan TNFi e IL-17i⁸⁶. Respecto de los JAKi, una revisión sistemática que incluyó pacientes con diferentes enfermedades inflamatorias sistémicas, entre ellas, pacientes con EspAax,

informó una incidencia mayor de tumores en JAKi respecto de los TNFi⁸⁷.

Riesgo de malignidad después de la terapia en pacientes con espondiloartritis con antecedentes de malignidad

La mayoría de los estudios se centra en la primera aparición de cáncer y excluyen a los pacientes con antecedentes de malignidad. Por lo tanto, se sabe poco sobre el tratamiento de pacientes con historia de malignidad previa. Existen estudios que evaluaron riesgo de recurrencia de tumores, pero mayormente en estudios de pacientes con AR, donde no se observaron mayores recurrencias en los tiempos evaluados⁸⁸⁻⁹⁰. Respecto a EspAax, en un estudio del registro del Grupo Italiano para el Estudio de la Artritis Temprana (GISEA), los antecedentes de neoplasia fueron un indicador significativo de nuevas neoplasias malignas en pacientes con EspAax que recibían etanercept o adalimumab (HR 10,6; IC 95% 4,2-27,0), aproximadamente el 80% de las cuales eran neoplasias malignas de órganos sólidos y el resto NMSC⁶⁵. En otro estudio de la cohorte del estudio BIOBADASER, no se informó ningún riesgo significativo de malignidad o recurrencia en pacientes con antecedentes de cáncer (TIR 5,22; IC 95% 0,79-34,34), sin embargo, solo el 1% de los pacientes de la cohorte tenía historial de cáncer y más del 50% AR⁶⁴.

Espondiloartritis y detección de cáncer

A pesar que la literatura es contradictoria respecto del riesgo de cáncer en pacientes con EspAax, por el momento, solo se debe considerar la detección del cáncer apropiada para cada edad en los pacientes.

Osteoporosis

Las manifestaciones esqueléticas de la EspAax se relacionan principalmente con la formación de hueso nuevo, es decir, anquilosis, periostitis y sindesmofitos⁹¹. Además, las lesiones óseas abarcan no solo el desarrollo de hueso nuevo, sino también erosiones, osteoporosis generalizada y fracturas vertebrales⁹²⁻⁹³. La osteoporosis (OP) es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por disminución de la masa ósea, compromiso de la resistencia ósea y deterioro de la microarquitectura con mayor riesgo de fracturas por fragilidad⁹⁴.

La densidad mineral ósea (DMO), medida mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), se utiliza normalmente para el diagnóstico de OP en hombres y mujeres mayores de 50 años⁹⁵, con una puntuación T en la cadera o la columna vertebral por debajo de 2.5 desviaciones estándar (DE)⁹⁶. Los pacientes con EspAax tienen inflamación crónica y remodelación ósea alterada. Además, sufren fatiga crónica e inmovilidad debido al dolor y alteración del movimiento articular⁹¹ y se reportó que pequeños traumatismos pueden producir fracturas en estos pacientes⁹⁷.

En 1994 un estudio observacional retrospectivo reportó en pacientes con diagnóstico de EA de hasta 40 años de evolución, que la prevalencia de fracturas vertebrales fue cercana al 10%⁹⁸. Más recientemente, en Suecia, otro estudio afirmó que el 4% de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de EA presentaba fracturas vertebrales⁹⁹.

Prevalencia de osteoporosis y fracturas vertebrales en pacientes con espondilitis anquilosante

En estudios individuales, las tasas de prevalencia informadas de osteoporosis en EspAax oscilan entre el 19 y 61% en diferentes estudios¹⁰⁰⁻¹⁰³. De forma similar, una revisión sistemática que sintetizó varios estudios observacionales detectó que esta prevalencia varía de 11,7 a 34,4%¹⁰⁴.

La variabilidad reportada en las diferentes series se atribuye en gran parte a las restricciones técnicas en las mediciones de la DMO en presencia de EA y que además el riesgo de OP varía de acuerdo al tiempo de evolución de la EspAax¹⁰³. En promedio, la prevalencia de osteoporosis en pacientes con una media de 10 años de evolución de la EspAax es del 25% y el riesgo de fracturas estimado en los pacientes es de 10%^{98,102,105-108}.

Respecto de las fracturas vertebrales, varios estudios comunicaron prevalencias variables debido a que los métodos de reclutamiento o pacientes incluidos eran EspAax y/o EA con variable duración de enfermedad^{98,109-110}. El primer estudio poblacional retrospectivo en informar este riesgo elevado en pacientes con EA señaló un aumento de OR de 7,7 (IC 95%: 4,3-12,6) para fracturas vertebrales clínicas. Además, reportaron que las mismas fueron más

frecuentes en hombres (OR 10.7 vs 4.2 para mujeres) aumentando el riesgo desde los primeros 5 años del diagnóstico con pico máximo de 17% a los 20-30 años de dicho diagnóstico⁹⁸.

Características de las fracturas y determinantes del aumento de riesgo

Las fracturas vertebrales en EspAax, se caracterizan por presentar afectación de las estructuras del arco posterior vertebral, tener ubicación inusual (como por ejemplo la columna cervical), ubicación anatómica (transvertebral con grados variables de luxación transdiscal a través de los sindesmofitos) y complicaciones con grados variables de déficits neurológicos^{98,109-111}.

Los conocimientos recientes sobre la fisiología y la biomecánica ósea han contribuido a comprender los componentes del hueso que contribuyen al mayor riesgo de fracturas vertebrales en EA. En algunos pacientes, el riesgo se asocia a la inmovilidad severa y a la pérdida de flexibilidad que adquiere el hueso con la evolución de la enfermedad¹¹².

En los diferentes estudios las variables asociadas con mayor riesgo de fracturas vertebrales fueron: sexo masculino, mayor edad, bajo peso corporal, baja DMO, mayor duración de la enfermedad, formación más extensa de sindesmofitos, mayor puntuación mSASSS, actividad de la enfermedad, afectación de las articulaciones periféricas y restricción del movimiento espinal^{98,109-111,113}.

La inflamación y el compromiso óseo en pacientes con EspAax también se ha estudiado a través de biomarcadores de remodelado óseo. Hay estudios que revelaron que los pacientes con EspAax presentan niveles elevados de diferentes marcadores de resorción ósea y bajos de osteoprotegerina sérica, lo que conlleva a un aumento de la resorción ósea o desacoplamiento entre la formación y resorción ósea. A su vez, el aumento de la resorción ósea está relacionado con la mayor actividad de la enfermedad¹¹¹.

En una cohorte de 128 pacientes con EA (duración media de la enfermedad de 14 años), se examinaron marcadores de recambio óseo (BTM), como la osteocalcina y el péptido N-terminal de procolágeno tipo 1 (ambos indicadores de formación ósea) y telopéptidos C séricos de colágeno tipo I (marcador de resorción ósea), comparándose con controles

sanos. Los BTM en pacientes con EA estaban elevados en comparación con los controles, y los niveles de osteocalcina y telopéptidos C del colágeno tipo 1 se correlacionaron con una DMO baja¹¹⁴.

Por otro lado, las alteraciones estructurales óseas de las EspAax, la pérdida de hueso trabecular y la asociación entre las fracturas vertebrales y la mayor puntuación mSASSS sugiere que el aumento de la rigidez también contribuye al riesgo de fracturas vertebrales¹¹⁵⁻¹¹⁶.

Densitometría ósea en pacientes con espondiloartritis axial

Se conoce que la DMO en la columna vertebral de pacientes con EA puede mostrar un aumento ficticio de densidad debido a calcificaciones en los ligamentos y formación de sindesmofitos, por lo que, dependiendo del paciente, esta ubicación no sería de elección en la pesquisa de OP.

De todas formas, hay estudios donde se ha documentado una baja DMO y pérdida ósea en la columna y las caderas de pacientes con EA en las primeras etapas de la enfermedad^{111,117}. Sin embargo, con la enfermedad progresiva, el uso de la densitometría ósea (DXA) en la columna se ve obstaculizado por la presencia de sindesmofitos y formación de hueso perióstico¹¹³⁻¹¹⁸.

Se describe un estudio que evaluó la correlación entre las mediciones de la DMO de la cadera y la columna en pacientes con EA para determinar si la DXA de cadera es útil. Allí se demostró una correlación moderada y una concordancia justa entre las puntuaciones T de la cadera y la columna lumbar (vista AP) en pacientes con EA solo en etapas tempranas de la enfermedad, lo que sugiere que la DXA de la cadera y la columna lumbar (vista AP) pueden ser útiles para detección de OP y osteopenia solo en pacientes con EA sin sindesmofitos¹¹⁹.

Otros estudios corroboraron que, en pacientes con EA y sindesmofitos, la DMO de cadera fue menor en comparación a pacientes sin sindesmofitos pudiendo indicar también, que la presencia de sindesmofitos sería un indicador de duración y gravedad de la enfermedad^{117,120}.

También en nuestro país se desarrolló un estudio donde se comparó la afección de hueso trabecular mediante DXA en columna y

radio ultra-distal (RUD). Se halló que, a diferencia de la columna, el RUD no correlacionó positivamente con mayor daño radiológico, pudiendo ser una alternativa válida para la valoración de OP en pacientes con evidente daño radiológico¹²¹.

Por otro lado, en casos con sindesmofitos y mayor fusión, también se describe que podrían utilizarse técnicas más sofisticadas, como la TC cuantitativa que han demostrado pérdida ósea tanto en hueso trabecular como cortical en estos pacientes¹¹³.

RECOMENDACIONES

Las mayores tasas de osteoporosis, mala calidad ósea y fracturas vertebrales son complicaciones comunes en pacientes con EA¹²².

Es crucial detectar precozmente las fracturas vertebrales en estos pacientes, ya que en el contexto de la EA pueden pasar desapercibidas, al ser el dolor lumbar el síntoma cardinal. Se recomienda realizar pruebas de detección de osteoporosis dentro de los 10 años posteriores al diagnóstico y se deben considerar esfuerzos para estratificar el riesgo según los factores de riesgo tradicionales, así como la actividad de la enfermedad y la duración de la EA¹²³.

El tratamiento de la osteoporosis debe iniciarse cuando los pacientes tienen una puntuación T menor o igual a 2,5, aunque se deben considerar tempranamente medidas preventivas con suplementos de vitamina D y calcio¹²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):550-6.
2. Essers I, Stolwijk C, Boonen A, De Bruin ML, Bazelier MT, de Vries F, et al. Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):203-9.
3. Zhao SS, Robertson S, Reich T, Harrison NL, Moots RJ, Goodson NJ. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl4):iv47-iv57.

4. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28.
5. Toussirot E. The Risk of Cardiovascular diseases in axial spondyloarthritis. *Current Insights. Front Med (Lausanne)*. 2021;8:782150.
6. Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2167-72.
7. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, Klingberg E, Dehlin M, Exarchou S, et al. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):102.
8. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, Kirbach SE, Lacaille 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(11):3294-304.
9. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1016-23.
10. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):551-5.
11. González Mazón I, Rueda-Gotor J, Ferraz-Amaro I, Genre F, Corrales A, Calvo Rio V, et al. Subclinical atherosclerotic disease in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. A multicenter study on 806 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(2):395-403.
12. González-Juanatey C, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda-Fillooy JA, Dierssen T, Vaqueiro I, Blanco R, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(6):358-65.
13. Kim JH, Choi IA. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with spondyloarthritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(4):477-86.
14. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286(2):180-7.
15. Cazenave T OM, Citera G, Schneeberger EE, Rosemffet MG. Subclinical atheromatosis and estimation of cardiovascular risk in patients with axial spondyloarthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(suppl 9).
16. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis: cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28):S11-5.
17. Elewaut D, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1029-35.
18. Momeni M, Taylor N, Tehrani M. Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:728471.
19. Zhao SS, Radner H, Siebert S, Duffield SJ, Thong D, Hughes DM, et al. Comorbidity burden in axial spondyloarthritis: a cluster analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1746-54.
20. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(3):585-92.
21. Gherghe AM, Dougados M, Combe B, Landewé R, Mihai C, Berenbaum F, et al. Cardiovascular and selected comorbidities in early arthritis and early spondyloarthritis, a comparative study: results from the ESPOIR and DESIR cohorts. *RMD Open*. 2015;1(1):e000128.
22. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994;121(4):289-300.
23. Liew JW, Ward MM, Reveille JD, Weisman M, Brown MA, Lee M, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and association with incident hypertension in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(11):1645-52.
24. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709-16.
25. Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(5):710-4.
26. Liu M, Huang Y, Huang Z, Huang Q, Guo X, Wang Y, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its associated factors in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:477-84.
27. Maia DG, Augusto KL, Bezerra MC, Rodrigues CEM. Metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis receiving anti-TNF α therapy: association with predictors of cardiovascular risk. *Clin Rheumatol*. 2017;36(10):2371-6.

28. Maruotti N, d'Onofrio F, Cantatore FP. Metabolic syndrome and chronic arthritis: effects of anti-TNF- α therapy. *Clin Exp Med*. 2015;15(4):433-8.
29. Maas F, Arends S, van der Veer E, Wink F, Efde M, Bootsma H, et al. Obesity Is common in axial spondyloarthritis and is associated with poor clinical outcome. *J Rheumatol*. 2016;43(2):383-7.
30. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2143-54.
31. Rössner S. Further studies on serum lipoproteins in connective tissue diseases. *Atherosclerosis*. 1978;31(1):93-9.
32. Joven J, Rubiés-Prat J, Ras MR, de la Figuera M, Lience E, Masdeu S. High density lipoprotein cholesterol subfractions and apoprotein A-I in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1984;27(10):1199-200.
33. Azevedo VF, Pecoits-Filho R. Atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2010;30(11):1411-6.
34. Papagoras C, Markatseli TE, Saougou I, Alamanos Y, Zikou AK, Voulgari PV, et al. Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):57-63.
35. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, Fayyad R, Wun CC, LaRosa J, et al. Prediction of cardiovascular events in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: role of lipoproteins in a high-risk population. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1433-40.
36. Cardiología SAd. Riesgo cardiovascular en las enfermedades inflamatorias crónicas. *Rev Argent Cardiol*. 2019;87 (Sup 2):1-45.
37. Zhao SS, Jones GT, Hughes DM, Moots RJ, Goodson NJ. Depression and anxiety symptoms at TNF inhibitor initiation are associated with impaired treatment response in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12):5734-42.
38. Zhao SS, Jones GT, Macfarlane GJ, Hughes DM, Moots RJ, Goodson NJ. Comorbidity and response to TNF inhibitors in axial spondyloarthritis: longitudinal analysis of the BSRBR-AS. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(9):4158-65.
39. Kilic G, Kilic E, Ozgocmen S. Relationship between psychiatric status, self-reported outcome measures, and clinical parameters in axial spondyloarthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(29):e337.
40. Zhao S, Thong D, Miller N, Duffield SJ, Hughes DM, Chadwick L, et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):140.
41. Beck AT, Wittchen H-U, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
42. Siddaway AP, Wood AM, Taylor PJ. The Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) scale measures a continuum from well-being to depression: Testing two key predictions of positive clinical psychology. *J Affect Disord*. 2017;213:180-6.
43. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-13.
44. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
45. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene P, Vagg P, Jandl R, editor. Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo, STAI. 1982;9th ed. Madrid: TEA Ediciones.
46. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092-7.
47. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
48. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22-34.
49. Webers C, Vanhoof L, Leue C, Boonen A, Köhler S. Depression in ankylosing spondylitis and the role of disease-related and contextual factors: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):215.
50. Park JS, Jang HD, Hong JY, Park YS, Han K, Suh SW, et al. Impact of ankylosing spondylitis on depression: a nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2019;9(1):6736.
51. Zhang L, Wu Y, Liu S, Zhu W. Prevalence of Depression in Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Investig*. 2019;16(8):565-74.
52. Sundquist K, Li X, Hemminki K, Sundquist J. Subsequent risk of hospitalization for neuropsychiatric disorders in patients with rheumatic diseases: a nationwide study from Sweden. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(5):501-7.
53. Giorgis PC, Schneeberger E, Carrizo Abarza V, Macias Oviedo, et al. Prevalencia de depresión y ansiedad en pacientes con espondiloarthritis axial. *Revista Argentina de Reumatología*. *Rev Argent Reumatol* 2019;(Sup Congreso).
54. Chan CYY, Tsang HHL, Lau CS, Chung HY. Prevalence of depressive and anxiety disorders and validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool in axial spondyloarthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(3):317-25.
55. Meesters JJ, Petersson IF, Bergman S, Haglund E, Jacobsson LT, Bremander A. Sociodemographic and disease-related factors are associated with patient-reported anxiety and depression in spondyloarthritis patients in the Swedish SpAScania cohort. *Clin Rheumatol*. 2014;33(11):1649-56.

56. Reddy KN, Sabu N, Pandey N, Raut A, Joag K, Patil P. Anxiety and depression among patients with axial spondyloarthritis. *Eur J Rheumatol.* 2022;9(1):8-13.
57. Shen CC, Hu LY, Yang AC, Kuo BI, Chiang YY, Tsai SJ. Risk of psychiatric disorders following ankylosing spondylitis: a nationwide population-based retrospective cohort study. *J Rheumatol.* 2016;43(3):625-31.
58. Parkinson JT, Foley É M, Jadon DR, Khandaker GM. Depression in patients with spondyloarthritis: prevalence, incidence, risk factors, mechanisms and management. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20970028.
59. Mercer LK, Davies R, Galloway JB, Low A, Lunt M, Dixon WG, et al. Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):91-8.
60. Ao Y, Wen Y, Li Y, Peng H, Wu X, Wang Z, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of lung cancer: a meta-analysis and mendelian randomization. *Front Genet.* 2022;13:861984.
61. Sun LM, Muo CH, Liang JA, Chang SN, Sung FC, Kao CH. Increased risk of cancer for patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(4):301-6.
62. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001;357(9255):539-45.
63. Chai EZ, Siveen KS, Shanmugam MK, Arfuso F, Sethi G. Analysis of the intricate relationship between chronic inflammation and cancer. *Biochem J.* 2015;468(1):1-15.
64. Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, Perez-Zafrilla B, Sellas A, de Abajo F, et al. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(1):71-80.
65. Atzeni F, Carletto A, Foti R, Sebastiani M, Panetta V, Salaffi F, et al. Incidence of cancer in patients with spondyloarthritis treated with anti-TNF drugs. *Joint Bone Spine.* 2018;85(4):455-9.
66. Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, Glinthorg B, Jacobsson LT, Kristensen LE, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):105-11.
67. Kwan YH, Lim KK, Fong W, Goh H, Ng L, Haaland B, et al. Risk of malignancies in patients with spondyloarthritis treated with biologics compared with those treated with non-biologics: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20925696.
68. Deng C, Li W, Fei Y, Li Y, Zhang F. Risk of malignancy in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:32063.
69. Walsh JA, Song X, Kim G, Park Y. Evaluation of the comorbidity burden in patients with ankylosing spondylitis using a large US administrative claims data set. *Clin Rheumatol.* 2018;37(7):1869-78.
70. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):517-24.
71. Chang CC, Chang CW, Nguyen PA, Chang TH, Shih YL, Chang WY, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of cancer. *Oncol Lett.* 2017;14(2):1315-22.
72. Feltelius N, Ekblom A, Blomqvist P. Cancer incidence among patients with ankylosing spondylitis in Sweden 1965-95: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1185-8.
73. Dreyer L, Mellekjær L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE, Juulsgaard Ellingsen T, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNF α inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides. A follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):79-82.
74. Bittar M, Merjanah S, Alkilany R, Magrey M. Malignancy in ankylosing spondylitis: a cross-sectional analysis of a large population database. *BMC Rheumatol.* 2022;6(1):44.
75. Darby SC, Doll R, Gill SK, Smith PG. Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Br J Cancer.* 1987;55(2):179-90.
76. Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood.* 2008;111(7):3388-94.
77. Lindqvist EK, Goldin LR, Landgren O, Blimark C, Mellqvist UH, Turesson I, et al. Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood.* 2011;118(24):6284-91.
78. Hemminki K, Liu X, Försti A, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Effect of autoimmune diseases on incidence and survival in subsequent multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2012;5:59.
79. Lee E HK, Song Y, Lee E. Cancer risk in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based dynamic cohort study from Korea [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71 (suppl 10). Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/cancer-risk-in-patients-with-ankylosing-spondylitis-a-nationwide-population-based-dynamic-cohort-study-from-korea/>.

80. Alehashemi S WM. Cancer risk in ankylosing spondylitis in United States medicare beneficiaries: detection of a chronic non steroidal anti-inflammatory drug use signature [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70 (suppl 9). Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/cancer-risk-in-ankylosing-spondylitis-in-united-states-medicare-beneficiaries-detection-of-a-chronic-non-steroidal-anti-inflammatory-drug-use-signature/>. Accessed September 18, 2023.
81. Fagerli KM, Kearsley-Fleet L, Mercer LK, Watson K, Packham J, Symmons DPM, et al. Malignancy and mortality rates in patients with severe psoriatic arthritis requiring tumour-necrosis factor alpha inhibition: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):80-5.
82. Saliba L, Moulis G, Abou Taam M, Rousseau V, Chebane L, Petitpain N, et al. Tumor necrosis factor inhibitors added to nonbiological immunosuppressants vs. nonbiological immunosuppressants alone: a different signal of cancer risk according to the condition. A disproportionality analysis in a nationwide pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30(2):162-71.
83. Haynes K, Beukelman T, Curtis JR, Newcomb C, Herrinton LJ, Graham DJ, et al. Tumor necrosis factor α inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):48-58.
84. van der Heijde D, Zack D, Wajdula J, Sridharan S, Koenig AS. Rates of serious infections, opportunistic infections, inflammatory bowel disease, and malignancies in subjects receiving etanercept vs. controls from clinical trials in ankylosing spondylitis: a pooled analysis. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(1):49-53.
85. Westhovens I, Lories RJ, Westhovens R, Verschueren P, de Vlam K. Anti-TNF therapy and malignancy in spondyloarthritis in the Leuven spondyloarthritis biologics cohort (BIOSPAR). *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(1):71-6.
86. Kim HW, Kim EH, Lee M, Jung I, Ahn SS. Risk of cancer, tuberculosis and serious infections in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and psoriasis treated with IL-17 and TNF- α inhibitors: a nationwide nested case-control analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(7):1491-9.
87. Russell MD, Stovin C, Alvey E, Adeyemi O, Chan CKD, Patel V, et al. JAK inhibitors and the risk of malignancy: a meta-analysis across disease indications. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(8):1059-67.
88. Pundole X, Zamora NV, Siddhanamatha H, Lin H, Tayar J, Hong LC, et al. Utilization of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and cancer. *Clin Rheumatol*. 2020;39(3):787-94.
89. Xie W, Xiao S, Huang Y, Sun X, Gao D, Ji L, et al. A meta-analysis of biologic therapies on risk of new or recurrent cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(5):930-9.
90. Micic D, Komaki Y, Alavanja A, Rubin DT, Sakuraba A. Risk of cancer recurrence among individuals exposed to antitumor necrosis factor therapy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(1):e1-e11.
91. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2563-74.
92. Montala N, Juanola X, Collantes E, Muñoz-Gomariz E, Gonzalez C, Gratacos J, et al. Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011;38(5):893-7.
93. Jun JB, Joo KB, Her MY, Kim TH, Bae SC, Yoo DH, et al. Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1637-41.
94. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-95.
95. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA*. 2002;288(15):1889-97.
96. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*. 1994;4(6):368-81.
97. Chaudhary SB, Hullinger H, Vives MJ. Management of acute spinal fractures in ankylosing spondylitis. *ISRN Rheumatol*. 2011;2011:150484.
98. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol*. 1994;21(10):1877-82.
99. Robinson Y, Sandén B, Olerud C. Increased occurrence of spinal fractures related to ankylosing spondylitis: a prospective 22-year cohort study in 17,764 patients from a national registry in Sweden. *Patient Saf Surg*. 2013;7(1):2.
100. Vosse D, de Vlam K. Osteoporosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(4 Suppl 5):S62-7.
101. Ghazlani I, Ghazi M, Nouijai A, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone*. 2009;44(5):772-6.
102. Klingberg E, Geijer M, Göthlin J, Mellström D, Lorentzon M, Hilme E, et al. Vertebral fractures in ankylosing spondylitis are associated with lower bone mineral density in both central and peripheral skeleton. *J Rheumatol*. 2012;39(10):1987-95.

103. van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, Lems WF, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2012;31(11):1529-35.
104. Ramírez J, Nieto-González JC, Curbelo Rodríguez R, Castaneda S, Carmona L. Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(1):44-52.
105. Klingberg E, Lorentzon M, Mellström D, Geijer M, Göthlin J, Hilme E, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis: prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R108.
106. Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(4):335-9.
107. Wang DM, Zeng QY, Chen SB, Gong Y, Hou ZD, Xiao ZY. Prevalence and risk factors of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis: a 5-year follow-up study of 504 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4):465-70.
108. Kim JW, Park S, Jung JY, Kim HA, Kwon SR, Choi ST, et al. Prevalence and factors of osteoporosis and high risk of osteoporotic fracture in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter comparative study of bone mineral density and the fracture risk assessment Tool. *J Clin Med.* 2022;11(10).
109. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, van der Linden S. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2006;26(3):234-9.
110. Vosse D, van der Heijde D, Landewé R, Geusens P, Mielants H, Dougados M, et al. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):770-4.
111. Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G, Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32(4):631-58.
112. Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocr Rev.* 2007;28(2):151-64.
113. Lange U, Kluge A, Strunk J, Teichmann J, Bachmann G. Ankylosing spondylitis and bone mineral density. What is the ideal tool for measurement? *Rheumatol Int.* 2005;26(2):115-20.
114. Arends S, Spoorenberg A, Bruyn GA, Houtman PM, Leijnsma MK, Kallenberg CG, et al. The relation between bone mineral density, bone turnover markers, and vitamin D status in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis. *Osteoporos Int.* 2011;22(5):1431-9.
115. Bouxsein ML, Melton LJ, 3rd, Riggs BL, Muller J, Atkinson EJ, Oberg AL, et al. Age- and sex-specific differences in the factor of risk for vertebral fracture: a population-based study using QCT. *J Bone Miner Res.* 2006;21(9):1475-82.
116. Trout AT, Kallmes DF, Layton KF, Thielen KR, Hentz JG. Vertebral endplate fractures: an indicator of the abnormal forces generated in the spine after vertebroplasty. *J Bone Miner Res.* 2006;21(11):1797-802.
117. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1290-8.
118. Geusens P, Vosse D, van der Heijde D, Vanhoof J, van Tubergen A, Raus J, et al. High prevalence of thoracic vertebral deformities and discal wedging in ankylosing spondylitis patients with hyperkyphosis. *J Rheumatol.* 2001;28(8):1856-61.
119. Magrey MN, Lewis S, Asim Khan M. Utility of DXA scanning and risk factors for osteoporosis in ankylosing spondylitis. A prospective study. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(1):88-94.
120. Schett G, Rudwaleit M. Can we stop progression of ankylosing spondylitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(3):363-71.
121. Betancur GV ZN, Schneeberger EE, Orozco MC, Sommerfleck F, Lizarraga A, Citera G. Influencia del daño radiológico en el resultado de la densitometría ósea de la columna lumbar en pacientes con espondiloartritis axial. ¿hay otra región por densitometría que refleje mejor la densidad mineral ósea del hueso trabecular? *Rev Argen Reumatol.* 2015;26(4).
122. Bessant R, Harris C, Keat A. Audit of the diagnosis, assessment, and treatment of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2003;30(4):779-82.
123. Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(4):509-16.
124. Mermerci Başkan B, Pekin Doğan Y, Sivas F, Bodur H, Ozoran K. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2010;30(3):375-81.