



## TESIS DOCTORAL

SERIE: SALUD

# El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico

Programa de Doctorado en Biomedicina y Ciencias de la Salud

Escuela de Doctorado e Investigación

Martina Steiner

Dirigido/da por:

Dr. Santiago Muñoz Fernández

Dra. Maria del Mar Esteban Ortega

Madrid, 2020



La presente tesis doctoral es un compendio de trabajos publicados y los cuales detallamos a continuación:

-**Steiner M**, Esteban-Ortega MDM, Muñoz-Fernández S. Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: A review. *Surv Ophthalmol.* 2019;64(6):757-769.

-Esteban-Ortega MDM\*, **Steiner M\***, García-Lozano I, Thuissard-Vasallo I, Moriche-Carretero M, Muñoz-Fernández de parte del grupo de estudio del Grosor Coroideo en Espondilitis Anquilosante (COntEST). Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2020; En prensa.

\*ambos autores contribuyeron igualmente a este artículo

-**Steiner M**, Esteban-Ortega MDM, Thuissard-Vasallo I, García-Lozano I, Moriche-Carretero M, García-González AJ, Pérez-Blázquez E, Sambricio J, García-Aparicio Á, Casco-Silva BF, Sanz-Sanz J, Valdés-Sanz N, Fernández-Espartero C, Díaz-Valle T, Gurrea-Almela M, Fernández-Melón J, Gómez-Resa M, Pato-Cour E, Díaz-Valle D, Méndez-Fernández R, Navío Marco T, Almodóvar R, García-Saenz MC, Del-Prado-Sánchez C, Muñoz-Fernández S; Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis. *J Clin Rheumatol.* 2020; En prensa; publicado online.

-**Steiner M**, Esteban-Ortega MDM, Thuissard-Vasallo I, García-Lozano I, García-González AJ, Pérez-Blázquez E, Sambricio J, García-Aparicio Á, Casco-Silva BF, Sanz-Sanz J, Valdés-Sanz N, Fernández-Espartero C, Díaz-Valle T, Gurrea-Almela M, Fernández-Melón J, Gómez-Resa M, Pato-Cour E, Díaz-Valle D, Méndez-Fernández R, Navío Marco T, Moriche-Carretero M, Muñoz-Fernández S; Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis. *J Clin Rheumatol.* 2020; En prensa.

## **INFORME Y AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR PARA PRESENTAR LA TESIS DOCTORAL**

(Planteamiento, objetivos, medios utilizados y aportaciones originales)

### **INFORME Y AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES PARA PRESENTAR LA TESIS DOCTORAL**

La presente tesis doctoral realizada mediante la modalidad de publicaciones constituye una aportación científica pionera y de gran calidad en su campo clínico. Se plantea como hipótesis que los pacientes con Espondilitis Anquilosante sin afectación ocular y con indicación de tratamiento biológico presentan un grosor coroideo mayor que los sujetos sanos y que este reduce tras seis meses de tratamiento biológico.

Pueden dividirse los objetivos de la tesis en cuatro apartados: 1. Confirmar con la revisión de la literatura la estructura ocular que ha demostrado relacionarse mejor con la inflamación sistémica (la corooides) y determinar los mecanismos del comportamiento del grosor coroideo en pacientes con Espondilitis Anquilosante durante los diferentes estadios de la enfermedad (brotes, remisión). 2. Avalar la reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo con tomografía de coherencia óptica entre los investigadores de los nueve centros participantes. 3. Comparar el grosor coroideo en pacientes con Espondilitis Anquilosante con indicación de tratamiento biológico con la población pareada de sujetos sanos. 4. Evaluar los cambios del grosor coroideo en pacientes con Espondilitis Anquilosante al inicio y a los seis meses de tratamiento y evaluar los factores asociados con la respuesta a dicho tratamiento.

Esta investigación ha sido realizada en nueve centros españoles y coordinada por el Hospital Universitario Infanta Sofía. Los servicios involucrados en cada centro han sido el servicio de reumatología y el de la oftalmología. Los centros incluidos en el estudio eran los que habían mostrado interés en participar en este trabajo y que tuvieran disponibilidad de los aparatos de la tomografía de coherencia óptica en los que su uso de manera intercambiable ha sido aprobado en los estudios previos.

La relevancia de los resultados de esta tesis doctoral ha permitido publicar hasta la fecha actual 3 artículos originales y 1 revisión de la literatura. También ha sido presentado como poster un el congreso europeo de reumatología y como comunicación oral en el congreso madrileño de reumatología.

De cara al futuro, el conocimiento generado por la actual tesis doctoral avala el uso de la medición del grosor coroideo en pacientes con Espondilitis Anquilosante como un biomarcador de la inflamación sistémica. Teniendo en cuenta la dificultad para la medición objetiva de la inflamación en estos pacientes incluso en los tiempos actuales, nuestro conocimiento añade una herramienta útil, objetiva y no invasiva para la medición de la actividad de la enfermedad y para el seguimiento de la respuesta al tratamiento.

**INFORME Y AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES PARA PRESENTAR  
LA TESIS DOCTORAL**

El Dr D. Santiago Muñoz Fernández, Director de la Tesis, de la que es autora D<sup>a</sup>. Martina Steiner

**AUTORIZA** la presentación de la referida Tesis para su defensa en cumplimiento del Real Decreto 99/2011, de 28 de enero, por el que se regulan las Enseñanzas Oficiales de Doctorado, y de acuerdo al Reglamento de Enseñanzas Universitarias Oficiales de Doctorado de la Universidad Europea de Madrid RD99/2011.

Fdo.: EL DIRECTOR



Madrid, 25 de mayo 2020

La Dra D<sup>a</sup>. María del Mar Esteban Ortega, Directora de la Tesis, de la que es autora D<sup>a</sup>. Martina Steiner

**AUTORIZA** la presentación de la referida Tesis para su defensa en cumplimiento del Real Decreto 99/2011, de 28 de enero, por el que se regulan las Enseñanzas Oficiales de Doctorado, y de acuerdo con el Reglamento de Enseñanzas Universitarias Oficiales de Doctorado de la Universidad Europea de Madrid RD99/2011.

Fdo.: LA DIRECTORA



Madrid, 25 de mayo 2020

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Santiago Muñoz Fernández por su empuje en la realización de esta tesis doctoral, por su ayuda en la resolución de las necesidades surgidas a lo largo de este trabajo de investigación y por su refuerzo positivo y confianza.

A la Dra. Mar Esteban Ortega por su gran apoyo, enseñanza en el campo de la oftalmología, su infinita positividad y acompañamiento a lo largo de todo el desarrollo de la tesis.

A mi marido Dr. Alfredo Tagarro García por su gran apoyo profesional y personal, su aguante a lo largo de estos años, sus grandes ideas y su enseñanza en el campo de la investigación.

A Israel Thuissard Vasallo por su inmensa paciencia, conocimiento y el apoyo tanto estadístico como personal a lo largo de la realización de la tesis.

A todos los miembros del grupo de estudio del Grosor Coroideo en pacientes con Espondilitis Anquilosante, que sin su apoyo no sería posible la realización de este trabajo. A todos mis compañeros del servicio de reumatología por ayudar al reclutamiento de los pacientes.

A mis padres por enseñarme de no dejar nunca que ponerme metas nuevas, en invertir mucha energía en todo lo que te interesa y quieres que salga bien.

A mis hijas por su amor y apoyo infinito y que a pesar de ver el tiempo que se necesita invertir para la investigación quieren ser científicas. A mi abuelo pionero en la cirugía cardiotorácica por abrir en camino de la medicina en la familia.

A todos los pacientes que han participado en el estudio, siempre dispuestos a colaborar en el avance en la medicina.





“A mis hijas Emma y Lea, a mi marido Alfredo, a mis padres Andrej y Eva, a mi abuelo Pavel y a toda la familia y amigos por haberme acompañado y apoyado en esta emocionante experiencia”



## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>11</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>13</b>
<b>0. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>17</b>
0.1. Las Espondiloartritis .....	17
0.2. Espondilitis Anquilosante .....	21
0.3. Tratamiento de la Espondilitis Anquilosante.....	24
0.3.1. Los objetivos del tratamiento y los escalones terapéuticos .....	24
0.3.2. Tratamientos biológicos.....	25
0.3.2.1. Fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa .....	26
0.3.2.2. Fármacos inhibidores de la Interleuquina 17.....	27
0.3.3. Factores asociados con la respuesta al tratamiento biológico .....	27
0.4. Como medir la actividad inflamatoria de la EA .....	29
0.4.1. Herramientas para medir la actividad inflamatoria de la EA .....	30
0.4.1.1. Escalas numéricas e índices.....	30
0.4.2. Los reactantes de fase aguda.....	34
0.4.3. La resonancia magnética.....	36
0.5. La coroides .....	38
0.5.1. Situaciones fisiológicas que influyen en el grosor coroideo .....	40
0.5.2. Situaciones patológicas que influyen en el grosor coroideo .....	40
0.6. Grosor coroideo y la Espondilitis Anquilosante.....	42
0.7. Técnicas para medir el grosor coroideo .....	42
0.7.1. Tomografía de coherencia óptica .....	43

<b>1. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>47</b>
<b>1.1. HIPÓTESIS .....</b>	<b>47</b>
<b>1.2. OBJETIVOS .....</b>	<b>48</b>
<b>2. MÉTODOS.....</b>	<b>53</b>
2.1. Metodología del primer artículo.....	53
2.2. Metodología del segundo artículo.....	56
2.3. Metodología del tercer artículo.....	59
2.4. Metodología del cuarto artículo .....	64
<b>3. ARTÍCULOS PUBLICADOS .....</b>	<b>69</b>
ARTÍCULO 1 .....	69
ARTÍCULO 2 .....	84
ARTÍCULO 3 .....	93
ARTÍCULO 4 .....	101
<b>4. CONCLUSIONES INTEGRADORAS.....</b>	<b>113</b>
<b>5. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>117</b>
<b>6. ANEXOS.....</b>	<b>129</b>

## RESUMEN

### **Antecedentes y objetivos:**

El grosor coroideo (GC) ha sido evaluado y propuesto en los últimos años como un potencial marcador de la inflamación sistémica en las enfermedades inflamatorias como la Espondilitis Anquilosante (EA). También se ha descrito que los pacientes con EA con actividad inflamatoria tienen un GC significativamente mayor que los sujetos sanos. La evolución del GC tras el inicio de tratamiento biológico es poco conocida. Esta tesis doctoral pretende evaluar el GC como un potencial biomarcador de la inflamación sistémica en pacientes con EA con actividad inflamatoria, antes y después de seis meses de tratamiento biológico.

### **Métodos:**

Esta tesis doctoral se constituye de cuatro artículos publicados. Inicialmente se realizó una revisión de la literatura sobre el tema. Posteriormente se realizó un estudio inter-observador e intra-observador para garantizar la homogeneidad de la medición manual del GC por parte de todos los investigadores. En tercer lugar, se realizó un estudio transversal multicéntrico comparando el GC de 44 pacientes con EA activa sin afectación ocular con el GC de 44 sujetos sanos. Finalmente se realizó un estudio longitudinal multicéntrico evaluando el GC en 44 pacientes con EA activa sin afectación ocular al inicio del tratamiento biológico y 6 meses después.

**Resultados:**

La media del GC del ojo derecho fue de  $338.3 \pm 82.8 \mu\text{m}$  en pacientes con EA y  $290.5 \pm 71.2 \mu\text{m}$  en sujetos sanos ( $p=0.005$ ). En el ojo izquierdo, la media del GC fue de  $339.5 \pm 84.7 \mu\text{m}$  en pacientes con EA y  $298.4 \pm 68.9 \mu\text{m}$  en sujetos sanos ( $p=0.015$ ). La media del GC en el ojo con la coroides con mayor grosor fue de  $358.4 \pm 82.1 \mu\text{m}$  en pacientes con EA y de  $314.1 \pm 65.2 \mu\text{m}$  en sujetos sanos ( $p=0.006$ ). La media del GC basal en los pacientes con EA fue significativamente mayor que la media del GC a los seis meses de tratamiento biológico (basal  $355.28 \pm 80.46 \mu\text{m}$ ; a los 6 meses,  $341.26 \pm 81.06 \mu\text{m}$ ) ( $p<0.001$ ). Se encontró una concordancia del 95% entre el GC y los valores de la proteína C reactiva (PCR) tanto basal como a los 6 meses de tratamiento. La mejoría clínica significativa tras el tratamiento biológico se asoció con un GC basal menor, e inversamente con la edad del paciente como factores independientes (OR 0.97, CI95% 0.91-0.93;  $p=0.009$  y OR 0.81, CI95% 0.7-0.95;  $p=0.005$ ). La mejoría clínica significativa se asoció a un GC basal  $<374 \mu\text{m}$  (sensibilidad 78%, [CI 95% 60-90], especificidad 78% [CI 95% 52-92], área bajo la curva ROC, 0.70).

**Conclusiones:**

Los pacientes con EA activa, pero sin afectación ocular presentaron un GC mayor que los sujetos sanos. El GC disminuyó de manera significativa tras seis meses de tratamiento biológico en todos los grupos de tratamiento. La concordancia entre el GC y la PCR fue del 95%. Un valor elevado del GC basal se asoció con un mayor riesgo de fallo al tratamiento biológico. Estos datos sugieren que el GC puede ser considerado un biomarcador de la inflamación sistémica en pacientes con EA sin afectación ocular, y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico.

## ABSTRACT

### **Background and objective:**

Choroidal thickness (CT) has been proposed and evaluated as a potential marker of systemic inflammation associated with inflammatory diseases as Ankylosing spondylitis (AS). Patients with active AS have a thicker choroid than healthy subjects, regardless of eye inflammation. The evolution of choroid after treatment is poorly known. This doctoral thesis evaluates the CT as a potential biomarker of inflammation in patients with severe disease activity before and after six months of biological therapy.

### **Methods:**

This doctoral thesis includes four published articles. A review of the current literature was done at the beginning. Then an inter-observer and intra-observer study were performed to ensure the correct measurement procedure of all observers participating in the study. On the third place, the cross-sectional multicenter study was performed comparing CT in 44 patients with high AS disease activity and no history of eye inflammation with CT in 44 matched healthy subjects. Finally, the prospective multicenter study evaluates the CT in 44 patients with high AS disease activity, naïve for biological treatment, and no history of eye inflammation before and after six months of biological therapy. The correlations between the CT and C-reactive protein (CRP) with the disease activity indices and scales were calculated. The concordance between the CT and CRP was determined. Finally, we assessed potential factors associated with response to treatment.

**Results:**

Mean CT values of patients with AS were significantly higher in the right eye, the left eye, and the thickest choroid eye. The right eye mean CT was  $338.3 \pm 82.8$   $\mu\text{m}$  among patients with AS and  $290.5 \pm 71.2$   $\mu\text{m}$  among healthy subjects ( $p=0.005$ ). The left eye mean CT was  $339.5 \pm 84.7$   $\mu\text{m}$  for patients with AS and  $298.4 \pm 68.9$   $\mu\text{m}$  for healthy subjects ( $p=0.015$ ). The thickest choroid eye CT was  $358.4 \pm 82.1$   $\mu\text{m}$  among patients with AS and  $314.1 \pm 65.2$   $\mu\text{m}$  among healthy subjects ( $p=0.006$ ). Mean CT values were significantly higher at baseline than after six months of treatment (baseline  $355.28 \pm 80.46$   $\mu\text{m}$ ; 6 months,  $341.26 \pm 81.06$   $\mu\text{m}$ ) ( $p<0.001$ ). We found a 95% concordance between CT and CRP at baseline and 6 months. A clinically important improvement was associated with lower CT at the baseline and age as independent factors (OR 0.97, CI95% 0.91-0.93;  $p=0.009$ , and OR 0.81, CI95% 0.7-0.95;  $p=0.005$ ). Clinically important improvement was associated with baseline CT  $<374$   $\mu\text{m}$  (sensitivity 78 %, [CI 95% 60-90], specificity 78% [CI 95% 52-92], area under the curve of ROC, 0.70, likelihood ratio 3.6).

**Conclusions:**

Patients with active AS but without a history of eye inflammation had a thicker choroid than healthy subjects. CT decreased significantly after six months of biological treatment in all treatment groups. CT and CPR had a 95% concordance. A high CT is associated with risk of failure to biological treatment. This finding suggests that CT can be considered as a biomarker of systemic inflammation in patients with AS, regardless of known eye symptomology and as associated factor of response to biological treatment.



## **0. INTRODUCCIÓN**



## 0. INTRODUCCIÓN

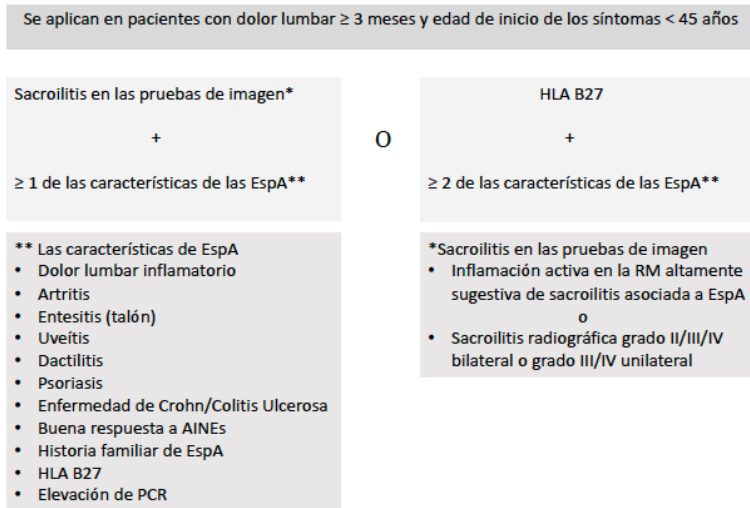
### 0.1. Las Espondiloartritis

Las Espondiloartritis (EspA) son un grupo de enfermedades reumatológicas que comparten características clínicas y genéticas. Estas características incluyen la afectación del esqueleto axial (articulaciones sacroilíacas y la columna), artritis periférica, entesitis, dactilitis, uveítis anterior aguda y pueden asociar psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Además, estas patologías se asocian frecuentemente a un marcador genético, el antígeno leucocitario humano (HLA) B27. La clasificación clásica de las EspA incluye la Espondilitis Anquilosante (EA), la artritis psoriásica, la EspA reactiva, EspA indiferenciada, EspA asociada a EII y la EspA juvenil.(1)

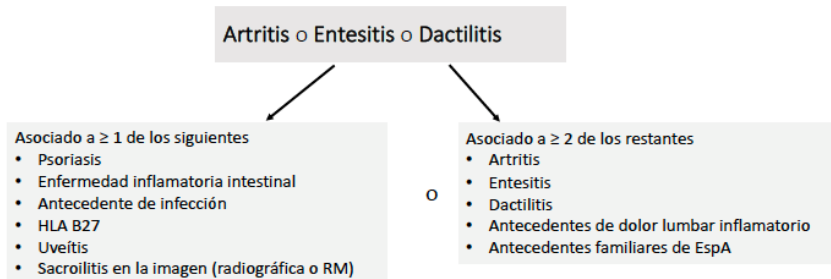
En el año 2009, el Grupo ASAS (Assessment in SpondyloArthritis International Society) definió nuevos criterios de clasificación. Según estos criterios, los pacientes se agrupan según las manifestaciones que predominan en su cuadro clínico.(2) A los pacientes en los que predomina la afectación axial se les clasifica como EspA axial (Figura 1). A los pacientes en los que predomina la afectación en forma de artritis, entesitis y/o dactilitis se les clasifica como EspA periférica (Figura 2). Los pacientes que comparten características clínicas de los dos grupos anteriores se les clasifican como EspA mixta. Esta forma de clasificar persigue que se puedan incluir pacientes con afectación precoz que aún no manifiestan por completo síntomas característicos, para incluirlos en una de las entidades clásicas anteriormente mencionadas. Aunque poco a poco se está imponiendo esta última forma de clasificar, lo cierto es que actualmente conviven ambas clasificaciones y no es raro diagnosticar a un paciente, por de “EspA axial asociada a psoriasis” o “EspA axial que cumple criterios de EA”. El síntoma

característico en las formas axiales es el dolor lumbar inflamatorio (mejora con el ejercicio y empeora con el reposo). El abanico de la afectación de las articulaciones sacroilíacas en pacientes con EspA axial es muy amplio (Figura 3). De hecho, a la EspA axial que presenta una afectación de sacroiliacas que no se detecta en la radiología convencional sino únicamente por resonancia magnética (RM) se le denomina actualmente EspA axial no radiográfica. La interpretación más correcta es que esta es una forma precoz de la EspA axial. Hay pacientes que permanecen en una situación de EspA axial no radiográfica sin que lleguen a evolucionar a que se objete sacroilitis en radiografías convencionales. Aún no están claros los factores que influyen en la evolución de las formas no radiográficas a radiográficas.

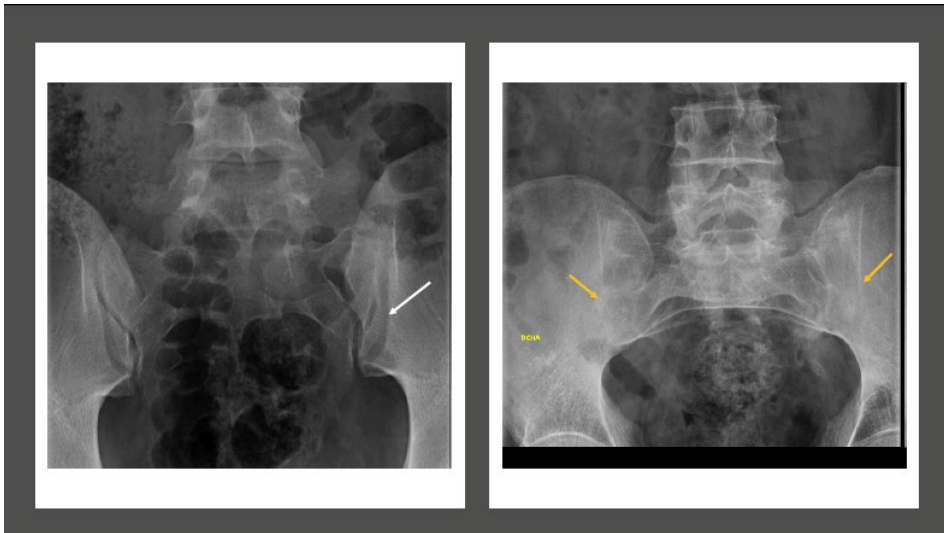
La enfermedad clásica por excelencia que pertenece a este grupo es la EA, en la que los pacientes presentan una enfermedad de largo tiempo de evolución y una afectación de las articulaciones sacroilíacas establecida (sacroilitis radiográfica grado II/IV bilateral o grado III-IV/IV unilateral). La EA es siempre una EspA axial por definición, no así a la inversa (Figura 4). En España, el tiempo medio de síntomas que padece un enfermo antes de ser diagnosticado de EA está cuantificado en 6 años.<sup>(3)</sup> Este período es similar a otros países de nuestro entorno y motivó el cambio de clasificación para poder tratar a los enfermos de manera más precoz y poder así hacer estudios y ensayos clínicos antes de manifestarse las lesiones de sacroiliacas y columna estructurales que ya no son reversibles, propias de la EA evolucionada.



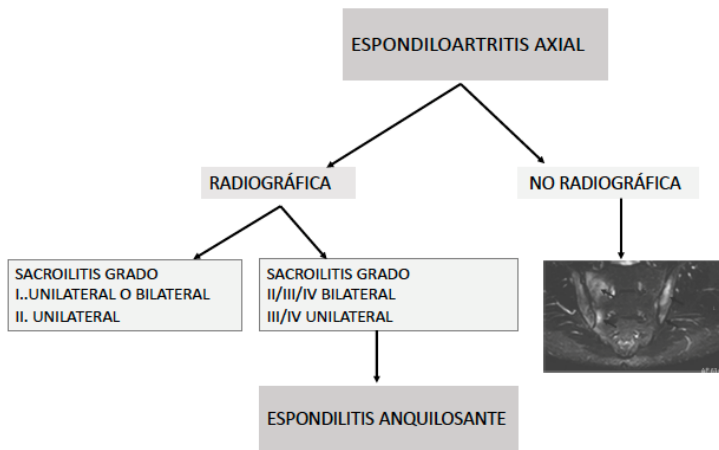
**Figura 1.** Los criterios de clasificación de la EspA axial (adaptado de Rutweleit et al.) AINEs (Antiinflamatorios no esteroideos); PCR (Proteína C reactiva); RM (Resonancia magnética).



**Figura 2.** Los criterios de clasificación de la EspA periférica (adaptado de Rutweleit et al.).



**Figura 3.** Sacroilitis grado I Izquierda (flecha de blanca), sacroilitis grado IV bilateral (flecha naranja).



**Figura 4.** Los diferentes subtipos de las EspA axial en base a la afectación radiográfica.

## 0.2. Espondilitis Anquilosante

La EA es una enfermedad inflamatoria crónica que pertenece al grupo de las EspA. Se ha descrito una mayor prevalencia de esta enfermedad en varones (70%).(4)

La EA afecta sobre todo el esqueleto axial incluyendo la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas, donde los pacientes presentan un característico dolor lumbar inflamatorio, aunque también puede afectar a las articulaciones periféricas, sobre todo las grandes articulaciones de las extremidades inferiores.(5) Se trata de una enfermedad propia de gente joven, con inicio de los síntomas entre la segunda y tercera década de la vida, haciéndose su diagnóstico menos probable a partir de los 45 años de edad.

La enfermedad suele cursar en brotes con exacerbación del dolor y de la inflamación. Los brotes repetidos pueden conducir finalmente a una fusión irreversible de la columna vertebral con importante rigidez (Figura 5).

La inflamación sistémica persistente puede causar complicaciones añadidas como aumento del riesgo cardiovascular o la aparición de amiloidosis secundaria.

Para la clasificación de la EA se siguen utilizando los criterios de Nueva York modificados del año 1984, que son específicos para esta entidad (Figura 6). Estos criterios tienen una sensibilidad del 83% y una especificidad del 98%.(6)

La EA puede acompañarse de manifestaciones clínicas extraarticulares como las oftalmológicas, valvulopatía aórtica, alteraciones de la conducción cardíaca, fibrosis pulmonar con afectación predominante de los lóbulos superiores o la sintomatología del tracto gastrointestinal, simulando en ocasiones cuadros de EII.

La manifestación extraarticular más frecuente de esta enfermedad es la inflamación ocular que, según las series, puede afectar hasta un 40% de los pacientes.(7,8) Suele ser una inflamación del tracto uveal que cursa de manera característica como uveítis aguda recidivante y unilateral. Clínicamente esta manifestación produce enrojecimiento ocular, fotofobia, lagrimeo y pérdida de visión.(9)

A diferencia de otras enfermedades inflamatorias como por ejemplo la Artritis Reumatoide, donde la mayoría de los síntomas articulares son fáciles de identificar porque se trata de articulaciones periféricas, la identificación del estado real de la inflamación en los pacientes con EA es mucho más complicada. Las maniobras de exploración física son útiles en casos donde existe un componente de afectación periférica. Para identificar la inflamación de la columna o de las articulaciones sacroilíacas, la exploración clínica nos orienta sobre su afectación, pero no es capaz de determinar el grado. Tampoco es capaz de distinguir si el dolor o la limitación que presentan los pacientes está causado por una inflamación activa o por una secuela de los episodios inflamatorios anteriores.





**Figura 5.** Radiografía simple proyección anteroposterior y lateral de la columna lumbar en paciente con EA en estadio avanzado. Osificación del ligamento longitudinal anterior y lateral (flechas blancas). Imagen de un paciente con EA evolucionada “caña de bambú”.

<b>1. Criterios clínicos</b>
a) Dolor lumbar y rigidez > 3 meses de duración que mejora con el ejercicio, pero no se alivia con el reposo
b) Limitación de movimientos de la columna lumbar en el plano sagital y frontal
c) Limitación de la expansión torácica con respecto a los valores normales corregidos para edad y sexo (<2.5 centímetros)
<b>2. Criterio radiológico</b>
a) Sacroilitis bilateral de al menos grado 2 o unilateral grado 3-4

\*Se establece el diagnóstico de EA si se cumple el criterio radiológico y al menos uno de los clínicos.

**Figura 6.** Criterios de Nueva York modificados para la clasificación de Espondilitis Anquilosante.

### 0.3. Tratamiento de la Espondilitis Anquilosante

En los últimos años hemos sido testigos de una gran evolución de la ciencia en términos de desarrollo de múltiples moléculas específicas para bloquear las vías específicas de la inflamación (tratamientos biológicos) y secundariamente controlar los síntomas de la enfermedad y su progresión de manera muy eficaz.

#### *0.3.1. Los objetivos del tratamiento y los escalones terapéuticos*

Entre los objetivos del tratamiento de la EA se encuentran el conseguir un buen control de la sintomatología articular (dolor, inflamación o rigidez), el disminuir la aparición de las limitaciones funcionales a lo largo del tiempo de evolución de la enfermedad y el reducir las posibles complicaciones. El primer escalón terapéutico farmacológico en pacientes con EA con afectación axial son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Se considera como un fallo del primer escalón terapéutico la persistencia de la actividad inflamatoria de la enfermedad (dolor o rigidez) a pesar de haber utilizado dos tipos de AINEs diferentes por un periodo mínimo de 1 mes. El segundo escalón terapéutico se compone de tratamientos biológicos.(10) En pacientes con EA que además de la afectación axial asocian una artritis periférica se puede valorar un escalón terapéutico intermedio con metotrexato o con sulfasalazina. El pronóstico y la evolución de los pacientes con EA ha mejorado de manera significativa desde la disponibilidad de los tratamientos biológicos con excelentes resultados clínicos.(11)

### *0.3.2. Tratamientos biológicos*

Se trata de fármacos que no son moléculas químicas, se obtienen a partir de organismos biológicos como bacterias o distintas estirpes celulares (de allí su nombre), que bloquean dianas específicas. Han demostrado significativa eficacia en el control de la actividad inflamatoria de la EA. No obstante, para la elección del tipo de tratamiento biológico es importante tener en consideración varios factores asociados como las comorbilidades de cada paciente, pues algunos están contraindicados en caso de insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal o antecedentes de proceso neoplásico. Además, debemos de tener presente cuáles son las localizaciones anatómicas afectadas por la enfermedad (las entesis, afectación periférica o axial), dado que no todos los fármacos cubren el espectro completo de la enfermedad. Finalmente, es importante tener en cuenta las manifestaciones extraarticulares que presenta cada paciente (Tabla 1). Dentro del grupo de los fármacos disponibles para el tratamiento de la EA disponemos de algunos que han demostrado superioridad frente a otros en controlar ciertas manifestaciones extraarticulares de la EA. Por el contrario, otras moléculas han sido asociadas con cierto empeoramiento de dicha manifestación clínica.(4,12)

**Tabla 1.** Fármacos biológicos con indicación en la EA. En la tabla se diferencian las situaciones clínicas en las que dicho fármaco sí ha demostrado un buen control y en las que no lo ha demostrado. El único fármaco que ha demostrado no traspasar la barrera placentaria es el certolizumab. \*Pendiente de aprobación en Europa.

FÁRMACO	UVEÍTIS	COLITIS ULCEROSA	ENFERMEDAD DE CROHN	EMBARAZO
CERTOLIZUMAB	Sí	Sí	Sí	Sí
ADALIMUMAB	Sí	SI	Sí	No
INFLIXIMAB	Sí	Sí	Sí	No
GOLIMUMAB	Sí	Sí	No	No
ETANERCEPT	No	No	No	No
SECUKINUMAB	No	No	No	No
IXEKIZUMAB*	No	No	No	No

#### 0.3.2.1. Fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa

Actualmente disponemos de tres anticuerpos monoclonales inhibidores del tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ): infliximab, adalimumab y golimumab. A este grupo de fármacos también pertenece una proteína de fusión con el receptor p75 soluble denominado etanercept, y un fragmento Fab' pegilado de un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante llamado certolizumab pegol. Estos fármacos han demostrado mejorar los aspectos clínicos de la enfermedad (dolor y rigidez, la movilidad axial, la función física, la calidad de vida), los parámetros de inflamación como la velocidad de sedimentación globular (VSG) o la proteína C reactiva (PCR) y los hallazgos radiológicos de la inflamación objetivada con la RM.(13) Aunque todos los tratamientos mencionados arriba tienen indicación para tratar a los pacientes con EA activa, no todos han demostrado la misma eficacia para tratar sus manifestaciones extraarticulares. En múltiples estudios se ha objetivado un paradójico aumento de nuevos casos

de uveítis o empeoramiento del cuadro intestinal en pacientes tratados con etanercept, por lo que las guías actuales no recomiendan su uso en este tipo de pacientes.(12)

### *0.3.2.2. Fármacos inhibidores de la Interleuquina 17*

Actualmente disponemos en Europa de un fármaco inhibidor de la interleuquina 17A (IL-17A) llamado secukinumab. Es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano dirigido contra la IL-17A que ha demostrado eficacia en control de la actividad inflamatoria a nivel axial en pacientes con EA.(14) No obstante, los datos sobre el control de la uveítis son contradictorios. Aunque las dosis altas intravenosas han sido prometedores en un ensayo clínico, los estudios posteriores no han demostrado el control de las uveítis refractarias, aunque si la posibilidad de reducir la inmunosupresión concomitante.(15)

El ixekizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti IL-17A, está pendiente de aprobación para el tratamiento de la EA en Europa. La indicación está avalada por los datos de eficacia y seguridad en 2 estudios aleatorizados fase 3 (COAST-V y COAST-W). Los datos de ambos estudios demostraron que los pacientes tratados con ixekizumab lograron mejoras estadística y clínicamente significativas.

### *0.3.3. Factores asociados con la respuesta al tratamiento biológico*

La terapia biológica ha significado una mejoría clínica para los pacientes con EA.(16) No obstante, los estudios de seguimiento demuestran que casi un 50% de los pacientes a lo largo de su seguimiento requieren un cambio de tratamiento biológico. Esto se debe o a un fallo de eficacia del fármaco desde el

inicio (fallo primario), pérdida de su eficacia al cabo de unos meses (fallo secundario) o la necesidad de su suspensión por la aparición de efectos adversos. Este periodo de tiempo puede variar. En los ensayos clínicos pivotaes, el fallo primario se estableció a los tres meses desde el inicio de la medicación. No obstante, en otros estudios observacionales se consideró a los seis meses desde el inicio de la medicación.(17) Dado el número elevados de pacientes que fracasa al primer tratamiento biológico es fundamental tener en cuenta los diferentes factores que pueden influir en esta respuesta. En diferentes estudios fueron descritas las características de los pacientes que se asocian con mejor respuesta al tratamiento biológico (Tabla 2). Es fundamental para la correcta monitorización de la respuesta al tratamiento tener identificados a los pacientes que dadas sus características basales vayan a responder mejor o peor al tratamiento biológico.(18,19)

**Tabla 2.** Los factores asociados con buena respuesta al tratamiento biológico. PCR (proteína C reactiva).

<b>FACTORES ASOCIADOS CON BUENA RESPUESTA AL TRATAMIENTO BIOLÓGICO</b>
SEXO MASCULINO
MENOR EDAD
MENOR TIEMPO DE DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD
POSITIVIDAD DEL HLA B27
PACIENTES NAIVE PARA TRATAMIENTO BIOLÓGICO
VALORES ALTOS DE LA PCR ANTES DE EMPEZAR EL TRATAMIENTO

#### 0.4. Como medir la actividad inflamatoria de la Espondilitis Anquilosante

La identificación objetiva de la actividad inflamatoria de la EA es fundamental. Este conocimiento es necesario para la toma de decisiones correctas sobre los tratamientos de los diferentes escalones terapéuticos pautados a lo largo del curso de la enfermedad. La valoración de la actividad de la enfermedad en pacientes con EA se hace especialmente compleja dada la diversidad de los cuadros articulares que pueden presentar (afectación axial y/o periférica) y los síntomas añadidos por la afectación extraarticular (intestinal, oftalmológica). Aunque dispongamos de tratamientos eficaces, es fundamental no olvidar sus potenciales efectos colaterales o el coste. El dolor lumbar es el síntoma más frecuente en los pacientes con EspA axial. Puede estar presente tanto en los pacientes con actividad inflamatoria persistente como en los pacientes que se encuentran en la fase de secuelas de la enfermedad sin componente de actividad. Por lo tanto, es fundamental identificar de manera objetiva la presencia de la actividad inflamatoria de la enfermedad, con el fin de indicar dichos tratamientos solamente en pacientes activos con capacidad de mejora. Hasta la actualidad disponemos de tres diferentes herramientas para evaluar la actividad inflamatoria de la EA. La primera y la más utilizada en la práctica clínica diaria es la valoración subjetiva por parte del paciente sobre cual considera que es la actividad de su enfermedad y que impacto tiene en las actividades de su vida habitual. Dicha valoración se realiza utilizando escalas análogas visuales numéricas. La segunda herramienta es la determinación de los reactantes de fase aguda (RFA) como la VSG o la PCR. Y por último disponemos de la RM, una prueba de imagen capaz de diferenciar entre los hallazgos radiológicos en el contexto de inflamación activa y los cambios crónicos en el contexto de secuelas.

### *0.4.1. Herramientas para medir la actividad inflamatoria de la EA*

#### *0.4.1.1. Escalas numéricas e índices*

Se trata de escalas análogas visuales e índices basados en la opinión subjetiva del paciente.

- Valoración global del paciente (VGP) es una escala análoga visual numérica de 0 a 10, en la que el paciente responde a la pregunta de cómo se ha encontrado de su enfermedad en la última semana, significando en número 0 que ha estado muy bien y en número 10 que ha estado muy mal (Figura 7).
- Valoración del dolor nocturno es una escala análoga visual numérica de 0 a 10, donde el paciente responde a la pregunta de cuanto dolor de espalda ha tenido por la noche durante en la última semana, significando en número 0 que ninguno y en número 10 dolor máximo (Figura 8).
- Índice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) es un índice compuesto por seis preguntas para el paciente sobre como evalúa el impacto de la EA en la última semana en términos de dolor, rigidez o fatiga (escala de 0 a 10) donde 0 significa que la enfermedad está inactiva y el 10 actividad máxima (Figura 9). Estudios previos demostraron que esta herramienta es sensible al cambio y expresa el espectro completo de la enfermedad, dado que las preguntas están enfocadas tanto en la afectación periférica como en la axial.(20,21) Varios ensayos clínicos con fármacos biológicos demostraron que los valores del BASDAI se modifican de manera significativa en respuesta a estos fármacos. No obstante, dichos resultados no son extrapolables a

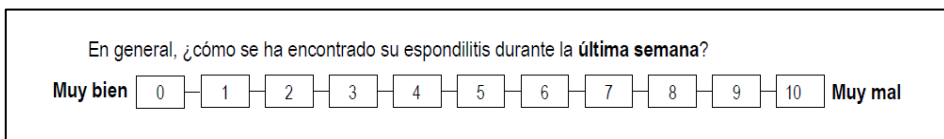


toda la población de los pacientes con EA, dado que para la inclusión en los ensayos clínicos se requieren valores altos del BASDAI.(22,23) Otro estudio describió que el BASDAI tiene una alta variabilidad intra-individual de semana en semana.(24) Los valores altos del BASDAI pueden estar causados por la anquilosis o destrucción articular, estrés psicológico o por la inflamación, por lo que es impreciso a la hora de definir la presencia o ausencia de la inflamación activa orientándonos solamente por sus valores.

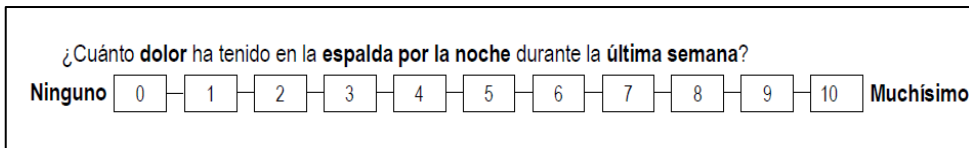
- Índice de actividad ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) es un índice multifactorial que se calcula mediante una fórmula matemática en la que se incluyen los valores de las respuestas de los pacientes referentes al estado de la enfermedad (pregunta número 2,3 y 6 del BASDAI), el resultado de la numeración de la escala VGP (0-10) y el valor de uno de los RFA (VSG o PCR).(25) Se considera enfermedad inactiva puntuación final menor de 1.3, enfermedad con actividad moderada puntuación entre 1.3 y 2.2, enfermedad con actividad alta puntuación entre 2.2 y 3.4 y finalmente enfermedad con actividad muy alta puntuación final superior a 3.5.

Se considera que los pacientes con disminución del valor del índice ASDAS  $\geq 1.1$  puntos tras el inicio del tratamiento presentan una mejoría clínicamente importante. Cuando la disminución del ASDAS es  $\geq 2.0$  puntos se considera que presentan una gran mejoría. La fórmula matemática se utiliza mediante calculadoras prediseñadas online o en documentos Microsoft Excel® con lo que la realización del ASDAS se ejecuta en menos de un minuto en la consulta habitual (Figura 10).

Los pacientes en tratamiento con valores de BASDAI  $\geq 4$  o valores del ASDAS  $\geq 2.1$  presentan una enfermedad activa a pesar del tratamiento. En estos pacientes se debería valorar la escalada del tratamiento. En los pacientes que se encuentran en el último escalón terapéutico habría que considerar cambio de molécula dentro del mismo escalón.



**Figura 7.** Escala análoga visual numérica para determinar VGP (Valoración global del paciente).



**Figura 8.** Escala análoga visual numérica para determinar el dolor nocturno de la espalda.

**Versión Española del BASDAI <sup>1</sup>**

Por favor, marque el número que mejor describa su situación en la **ÚLTIMA SEMANA**:

1) ¿Cuánta fatiga o cansancio ha tenido usted?

Ninguna  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 **Muchísima**

2) ¿Cuánto dolor ha tenido usted en cuello, espalda o caderas debido a la espondilitis anquilosante?

Ninguno  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 **Muchísimo**

3) ¿Cuánto dolor o inflamación ha tenido usted en las otras articulaciones (sin contar cuello, espalda y caderas)?

Ninguno  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 **Muchísimo**

4) ¿Cuánto malestar ha tenido usted en las partes de su cuerpo que le duelen al tocarlas o presionarlas?

Ninguno  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 **Muchísimo**

5) ¿Cuánta rigidez matutina ha tenido usted al despertarse?

Ninguna  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 **Muchísima**

6) ¿Cuánto tiempo le dura la rigidez matutina desde que se levanta?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

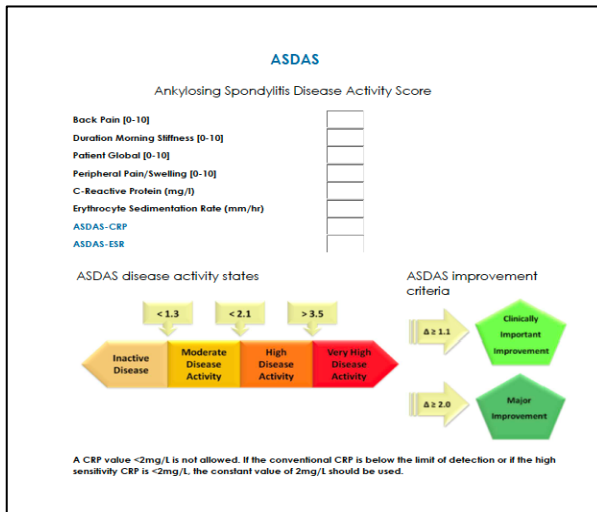
0 horas                      ½ hora                      1 hora                      1½ hora                      2 horas o más

Puntuación:

---

<sup>1</sup>R. Ariza-Aniza, B. Hernández-Cruz y F. Navarro-Sarabia. *Rev Esp Reumatol* 2004;31(6):372-8  
 \*Diseño: E. Batlle - H3U-Alicante

**Figura 9.** Índice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), la versión española. El cuestionario descargado de la página oficial de la Sociedad Española de Reumatología con autorización.



**Figura 10.** La calculadora del índice de actividad ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). La fórmula matemática para calcular el ASDAS-PCR es la siguiente:  $ASDAS. PCR = 0.12 \times \text{dolor lumbar (pregunta 2 de BASDAI)} + 0.06 \times \text{duración de la rigidez matutina (pregunta 3 del BASDAI)} + 0.11 \times \text{valoración global del paciente (VGP)} + 0.07 \times \text{dolor/inflamación periférica (pregunta 6 del BASDAI)} + 0.58 \times (CRP+1).$ (26)

#### 0.4.2. Los reactantes de fase aguda

En la actualidad el uso de los RFA para determinar la actividad inflamatoria de la EA sigue siendo un reto.

La determinación de los RFA utilizados con mayor frecuencia en la práctica clínica diaria (PCR, VSG) no demostró tener una buena correlación con la actividad inflamatoria de la enfermedad.(27,28) Es importante conocer que los valores normales o bajos, tanto de la VSG como de la PCR en pacientes con EA no descartan la presencia de la inflamación activa. Varios estudios demostraron que los valores basales de la PCR fueron asociados con la respuesta a los diferentes tratamientos biológicos. Los pacientes con valores altos de la PCR

basal presentan mejor respuesta y adherencia al tratamiento con fármacos anti TNF- $\alpha$ .(29,30) No obstante, los pacientes con EA tratados con secukinumab demostraron una eficacia rápida y mantenida independientemente de los valores basales de la PCR.(31)

Estos datos son muy útiles a la hora de decidir que tipo de tratamiento (molécula) seleccionar para cada paciente en función de la respuesta que esperamos.

La elección del uso de VSG o de la PCR como marcador de la inflamación depende de la viabilidad de la correcta determinación de estos parámetros en cada centro. En términos generales, la determinación de la PCR es la opción más disponible y presenta menos incidencias a la hora de su determinación.

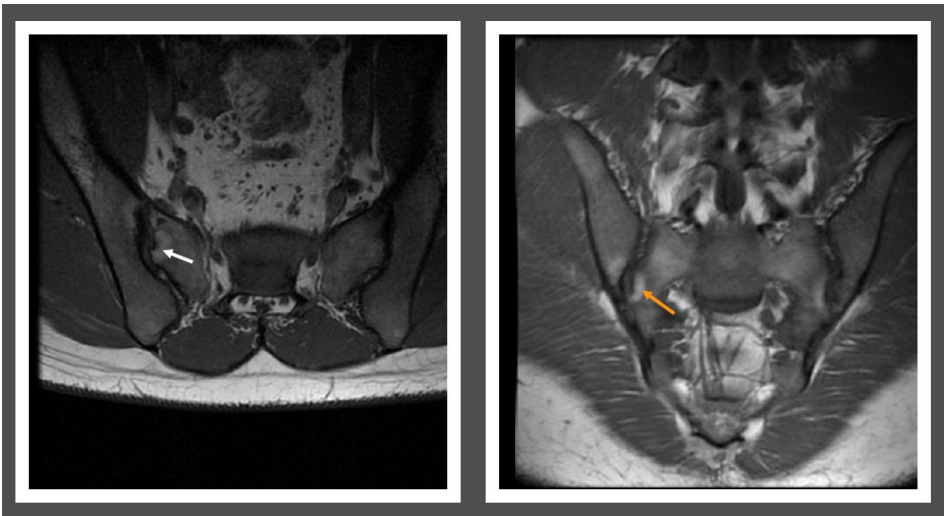
La PCR es el biomarcador más utilizado en la práctica clínica diaria para determinar la actividad de EA. Los valores normales de la PCR son de 0 a 5 mg/L. No obstante, un estudio reciente encontró que el área bajo la curva Característica Operativa del Receptor (ROC) de la PCR para distinguir entre la EA activa e inactiva era de 0.688 con una sensibilidad del 82.14% y una especificidad de tan solo 50%. El mismo estudio encontró que el panel común de la PCR y la proteína amiloide A sérica 1 (SAA1) son capaces de distinguir entre los diferentes estadios inflamatorios de la enfermedad.(32) Estudios previos encontraron una buena correlación entre los valores séricos de la SAA1 y la actividad inflamatoria de la EA.(33,34) Además, se encontró que los valores altos de la PCR en conjunto con los valores altos de la SAA1 se asocian con la buena respuesta a los tratamientos anti-TNF.(35) No obstante, la determinación de SAA1 no es una prueba fácilmente disponible en los laboratorios de todos los centros, por lo que su uso para monitorizar la actividad inflamatoria en la práctica clínica diaria no es factible. Recientemente se evaluó la capacidad de otros biomarcadores para determinar la actividad inflamatoria de la EA como la

IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-23 o la IL-17A).(36,37) No obstante, no se encontró ninguna correlación entre estos biomarcadores y la actividad inflamatoria de EA.

Por lo tanto, mientras no estén disponibles nuevos marcadores válidos para la medición de la actividad inflamatoria de la EA, los valores de la PCR seguirán siendo el biomarcador sérico de referencia para determinar dicha actividad.

### *0.4.3. La resonancia magnética*

La RM es una herramienta especialmente útil en pacientes que presentan una sintomatología compatible con EspA sin datos de afectación en la radiografía simple (Figura 11). Además, la RM es capaz de distinguir entre la afectación causada por la inflamación activa y los cambios en el contexto de secuelas. Tiene una buena especificidad (88-95%) como herramienta diagnóstica, pero su sensibilidad es limitada para la detección de inflamación de bajo grado (32-50%). Además, en muchos casos requiere el uso de contraste con gadolinio, que está contraindicado en paciente con enfermedades renales. La realización de la RM requiere significativos tiempos de espera, por lo que sumado a su elevado coste, no se trata de una prueba que se pueda utilizar a diario para monitorizar la actividad inflamatoria de la enfermedad.(38) Además, requiere una colaboración estrecha entre los reumatólogos y los radiólogos para la correcta interpretación de los resultados.(39) Por lo tanto, es una prioridad identificar una herramienta fiable, rápida y con bajo coste económico para determinar la actividad inflamatoria de la EA.



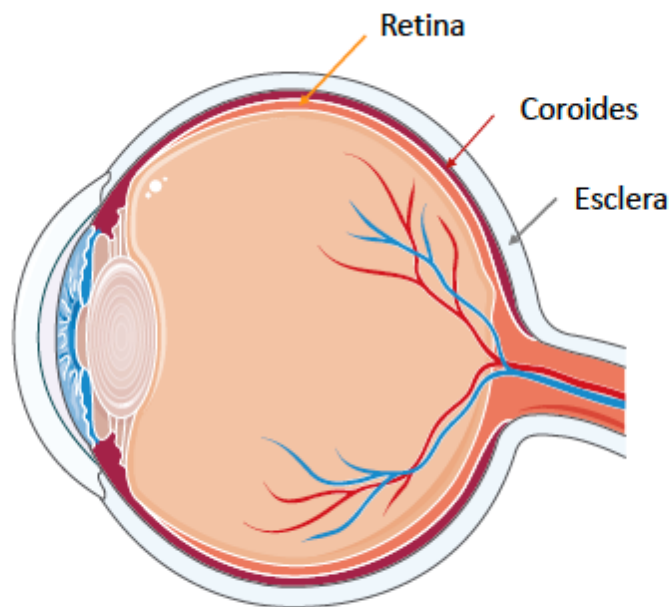
**Figura 11.** Imágenes de RM de articulaciones sacroilíacas. La imagen de la izquierda corresponde a un corte axial T1 con supresión grasa donde objetivamos edema y erosión óseos en la articulación sacroilíaca derecha (flecha blanca). La imagen de la derecha corresponde a un corte coronal Fast STIR del mismo paciente con el hallazgo arriba descrito (flecha naranja).

### 0.5. La coroides

Dada la evidencia de escasez de herramientas para medir de manera objetiva y rápida el estado de inflamación sistémica en enfermedades autoinmunes, la medición del grosor coroideo (GC) ha sido evaluada y propuesta desde hace unos años como un potencial marcador de la inflamación sistémica en dichas enfermedades.(40)

La coroides es la membrana más vascularizada del ojo y una de las más vascularizadas del cuerpo humano. Es la capa intermedia del ojo situada entre la retina y la esclera, por delante continúa con la región ciliar (Figura 12). La parte posterior está perforada por el nervio óptico.(41) Es esencial para la perfusión de las capas externas de la retina.(42) Su alto componente vascular hace que sea susceptible a la inflamación en las enfermedades multisistémicas. La coroides está involucrada no solamente en las enfermedades con afectación ocular específica, sino también en las que no causan un daño ocular directo.(43) El GC varía en función del nivel de la inflamación sistémica de la enfermedad, aumenta durante la fase de actividad y disminuye durante la fase de remisión.(40) Estos cambios se desencadenan a raíz de la activación inmune, la generación de los autoanticuerpos y la activación de la inmunidad celular. Las enfermedades de largo tiempo de evolución y con repetidos brotes pueden desencadenar daño en la microcirculación de la coroides, activando a las plaquetas y las vías de coagulación. Dicha activación puede causar microtrombosis con estrechamiento luminal y posterior atrofia de la coroides.





**Figura 12.** La coroides (flecha roja) se encuentra anatómicamente localizada entre la retina (flecha naranja) y la esclera (flecha gris).

### *0.5.1. Situaciones fisiológicas que influyen en el grosor coroideo*

Es importante conocer que el GC puede variar en personas sanas de manera fisiológica, con el ritmo circadiano o durante la gestación.(44) La media del GC subfoveal en gente joven es de  $345.67 \pm 81.80 \mu\text{m}$ . El GC disminuye con la edad.(45)

### *0.5.2. Situaciones patológicas que influyen en el grosor coroideo*

A la hora de evaluar la influencia de la EA en el GC, hay que tener en cuenta que existen otras múltiples patologías tanto oculares como sistémicas que pueden influir en el GC. Es importante tenerlas en cuenta sobre todo a la hora del diseño de los estudios.

Las patologías oculares más frecuentes con influencia en el GC son la coriorretinopatía serosa central, degeneración macular seca relacionada con la edad, retinopatía proliferativa diabética o el edema macular en pacientes diabéticos.(44) Las enfermedades sistémicas que pueden influir en el GC son múltiples (Tabla 3).

A diferencia de otras patologías oculares que generalmente causan síntomas, los cambios en el GC suelen ser imperceptibles para los pacientes.

**Tabla 3.** Enfermedades sistémicas que pueden influir en el grosor de la coroides

ENFERMEDADES SISTÉMICAS CON INFLUENCIA EN EL GROSOR COROIDEO	
ENFERMEDADES FRECUENTES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HIPERTENSIÓN ARTERIAL</li> <li>• DIABETES MELLITUS</li> <li>• MIGRAÑAS</li> <li>• TABAQUISMO</li> </ul>
ENFERMEDADES MENOS FRECUENTES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FENÓMENO DE RAUNAUD</li> <li>• ENFERMEDAD DE BEHCET</li> <li>• SACROIDOSIS</li> <li>• METÁSTASIS OCULARES</li> <li>• SÍNDROME DE STURGE-WEBER</li> <li>• ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES</li> <li>• LEUCEMIAS</li> <li>• ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</li> <li>• SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA</li> </ul>

### 0.6. Grosor coroideo y la EA

La EA es una enfermedad crónica inflamatoria en la que una de las manifestaciones extraarticulares más frecuentes es la uveítis anterior aguda. Se ha descrito que los pacientes con uveítis anterior aguda con HLA B27 positivo presentan el GC aumentado durante la fase activa de la uveítis.(46) Este incremento del grosor desaparece tras la resolución de la misma. Estudios previos también han descrito que los pacientes con EA sin afectación ocular presentan el GC aumentado respecto a la población sana y que el grosor disminuye de manera significativa tras seis meses del tratamiento con infliximab.(8,47) La regresión de los cambios del GC en pacientes con EA después del tratamiento con anti TNF- $\alpha$  indica el importante papel de esta citoquina en la etiopatogenia de esta enfermedad. La eliminación de la actividad TNF- $\alpha$  conlleva la desactivación de la cascada proinflamatoria y la inhibición de la migración de las células sanguíneas al área inflamatoria.(48) Por lo tanto, se ha considerado que el engrosamiento coroideo podría ser una manifestación subclínica de actividad de la EA en pacientes sin afectación ocular.

### 0.7. Técnicas para medir el grosor coroideo

Las modalidades de imagen utilizadas con anterioridad como la angiografía con fondo de fluoresceína y la angiografía con verde indocianina además de ser métodos diagnósticos invasivos no ofrecen una información suficientemente detallada sobre la morfología de la coroides.(49)

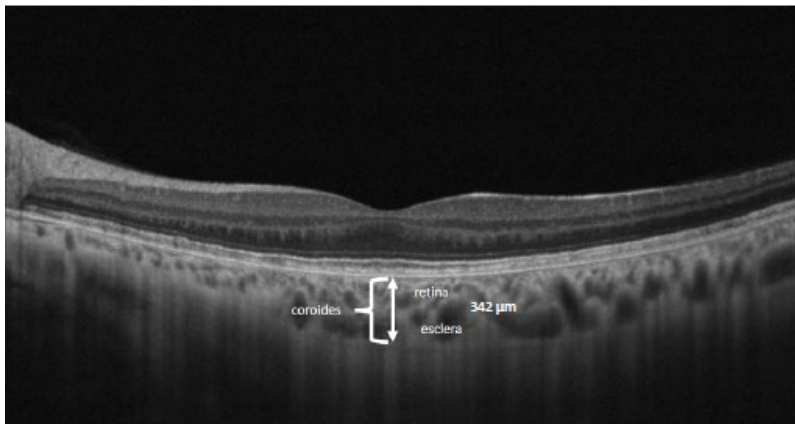
### 0.7.1. Tomografía de coherencia óptica

Nuestro entendimiento de la coroides había aumentado de manera significativa en los últimos años con la incorporación de la tomografía de coherencia óptica (OCT). Se trata de una técnica de visualización de la coroides que se basa en los principios de la coherencia óptica. Nos permite generar imágenes de la coroides y de la retina mediante el uso de haces de luz de láser. Este haz es capaz de penetrar en los tejidos, generando reflejos internos que son captados y procesados. A partir de la información capturada por el sistema, se pueden realizar mediciones cuantitativas del GC.(50) La aparición de los tomógrafos OCT de dominio espectral (SD) ha permitido mejorar significativamente la resolución y la calidad de la imagen (Figura 13). SD-OCT permite la captura rápida y repetida de las imágenes de la coroides, sin necesidad de dilatar las pupilas.(51)



**Figura 13.** Imagen del dispositivo RTVue-100 OCT (Optovue) del Hospital Universitario Infanta Sofía.

El GC suele ser mayor en la región subfoveal. Fuera de la fóvea el GC disminuye significativamente tanto en la dirección nasal como en la temporal.(51) Existe una clara correlación entre todos los puntos de medición de la coroides. La determinación del GC en la región subfoveal es la más aceptada internacionalmente por los investigadores dada su mayor facilidad de medición.(52) El GC subfoveal se define como distancia entre la línea hiperreflectante del epitelio pigmentario de la retina hasta el límite interno de la unión entre la coroides y esclera, una superficie hiperfluorescente (Figura 14). El grosor de la coroides se mide en micras ( $\mu\text{m}$ ). Estudios previos demostraron un buen nivel de acuerdo entre diferentes investigadores para determinar el GC. Se trata de una técnica fácil de realizar con una medición reproducible, por lo que la determinación del GC puede ser evaluada como potencial marcador de la inflamación sistémica en pacientes con EA.



**Figura 14.** Imagen transversal del polo posterior del ojo, tomada con el dispositivo RTVue-100 OCT (Optovue) en el Hospital Universitario Infanta Sofía. La medición del grosor coroideo (flecha blanca) en este caso de 342  $\mu\text{m}$ .

## **1. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





## 1.1. HIPÓTESIS

El pronóstico y el tratamiento de la Espondilitis Anquilosante (EA) han sufrido un cambio importante en los últimos años, debido a la disponibilidad de tratamientos biológicos. Los tratamientos biológicos han demostrado ser muy eficaces en el manejo de esta enfermedad en términos de remisión, disminución de la discapacidad e importante disminución de la comorbilidad. No obstante, la evaluación objetiva de la actividad inflamatoria sigue siendo un reto en la práctica clínica diaria. Las herramientas disponibles habitualmente están basadas en percepciones subjetivas de los pacientes sobre el estado de la enfermedad. Por ello, es fundamental identificar nuevas herramientas para poder evaluar de manera objetiva, rápida y repetida la actividad inflamatoria de la EA a lo largo de su evolución. La capacidad de evaluar adecuadamente el estado inflamatorio de la EA condiciona la correcta prescripción de tratamiento. En el presente trabajo, nos proponemos realizar un estudio para evaluar si los pacientes con EA con inflamación activa, que tengan indicación de tratamiento biológico, sin que hayan presentado previamente afectación ocular, presentan un grosor coroidal (GC) mayor que los sujetos sanos y si dicho engrosamiento es reversible con el tratamiento biológico. Por lo tanto, la hipótesis de este trabajo es que los pacientes con EA con indicación de tratamiento biológico, sin afectación inflamatoria ocular clínicamente detectable, presentan un GC mayor que los sujetos sanos y que éste se reduce tras seis meses de tratamiento biológico.

## 1.2. OBJETIVOS

**1.2.1.** Realizar una revisión de la literatura sobre el papel del GC en la inflamación sistémica en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

**1.2.2.** Evaluar la correlación inter-observador e intra-observador de la medición manual del GC con la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) entre todos los observadores participantes en el estudio, en dos poblaciones diferentes de sujetos.

### **1.2.3.**

Evaluar el GC en pacientes con EA con enfermedad activa sin historia previa de afectación ocular con indicación de tratamiento biológico y compararlo con el GC de una población pareada de sujetos sanos.

**1.2.4.** Evaluar la correlación entre el GC y la actividad de la enfermedad medida con herramientas de práctica clínica habitual.

**1.2.5.** Evaluar la concordancia entre el GC como potencial biomarcador de la inflamación y la proteína C reactiva (PCR).

**1.2.6.** Evaluar los cambios en el GC en los pacientes con EA tras 6 meses de tratamiento biológico.

**1.2.7.** Comparar el efecto sobre el GC de los diferentes grupos de fármacos biológicos utilizados.

**1.2.8.** Evaluar posibles factores asociados con la respuesta al tratamiento biológico.



## **2. MÉTODOS**



## 2. MÉTODOS

A continuación, describimos los materiales y métodos utilizados en los cuatro artículos que componen la presente tesis doctoral. Detalles adicionales pueden consultarse en el apartado de “Material y Métodos” de cada artículo.

### 2.1. Metodología del primer artículo

#### ***“Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: A review”***

Como primer paso de la presente tesis doctoral hemos decidido realizar una revisión de la literatura médica disponible sobre el papel de la medición del grosor coroideo (GC) y de la retina como potenciales marcadores de la inflamación sistémica en enfermedades autoinmunes. El interés de dicha revisión era en primer lugar identificar la estructura ocular (coroides o la retina) cuya medición del grosor está mejor relacionada con la inflamación sistémica. Otro punto de interés era conocer los mecanismos que desencadenan los cambios en el grosor de dichas estructuras y su comportamiento a lo largo de la duración de la enfermedad. El tercer punto de interés era identificar las enfermedades sistémicas donde el grosor de la coroides y de la retina cambiaba dependiendo del estado de la inflamación (brote vs remisión).

Para esta revisión hemos utilizado las fuentes MEDLINE/PUBMED, operadores booleanos y las bases de datos adicionales como Cochrane Library y clinicaltrials.gov desde enero 2000 hasta octubre 2018 ambos inclusive.

Las enfermedades revisadas fueron: Lupus Eritematoso Sistémico, Esclerosis Sistémica, Enfermedad de Behçet, Artritis Reumatoide, Espondilitis

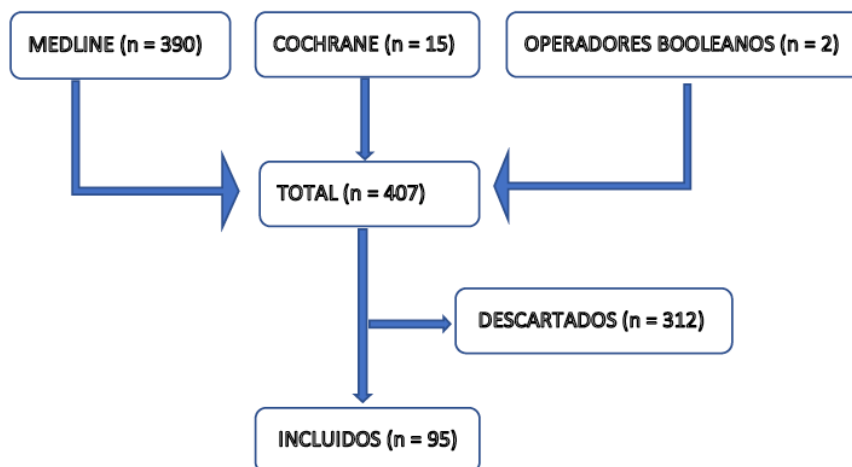
Anquilosante (EA), Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Psoriasis, Fiebre Mediterránea Familiar, Sarcoidosis y la Enfermedad de Graves. Solamente se han revisado los trabajos en español y en inglés. De la búsqueda hemos excluido series de casos y los artículos que incluían una afectación ocular directa por la propia enfermedad o por toxicidad ocular farmacológica. Dicha selección se hizo con el fin de poder identificar los cambios en el grosor de ambas estructuras oculares (coroides y retina) en el contexto de la inflamación sistémica y excluir los cambios causados por el daño local o por la toxicidad medicamentosa.

Se encontró un total de 406 referencias en inglés y 1 en español. Finalmente, tras el proceso de exclusión (mayoría serie de casos) se obtuvieron 95 resultados (65 artículos de la búsqueda inicial y otros 30 derivados de las referencias). Todos los 95 artículos han sido leídos y analizados (Figura 15).

Con toda la información obtenida se procedió a la síntesis de los resultados de cada una de las enfermedades.

La revisión de la literatura nos ha sido muy útil a la hora de determinar que la estructura anatómica del ojo óptima para evaluar la inflamación sistémica es la coroides y no la retina y que en las enfermedades como la EA los cambios del GC podrían reflejar el estado de la inflamación sistémica.





**Figura 15.** Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.

## 2.2. Metodología del segundo artículo

### ***“Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica”***

La medición del GC con la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) es una herramienta utilizada en la práctica clínica diaria en las consultas de oftalmología. La reproducibilidad de la medición manual entre varios observadores (oftalmólogos) puede ser un desafío en comparación con las mediciones con dispositivos automáticos o semiautomáticos. Las variaciones anatómicas, la calidad de la imagen y la necesidad de precisión para distinguir la unión esclero-coroidea contribuyen a una potencial variabilidad.(53)

Existen varios estudios previos que demuestran una buena correlación inter-observador en la medición manual del GC, no obstante, el número de observadores incluidos en cada uno de estos estudios no era superior a dos.(50,54–56)

Dado que las fases posteriores de esta tesis incluían la medición del GC mediante SD-OCT por parte de un número significativamente mayor de observadores, consideramos necesaria una validación de dicha técnica previa al inicio del estudio y determinar la variabilidad inter-observador e intra-observador de la SD-OCT en la medición manual del GC.

En consecuencia, se realizó un estudio inter-observador entre todos los oftalmólogos participantes en el estudio (9) y un estudio intra-observador con los oftalmólogos participantes del Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS) para determinar la reproducibilidad de la medición manual del GC con la OCT. Se organizó una reunión previa con todos los observadores que tuvo lugar en el HUIS, donde se realizó una puesta en común de las recomendaciones sobre la medición del GC.

### *2.2.1. Población del estudio*

En el estudio inter-observador se incluyeron 10 pacientes con EA y 11 sujetos sanos en edades comprendidas entre 18-65 años. Los pacientes para el estudio inter-observador fueron reclutados en el servicio de reumatología del HUIS. Los sujetos sanos eran trabajadores del mismo hospital. Para la organización del estudio inter-observador se decidió incluir sujetos participantes solamente de un centro (HUIS), con la lectura de imágenes realizada de forma centralizada y presencial en el HUIS por los oftalmólogos participantes de distintos hospitales. Se excluyeron sujetos con antecedentes de patología ocular conocida, trauma o cirugía ocular. A todos los participantes se les realizó una OCT de ambos ojos el día de la inclusión en el estudio. Las imágenes fueron posteriormente entremezcladas (se mezclaron las imágenes de los pacientes y de los sujetos sanos, y se separaron las imágenes de los dos ojos del mismo sujeto).

### *2.2.2. Aspectos bioéticos*

A todos los participantes (pacientes y sujetos sanos) se les proporcionó una hoja de información y el consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio (Anexo I y II). El estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación con medicamentos (CEIm) correspondiente con código STE-INF-2017-01 (Anexo III).

### *2.2.3. Los observadores*

Nueve oftalmólogos (observadores) con un mínimo de cuatro años de experiencia con la técnica fueron citados en diferentes franjas horarias para realizar la lectura de las imágenes en el servicio de oftalmología del HUIS. Las mediciones de cada uno de los observadores, sin ningún dato que permitiera

identificar a los pacientes, fueron recogidas en un cuaderno de recogida de datos (CRD) y posteriormente trasladados por el investigador principal (IP) a una base de datos Microsoft Excel® diseñada para este objetivo. Un mes después de la primera lectura, dos de los nueve observadores (del HUIS), repitieron la lectura de todas las imágenes para validar la reproducibilidad intra-observador. Para la captura y lectura de las imágenes se utilizó el dispositivo de la OCT de dominio espectral (SD-OCT) tipo RTVue OCT (RT 100. Optovue™).

### *2.2.4. Tamaño muestral*

En el supuesto de una concordancia entre observadores correspondiente con un coeficiente de correlación intraclase (CCI) de 0.8 y aceptando un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%, el tamaño mínimo necesario estimado fue de 33 ojos, asumiendo un porcentaje de pérdidas no superior al 10%.

### *2.2.5. Análisis estadístico*

El análisis descriptivo se realizó utilizando la frecuencia absoluta (n) y relativa (%) para expresar las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se expresaron como la media y la desviación estándar (DE) o como la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) dependiendo de la distribución de las variables (normal o no), después de aplicar la prueba de normalidad Saphiro- Wilk. El coeficiente de correlación de Pearson o Spearman se utilizó para analizar la correlación entre las mediciones del GC de los diferentes observadores. El nivel de acuerdo entre los resultados obtenidos se evaluó con el coeficiente de correlación intraclase (CCI) e intervalo de confianza (IC del 95%). Se consideró que los valores de CCI superiores a 0.90 representaban una muy buena

correlación, valores entre 0.71-0.89 una buena correlación, valores entre 0.51-0.70 moderada, entre 0.31-0.50 mediocre y los valores inferiores a 0.31 representaban una correlación pobre o nula. Los valores de  $p < 0.05$  para CCI proporcionan una fuerte evidencia contra la hipótesis nula, por lo tanto, proporcionan seguridad de que el acuerdo no se debe al azar. Los CCI y los IC han sido calculados con el programa SPSS® versión 21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

### 2.3. Metodología del tercer artículo

#### ***“Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic Inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis”***

Como tercer paso del presente trabajo realizó un estudio transversal multicéntrico, donde se comparó el GC en pacientes con EA activa sin afectación ocular con el GC de una población sana pareada por sexo, grupo de edad y hábito tabáquico. El objetivo fue comparar el GC entre ambas poblaciones, evaluar la correlación del GC en pacientes con EA con la actividad de la enfermedad, la positividad del antígeno HLA B27 y la duración de la enfermedad y finalmente evaluar la correlación entre la proteína C reactiva (PCR) y la actividad de la EA.

##### ***2.3.1. Población del estudio***

Se incluyeron 44 pacientes con EA activa sin inflamación ocular y 44 sujetos sanos reclutados en 9 centros españoles con edades comprendidas entre 18-65 años. Los pacientes con EA fueron reclutados en los servicios de reumatología correspondiente a cada centro y todos cumplieron los criterios de Nueva York

modificados para la clasificación de la enfermedad.(6) Además, todos presentaron una enfermedad activa persistente, con un Índice de actividad ASDAS > 2.1 a pesar del tratamiento recibido con indicación de tratamiento biológico en el momento de inclusión en el estudio.(38) Para evaluar la actividad inflamatoria de la EA se obtuvieron las siguientes determinaciones: índice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), índice ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), valoración global del paciente (VGP), dolor nocturno y se determinaron los valores de la PCR. También se recogieron datos sobre la edad del paciente, año del diagnóstico de la enfermedad y la positividad del HLA B27. La medicación permitida en el momento del reclutamiento fueron los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), metotrexato o la sulfasalazina. Se excluyó a los pacientes en tratamiento actual o previo a la inclusión en el estudio con tratamiento biológico, y aquellos pacientes con patologías que influían en el GC (Tabla 4). Los sujetos sanos fueron trabajadores de los nueve centros pareados por sexo, grupo de edad y el hábito tabáquico. El objetivo fue obtener dos poblaciones homogéneas en estas tres variables, evitando como factor de confusión condiciones con influencia conocida en el GC.(44) Todos los datos fueron introducidos en el CRD con codificación anónima y enviado al IP para ser introducidos en una base de datos Microsoft Excel® diseñada para este fin.

### *2.3.2. Aspectos bioéticos*

A todos los participantes (pacientes y sujetos sanos) se les proporcionó una hoja de información y el consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio. (Anexo I y II). El estudio fue aprobado por el comité de ética en

investigación con medicamentos (CEIm) correspondiente con código STE-INF-2017-01) (Anexo III).

**Tabla 4.** Los criterios de exclusión del estudio

<b>Criterios de exclusión oftalmológicos</b>
Equivalente esférico superior a $\pm 4.0$ dioptrías
Glaucoma
Patología del nervio óptico
Antecedente de trauma ocular
Hipertensión ocular
Antecedente de cirugía ocular
Retinopatía
Antecedente de inflamación ocular
Tratamiento tópico ocular en los 30 días previos a la realización de la OCT
<b>Criterios de exclusión clínicos</b>
Embarazo
Antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipemia
Migrañas
Enfermedad de Alzheimer
Vasculitis sistémica
Enfermedad inflamatoria distinta a la Espondilitis Anquilosante
Anemia de células falciformes
Sarcoidosis
Fenómeno de Raynaud
Antecedentes de enfermedad neoplásica en los últimos 5 años
Esclerosis múltiple
Neurofibromatosis tipo I.
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Tratamiento con corticosteroides sistémicos en los últimos 6 meses
Tratamiento biológico previo
Tratamiento con bifosfonatos
Infección sistémica en los últimos 30 días

### *2.3.3. Protocolo de exploración de la OCT*

Las imágenes de la coroides fueron realizadas en los servicios de oftalmología de cada centro el día de inclusión del paciente en el estudio. La captura y la lectura de las imágenes fueron realizadas por diferentes oftalmólogos y en diferentes días. El investigador que realizó la lectura de las imágenes desconocía si las imágenes pertenecían a un paciente o a un sujeto sano. Los dispositivos de SD-OCT utilizados fueron RTVue OCT (Optovue, Fremont, CA, USA) en 3 centros, Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) en 3 centros y el Cirrus 6000 (Zeiss Meditec, Jena, Germany) en los restantes. Aunque en el estudio se utilizaron tres tipos de dispositivos, el uso de manera intercambiable de estos dispositivos ha sido ampliamente avalado por los estudios publicados al respecto.(55,57,58)

Los resultados de las mediciones fueron enviados con el código del sujeto correspondiente e introducidas en la base de datos.

### *2.3.4. Cálculo de muestra*

El tamaño de la muestra para este estudio se calculó utilizando las estimaciones de un estudio previo, en el que el valor del GC de los sujetos sanos fue de  $286.2 \pm 59,5 \mu\text{m}$ .(8) Se consideró relevante el engrosamiento de  $40 \mu\text{m}$ . Aceptando un error alfa de 5%, una potencia estadística del 90% y una tasa de pérdida de seguimiento del 15%, se calculó un mínimo de 44 observaciones en cada grupo para detectar un aumento del GC de  $40 \mu\text{m}$ .

### *2.3.5. Análisis estadístico*

Se realizaron mediciones tanto del ojo derecho como del ojo izquierdo de todos los participantes. El ojo con la medida más alta fue definido como ojo con mayor



GC. En los estudios realizados sobre la medición del GC en diferentes patologías la inclusión de 1 o 2 ojos por participantes ha sido muy variable. Basándonos en el supuesto, que el GC de ambos ojos puede ser similar, la utilización de ambos ojos se recomienda solamente en estudios sobre enfermedades con afectación ocular asimétrica (queratocono). Para la valoración del efecto de la inflamación sistémica en el GC en enfermedades sin daño ocular se recomienda utilizar solamente 1 ojo por participante. (59) En nuestro estudio se comparó el GC del ojo derecho, ojo izquierdo y del ojo con mayor GC entre los 44 pacientes con EA y 44 sujetos sanos.

Para el análisis descriptivo de los datos primero se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de la distribución de los datos. Tras la confirmación de la distribución normal, utilizamos la media  $\pm$  DE para describir los resultados. Para las variables con distribución no normal, se utilizó la mediana y el RIQ. Para la comparación de variables con distribución normal utilizamos la prueba t de Student y para las de distribución no normal la prueba de U-Mann-Whitney. Para determinar la correlación entre el GC o de la PCR con los índices de actividad de la enfermedad, o la correlación entre el GC y la duración de la enfermedad o la positividad del HLA B27 con distribución normal hemos utilizado el método Pearson, y para los de distribución no normal el método Spearman. Se calculó la concordancia entre el GC y la PCR con la prueba de Bland-Altman. Se consideró estadísticamente significativo el valor de  $p < 0.05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS® versión 21 (IBM Inc., Armonk, NY, USA).

## 2.4. Metodología del cuarto artículo

### ***“Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Choroidal Thickness is a Biomarker Associated With Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis”***

Como último paso de esta tesis se realizó un estudio longitudinal para evaluar el cambio en el GC en pacientes con EA activa sin antecedentes de afectación ocular tras seis meses de tratamiento biológico. También se determinaron los factores asociados con la respuesta a dicho tratamiento.

#### ***2.4.1. Población del estudio***

La población incluida en este estudio es la misma población de pacientes con EA activa sin afectación ocular incluida en el tercer artículo (44 pacientes con indicación de tratamiento biológico). La determinación tanto de la PCR como de los índices de la actividad de la enfermedad se realizó en el día del inicio del tratamiento biológico y 6 meses después (una ventana de 7 días en la determinación del GC a los 6 meses). Se registraron los diferentes tipos de tratamiento biológico iniciados. La disminución del valor del ASDAS  $\geq 1.1$  a los seis meses de tratamiento fue considerado una mejoría clínica significativa.(25) Los pacientes que durante los seis meses de seguimiento habían presentado patologías de nueva aparición que podrían afectar al GC fueron excluidos del estudio.

#### ***2.4.2. Protocolo de exploración de la OCT***

El protocolo de exploración fue el mismo que se utilizó en el tercer artículo. Se realizaron las mediciones del GC el día del inicio del tratamiento biológico y a los 6 meses.

### 2.4.3. Análisis estadístico

Se obtuvieron mediciones del GC del ojo derecho y del ojo izquierdo de todos los participantes. En los estudios realizados sobre la medición del GC en diferentes patologías la inclusión de 1 o 2 ojos por participantes ha sido muy variable. Basándonos en el supuesto que el GC de ambos ojos puede ser similar, la utilización de ambos ojos se recomienda solamente en estudios sobre enfermedades con afectación ocular asimétrica (queratocono). Para la valoración del efecto de la inflamación sistémica en el GC en enfermedades sin daño ocular se recomienda utilizar solamente 1 ojo por participante. En nuestro estudio se incluyó el ojo con mayor GC.(59)

Para el análisis descriptivo de los datos primero se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de la distribución de los datos. Tras la confirmación de la distribución normal, utilizamos la media  $\pm$  DE para resumir los resultados. Para las variables con distribución no normal utilizamos la mediana y el RIQ. Para la comparación de variables con distribución normal utilizamos la prueba t de Student y para las de distribución no normal la prueba de U-Mann-Whitney. Para determinar la correlación entre el GC o de la PCR con los índices de actividad de la enfermedad con distribución normal hemos utilizado el método Pearson, para los de distribución no normal método Spearman. Se calculó la concordancia entre el GC y la PCR con la prueba de Bland-Altman.

Para determinar los cambios del GC con el tratamiento biológico, primero se analizó el grupo del tratamiento en conjunto y posteriormente se dividieron los tratamientos en dos grupos, según el efecto demostrado en el control de la inflamación ocular. El primer grupo incluyó tratamientos con secukinumab y etanercept, que son fármacos con efecto dudoso sobre el control de la

inflamación ocular. El segundo grupo incluyó el resto de los tratamientos con efecto demostrado en el control de la inflamación ocular (golimumab, adalimumab y certolizumab).(12,60,61)

Posteriormente se realizó el análisis univariante y el análisis de regresión logística múltiple usando regresión binaria para identificar los factores asociados con la respuesta al tratamiento. En el modelo se incluyeron las variables con significado clínico, además de las variables recogidas de estudios previos que demostraron asociación con la respuesta al tratamiento. Finalmente se diseñó la curva ROC para evaluar el punto de corte óptimo del GC para los factores asociados con la respuesta clínica al tratamiento.(19)

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS® versión 21 (IBM Inc., Armonk, NY, USA).

### **3. ARTÍCULOS PUBLICADOS**



### 3. ARTÍCULOS PUBLICADOS

Artículo 1.

**Steiner M**, Esteban-Ortega MDM, Muñoz-Fernández S. *Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: A review*. Surv Ophthalmol. 2019;64(6):757-769.

#### **Objetivos**

Revisar la evidencia científica sobre el grosor coroideo (GC) y de la retina, medidos mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT), como potencial marcador de la inflamación sistémica en enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

#### **Métodos**

Para esta exhaustiva revisión se utilizaron las fuentes MEDLINE/PUBMED, operadores booleanos y las bases de datos adicionales como Cochrane Library y clinicaltrials.gov, desde enero 2000 hasta octubre 2018 ambos inclusive.

Las enfermedades revisadas fueron: Lupus Eritematoso Sistémico, Esclerosis Sistémica, Enfermedad de Behçet, Artritis Reumatoide, Espondilitis Anquilosante, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Psoriasis, Fiebre Mediterránea Familiar, Sarcoidosis y la Enfermedad de Graves. Se revisaron los trabajos en español y en inglés. De la búsqueda se excluyeron series de casos. También se excluyeron los artículos en los que los pacientes presentaban una afectación ocular directa por la propia enfermedad sistémica o una toxicidad ocular farmacológica. La exclusión se hizo con el fin de poder identificar de manera objetiva los cambios en el GC y de la retina relacionados con una inflamación sistémica y no local.

## **Resultados**

El GC aumenta durante los brotes de las enfermedades autoinmunes e inflamatorias sistémicas y disminuye en los periodos de remisión. En ocasiones, este aumento del grosor puede preceder a los brotes de la enfermedad, revelando la presencia de una inflamación subclínica. No obstante, los brotes repetidos de la enfermedad a lo largo de su evolución pueden causar adelgazamiento y atrofia de la coroides por daño crónico en la microcirculación. La medición del GC es más útil en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias que la medición del grosor de la retina. En la mayoría de las enfermedades en las que el GC cambia en función del nivel de la actividad inflamatoria de la enfermedad, el grosor de la retina no se modifica.

## **Conclusiones**

La revisión de la literatura fue muy útil a la hora de determinar que la coroides es la estructura anatómica del ojo óptima para evaluar la inflamación sistémica medida con SD-OCT. Los cambios del GC en las enfermedades como la Espondilitis Anquilosante podrían reflejar el estado de la inflamación sistémica.



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/survophthal](http://www.elsevier.com/locate/survophthal)

## Major review

# Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: A review



Martina Steiner, MD<sup>a,b,\*</sup>, Maria del Mar Esteban-Ortega, PhD, MD<sup>b,c</sup>,  
Santiago Muñoz-Fernández, PhD, MD<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Department of Rheumatology, Infanta Sofía University Hospital, San Sebastián de los Reyes, Madrid, Spain

<sup>b</sup> Universidad Europea de Madrid, Madrid, Spain

<sup>c</sup> Department of Ophthalmology, Infanta Sofía University Hospital, San Sebastián de los Reyes, Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 10 July 2018

Received in revised form 14 April 2019

2019

Available online 26 April 2019

## Keywords:

choroidal thickness

retinal thickness

inflammatory disease

autoimmune disease

optical coherence tomography

## ABSTRACT

To identify the risk of relapse and subclinical inflammatory stages of systemic autoimmune diseases, new tools are needed. In the recent years, choroidal thickness and retinal thickness measured with ocular coherence tomography (OCT) have been proposed as an inflammatory marker for different systemic diseases, especially for conditions with a vascular component. Our aim in this article is to review the literature regarding the role of choroidal and retinal thickness as a potential inflammatory marker in systemic autoimmune and inflammatory diseases measured by OCT. Current literature suggests that the choroid of patients thickens in active phases of inflammatory diseases with vascular involvement. This pattern is observed in lupus, systemic sclerosis, Behçet disease, spondylitis, and familial Mediterranean fever. Choroidal thickness may decrease with biological treatments, along with systemic inflammation. Repeated flares and long-term disease, however, may thin the choroid, as a result of prolonged insult to the microvasculature and subsequent atrophy. Less is known about the effect of these diseases on retinal thickness. In summary, choroidal and retinal thickness measured by OCT may be promising markers for inflammation in systemic autoimmune and inflammatory diseases; however, more studies are warranted before generalizing choroidal thickness measurements by OCT as a marker for disease activity. The role of retinal thickness is more unclear due to a lack of studies in this field.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

## 1. Introduction

Systemic autoimmune and inflammatory chronic diseases cause periods of activity and periods of remission. Disease flares may appear suddenly without warning. The

consequences of an unexpected flare can be severe or even lethal. Despite meliorated diagnostic methods and modern treatments, anticipating oncoming flares remain a challenge.

Subclinical inflammation often heralds flares. Clinical and laboratory tools are available to evaluate the different stages

\* Corresponding author: Mrs. Martina Steiner, MD, Universidad Europea de Madrid, Department of Rheumatology, Infanta Sofía University Hospital, San Sebastián de los Reyes, Paseo de Europa 34, 28702 Madrid, Spain.

E-mail address: [martina.steiner@salud.madrid.org](mailto:martina.steiner@salud.madrid.org) (M. Steiner).  
0039-6257/\$ – see front matter © 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.  
<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.04.007>

of the diseases, but most of them have low sensitivity and specificity to predict flares and to diagnose subclinical inflammation.<sup>65</sup> New tools are needed to identify the risk of relapse and subclinical inflammatory stages of chronic inflammatory and autoimmune diseases.

Autoimmune diseases are typically multisystemic diseases. The vascular system is frequently affected, because of either inflammation of the vessels (vasculitis) or an increased atherothrombotic change.<sup>33,82,85</sup> The high vascular component of the choroid makes this layer susceptible to inflammation in multisystemic diseases. Choroid is the tissue with a highest blood flow per unit weight, one reason it is affected by systemic vascular disorders.<sup>33</sup> This injury is also initiated by the induction of immune activation and the generation of autoantibodies and activated cellular immunity. The vascular injury activates platelet and coagulation pathways, which result in vascular microthrombosis. The resulting vasculopathy is associated with intimal hyperplasia in the small arterioles, and the ensuing luminal narrowing results in tissue hypoxia and chronic ischemia.<sup>33,82,85</sup>

Over the last decades, choroidal thickness and retinal thickness have been proposed and evaluated as potential inflammatory markers for inflammatory diseases, especially for those with a vascular component.<sup>7,24,26</sup> Interestingly, choroid and retina may be involved not only in the diseases with specific ocular involvement, but also in conditions without direct eye injury.

Among all the different exploration techniques, the spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) seems to be the most promising noninvasive method to evaluate inflammation.<sup>83</sup>

In this review we try to clarify the current evidence relating the choroid thickness (CT) and retinal thickness (RT) in systemic autoimmune and inflammatory disorders. During the selections of the articles, we excluded those with a specific eye involvement of each one of the diseases. The aim of this exclusion was to avoid direct impact on CT and RT during a specific eye involvement of these diseases. We consider that this exclusion helps the objectivity of the interpretation of the correlation between a systemic inflammation and choroid and retinal thickness.

## 2. Objective

The objective of this study was to review the literature regarding the role of choroid thickness and retinal thickness as potentially inflammatory markers in systemic autoimmune and inflammatory diseases.

## 3. The choroid and the retina

Choroid is the most vascularized layer of the eye and one of the most highly vascularized tissues in the human body.<sup>33,85</sup>

Choroid is essential for the perfusion of outer retinal layers, thermoregulation of the retina, maintenance of the anatomical position of the retina, removal of residues, and secretion of growth factors.<sup>75</sup> Choroid plays a role in the pathophysiology of diseases as central serous

chorioretinopathy, age-related macular degeneration, choroidal melanoma, and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome.<sup>77</sup>

Usually, patients who suffer from a systemic disease with uveitis or a direct impact on the eye cause pain, or blurred vision. By contrast, CT changes are asymptomatic and therefore undetectable by the patients.

### 3.1. Imaging methods

The retinal and choroidal pathologic changes are evaluated routinely by fundus fluorescein angiography (FFA), indocyanine green angiography (ICGA), and OCT.<sup>11</sup> FFA provides valuable information regarding retinal circulation, such as macular ischemia, retinal arterial or venous occlusions, and neovascularization at the optic disk and retina.<sup>11</sup> FFA, however, is not a sensitive technique for a detailed evaluation of choroidal circulation. ICGA, which has been used for evaluating choroidal circulation, does not provide adequate information about retinal circulation.<sup>11</sup> FFA and ICGA are both invasive methods, which do not provide consistent information about the morphology of the retina and the choroidal tissue.<sup>11</sup>

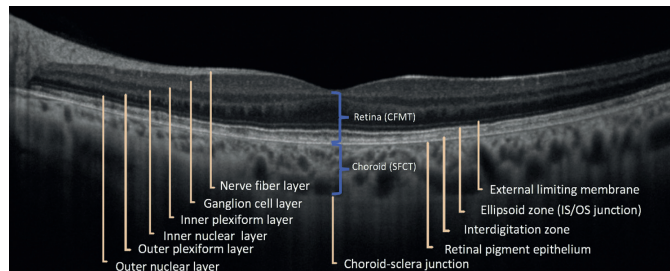
### 3.2. Optical coherence tomography

SD-OCT is an *in vivo*, noninvasive technique that has revolutionized ophthalmic clinical practice in recent years.<sup>83</sup> SD-OCT allows rapid and repeatable imaging of the retina and of the choroid, with no need to dilate pupils.<sup>61</sup> OCT operates a tomographic study of retina and choroid and visualizes the relations between layers providing excellent morphologic details (Fig. 1).<sup>51</sup>

The incorporation of enhanced depth imaging OCT (EDI-OCT) has enabled full visualization and measurement of CT.<sup>92</sup> It plays a major role in the evaluation of inflammatory diseases of choroid.<sup>48</sup> Wu and colleagues describe a high agreement in CT measurement using OCT with and without EDI mode. The interclass correlation coefficient was 0.987 (0.980–0.992).<sup>92</sup>

Margolis and colleagues described EDI-OCT measurements in different reference points of the choroid. These measurements were made at the subfoveal choroid and at 500  $\mu\text{m}$  intervals from the fovea to 3 mm nasal and 3 mm temporal from the center of the fovea.<sup>61</sup> The mean CT measurement was greatest under the fovea. Outside the fovea, the mean CT decreased rapidly in the nasal and temporal direction. There was a significant difference in CT between subfoveal CT and all extrafoveal locations. The CT measurements at each location were significantly correlated with measurements at all other locations in each eye.<sup>61</sup>

In addition, *in vivo* subfoveal CT measurements might indirectly be indicative of the subfoveal ocular perfusion.<sup>51</sup> Therefore, CT has gained popularity in the quantitative assessment of the choroidal structure in various ocular and systemic disorders.<sup>56</sup> The mean subfoveal CT ranges between 287 and 335  $\mu\text{m}$  in healthy subjects.<sup>61</sup> The thickest choroid is usually located at the point superior to the fovea, not at the fovea itself.<sup>74</sup> However, the range of the CT measurements varies among different populations of healthy subjects and patients.<sup>19</sup>



**Fig. 1 – Cross sectional image of choroid and retina by OCT. IS/OS, CFMT, SFCT. OCT, optical coherence tomography; IS/OS, inner segment/outer segment; CFMT, central foveal macular thickness; SFCT, subfoveal choroid thickness.**

RT can be measured at different points: foveal thickness, central foveal thickness, macular thickness (MT), ganglion cell inner plexiform layers, and peripapillary retinal nerve fiber layer. In the study by Chan and colleagues, foveal thickness (mean thickness in the central 1000- $\mu\text{m}$  diameter area) and central foveal thickness (mean thickness at the point of intersection of 6 radial scans) on the OCT were  $212 \pm 20 \mu\text{m}$  and  $182 \pm 23 \mu\text{m}$ , respectively. Macular thickness measurements were thinnest at the center of the fovea, thickest within a 3-mm diameter of the center, and diminished toward the periphery of the macula. No correlation between age and foveal thickness was found.<sup>20</sup>

The measurements in all studies mentioned in the following were performed using SD-OCT device with EDI-OCT mode. Studies relating to ankylosing spondylitis, familial Mediterranean fever (Bicer and Gundogan), psoriasis (Ersan), Behçet disease (BD) (Karadag and Mittal), and systemic sclerosis study (Aydin) were done with SD-OCT without EDI-OCT mode. The rest of them were done with SD-OCT with EDI mode. The measurements were taken at the subfoveal choroid in all studies. In most of the reports, the investigators took measurements at different point distances from the fovea in temporal and nasal direction (500, 1000, 1500, and 3000  $\mu\text{m}$ ). For the purposes of this study, we only took into account subfoveal CT because this was the only measurement described in all the studies.

### 3.3. Physiological conditions with influence in the CT

CT can be influenced by physiological changes in healthy subjects. The same individual might have up to 112  $\mu\text{m}$  asymmetry between both eyes. CT is influenced by factors such as eye axial length, diurnal variation, and age.<sup>19</sup>

The CT generally decreases with age, but CT decreases much faster in old age than in relatively younger people. Some studies suggest that men have significantly thicker choroid than women, but some other studies do not confirm these data.<sup>84</sup> A single prospective study shows a significant decrease of CT during the mid-luteal phase.<sup>84</sup> Choroid gets thicker in the second trimester of pregnancy, compared with nonpregnant women.<sup>84</sup>

#### 3.3.1. Physiological conditions with influence in the RT

Ethnic variation in peripapillary retinal nerve fiber layer thickness has been demonstrated in several studies; the peripapillary

retinal nerve fiber layer appears to be appreciably thinner in whites compared with Hispanics and Asians.<sup>6</sup> There were no gender-related differences in macular or peripapillary RNFL thickness, and peripapillary RNFL thickness was thinner in older Latin-Americans than in younger Latin-Americans.<sup>30</sup>

### 3.4. Pathological conditions that may influence the CT

Ophthalmologic diseases known to have a thicker choroid are central serous retinopathy, polypoidal choroidal vasculopathy, and Vogt-Koyanagi-Harada. On the other hand, patients with neovascular and dry age-related macular degeneration, proliferative diabetic retinopathy, diabetic macular edema, or multifocal choroiditis have usually a thinner choroid when compared to healthy eyes.

Subfoveal CT is significantly higher in subjects with hypercholesterolemia, and hypertensive retinopathy, compared with healthy subjects. The general consensus is that diabetes and smoking cause a decrease in CT, although some studies have reported contradictory results. Microalbuminuria seems to be associated with increased CT in patients with diabetes mellitus type 1.<sup>59</sup> In addition, controversy exists relating to migraine and CT.<sup>84</sup>

#### 3.4.1. Pathological conditions that may influence the RT

The RT may be influenced by a multiple clinical situation such as drug toxicity, proper ocular pathologies, or systemic diseases.<sup>22</sup>

Drugs that should be taken into account when retina is being evaluated are as follows: deferoxamine, sildenafil, tamoxifen, ethambutol, chloroquine, and hydroxychloroquine.<sup>22</sup>

Systemic conditions with influence on the retina are neurological diseases (Alzheimer's disease, multiple sclerosis, neuromyelitis optica, Parkinson disease, migraine, idiopathic intracranial hypertension, and schizophrenia), hematological (sickle cell disease, beta-thalassemia and leukemia), HIV infection, and optic nerve disease (papilledema, vitreopapillary traction, diabetic papillopathy and papillitis, ischemic optic neuropathy, etc.).<sup>22</sup>

We should consider all these situations when interpretation of the retinal OCT results is being done, especially when we compare the thickness in different patients (Fig. 2).

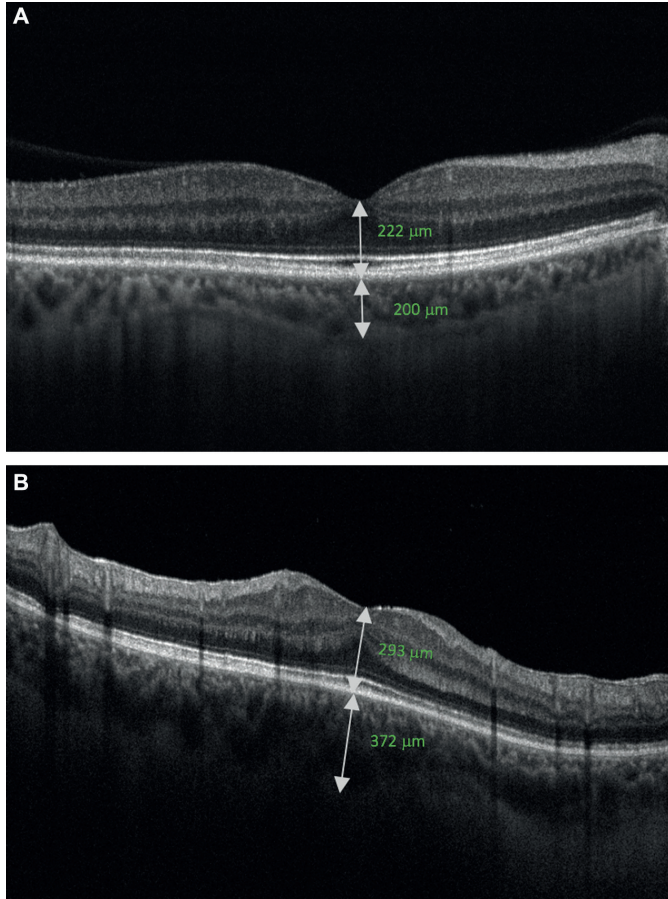


Fig. 2 – A: Cross sectional image of normal choroid (200 mm) and retina (222 mm), measured with OCT. B: Cross sectional image of thickened choroid (372 mm) and thickened retina (293 mm), measured with OCT. OCT, optical coherence tomography.

#### 4. Systemic diseases

##### 4.1. Systemic lupus erythematosus

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with vasculitis that can affect several organs and systems in the body, often including small vessels of the eye.<sup>81</sup> Usually, the specific ocular manifestations consist of keratoconjunctivitis sicca, optic nerve changes, and retinal and

choroidal vasculitis. Choroidal vasculature may be damaged by fibrin deposition, which often occurs in the vessel wall and lumen.<sup>66</sup> Histopathological studies have shown inflammatory cells infiltrate within the choroid, as well as immunoglobulin and complement deposition in the choroidal vasculature, and damage to the retinal pigment epithelium.<sup>37</sup> There is antiphospholipid antibody involvement.<sup>58,68,73</sup>

Rarely, specific SLE choroidopathy may develop in severely ill SLE patients.<sup>43</sup> SLE choroidopathy consists of serous detachment of the retina, the pigment epithelium, or both.

Pathogenesis may be explained by immune complex deposition in the choriocapillaris, autoantibodies against retinal pigment epithelium, CD4+ T cells infiltration, and fluid leakage into the subretinal space.<sup>9</sup> Subclinical infiltration due to high permeability and increased CT might precede choroidopathy, resembling central serous chorioretinopathy.<sup>33,62</sup>

Nguyen and colleagues suggested that, when SLE is active, especially with severe nephropathy or central nervous system vasculitis, clinicians should be concerned about choroidal involvement and vice versa.<sup>68</sup> SLE choroidopathy may herald systemic flares several months in advance and is a red flag for subclinical, reversible nephropathy and neuropathy.<sup>68</sup> Therefore, detection of increased CT before choroidopathy and choroidopathy itself may provide an opportunity for effective intervention before severe damage has occurred.<sup>68</sup>

Specific SLE choroidopathy should be differentiated from choroidal changes as a surrogate marker for systemic inflammation.<sup>68</sup>

In a cross-sectional study, a total of 58 patients with inactive SLE were compared with 58 age- and gender-matched healthy controls. The CT was significantly thinner in SLE patients if compared to the healthy subjects ( $P < 0.001$ ). However, no information was obtained about the medication that patients received.<sup>7</sup>

According to the authors, a choroidal thinning and choroidal involvement in SLE might be explained by long-term vasculitis, atrophy, and immune and complement deposition in vascular endothelium of the choroid.<sup>7</sup>

Ferreira and colleagues evaluated CT in 43 SLE patients without specific ophthalmologic symptoms and 80 healthy controls.<sup>33</sup> All patients were on a hydroxychloroquine (HCQ) retinopathy screening program. Results were adjusted by significant factors such as age, spherical equivalent, and steroids treatment. In contrast to the Altinkayanak study, SLE group presented a thicker subfoveal choroid than controls ( $P < 0.001$ ).<sup>33</sup>

HCQ treatment, systemic hypertension, diabetes mellitus, and use of another immunosuppressive had no influence on CT.<sup>33</sup>

In the study reported by Altinkayanak and colleagues, all the patients were in an inactive phase of the disease, and no adjustment by steroids or systemic medication was reported. These results suggest that CT may change depending on the level of inflammation rather than on the specific disease.<sup>33</sup>

Central nervous system involvement in SLE is common affecting 14–75% of patients.<sup>80</sup> The clinical implication of these pathological processes is neuropsychiatric SLE (NPSLE), which ranges from psychosis, seizure disorders, stroke, and dementia to impairments such as cognitive dysfunctions.<sup>80</sup>

Shulman and colleagues aimed to assess the association of RNFL thickness with NPSLE manifestations and the possible role of RNFL thickness as a biomarker of white matter damage.<sup>80</sup> In this cross-sectional study, RNFL was measured in 14 NPSLE, seven non-NPSLE female patients, and 11 healthy females. There was no statistically significant difference in the mean RNFL thickness between SLE patients and healthy controls, not even between patients with NPSLE versus non-NPSLE.<sup>80</sup> No significant differences were found between 2 SLE groups<sup>80</sup> in terms of disease duration, disease activity, and disease damage.

Liu and colleagues evaluated RNFL thickness and MC in 15 NPSLE patients, 16 non-NPSLE patients, and 16 healthy volunteers. Seven NPSLE patients had active neuropsychiatric symptoms within 2 months before examination. SLE patients had significantly thinner RNFL and MT than controls.<sup>57</sup> No significant difference in RNFL thickness or MT was found between NPSLE and non-NPSLE patients. In both studies, 100% of the patients were on HCQ therapy.<sup>57,80</sup> The immunopathologic studies found IgG immune complex deposits in the walls of retinal vessel associated with RNFL infarcts and ganglion cell atrophy.<sup>57</sup> Vasculitis leading to retinal microinfarcts is possibly responsible for the RNFL and macular thinning.<sup>57</sup>

Juvenile SLE continues in 15–17% of all SLE cases.<sup>1</sup> CT was significantly thicker in 21 juvenile SLE patients than in the control group. No difference between the 2 groups in terms of RNFL thickness, not even association between OCT findings and disease activity or immunological parameters, was found.<sup>1</sup> Low activity disease, according to the Systemic Lupus Disease Activity Index, had all patients at the moment of OCT.

In summary, CT may change depending on the level of inflammation and time of evolution. Increased CT may reveal preclinical choroidopathy, neuropathy, and nephropathy. CT may change depending on the level of inflammation rather than on the specific disease. OCT measurement of RNFL thickness and MT may be considered as a useful biomarker in SLE patients generally rather than NPSLE specifically.

The differences of CT results between adult and children's populations may be because of the unapparent atrophy in childhood due to shorter time of evolution of the disease.

#### 4.2. Systemic sclerosis

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic, multisystem, autoimmune disease of unknown etiology.<sup>25</sup> The pathophysiology of SSc is characterized by immune activation, vasculopathy, and fibrosis.<sup>79</sup> Histopathological studies have shown that choroidal vessels are grossly affected with endothelial cell damage, basement membrane thickening, absence of pericytes, and deposition of abnormal material in and around the endothelium.<sup>31</sup> Vasculopathy affects mainly small arteries and capillaries, leading to vessels obliteration and reduced capillary density.<sup>76</sup> Vascular component of SSc is not only limited to the peripheral microcirculation of the skin but also observed in the heart, lungs, kidneys, gastrointestinal tract, and eyes.<sup>63</sup> In addition, abnormal neurogenic control of choroidal vascular tone has been reported in SSc patients.<sup>40</sup> Normal tension glaucoma has been related to the observation of nail bed hemorrhages observed by capillaroscopy, whereas other nailfold capillary abnormalities, such as giant capillaries or avascular areas, are not related to retinal vascular changes.<sup>40</sup>

Choroid contains small arterioles and capillaries. Post-mortem histologic studies have demonstrated that choroidal vessels are grossly affected in patients with SSc.<sup>31</sup> Choroidal hypoperfusion in SSc patients has been detected *in vivo* with FFA as a result of underlying vascular damage at the choroidal layer.<sup>30</sup>

Most of the case-control studies found that patients with SSc had a significantly thinner choroid than the healthy subjects.<sup>25,30,40</sup> Ingegnoli and colleagues also found a decrease of

central foveal thickness between SSc and healthy controls, although not reaching significance.<sup>40</sup>

Nonsignificant differences were found in RNFL thickness between SSc patients and control group.<sup>78</sup> Conceivably, vasculopathy may occur and cause atrophy of choroid.<sup>63</sup> Aydın and colleagues found lower CT and lower central foveal thickness in SSc group, but neither were significant, probably due to lack of power.<sup>12</sup> CT did not show significant differences between limited and diffuse-type of scleroderma. Calcium channel blocker medication and duration of the disease did not correlate with any significant change in CT.<sup>25,30,40</sup>

In conclusion, these results suggest that SSc associates reduced CT as a result of chronic vascular damage. Further studies are needed to compare the results measured by OCT with FFA and ICGA.

CT seems to reflect systemic changes in SSc better than RT, but more research is needed to confirm these data.

#### 4.3. Behçet disease

BD is an idiopathic, polysymptomatic, chronic, and recurrent systemic vasculitis.<sup>45</sup> Eye involvement rates between 50% and 90%.<sup>52</sup> BD usually affects both eyes asymmetrically. Both anterior and posterior segments of the eyes can be affected.<sup>87</sup> Recurrent inflammatory attacks on posterior segment determine the visual prognosis.<sup>71</sup> Choroid is a target organ in BD. Multiple histologic and imaging studies show edema, fibrosis and choroidal vascular obstruction, and diffuse and focal infiltration with lymphocytes and macrophages.<sup>45,71</sup> ICGA reveals irregular filling of the choriocapillaris, choroidal filling defect, and dye leakage from choroidal vessels.<sup>41</sup>

EDI-OCT has shown significantly increased CT in BD patients with active uveitis, as well as in the uninvolved eyes of patients with unilateral active uveitis compared with control subjects.<sup>50</sup> These findings suggest that BD patients with and without any evidence of ocular involvement may still have subclinical choroidal involvement.<sup>50</sup>

The retina is accepted by anatomists as an extension of the brain. This is a reason to study retinal component changes in systemic diseases with possible brain involvement.<sup>45</sup> Recently, a reduction of RNFL thickness has been detected in several neurological disorders. The retina can be an accurate model of neurodegeneration because it is demyelinated, meaning that changes in RNFL thickness will be only due to axonal damage.<sup>89</sup>

Karadag and colleagues measured CT, mean RNFL, ganglion cell layer, inner plexiform layer of 52 patients with BD (25 of them with acute or chronic uveitis, and 27 without ocular involvement) and 45 healthy subjects.<sup>45</sup> CT was significantly thicker in the patients with BD than in the control group ( $P < 0.001$ ). Mean RNFL, ganglion cell layer, and inner plexiform layer measurements were significantly lower for the patients with BD than for the control group. No differences were found in any of the measurement points between BD patients with and without ocular involvement ( $P = 0.11$ ).<sup>45</sup> The author's consideration is that BD even without neurological or eye involvement may independently cause retinal nerve degeneration, such as a decrease in GCP and inner plexiform layer and an increase in CT.<sup>45</sup>

Chung and colleagues evaluated CT in 24 nonuveitis BD patients, 11 patients with inactive uveitis BD, and 23 healthy volunteers.<sup>23</sup> CT was significantly thicker in nonuveitis BD group than in inactive uveitis BD patients and healthy controls.<sup>23</sup> The authors suggest that CT in BD patients may be a clinical indicator which may reflect the severity of systemic inflammation.<sup>23</sup>

Coskum and colleagues, however, performed a cross-sectional study comparing CT in 70 BD patients, 35 patients with posterior uveitis, 35 patients without ocular involvement, and 30 healthy volunteers.<sup>24</sup> CT was thinner in patients with posterior uveitis when compared with the other 2 groups ( $P = 0.026$ ). Mittal and colleagues observed in 1 small retrospective study that 4 patients with BD without ocular involvement present a significantly thinner choroid when compared with 9 healthy subjects.<sup>64</sup> Another study did not find differences in CT between patients with BD and healthy subjects.<sup>32</sup>

The explanations for these inconsistencies among the studies may be related with the following time sequence. Early acute BD attacks cause choroidal effusion, resulting in increased CT during the first 2-3 years.<sup>24</sup> Recurrent attacks posterior lead to atrophy and fibrosis in the choroid, which could explain a thinner subfoveal choroid.<sup>24</sup>

In the study by Yesilirmak and colleagues, CT showed a significant negative correlation with disease duration in all patient groups.<sup>93</sup>

Ucar and colleagues evaluated RNFL thickness and MT in 25 neuro-BD patients and 21 healthy controls.<sup>89</sup> All patients were in remission. Peripapillary RNFL thickness and MT were significantly thinner when compared with healthy subjects.<sup>89</sup>

One Turkish study compared 40 BD patients with eye involvement, 40 BD patients without eye involvement, and 20 healthy controls.<sup>10</sup> MT was significantly thinner in BD patients than the control group. MT also was significantly thinner in patients with eye involvement than the controls or patients without eye involvement. There was no significant difference in RNFL thickness between BD patients and healthy subjects.

CT did not differ between BD patients and healthy subjects.<sup>10</sup> Controversial results were obtained from the study by Cheng and colleagues, where RNFL thickness was significantly higher in BD than in controls.<sup>21</sup>

Taken as a whole, studies seem to show that acute inflammatory attacks in BD are associated with high CT values, meanwhile chronic BD is associated with choroidal atrophy and lower CT values.

Retinal measurement in BD patients is useful even in patients without neurological or eye involvement. It may detect retinal nerve degeneration, such as a decrease in RNFL, GCP, or inner plexiform layer.

#### 4.4. Rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic immunoinflammatory disorder typically affecting peripheral joints.<sup>12</sup> RA affects all layers of the eye, leading to keratoconjunctivitis sicca, episcleritis, scleritis, corneal changes, and retinal vasculitis.<sup>85</sup> Abnormal production of numerous cytokines, chemokines, and other inflammatory mediators cause the inflammation and proliferation, which lead to the tissue destruction.<sup>26</sup>

Choroidal and retinal vessels are sometimes affected in RA patients as a result of inflammatory and endothelial dysfunction markers.<sup>26,95</sup> Neutrophilic infiltration and immune complex deposition in and around the vessel wall results in inflammatory microangiopathy.<sup>85</sup>

A cross-sectional study compared CT in 117 RA patients against 46 healthy individuals. The choroid was significantly thinner in RA patients than in the control group.<sup>26</sup> No differences were noted between the remission group and disease active study subgroups according to DAS-28.<sup>26</sup> No information about the medication received by the patients was available.<sup>26</sup> Ferreira and colleagues found that CT of 17 RA patients with no ophthalmologic symptoms was thinner than that of 80 healthy controls ( $P = 0.004$ ) along all measured points.<sup>33</sup> Patients were on various modes of treatment (HCQ therapy, systemic steroids, or other immunosuppressive).<sup>33</sup> A prospective study by Karti and colleagues found that 30 RA patients without specific ocular involvement had a statistically significant thinner CT at each location and central macular thickness when compared to a control subject. The patient group was divided into 2 groups, group 1 was on HCQ treatment for 1 year and group 2 was not. The subfoveal CT was significantly thicker in patients after 1-year HCQ treatment. This difference was statistically significant, but it is probably clinically negligible.<sup>48</sup>

The authors' explanations for these results were the association between the inflammation in RA associated and a marked increase of proinflammatory cytokines levels. These cytokines can trigger an increased expression of endothelin-1 (ET-1), a potent physiological vasoconstrictor.<sup>48</sup> Treatment with HCQ is associated with a decline in serum ET-1 levels. The studies suggested that HCQ treatment might reduce ET-1-related vasoconstriction and endothelial dysfunction.<sup>48</sup> Kurt and colleagues compared 59 RA patients to 59 healthy subjects. CT was statistically significantly thinner in all measured points in RA patients. CT was statistically significantly thinner in active disease group according to DAS-28 than in the remission group in contrast to the Duru study.<sup>55</sup> No differences were found between CT and the grade of activity of RA, diseases duration, or the radiographic damage. No data were available on patients' medication.<sup>55</sup> Kal and colleagues confirmed the previous findings in 20 RA patients with statistically significant thinner CT when compared to 20 healthy controls. The authors did not find any significant correlation between CT and the duration of the disease. No data were available on patients' medication.<sup>44</sup>

The explanations for these findings are the immunological mechanisms of RA, which induce chronic inflammatory vascular damage in the choroid. Chronic vasculitis due to immune complex causes reduction of vessel diameter, blood supply, and CT.<sup>26</sup> The atherosclerotic burden may lead to an accelerated loss of choriocapillaris and a decrease in the luminal diameter of blood vessels.<sup>33</sup>

Chronic ischemia and atrophy occur in the long term. According to the authors, even if the disease is in remission, choroidal thinning does not improve because degenerative changes and fibrinoid necrosis of the vessel wall are permanent.<sup>26</sup> This may explain the absence of difference between active and inactive patients.

Gökmen and colleagues reported no statistically significant difference on CT and CRT in 36 female RA patients when compared to 36 healthy females. All the RA patients were under active immunomodulatory treatment.<sup>34</sup> Unlike in the study by Tetikoglu and colleagues, RA patients had a significantly thicker choroid in all measurement points (subfoveal, nasal, and temporal) than controls ( $P < 0.001$ ) in a Turkish study.<sup>85</sup> No significant differences were found in the mean RNFL at all quadrants and FT values ( $P > 0.05$ ).<sup>85</sup> Tetikoglu and colleagues evaluated 95 eyes of 50 RA patients and 79 eyes of 41 healthy volunteers.<sup>85</sup> RA patients were treated with a combination of disease-modifying antirheumatoid drugs (unspecified). No significant correlations were found between CT and the duration of the disease, ESR, CRP, DAS-28: Disease Activity Score 28 or Health Assessment Questionnaire.<sup>85</sup> Only rheumatoid factor correlated with subfoveal CT or temporal CT ( $P = 0.015$ ,  $r = 0.343$  and  $P = 0.011$ ,  $r = 0.355$ ). Rheumatoid factor–positive patients have more severity, extraarticular manifestations, and worse inflammatory eye disease than rheumatoid factor–negative patients.<sup>42,85</sup>

Most of the studies found a CT significantly thinner in RA patients when compared to healthy controls. In 1 study, there was no difference in CT, and in another article, the CT was significantly thicker in RA patients.<sup>34,85</sup> Heterogeneous data were provided in the studies. In some of them, no information about the treatment is available.<sup>44,55</sup> In a study by Karti and colleagues, the patients were under HCQ treatment. In the rest of the study, the patients were under treatment with different drug combinations (systemic steroids; HCQ; and other disease-modifying antirheumatic drugs).<sup>26,33,85</sup> We consider that the treatment received by patients may be the differentiation factor in the results obtained in all these studies because there was no significant difference in terms of activity of RA, disease duration, or radiologic damage. More studies including detailed treatment data are needed to clarify this subject. Apparently, also in RA, CT is more sensitive on diseases changes than RT.

#### 4.5. Ankylosing spondylitis

Ankylosing spondylitis (AS) is an inflammatory disease affecting axial and peripheral joints.<sup>8</sup> Roughly 20% of patients may have uveitis, which is also one of the diagnostic criteria for spondyloarthritis, and the most common extra-articular manifestation.<sup>53</sup> Significant choroidal thickening with acute anterior uveitis was described in patients with positive HLA-B27.<sup>2</sup> Regression of inflammation-related findings in patients on antitumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) therapy indicates its important role in the etiopathogenesis of this disease.<sup>13</sup> Elimination of TNF- $\alpha$  activity leads to deactivation of proinflammatory cytokine cascade and inhibition of cell migration from blood to the inflammatory area.<sup>39</sup> TNF- $\alpha$  has also been connected to retinal ganglion cell death.<sup>13</sup>

Kola and colleagues evaluated CT by OCT of 168 eyes of 84 AS patients with 126 eyes of 63 healthy volunteers.<sup>53</sup> Mean CT values were significantly higher in patients with AS than in the healthy controls.<sup>53</sup> There was no significant correlation between CT and HLA B27, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) score, or disease duration.

The CT of 31 ankylosing spondylitis patients receiving infliximab was compared to CT of 24 healthy controls.<sup>47</sup> CT of ankylosing spondylitis patients decreased significantly after 6 months of infliximab treatment. The control group remained unchanged.<sup>47</sup>

Ilhan and colleagues analyzed RT in 29 AS patients, with severe disease activity without specific eye involvement at baseline and after 6 months of anti-TNF- $\alpha$  therapy.<sup>39</sup> Among all parameters (RNFL, ganglion cell-inner plexiform layer, and MT), no significant differences were found at baseline and after 6 months of treatment. On the other hand, there was a significant difference among the mean BASDAI, ESR, and CRP values at the beginning of the treatment and after 6 months.<sup>39</sup> The authors conclude that anti-TNF- $\alpha$  blockers do not seem to affect RNFL, ganglion cell-inner plexiform layer, or MT of patients with AS in the short term.<sup>39</sup>

In the previous study the authors did not analyze the different TNF- $\alpha$  blockers separately. From 21 patients who completed a 6-month treatment, 10 patients were treated with etanercept, 7 with adalimumab, and 4 with infliximab.<sup>39</sup> In 1 recent review, the authors confirm the previous findings about etanercept. Differently from the other TNF- $\alpha$  blockers, etanercept did not show superiority to placebo in preventing relapse rates of uveitis secondary to underlying etiologies. Etanercept is paradoxically associated with a significant number of new uveitis cases, and this effect is likely to be drug specific rather than class specific.<sup>86</sup> For this reason, in the study by Ilhan and colleagues, it would be helpful for better interpretation of the results, to analyze etanercept and the rest of TNF- $\alpha$  blockers separately.

Ayhan Tuzcu and colleagues compared peripapillary RNFL, ganglion cell-inner plexiform layer, and MT in 40 AS patients without eye involvement with 50 healthy subjects. In all measurement points, there was no significant difference between both groups. There was no relationship between the values of RT and the medication received by the patients. However, the thickness of the temporal quadrant RNFL was significantly less in patients with BASDAI score  $\geq 4$  than in those with BASDAI  $< 4$ . The mean ganglion cell-inner plexiform layer thickness was found to be thicker in patients with BASDAI score  $< 4$  than in those with BASDAI score  $\geq 4$ . A negative correlation was found between the duration of the disease and the thickness of the temporal quadrant RNFL.<sup>13</sup> These results may suggest that in AS patients, inflammation could affect retinal ganglion cells. One of the mechanisms may be TNF- $\alpha$ -induced retinal ganglion cell death.<sup>13</sup>

In summary, inflammation may play a role in the thickening of choroid of patients with AS. CT abnormalities may be reversible with biological therapy.

A negative correlation was found between RT in some measurement points and disease activity according to BASDAI. This relationship could be explained by increased levels of TNF- $\alpha$  in patients with active disease. In future studies, a possibility to use more objective scoring such as Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, with includes C-reactive protein values, should be considered.

Measurement of CT seems to be more useful in evaluation of AS patients rather than RT.

#### 4.6. Psoriasis

Psoriasis is a chronic, immune-mediated skin disease, often with articular involvement.<sup>88</sup> Ocular findings are observed in 10% of patients.<sup>49</sup> Several angiogenic mediators are considered to be related to development of the disease (vascular endothelial growth factor hypoxia-inducible factors, angiopoietins, and proangiogenic cytokines such as TNF- $\alpha$ , interleukin 8 and 17).<sup>29</sup> Increased levels of these serum cytokines were observed in active psoriatic patients compared with healthy controls.<sup>29</sup> Akkurt and colleagues reported an increase in ocular blood flow in patients with psoriasis.<sup>3</sup>

Türkcü and colleagues found significantly higher CT in 35 psoriatic patients without any treatment than in 30 healthy controls ( $P = 0.001$ ). No correlation was found among CT and Psoriasis Area Severity Index or disease duration. The increase of CT may be caused by an increased level of TNF- $\alpha$ , shown in psoriatic patients.<sup>88</sup> In a small number of patients with uveitis included in this study, no differences were found in CT between uveitis and nonuveitis patients, suggesting that the choroidal layer may be affected in psoriatic patients independently of uveitis. No differences were observed in CFT among the groups.<sup>52</sup>

Controversially, 1 study did not find differences on CT between patients and healthy controls.<sup>31</sup> Another study did not find differences on SFCT, SFMT, and macular ganglion cell-inner plexiform layer between patients and healthy controls; however, SFCT was significantly thicker in patients with severe psoriasis (Psoriasis Area Severity Index  $\geq 10$ ) than in the patients with mild psoriasis (Psoriasis Area Severity Index  $\geq 10$ ).<sup>29</sup>

Psoriasis is argued to be more than merely a skin disease. The chronic presence of systemic inflammation in time contributes to cardiovascular comorbidities.<sup>88</sup> Psoriasis is a disease with a greater prevalence of metabolic syndrome and its individual components. The CT decreases with metabolic syndrome.<sup>54</sup> Korkmaz and colleagues described significantly thinner superior RNFL in psoriasis and metabolic syndrome group than in the psoriasis group.<sup>54</sup>

Based on the controversy of the aforementioned studies, metabolic syndrome components should be taken into consideration at the moment of studies design and at the moments of interpretation of the results.

Apparently, when disease activity measurement by OCT is needed, CT looks like to be an appropriate structure more than RT.

#### 4.7. Sarcoidosis

Sarcoidosis is a chronic, multisystem granulomatous disorder with predilection for the lungs, eyes, central nervous system, and skin.<sup>36</sup>

Specific ocular changes develop in a proportion (30–60%) of patients with sarcoidosis.<sup>69</sup> Any part of the eye and its adnexal tissues can be involved. Bilateral granulomatous uveitis is the best-known presentation.<sup>60</sup>

Central nervous system involvement also called neurosarcoidosis (NS) is reported in approximately 5–15% of sarcoidosis patients.<sup>27</sup> Only 50% of NS cases at autopsy are recognized as having central nervous system involvement antemortem.



That means that a significant proportion of NS patients have a subclinical disease. The evidence of NS is essential because of requirement for more aggressive immunotherapy.<sup>27</sup> A cross-sectional study evaluated retinal OCT changes in patients with NS. The authors conclude that 33% of NS patients without any ophthalmological symptoms had detectable retinal abnormalities on OCT, while only 8% of such patients had abnormalities on routine ophthalmologic examination.<sup>27</sup>

OCT is a useful technique to evaluate the potential retinal changes in patients with NS and to detect cases on NS not diagnosed previously.<sup>27</sup> To evaluate the utility of CT measured by OCT in sarcoidosis, studies without specific eye involvement are needed.

#### 4.8. Familial Mediterranean fever

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive autoinflammatory disorder, caused by missense mutations in the Mediterranean fever gene.<sup>35</sup> FMF is characterized by recurrent acute attacks of fever and polyserositis.<sup>28</sup> These mutations reduce the inhibitor effect of pyrin protein, which has an autoregulatory role in inflammatory cascade of neutrophil activation and proinflammatory cytokine release.<sup>4</sup> In FMF patients, release of IL-1 $\beta$  cannot be controlled.<sup>46</sup> In the meantime, activation and production of TNF- $\alpha$  are regulated by IL-1 $\beta$ . Inflammation is caused by IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in FMF patients.<sup>4</sup>

FMF patients may have ocular inflammatory involvement. The most common ocular findings include episcleritis, posterior uveitis, retinal abnormalities, transient monocular blindness, optic nerve edema, and ocular surface and tear-film abnormalities.<sup>29,38</sup> CT may be especially useful in diseases with autoinflammatory flares as FMF.<sup>21</sup>

In 1 study, CT was increased in 50 patients with acute attack of FMF, compared to 50 healthy controls.<sup>35</sup> A significant positive correlation between CT and CRP values was found.<sup>35</sup> On the other hand, Bicer and colleagues studied 50 adults with no-flare FMF and 50 controls. Patients with any acute FMF attack within the previous 1 year were excluded. The choroid was statistically significantly thinner in patients with FMF than in controls. Retinal, GCC, and RNFL thickness did not differ between groups.<sup>15</sup>

Alim and colleagues compared 42 patients with adult-onset FMF patients in remission with colchicine with 42 healthy subjects. The authors did not find any significant differences in peripapillary RNFL and ganglion cell inner plexiform layer thickness between both groups. Not even disease severity, gene mutation, colchicine dosage, or increased number of FMF attacks per years seem to have any effect on the peripapillary RNFL and ganglion cell-inner plexiform layer thickness.<sup>4</sup> Finally, in children's population in the first study, RT and CT did not differ among 30 children with FMF (only 5 during an attack) and 28 healthy controls.<sup>28</sup> In the second one, no differences in the RNFL and ganglion cell-inner plexiform layer thickness were found.<sup>5</sup>

Apparently, during attacks, CT increases. The CT decreases as the disease activity declines. As in other conditions, CT in FMF patients may decrease because of chronic inflammation and subsequent atrophy. Atrophy may be unapparent in childhood due to shorter time of evolution and fewer attacks.<sup>28</sup> On the other hand, no differences at any measure

point of RT were found between FMF patients and healthy subjects, independently of the disease activity or medication.

Apparently, when disease activity measurement by OCT is needed, CT seems to be an appropriate structure more than RT. When significant changes on CT have been detected, RT did not show its correspondence in the changes.

#### 4.9. Inflammatory bowel disease

Inflammatory bowel disease represents a group of inflammatory conditions affecting the colon and small intestine that primarily includes Crohn disease (CD) and ulcerative colitis (UC).<sup>14</sup> The exact IBP pathophysiology is yet unknown and comprise a complex interaction of genetics, environmental psychological, microbiological and immunological factors.<sup>67</sup> The prevalence of ocular inflammation range from 4% to 30%.<sup>32</sup> Extraintestinal inflammatory bowel disease proposed pathogenesis as a combination of allergic and immune reactions that create immune complexes composed by antigen and antibody, which deposits in extraintestinal tissues.<sup>67</sup>

In the study by Onal and colleagues, a multiple regression analysis revealed that smoking and CD site of involvement (ileal or ileocolic involvement) were independently associated with increased CT at all measurement locations. No correlation was found between CT and erythrocyte sedimentation rate, CRP, or platelets number. Therefore, CT may be a useful marker of ileal involvement in patients with inflammatory bowel disease.<sup>70</sup>

No studies were found analyzing retinal thickness in IBD patients in literature.

#### 4.10. Graves disease

Graves disease represents the most common cause of hyperthyroidism in adults. Orbital involvement is known as Graves' orbitopathy (GO).<sup>16</sup> Antibodies against the receptors of thyroid-stimulating hormone play an important role.<sup>16</sup> GO initiates with an active, congestive phase (6-24 months) and subsequently progresses to fibrotic phase.<sup>18</sup> In the active phase, an expansion of the extraocular muscles and orbital soft tissue swelling occurs due to inflammation triggered by thyroid-stimulating hormone receptor circulating autoantibodies.<sup>16</sup> The immune basis is suggested by perivascular and diffuse infiltration of CD4+ and CD8+ T cells, B cells, plasma cells, and macrophages.<sup>72</sup> This infiltration leads to prominent orbital interstitial edema and extraocular muscle expansion.<sup>18</sup> The mass effect can also cause compressive optic neuropathy and visual loss.<sup>91</sup> The apical orbital congestion compromises the vascular drainage. The mass effect causes venous obstruction and congestion. Impaired choroidal blood flow may also disrupt the retinal microstructure.<sup>17</sup> Literature suggests that ophthalmic vein congestion plays a significant role in the pathogenesis of active stage of GO.<sup>16</sup> CT may be increased because of venous circulation congestion in GO. Bruscolini and colleagues evaluated 36 eyes of 18 Graves' disease patients with GO and 36 eyes of 18 healthy volunteers. According to the EUGOGO (European Group of Graves' Orbitopathy) guidelines, patients were divided into nonactive GO, Clinical Activity Score (CAS) < 3 and active GO (CAS  $\geq$  3).<sup>16</sup> The subfoveal choroid was significantly thicker in patients with

GO than in healthy controls ( $P = 0.003$ ), and there was a significant direct correlation between CT and CAS ( $r = 0.40$ ,  $P = 0.02$ ). In patients with  $CAS \geq 3$ , choroid was significantly thicker than in the group with  $CAS < 3$  ( $P = 0.02$ ). CT was negatively correlated with disease duration ( $r = -0.43$ ,  $P = 0.008$ ). The authors conclude that the choroidal thickening in their study is probably due to a reduced choroidal drainage in the ophthalmic veins, similar to venous stasis. A negative correlation between CT and disease duration suggests an early involvement of the choroid in the natural history of GO. Calışkan and colleagues studied 76 eyes of 38 patients with GO and 74 eyes of 37 healthy subjects.<sup>18</sup> CT values were significantly higher in patients with active disease ( $CAS \geq 3$ ) in all measurement points. There were no significant differences in CT between patients with inactive disease ( $CAS < 3$ ) and healthy subjects at any of the locations (all  $P > 0.05$ ). In the multivariate analysis, thicker subfoveal CT was associated with the activity of GO.<sup>18</sup> Other studies have confirmed the findings hereby described.<sup>17,72,94</sup> Only nasal peripapillary CT did not reach a statistical significance in 1 study.<sup>17</sup>

In conclusion, CT increases in patients with active GO. This finding suggests that CT may be an objective and useful criterion for the evaluation of GO activity. Early recognition of retinal and choroidal changes may alert the physicians for preventing ocular complication of GO.

## 5. Limitations

Our knowledge of choroidal and retinal pathophysiology is still limited. As thereby recognized, results of some of the studies reviewed are conflicting. Physiological and pathological factors other than the inflammation may influence CT and RT. Some of these factors have been outlined in the section at the beginning of the article. We should take into account these conditions when designing studies and interpreting CT and RT changes, both in clinical and research settings.

Potential biases as publication bias might have happened. Only evidence grade 2 could be obtained, as no clinical trials were found. Most of the previous studies had a small number of subjects included, which impairs powerful conclusions. In addition, the populations were heterogeneous. Future studies should try to select large and homogeneous populations, to minimize confounding elements. Still, the overall impression is that CT has a promising potential to be used as an inflammatory marker.

## 6. Conclusions

In flares of autoimmune and autoinflammatory diseases, choroid thickens. CT is sometimes increased before flares, revealing subclinical inflammation. Repeated flares and a long duration of the disease make the choroid thinner, as a result of prolonged insult to the microvasculature and subsequent atrophy; however, significant knowledge gaps remain relating specific mechanisms, specificities of diseases, temporal evolution, and response to treatments. OCT measurement of CT seems to be more useful in inflammatory and auto-inflammatory diseases than RT measurement. On the other

hand, in systemic diseases with predominant vascular component such as BD, retinal measurement in BD patients may be useful to detect retinal nerve degeneration. To confirm all the previous conclusions, more studies are needed.

## 7. Method of literature search

For this comprehensive review, Boolean MEDLINE/PUBMED (January 2000 to October 2018) search was conducted by the researchers, using the keywords OCT, CT, RT, and the name of every single systemic autoimmune and inflammatory disease (Systemic lupus erythematosus, Systemic sclerosis, Behçet disease, Rheumatoid arthritis, Ankylosing Spondylitis, Inflammatory bowel disease, Psoriasis, Familial Mediterranean Fever, Sarcoidosis, and Graves' disease). Additional databases such as the Cochrane Library and [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) were also explored, to identify unpublished research.

A selection of articles was obtained from the search. A focused search guided by reading the abstract was done across the references mentioned in those papers. Papers with full text in languages other than English or Spanish were excluded. Papers without measurements of choroid or retina were excluded. We also excluded case series, articles including specific eye involvement of each one of the diseases or drug ocular toxicity, caused by the treatments of the diseases. Eventually, 406 references in English and 1 in Spanish were included. A total of 65 papers were obtained from the initial search, and 30 papers obtained by hand searching from the references of the papers found in the initial search. All the 95 articles were read fully by the researchers. No contact with authors was made. Each type of design was considered. Most of them were case-control studies.

## Acknowledgments

The authors would like to thank Alfredo Tagarro and Maria Tatiana Cobo-Ibañez for their meaningful comments on this article.

The present review is part of the CONTEST Joint Rheumatology and Ophthalmology Project. CONTEST has financial support from the Madrid Rheumatologist Society (grant SORCOM/2017), from the Universidad Europea de Madrid (grant 2017/UEM12), from the Spanish Rheumatologist Foundation (grant FER 2017).

## REFERENCES

1. Agin A, Kadayifçilar S, Sonmez HE, et al. Evaluation of choroidal thickness, choroidal vascularity index and peripapillary retinal nerve fiber layer in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;28(1):44–50
2. Ahn SJ, Kim JH, Lee BR. Choroidal change in acute anterior uveitis associated with human leukocyte antigen-B27. *PLoS One*. 2017;12(6):e0180109
3. Akkurt ZM, Gumus H, Akturk A, et al. Evaluation of orbital arteries with colour Doppler ultrasonography in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(5):507–12

4. Alim S, Esen M, Demir AK, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer thickness in adult-onset familial Mediterranean fever. *Int Ophthalmol*. 2018;38(1):183–90
5. Alim S, Ozer S, Demir S, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform LAYER thickness in children with familial mediterranean fever. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(4):372–6
6. Al-Sa'ad MM, Shatarat AT, Amarin JZ, Badran DH. Normative values of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in a middle eastern population. *J Ophthalmol*. 2018;2018:7238464
7. Altinkaynak H, Duru N, Uysal BS, et al. Choroidal thickness in patients with systemic lupus erythematosus analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(3):254–60
8. Arnett FC, Chakraborty R. Ankylosing spondylitis: the dissection of a complex genetic disease. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1746–8
9. Aronson AJ, Ordonez NG, Diddie KR, Ernest JT. Immune-complex deposition in the eye in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1979;139(11):1312–3
10. Atas M, Yuvaci I, Demircan S, et al. Evaluation of the macular, peripapillary nerve fiber layer and choroid thickness changes in Behcet's disease with spectral-domain OCT. *J Ophthalmol*. 2014;2014:865394
11. Atmaca LS, Sonmez PA. Fluorescein and indocyanine green angiography findings in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(12):1466–8
12. Aydin E, Atik S, Koc F, et al. Choroidal and central foveal thickness in patients with scleroderma and its systemic associations. *Clin Exp Optom*. 2017;100(6):656–62
13. Ayhan Tuzcu E, Ustun N, Ilhan N, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layers thickness in ankylosing spondylitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(6):429–33
14. Bernstein CN, Blanchard JF. The epidemiology of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1503–4
15. Bicer T, Celikay O, Kosker M, et al. Retinal and choroidal thickness in adult patients with familial mediterranean fever. *Ophthalmic Epidemiol*. 2017;24(5):346–51
16. Bruscolini A, La Cava M, Gharbiya M, et al. Management of patients with Graves' disease and orbital involvement: role of spectral domain optical coherence tomography. *J Immunol Res*. 2018;2018:1454616
17. Cagiltay E, Akay F, Demir O, Aydin E, Akmaz B, Pamuk B. The increment of choroidal thickness in euthyroid Graves' ophthalmopathy: is it an early sign of venous congestion? *J Ophthalmol*. 2018;2018:5891531
18. Caliskan S, Acar M, Gurdal C. Choroidal thickness in patients with Graves' ophthalmopathy. *Curr Eye Res*. 2017;42(3):484–90
19. Caramoy A, Heindl LM. Variability of choroidal and retinal thicknesses in healthy eyes using swept-source optical coherence tomography - implications for designing clinical trials. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2017;11:1835–9
20. Chan A, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2006;124(2):193–8
21. Cheng D, Wang Y, Huang S, et al. Macular inner retinal LAYER thickening and outer retinal layer damage correlate with visual acuity during remission in Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(13):5470–8
22. Chhablani PP, Ambiya V, Nair AG, Bondalapati S, Chhablani J. Retinal findings on OCT in systemic conditions. *Semin Ophthalmol*. 2018;33(4):525–46
23. Chung YR, Cho EH, Jang S, Lee SY, Lee ES, Lee K. Choroidal thickness indicates subclinical ocular and systemic inflammation in eyes with behcet disease without active inflammation. *Korean J Ophthalmol*. 2018;32(4):290–5
24. Coskun E, Gurler B, Pehlivan Y, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography findings in Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(6):440–5
25. Coskun E, Zengin O, Kenan S, et al. Evaluation of choroidal thickness in patients with scleroderma. *Eye Lond Engl*. 2016;30(4):588–92
26. Duru N, Altinkaynak H, Erten S, et al. Thinning of choroidal thickness in patients with rheumatoid arthritis unrelated to disease activity. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(3):246–53
27. Eckstein C, Saidha S, Sotirchos ES, et al. Detection of clinical and subclinical retinal abnormalities in neurosarcoidosis with optical coherence tomography. *J Neurol*. 2012;259(7):1390–8
28. Erdurmus M, Bekdas M, Demircioglu F, Soydan A, Goksugur SB, Kismet E. Retinal and choroidal thickness in children with familial Mediterranean fever. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(6):444–8
29. Ersan I, Kilic S, Arikian S, et al. Evaluation of macular ganglion Cell-inner plexiform layer and choroid in psoriasis patients using enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(4):520–4
30. Esen E, Tas DA, Sizmaz S, Turk I, Unal I, Demircan N. Evaluating choroidal characteristics in systemic sclerosis using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(3):356–62
31. Farkas TG, Sylvester V, Archer D. The chorooidopathy of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Ophthalmol*. 1972;74(5):875–86
32. Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):29–34
33. Ferreira CS, Beato J, Falcao MS, Brandao E, Falcao-Reis F, Carneiro AM. Choroidal Thickness in multisystemic autoimmune diseases without ophthalmologic manifestations. *Retina Phila Pa*. 2017;37(3):529–35
34. Gokmen O, Yesilirmak N, Akman A, et al. Corneal, scleral, choroidal, and foveal thickness in patients with rheumatoid arthritis. *Turk J Ophthalmol*. 2017;47(6):315–9
35. Gundogan FC, Akay F, Uzun S, Ozge G, Toyran S, Genc H. Choroidal thickness changes in the acute attack period in patients with familial mediterranean fever. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 2016;235(2):72–7
36. Gungor SG, Akkoyun I, Reyhan NH, Yesilirmak N, Yilmaz G. Choroidal thickness in ocular sarcoidosis during quiescent phase using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(4):287–93
37. Hannouche D, Korobelnik JF, Cochereau I, et al. Systemic lupus erythematosus with choroidopathy and serous retinal detachment. *Int Ophthalmol*. 1995;19(2):125–7
38. Hirsh A, Huna R, Ashkenazi I, Bartov E, Blumenthal M. Recurrent bilateral panuveitis and rhegmatogenous retinal detachment in a patient with familial Mediterranean fever. *Am J Ophthalmol*. 1990;110(6):702–3
39. Ilhan N, Ustun N, Tuzcu EA, et al. Spectral domain-optical coherence tomographic findings in patients with ankylosing spondylitis under anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Cutan Ocul Toxicol*. 2015;34(3):222–6
40. Ingegnoli F, Gualtierotti R, Pierro L, et al. Choroidal impairment and macular thinning in patients with systemic sclerosis: the acute study. *Microvasc Res*. 2015;97:31–6
41. Ishikawa S, Taguchi M, Muraoka T, Sakurai Y, Kanda T, Takeuchi M. Changes in subfoveal choroidal thickness associated with uveitis activity in patients with Behcet's disease. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(11):1508–13

42. Itty S, Pulido JS, Bakri SJ, Baratz KH, Matteson EL, Hodge DO. Anti-cyclic citrullinated peptide, rheumatoid factor, and ocular symptoms typical of rheumatoid arthritis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008;106:75-81, discussion 81-83.
43. Jabs DA, Hanneken AM, Schachat AP, Fine SL. Choroidopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1988;106(2):230-4
44. Kal A, Duman E, Sezenoz AS, Ulusoy MO, Kal O. Evaluation of retrobulbar blood flow and choroidal thickness in patients with rheumatoid arthritis. *Int Ophthalmol.* 2018;38(5):1825-31
45. Karadag AS, Bilgin B, Soylu MB. Comparison of optical coherence tomographic findings between Behcet disease patients with and without ocular involvement and healthy subjects. *Arq Bras Oftalmol.* 2017;80(2):69-73
46. Karalezli A, Borazan M, Yilmaz S, Kiyici H, Akova YA. Conjunctival impression cytology and tear-film changes in patients with familial Mediterranean fever. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2009;87(1):39-43
47. Karkucak M, Kalkisim A, Kola M, Capkin E, Türk A, Ayar A. SAT0408 Anti Tnf- $\alpha$  Therapy Provides Beneficial Effects on Choroidal Thickness Increase in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: A Possible Mechanism of Infliximab Effectiveness in Suppressing Uveitis Attacks. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):817
48. Karti O, Ayhan Z, Zengin MO, Kaya M, Kusbeci T. Choroidal Thickness Changes in Rheumatoid Arthritis and the Effects of Short-term Hydroxychloroquine Treatment. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(5):770-5
49. Kilic R, Kurt A, Acer E, Oktem C, Kocamis O. Choroidal thickness in psoriasis. *Int Ophthalmol.* 2017;37(1):173-7
50. Kim M, Kim H, Kwon HJ, Kim SS, Koh HJ, Lee SC. Choroidal thickness in Behcet's uveitis: an enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its association with angiographic changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(9):6033-9
51. Kim M, Kim SS, Kwon HJ, Koh HJ, Lee SC. Association between choroidal thickness and ocular perfusion pressure in young, healthy subjects: enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(12):7110-7
52. Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, Ohno S, Stanford MR, Chams H. Ocular features of Behcet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(12):1579-82
53. Kola M, Kalkisim A, Karkucak M, et al. Evaluation of choroidal thickness in ankylosing spondylitis using optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;22(6):434-8
54. Korkmaz S, Guclu H, Hatipoglu ES, Ficioglu S, Gurlu V, Ozal SA. Metabolic syndrome may exacerbate macular and retinal damage in psoriasis vulgaris. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;1-7
55. Kurt A, Kurt EE, Kilic R, Oktem C, Tuncay F, Erdem HR. Is choroidal thickness related with disease activity and joint damage in patient with rheumatoid arthritis. *Bratisl Lek Listy.* 2017;118(1):23-7
56. Laviers H, Zambarakji H. Enhanced depth imaging-OCT of the choroid: a review of the current literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 2014;252(12):1871-83
57. Liu GY, Utset TO, Bernard JT. Retinal nerve fiber layer and macular thinning in systemic lupus erythematosus: an optical coherence tomography study comparing SLE and neuropsychiatric SLE. *Lupus.* 2015;24(11):1169-76
58. Makino S, Tampo H. Rare and Unusual Choroidal Abnormalities in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Case Rep Ophthalmol.* 2013;4(2):81-6
59. Malerbi FK, Regatieri CV, de Sa JR, Morales PH, Farah ME, Dib SA. Microalbuminuria is associated with increased choroidal thickness in type 1 diabetes mellitus patients without diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2018;96(1):e95-7
60. Marcus EI, Do DV, Shah SM, Nguyen QD, Biswas J, Levinson R. Diagnostic and therapeutic challenges. *Granulomatous panuveitis.* *Retina Phila Pa.* 2008;28(10):1544-9
61. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):811-5
62. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Sekiryu T. Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina Phila Pa.* 2011;31(8):1603-8
63. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease: vascular origins of scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):1953-62
64. Mittal A, Velaga SB, Falavarjani KG, Nittala MG, Sadda SR. Choroidal thickness in non-ocular Behcet's disease - A spectral-domain OCT study. *J Curr Ophthalmol.* 2017;29(3):210-3
65. Monach PA. Biomarkers in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):24-30
66. Nag TC, Wadhwa S. Vascular changes of the retina and choroid in systemic lupus erythematosus: pathology and pathogenesis. *Curr Neurovasc Res.* 2006;3(2):159-68
67. Nakayama LF, Bergamo VC, Conti ML, Costa L, Moraes NSB, Ambrogini OJ. Frequency of ophthalmological posterior segment findings in patients with inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(2):188-91
68. Nguyen QD, Uy HS, Akpek EK, Harper SL, Zaacks DN, Foster CS. Choroidopathy of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9(4):288-98
69. Ohara K, Okubo A, Sasaki H, Kamata K. Intraocular manifestations of systemic sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol.* 1992;36(4):452-7
70. Onal IK, Yuksel E, Bayrakceken K, et al. Measurement and clinical implications of choroidal thickness in patients with inflammatory bowel disease. *Arq Bras Oftalmol.* 2015;78(5):278-82
71. Onal S, Uludag G, Oray M, et al. Quantitative analysis of structural alterations in the choroid of patients with active behcet uveitis. *Retina Phila Pa.* 2017;38(4):828-40
72. Ozkan B, Kocer CA, Altintas O, Karabas L, Acar AZ, Yuksel N. Choroidal changes observed with enhanced depth imaging optical coherence tomography in patients with mild Graves orbitopathy. *Eye Lond Engl.* 2016;30(7):917-24
73. Palejwala NV, Walia HS, Yeh S. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:1-9
74. Park JY, Kim BG, Hwang JH, Kim JS. Choroidal thickness in and outside of vascular arcade in healthy eyes using spectral-domain Optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(13):5827-37
75. Parver LM. Temperature modulating action of choroidal blood flow. *Eye Lond Engl.* 1991;5(Pt 2):181-5
76. Rabquer BJ, Koch AE. Angiogenesis and vasculopathy in systemic sclerosis: evolving concepts. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(1):56-63
77. Regatieri CV, Branchini L, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina Phila Pa.* 2012;32(5):865-76
78. Sahin-Atik S, Koc F, Akin-Sari S, Ozmen M. Retinal nerve fiber and optic disc morphology using spectral-domain optical coherence tomography in scleroderma patients. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27(3):281-4
79. Sakkas LI. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity.* 2005;38(2):113-6

80. Shulman S, Shorer R, Wollman J, Dotan G, Paran D. Retinal nerve fiber layer thickness and neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017;26(13):1420–5
81. Sivaraj RR, Durrani OM, Denniston AK, Murray PI, Gordon C. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2007;46(12):1757–62
82. Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE—mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(4):214–23
83. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496–500
84. Tan K-A, Gupta P, Agarwal A, et al. State of science: choroidal thickness and systemic health. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(5):566–81
85. Tetikoglu M, Temizturk F, Sagdik HM, et al. Evaluation of the choroid, fovea, and retinal nerve fiber layer in patients with rheumatoid arthritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(2):210–4
86. Trivedi A, Katelaris C. The use of biologic agents in the management of uveitis. *Intern Med J* 2018; <https://doi.org/10.1111/imj.14215>
87. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):373–80
88. Turkcü FM, Sahin A, Yuksel H, et al. Evaluation of choroidal thickness in psoriasis using optical coherence tomography. *Int Ophthalmol*. 2016;36(6):851–4
89. Ucar D, Uygunoglu U, Dikkaya F, et al. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in patients with Neuro-Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2015;253(7):1181–5
90. Varma R, Bazzaz S, Lai M. Optical tomography-measured retinal nerve fiber layer thickness in normal latinos. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(8):3369–73
91. Wei YH, Chi MC, Liao SL. Predictability of visual function and nerve fiber layer thickness by cross-sectional areas of extraocular muscles in graves ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(5):901–6.e1
92. Wu MA, Xu WX, Lyu Z, Shen LJ. Optical coherence tomography with or without enhanced depth imaging for peripapillary retinal nerve fiber layer and choroidal thickness. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(10):1539–44
93. Yesilirmak N, Lee W-H, Gur Gungor S, Yaman Pinarci E, Akkoyun I, Yilmaz G. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in patients with different phases of Behçet's panuveitis. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. 2017;52(1):48–53
94. Yu N, Zhang Y, Kang L, Gao Y, Zhang J, Wu Y. Analysis in choroidal thickness in patients with Graves' ophthalmopathy using spectral-domain optical coherence tomography. *J Ophthalmol*. 2018;2018:3529395
95. Zlatanović G, Veselinović D, Cekić S, Živković M, Đorđević-Jocić J, Zlatanović M. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosn J Basic Med Sci*. 2010;10(4):323

## Artículo 2.

Esteban-Ortega MDM\*, **Steiner M\***, García-Lozano I, Thuissard-Vasallo I, Moriche-Carretero M, Muñoz-Fernández de parte del grupo de estudio del Grosor Coroideo en Espondilitis Anquilosante (COnTEST). ***Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica.*** Arch Soc Esp Oftalmol. 2020; En prensa.

\*ambos autores contribuyeron igualmente a este artículo

### **Objetivos**

Determinar la variabilidad inter-observador e intra-observador de la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) en la medición manual del grosor coroideo (GC).

### **Métodos**

El GC fue medido de manera manual en la región subfoveal en 40 ojos de 21 sujetos (10 con Espondilitis Anquilosante y 11 sanos) utilizando el dispositivo de SD-OCT RTVue-100 OCT (Optovue®). Las mediciones fueron obtenidas por 9 oftalmólogos de 6 diferentes centros. Se evaluó también la variabilidad intra-observador en 2 de los 9 oftalmólogos. Para determinar la variabilidad tanto inter-observador como intra-observador se utilizó el cálculo del coeficiente de correlación intraclass (CCI).

### **Resultados**

La media y desviación estándar (DE) del GC subfoveal fue de  $364.9 \pm 85.1 \mu\text{m}$ . El CCI inter-observador fue 0.823 (IC 95%, 0.749-0.888,  $p < 0.001$ ). Al analizar los grupos de pacientes y sujetos sanos por separado, se halló que el CCI de los sujetos sanos fue 0.823 (IC 95%, 0.718-0.908,  $p < 0.001$ ) y en el grupo de los pacientes 0.825 (CI 95%, 0.711-0.917,  $p < 0.001$ ).

El CCI intra-observador del primer oftalmólogo fue 0.885 (IC 95%, 0.783-0.939,  $p < 0.001$ ) y del segundo oftalmólogo 0.925 (CI 95%, 0.859-0.960.  $p < 0.001$ ).

Se encontró una alta correlación entre el GC subfoveal de ambos ojos ( $r = 0.751$ ;  $p < 0.001$ ).

### **Conclusiones**

Se demostró que la medición manual del GC con SD-OCT es una técnica que presenta una buena correlación tanto inter-observador como intra-observador. Por lo tanto, el presente estudio avala el uso de la SD-OCT para la medición manual del GC, tanto para el seguimiento de los pacientes en la práctica clínica diaria por diferentes oftalmólogos, como para investigación en estudios multicéntricos.



## ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

[www.elsevier.es/oftalmologia](http://www.elsevier.es/oftalmologia)



### Artículo original

## Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica

M.M. Esteban-Ortega<sup>a,b,1</sup>, M. Steiner<sup>b,c,\*</sup>, I. García-Lozano<sup>a,b</sup>, I. Thuissard-Vasallo<sup>b</sup>, M. Moriche-Carretero<sup>a,b</sup>, S. Muñoz-Fernández<sup>b,c</sup> y de parte del grupo de estudio del Grosor Coroideo en Espondilitis Anquilosante (COntEST)

<sup>a</sup> Sección de Oftalmología, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Europea, Madrid, España

<sup>c</sup> Sección de Reumatología, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 25 de diciembre de 2019

Aceptado el 2 de marzo de 2020

On-line el xxx

##### Palabras clave:

Grosor coroideo

Estudio interobservador

Tomografía de coherencia óptica

Coefficiente de correlación intraclase

#### RESUMEN

**Objetivo:** La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) es la herramienta de mayor utilidad para medir el grosor coroideo (GC). El GC puede estar aumentado tanto en las enfermedades oftalmológicas como en las sistémicas. No obstante, existen ciertas inquietudes en relación con la reproducibilidad y la validez externa de la OCT. El objetivo de este estudio fue determinar la variabilidad interobservador e intraobservador de la medición manual de la OCT.

**Métodos:** El GC fue medido de manera manual en la región central en 40 ojos de 21 sujetos (11 sanos y 10 con espondilitis anquilosante) utilizando RTVue-100 OCT (Optovue Inc., Fremont, CA, EE.UU.). Las mediciones fueron obtenidas por 9 oftalmólogos independientes de 6 centros diferentes. Para determinar la variabilidad interobservador se utilizó el cálculo del coeficiente de correlación intraclase (CCI). También la variabilidad intraobservador fue determinada en 2 de los oftalmólogos.

**Resultados:** La media del GC subfoveal fue de  $364,9 \pm 85,1 \mu\text{m}$  (rango, 170-572). El CCI interobservador fue 0,823 (IC 95%, 0,749-0,888;  $p < 0,001$ ). El CCI intraobservador fue 0,885 (IC 95%, 0,783-0,939;  $p < 0,001$ ) y 0,925 (IC 95%, 0,859-0,960;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** En este estudio la medición manual del GC ha demostrado buena concordancia. Los resultados sugieren que la medición manual con la OCT es un método válido para los estudios multicéntricos.

© 2020 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [martina.steiner@salud.madrid.org](mailto:martina.steiner@salud.madrid.org) (M. Steiner).

<sup>1</sup> Estos autores contribuyeron igualmente en este trabajo.

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2020.03.013>

0365-6691/© 2020 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



## Reproducibility of manual choroidal thickness measurements using optical coherence tomography

### ABSTRACT

#### Keywords:

Choroidal thickness  
Inter-observer study  
Optical coherence tomography  
Intra-class correlation coefficient

**Purpose:** Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) is the most useful tool to measure choroidal thickness (CT). CT may be increased in ocular and systemic diseases. However, there are concerns relating reproducibility and external validity of OCT.

The aim of this study was to assess the inter-observer and intra-observer variability of manual OCT measurements.

**Methods:** CT was manually measured in the central choroid of 40 eyes from 21 subjects (11 healthy and 10 with ankylosing spondylitis) using RTVue-100 OCT (Optovue Inc., Fremont, CA, EE. UU.). Measurements were performed by 9 independent ophthalmologists from 6 different centers. To assess the inter-observer variability, the intra-class correlation coefficient (ICC) method was calculated. Also, intra-observer variability was assessed in 2 of the ophthalmologists.

**Results:** The mean subfoveal CT was  $364.9 \pm 85.1 \mu\text{m}$  (range, 170 to 572). The inter-observer ICC was 0.823 (CI 95%, 0.749 to 0.888,  $p < 0.001$ ). The intra-observer ICCs were 0.885 (CI 95%, 0.783 to 0.939,  $p < 0.001$ ) and 0.925 (CI 95%, 0.859 to 0.960,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** In this study, manual measurements of CT with OCT showed a good concordance. These results suggest that manual OCT is a valid tool for multicenter studies.

© 2020 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La coroides es la capa más vascularizada del ojo. La coroides está localizada entre la esclerótica y la retina, separada de la retina por la membrana de Bruch, que se encuentra en contacto con el epitelio pigmentario de la retina (EPR). El alto componente vascular de la coroides hace que esta capa sea susceptible a la inflamación en enfermedades multisistémicas<sup>1,2</sup>.

Hasta hace poco, la angiografía con verde de indocianina fue la herramienta disponible para la visualización de los vasos de la coroides. La afectación de la vascularización de la coroides produce cambios en su grosor. Estos cambios no se pueden medir con la angiografía. La tomografía de coherencia óptica (OCT) es un método novedoso que proporciona imágenes de alta definición de la coroides. Los oftalmólogos pueden medir el grosor coroideo (GC) con la OCT de manera no invasiva y fácil<sup>3-5</sup>.

Las enfermedades sistémicas con componente vascular pueden modificar el GC<sup>5</sup>. Algunos autores han demostrado aumento del GC en pacientes con enfermedades inflamatorias con actividad persistente como la espondilitis anquilosante (EA), la enfermedad de Behçet o la sarcoidosis<sup>6-9</sup>. En la literatura actual ha sido demostrado que el GC puede variar dependiendo del nivel de la inflamación sistémica. El GC aumenta durante las fases de la actividad y disminuye durante las fases de remisión de la enfermedad<sup>10</sup>.

Este patrón ha sido descrito en el lupus, la esclerosis sistémica, la enfermedad de Behçet o en la EA. No obstante, los brotes repetidos de la enfermedad o su larga duración pueden causar la disminución del GC. Este adelgazamiento de la coroides está desencadenado por un daño prolongado de la

microcirculación causando atrofia posterior, especialmente en las enfermedades con componente vascular.

El daño puede ser desencadenado por la activación inmune con producción de los autoanticuerpos o la activación de la inmunidad celular. El daño vascular activa las plaquetas y las vías de coagulación causando una microtrombosis. Dicha vasculopatía se asocia a la hiperplasia de la capa íntima en las arteriolas causando un estrechamiento de la luz, hipoxia tisular y la isquemia crónica. El aumento de la producción de las citoquinas y de otros mediadores de la inflamación también contribuye a la proliferación tisular y su posterior destrucción.

Los cambios del GC han sido descritos también en múltiples situaciones fisiológicas como el ritmo circadiano, el ciclo menstrual o durante el embarazo<sup>11-13</sup>.

Las mediciones manuales del GC pueden ser influidas por el observador. La fiabilidad de las mediciones manuales de los diferentes observadores es relevante sobre todo para los pacientes con seguimiento a largo plazo y para la estandarización en los estudios multicéntricos. Sin embargo, disponemos de pocos estudios sobre la correlación entre varios observadores<sup>1,14-16</sup>. El objetivo de este estudio fue determinar la variabilidad inter- e intraobservador de la medición manual del GC subfoveal.

## Material y métodos

### Participantes

Se trata de un estudio transversal que evalúa el GC en 10 pacientes con EA sin afectación ocular y 11 sujetos sanos pareados por sexo y grupo de edad (entre 18-45 años el primer grupo y entre 45-60 años el segundo grupo). Los pacientes

Cómo citar este artículo: Esteban-Ortega MM, et al. Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica. Arch Soc Esp Oftalmol. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2020.03.013>

con EA fueron reclutados en las consultas de reumatología del Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS) en Madrid. Todos los pacientes cumplían los criterios modificados de Nueva York para la clasificación de la EA y nunca habían estado en tratamiento biológico<sup>17</sup>. La medicación permitida en el momento de la inclusión eran los antiinflamatorios no esteroides (AINE), metotrexato o sulfasalazina, pero no terapia biológica. Los sujetos sanos incluidos en el estudio eran trabajadores del HUIS. Los pacientes con antecedentes de otra enfermedad que no fuera la EA, con influencia comprobada sobre el GC, fueron excluidos del estudio<sup>5</sup>. Los pacientes con EA con historia previa o actual de inflamación ocular fueron también excluidos del estudio, para evitar el efecto local de la inflamación en el GC. A todos los sujetos incluidos en el estudio se les realizó la prueba de autorrefractómetro y la exploración con la lámpara de hendidura, para descartar cualquier alteración ocular que pudiera interferir con los resultados<sup>18,19</sup>. Los pacientes con el valor del equivalente esférico mayor de  $\pm 4,0$  dioptrías, enfermedades oculares coexistentes como glaucoma, hipertensión ocular, trauma ocular, cirugía ocular, retinopatía, uveítis aguda o crónica y neuropatía óptica fueron excluidos del estudio. Todos los investigadores actuaron de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes en el estudio. El estudio fue aprobado por la institución correspondiente (Code STE-INF-2017-01).

#### Observadores

Nueve oftalmólogos (observadores) de 6 diferentes centros hospitalarios realizaron las mediciones. Todos los observadores tenían un mínimo de 4 años de experiencia en esta técnica. Los observadores fueron citados en diferentes franjas horarias para evitar que coincidieran en la sección de oftalmología del HUIS para la lectura de las imágenes. Cada observador realizó la medición del GC de las 40 imágenes capturadas en días previos a los pacientes con EA y a los sujetos sanos del presente estudio. Las imágenes de la OCT de pacientes y de los sujetos sanos fueron intercaladas entre sí para la lectura.

Los resultados de las mediciones fueron introducidos en el cuaderno de recogida de datos por cada uno de los observadores y al finalizar, entregados al investigador principal. Los datos fueron introducidos en una base de datos anónima diseñada específicamente para el estudio. Posteriormente 2 de los observadores fueron seleccionados para el estudio intraobservador, quienes realizaron una segunda lectura de todas las imágenes al cabo de un mes.

#### Mediciones

Para el presente estudio hemos utilizado la OCT Optovue RTVue-100 (Optovue Inc., Fremont, CA, EE. UU.) con SD (fig. 1). En el sistema SD-OCT la información del A-scan es adquirida simultáneamente por la cámara del dispositivo de carga acoplada (CCD), con adquisición de hasta 40.000 A-scan por segundo.

El GC se midió usando el cross-line scan. Con este modo de captura la imagen de la coroides es invertida automáticamente permitiendo un ajuste coriorretiniano que acerca dicha interfase a la zona cero de formación de la imagen, por lo que

se obtiene una mejor visualización de la coroides. El grosor coroides central se definió como la distancia entre el EPR (línea hiperreflectiva) y la unión interna esclero-coroidea, haciendo la medición a nivel subfoveal. Esta forma de medición es ampliamente utilizada por diferentes autores y es una técnica no invasiva, fácil de realizar, reproducible, que no requiere uso de los fármacos midriáticos<sup>20-22</sup>.

#### Cálculo de la muestra

En el supuesto de un acuerdo anticipado entre los observadores, el coeficiente de correlación intraclase (CCI) de 0,8 y aceptando un nivel de confianza (IC) del 95% y un poder estadístico del 80%, el tamaño mínimo necesario fue de 33 ojos.

#### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo utilizando la frecuencia absoluta (n) y la relativa (%) para expresar variables cualitativas. Las variables cuantitativas se expresaron como la media y la desviación estándar (DE) o la mediana y el rango intercuartílico [RIQ] dependiendo de la distribución normal o no normal de las variables, respectivamente, después de aplicar la prueba de normalidad apropiada. El coeficiente de correlación de Pearson se utilizó para analizar la correlación entre las mediciones de los diferentes observadores. El nivel de acuerdo entre los resultados obtenidos por los observadores se evaluó con CCI e IC según lo recomendado<sup>23</sup>. Se consideró que los valores superiores a 0,90 tenían una muy buena correlación; valores de 0,71 a 0,90, una buena correlación; valores de 0,51 a 0,70 como moderada; entre 0,31 y 0,50 como mediocre; y si los valores eran inferiores a 0,31, la correlación se consideraba pobre o nula. Los valores de  $p < 0,05$  para CCI proporcionan una fuerte evidencia contra la hipótesis nula. Por lo tanto, los valores de  $p < 0,05$  sugieren que el acuerdo no se debe al azar. Las estimaciones de CCI y su IC del 95% se calcularon utilizando el programa estadístico SPSS versión 21 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

## Resultados

#### Datos demográficos

En el estudio han participado 21 sujetos. Once de los 21 sujetos (52%) eran varones. Once eran sujetos sanos y 10 eran pacientes con EA, con edades entre 18 y 60 años. La mediana de la edad era de 48 [38-54] años (rango: 28-60). Cinco de los pacientes (50%) presentaban baja actividad de la enfermedad y los otros 5 (50%) presentaban alta actividad de la EA. Inicialmente se obtuvieron 42 imágenes para las mediciones. No obstante, 2 de las imágenes fueron retiradas por un error de captura de las mismas, dejando el número de las imágenes para medir en 40. La prueba del autorrefractómetro ha revelado que todos los pacientes estaban en rango de  $\pm 2,0$  dioptrías. Tampoco se encontraron patologías oculares en ninguno de los participantes.

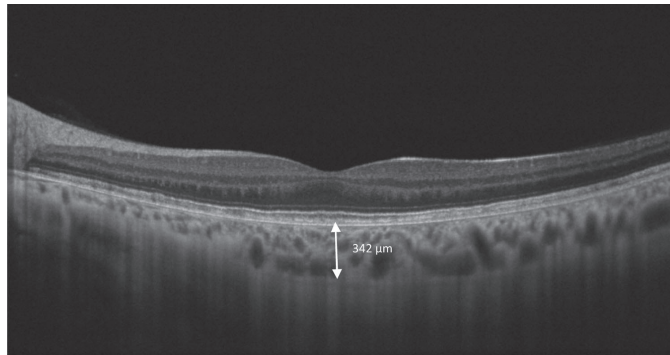


Figura 1 – Cross-line scan de la medición del grosor coroideo utilizando la SD-OCT.

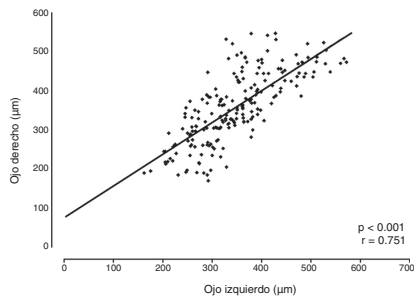


Figura 2 – Diagrama de dispersión que muestra la correlación lineal de las mediciones del grosor coroideo subfoveal entre ambos ojos medida por SD-OCT.

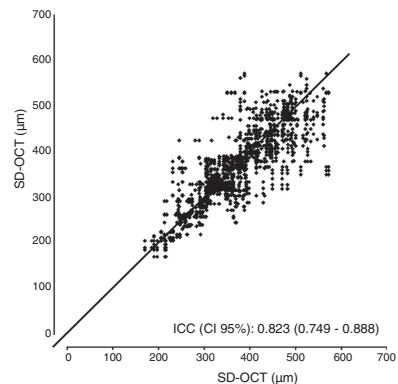


Figura 3 – Diagrama de dispersión que muestra las medidas del grosor coroideo subfoveal. Cada punto representa la medición de un solo ojo realizada por un par de observadores (es decir, observador 1 y observador 2; observador 1 y observador 3; observador 1 y observador 4, etc.).

#### Los resultados de las mediciones

La media del GC subfoveal era de  $364,9 \pm 85,1 \mu\text{m}$  (rango: 170-572). La media del GC del ojo derecho era de  $374,2 \pm 87,8 \mu\text{m}$  (rango: 170-562) y la del ojo izquierdo de  $354,7 \pm 81,0 \mu\text{m}$  (rango: 205-572). Se demostró una alta correlación entre el GC subfoveal de ambos ojos ( $r = 0,751$ ;  $p < 0,001$  [fig. 2]).

#### Reproducibilidad interobservador

La reproducibilidad medida utilizando el CCI en todos los sujetos fue 0,823 (IC 95%, 0,749-0,888;  $p < 0,001$  [fig. 3]). Al analizar los grupos de pacientes y sujetos sanos por separado, el CCI de los sujetos sanos era 0,823 (IC 95%, 0,718-0,908;  $p < 0,001$ ) y en el grupo de los pacientes era 0,825 (IC 95%, 0,711-0,917;  $p < 0,001$ ). La comparación de las mediciones de todos los observadores se encuentra en la figura 4.

#### Reproducibilidad intraobservador

El CCI intraobservador del primer oftalmólogo era 0,885 (IC 95%, 0,783-0,939;  $p < 0,001$ ) y el del segundo oftalmólogo era 0,925 (IC 95%, 0,859-0,960;  $p < 0,001$ ).

#### Discusión

En este estudio encontramos un buen nivel de acuerdo entre los diferentes observadores en la medición manual del GC con la OCT. También se encontró un buen nivel de acuerdo intraobservador. Los pacientes requieren mediciones consecutivas del GC a lo largo del seguimiento de su enfermedad. Hasta la

Cómo citar este artículo: Esteban-Ortega MM, et al. Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica. Arch Soc Esp Oftalmol. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ofthal.2020.03.013>

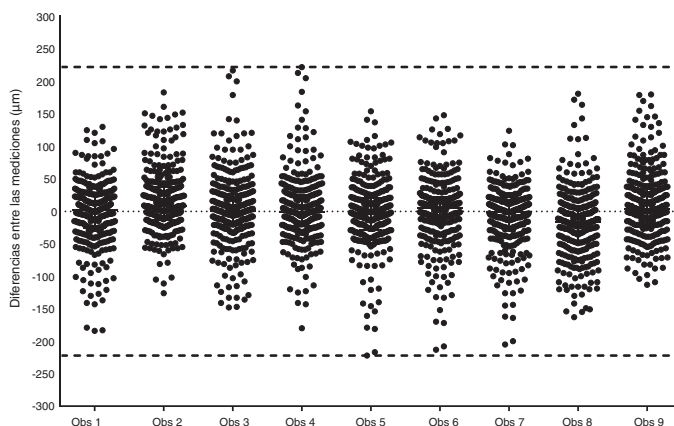


Figura 4 – Diagrama de dispersión que muestra la comparación de las mediciones de todos los observadores.

actualidad existían preocupaciones sobre la validez de estas mediciones realizadas por los diferentes observadores.

En las últimas décadas, la medición del GC ha sido propuesta y evaluada como un potencial marcador inflamatorio para las enfermedades sistémicas<sup>10</sup>. La EA es una enfermedad inflamatoria sistémica que cursa en brotes acompañados por aumento del dolor. Finalmente, la inflamación afecta a las articulaciones axiales y periféricas y los brotes repetidos pueden desencadenar una progresiva rigidez de la columna vertebral<sup>24</sup>. Aproximadamente el 20% de los pacientes con EA también experimentan la inflamación ocular, que es la manifestación extraarticular más común de la enfermedad<sup>7</sup>. La determinación de la actividad inflamatoria aguda en pacientes con EA es especialmente difícil. La precisión de los reactantes de fase aguda (RFA) suele ser limitada en estos casos. Los RFA no han demostrado tener una buena correlación ni con la actividad clínica de la enfermedad ni con la progresión radiológica<sup>25</sup>. Nuestro grupo investigador tiene un especial interés en evaluar nuevos potenciales biomarcadores para la evaluación de la actividad inflamatoria en pacientes con EA. El GC es un biomarcador prometedor en esta área. En estudios anteriores se había sugerido que los pacientes con EA tienen el GC aumentado en comparación con los sujetos sanos<sup>7,26</sup>. En el presente estudio hemos incluido a los pacientes con EA y a los sujetos sanos para demostrar un buen grado de concordancia incluso en 2 poblaciones diferentes, asumiendo que los pacientes con EA y los sujetos sanos presentan un GC diferente. Kola et al. describieron por primera vez que el GC en pacientes con EA es significativamente mayor que el GC de los sujetos sanos<sup>7</sup>. Los pacientes de este estudio han sido tratados con diferentes tratamientos como los AINE, sulfasalazina o el tratamiento con anti-factor de necrosis tumoral [TNF]- $\alpha$ . No obstante, los participantes en las poblaciones no han sido pareados por cofactores que pueden influir en el GC, como la edad o el sexo. Karkucak et al. compararon el GC de 31 pacientes con EA activa y 24 sujetos sanos. El GC era

mayor en el grupo de pacientes; no obstante, esta diferencia no era estadísticamente significativa<sup>26</sup>. Un dato importante a destacar es que en ambos estudios las valoraciones del GC con la OCT fueron realizadas por un único observador. La participación de mayor número de observadores incluye un mayor nivel de incertidumbre. Uno de los aspectos originales del presente estudio es la demostración de que, incluyendo un mayor número de observadores, la medición manual del GC sigue siendo una herramienta válida. La determinación de una buena correlación entre mayor número de observadores es fundamental, sobre todo para poder avalar el uso de esta herramienta en estudios multicéntricos. En el presente estudio hemos demostrado un buen nivel de acuerdo entre varios observadores. Además, este buen nivel de acuerdo ha sido demostrado evaluando 2 poblaciones diferentes (pacientes con EA y sujetos sanos). De acuerdo con las guías ISO, el sesgo del método de medición se determina por el desplazamiento del promedio de resultados de un gran número de laboratorios diferentes, todos utilizando el mismo método<sup>27</sup>. Siguiendo esta definición, creemos que tener más observadores proporciona datos más precisos y reales sobre el sesgo potencial del método de medición que solo 2 observadores. En este trabajo hemos demostrado que incluso con un gran número de observadores, el sesgo es pequeño. Además, hemos determinado que las mediciones seriadas del mismo observador presentan pequeñas diferencias. Actualmente, la medición del GC con la OCT se utiliza en la práctica clínica diaria en las consultas de oftalmología. La reproducción del mismo resultado en la medición manual del GC por diferentes observadores puede ser un desafío, en comparación con los dispositivos automáticos o semiautomáticos. Las variaciones anatómicas, la calidad de la imagen y la dificultad para distinguir la unión esclerocoroidea (el límite que junto con la capa del EPR define el GC) contribuyen a la potencial variabilidad de las mediciones<sup>28</sup>. Los altos índices de reproducibilidad en este estudio sugieren que la medición del GC con la OCT es un método válido para las

mediciones seriadas realizadas por uno o por varios observadores. Previos estudios han demostrado una buena correlación en la medición del GC con tan solo 2 observadores (CCI, 0,93-0,99)<sup>15,21,29,30</sup>. El elevado número de observadores en nuestro estudio (9 en lugar de 2 de los estudios anteriores) explica que el CCI fue ligeramente más bajo en comparación con los estudios anteriores. Ikuno et al. publicaron un trabajo donde incluyeron 6 diferentes observadores.

Seis observadores midieron 24 ojos, con un CCI de 0,912 (IC 95%, 0,835-0,958)<sup>1</sup>. En nuestro estudio participó un mayor número de observadores (9) y se midió un mayor número de ojos (40). Cuantos más observadores realicen las mediciones del mismo paciente, mayores diferencias encontrarán. Por lo tanto, hay que tenerlo en consideración cuando se realizan mediciones seriadas en pacientes en las unidades con varios oftalmólogos y en los estudios multicéntricos. Aun así, la validez interna y externa de las mediciones manuales del GC con la OCT es suficientemente alta para garantizar un correcto seguimiento de los pacientes. Para el seguimiento de los pacientes con enfermedades sistémicas es necesario realizar la OCT de ambos ojos o con solo un ojo es suficiente. En nuestro estudio, encontramos una alta correlación entre el ojo derecho y el ojo izquierdo, tal y como fue descrito ya previamente en otros estudios<sup>15</sup>. Estos resultados apoyan que la medición de un solo ojo por paciente podría ser suficiente en algunas situaciones. Una de las limitaciones de este estudio es el no haber realizado el estudio intraobservador con todos los observadores. Sin embargo, el objetivo del estudio fue evaluar la validez externa. Los buenos resultados de los índices intraobservador de los 2 observadores apoyan las realizaciones de las mediciones seriadas por el mismo observador. Aunque los resultados del CCI interobservador fueron buenos, se han detectado pequeñas diferencias entre algunos observadores. Un entrenamiento previo con los observadores implicados en las mediciones, con estandarización de las mediciones, puede minimizar dichas diferencias. En conclusión, se encontró una buena correlación de las mediciones manuales del GC tanto entre varios observadores como entre mediciones seriadas realizadas por el mismo observador. El presente estudio avala, como una herramienta válida, la medición manual del GC utilizando la OCT en la práctica clínica diaria y en los estudios multicéntricos.

### Aprobación ética

Todos los procedimientos realizados en este estudio con participantes humanos estaban de acuerdo con los estándares éticos del comité de investigación institucional y/o nacional y con la declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores o los estándares éticos. Este artículo no contiene ningún estudio con animales realizado por ninguno de los autores. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes incluidos en el estudio.

### Financiación

El presente artículo es parte del proyecto COnTEST. Este proyecto ha recibido soporte financiero de la Sociedad Madrileña de Reumatología [SORCOM/2017], de la Universidad Europea

[2017/UEM12] y de la Fundación Española de Reumatología [FER/2018].

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con este trabajo.

### Agradecimientos

Al grupo COnTEST formado por M. Muxima Patricia Acebes García, Cristina del-Prado-Sanchez, David Díaz-Valle, Teresa Díaz-Valle, María Carmen García-Saenz, María Gurrea-Almela, Rosalía Mendez-Fernandez, Eugenio Pérez-Blázquez, Begoña Pastor-Nieto, Javier Sambricio-García, David Sanz-Rosa y Nuria Valdés-Sanz.

### BIBLIOGRAFÍA

- Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y, Miura M, Sekiryu T, Nishida K, et al. Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:5536-40, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.10-6811>.
- Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina Phila Pa.* 2009;29:1469-73, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181be0a83>.
- Shin JW, Shin YU, Cho HY, Lee BR. Measurement of choroidal thickness in normal eyes using 3D OCT-1000 spectral domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol KJO.* 2012;26:255-9, <http://dx.doi.org/10.3341/kjo.2012.26.4.255>.
- Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S, Wang H, Chuang J, Kozak I, et al. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. *Ophthalmology.* 2012;119:2572-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.06.065>.
- Tan K-A, Gupta P, Agarwal A, Chhablani J, Cheng C-Y, Keane PA, et al. State of science: Choroidal thickness and systemic health. *Surv Ophthalmol.* 2016;61:566-81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.02.007>.
- Kim M, Kim H, Kwon HJ, Kim SS, Koh HJ, Lee SC. Choroidal thickness in Behcet's uveitis: an enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its association with angiographic changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:6033-9, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.13-12231>.
- Kola M, Kalkisim A, Karkucak M, Turk A, Capkin E, Can I, et al. Evaluation of choroidal thickness in ankylosing spondylitis using optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;22:434-8, <http://dx.doi.org/10.3109/09273948.2014.928734>.
- Rostaqui O, Querques G, Haymann P, Fardeau C, Coscas G, Souied EH. Visualization of sarcoid choroidal granuloma by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;22:239-41, <http://dx.doi.org/10.3109/09273948.2013.835428>.
- Modi YS, Epstein A, Bhaleeya S, Harbour JW, Albini T. Multimodal imaging of sarcoid choroidal granulomas. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2013;3:58, <http://dx.doi.org/10.1186/1869-5760-3-58>.

Cómo citar este artículo: Esteban-Ortega MM, et al. Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroido utilizando la tomografía de coherencia óptica. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2020.03.013>

10. Ferreira CS, Beato J, Falcao MS, Brandao E, Falcao-Reis F, Carneiro AM. Choroidal thickness in multisystemic autoimmune diseases without ophthalmologic manifestations. *Retina Phila Pa.* 2017;37:529-35, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000001193>.
11. Goktas S, Basaran A, Sakarya Y, Ozcimen M, Kucukaydin Z, Sakarya R, et al. Measurement of choroid thickness in pregnant women using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol.* 2014;77:148-51, <http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.20140038>.
12. Ulas F, Dogan U, Duran B, Keles A, Agca S, Celebi S. Choroidal thickness changes during the menstrual cycle. *Curr Eye Res.* 2013;38:1172-81, <http://dx.doi.org/10.3109/02713683.2013.811258>.
13. Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE, Brown MJ, Causon RC. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:1210-5, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-60-6-1210>.
14. Yamashita T, Yamashita T, Shirasawa M, Arimura N, Terasaki H, Sakamoto T. Repeatability and reproducibility of subfoveal choroidal thickness in normal eyes of Japanese using different SD-OCT devices. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:1102-7, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.11-8836>.
15. Chhablani J, Barteselli G, Wang H, El-Emam S, Kozak I, Doede AL, et al. Repeatability and reproducibility of manual choroidal volume measurements using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:2274-80, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.12-9435>.
16. Karaca EE, Ozdek S, Yalcin NG, Ekici F. Reproducibility of choroidal thickness measurements in healthy Turkish subjects. *Eur J Ophthalmol.* 2014;24:202-8, <http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5000351>.
17. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-8, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780270401>.
18. Ostrin LA, Yuzuriha J, Wildsoet CF. Refractive error and ocular parameters: comparison of two SD-OCT systems. *Optom Vis Sci.* 2015;92:437-46, <http://dx.doi.org/10.1097/OPX.0000000000000559>.
19. Balaskas K, Ballabeni F, Guex-Crosier Y. Retinal thickening in HLA-B27-associated acute anterior uveitis: evolution with time and association with severity of inflammatory activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:6171-7, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.12-10026>.
20. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:325-9.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2010.04.018>.
21. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:496-500, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2008.05.032>.
22. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:811-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2008.12.008>.
23. Armstrong RA. Statistical guidelines for the analysis of data obtained from one or both eyes. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2013;33:7-14, <http://dx.doi.org/10.1111/opo.12009>.
24. Arnett FC, Chakraborty R. Ankylosing spondylitis: the dissection of a complex genetic disease. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1746-8, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780401003>.
25. Liu S, Ji W, Lu J, Tang X, Guo Y, Ji M, et al. Discovery of potential serum protein biomarkers in ankylosing spondylitis using tandem mass tag-based quantitative proteomics. *J Proteome Res.* 2020;19:864-72, <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jproteome.9b00676>.
26. Karkucak M, Kalkisim A, Kola M, Capkin E, Türk A, Ayar A. SAT0408 anti TNF- $\alpha$  therapy provides beneficial effects on choroidal thickness increase in patients with active ankylosing spondylitis: a possible mechanism of infliximab effectiveness in suppressing uveitis attacks. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 Suppl. 2:817, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.2625>.
27. ISO 5725-1:1994(en), Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results- Part 1. General principles and definitions [consultado 10 Sep 2019]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:5725:-1:ed-1:v1:en>
28. Rahman W, Chen FK, Yeoh J, Patel P, Tufail A, Da Cruz L. Repeatability of manual subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:2267-71, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.10-6024>.
29. Branchini L, Regatieri CV, Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto JG, Duker JS. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology.* 2012;119:119-23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.07.002>.
30. Shao L, Xu L, Chen CX, Yang LH, Du KF, Wang S, et al. Reproducibility of subfoveal choroidal thickness measurements with enhanced depth imaging by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:230-3, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.12-10351>.

Cómo citar este artículo: Esteban-Ortega MM, et al. Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2020.03.013>

### Artículo 3.

**Steiner M**, Esteban-Ortega MDM, Thuissard-Vasallo I, García-Lozano I, Moriche-Carretero M, García-González AJ, Pérez-Blázquez E, Sambricio J, García-Aparicio Á, Casco-Silva BF, Sanz-Sanz J, Valdés-Sanz N, Fernández-Espartero C, Díaz-Valle T, Gurrea-Almela M, Fernández-Melón J, Gómez-Resa M, Pato-Cour E, Díaz-Valle D, Méndez-Fernández R, Navío Marco T, Almodóvar R, García-Saenz MC, Del-Prado-Sánchez C, Muñoz-Fernández S. Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. *Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic Inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis*. J Clin Rheumatol. 2020; En prensa; publicado online.

### Objetivos

Principal: Comparar el grosor coroideo (GC) en pacientes con Espondilitis Anquilosante (EA) con actividad inflamatoria persistente con el GC de sujetos sanos medido con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT).

Secundarios: Determinar la concordancia entre el GC y los valores de proteína C reactiva (PCR) como marcadores de la inflamación sistémica. Evaluar la correlación del GC y de la PCR con la actividad inflamatoria en la EA.

### Métodos

En el presente estudio transversal y multicéntrico se comparó el GC de 44 pacientes con EA sin afectación ocular y con alta actividad inflamatoria de la enfermedad, con el GC de 44 sujetos sanos pareados por sexo y grupos de edad. Se determinó la concordancia entre los valores del GC y la PCR. En el grupo de pacientes con EA se evaluó la correlación entre el GC y la PCR con la actividad inflamatoria de la enfermedad, medida con los índices clínicos y escalas

habituales. Finalmente se calculó la correlación entre el GC, la positividad del antígeno leucocitario humano (HLA) B27 y la duración de la enfermedad. Se recogieron 3 medidas del GC de cada participante (ojo derecho, ojo izquierdo, ojo con mayor GC). Para comparar el GC entre ambas poblaciones (sujetos sanos y pacientes con EA) se utilizaron las 3 mediciones. Para calcular la concordancia y la correlación del GC con datos inflamatorios en pacientes con EA, se utilizó la medida del ojo con mayor GC.

### Resultados

La media del GC en los pacientes con EA fue significativamente mayor que en los sujetos sanos, tanto en ojo derecho como en izquierdo y en el el ojo con mayor GC. La media del GC del ojo derecho fue de  $338.3 \pm 82.8 \mu\text{m}$  en pacientes con EA y de  $290.5 \pm 71.2 \mu\text{m}$  en sujetos sanos ( $p = 0.005$ ). La media del GC del ojo izquierdo fue de  $339.5 \pm 84.7 \mu\text{m}$  en pacientes con EA y  $298.4 \pm 68.9 \mu\text{m}$  en sujetos sanos. La media del GC del ojo con mayor grosor fue de  $358.4 \pm 82.1 \mu\text{m}$  en pacientes con EA y  $314.1 \pm 65.2 \mu\text{m}$  en sujetos sanos ( $p = 0.006$ ). Encontramos una concordancia del 95% entre los valores del GC y la PCR. No se encontró correlación significativa entre el GC y los índices de actividad BASDAI ( $r = -0.074$ ,  $p = 0.632$ ), ASDAS ( $r = -0.104$ ,  $p = 0.503$ ) y VGP ( $r = -0.124$ ,  $p = 0.424$ ). Tampoco se encontró correlación entre el GC y dolor nocturno ( $p = -0.024$ ,  $p = 0.876$ ) o duración de la enfermedad ( $p = 0.01$ ,  $p = 0.944$ ). El GC de los pacientes HLA B27 positivos no difirió significativamente del GC de los pacientes HLA B27 negativos ( $p = 0.405$ ). Tampoco se encontró correlación entre los valores de la PCR y BASDAI ( $r = 0.18$ ,  $p = 0.24$ ), dolor nocturno ( $p = 0.15$ ,  $p = 0.301$ ) o VGP ( $r = 0.17$ ,  $p = 0.27$ ).



**Conclusiones**

Los pacientes con EA con alta actividad inflamatoria de la enfermedad presentan un GC significativamente mayor que los sujetos sanos. Se encontró una alta concordancia entre los valores del GC y de la PCR.

Los resultados del presente estudio apoyan el uso de la medición del GC con SD-OCT como un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con EA.

## Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic Inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis

Martina Steiner, MD,\*† Maria del Mar Esteban-Ortega, PhD,†† Israel Thuissard-Vasallo, MSc,§ Isabel García-Lozano, PhD,‡ Manuel Moriche-Carretero, PhD,†† Alejandro Javier García-González, MD,|| Eugenio Pérez-Blázquez, PhD,¶ Javier Sambricio, MD,¶ Ángel García-Aparicio, MD,# Bruno Francisco Casco-Silva, MD,\*\* Jesús Sanz-Sanz, PhD,†† Nuria Valdés-Sanz, MD,‡‡ Cruz Fernández-Espartero, PhD,§§ Teresa Díaz-Válle, MD,|||| María Gurrea-Almela, MD,||||| Julia Fernández-Melón, PhD,¶¶ María Gómez-Resca, PhD,## Esperanza Pato-Cour, PhD,\*\*\* David Díaz-Válle, PhD,††† Rosalía Méndez-Fernández, MD,††† Teresa Navio Marco, PhD,‡‡‡ Raquel Almodóvar, PhD,§§§ María Carmen García-Saenz, MD,||||| Cristina del-Prado-Sánchez, MD,||||| and Santiago Muñoz-Fernández, PhD,\*† on behalf of the Choroidal Thickness in Spondylitis (CONTEST) Study Group

**Background and Objective:** Ankylosing spondylitis (AS) is an inflammatory disease, and choroidal thickness (CT) has been proposed and evaluated as a potential marker of systemic inflammation associated with AS and other inflammatory diseases. This study compared CT measurements taken from patients with severe AS disease activity without eye inflammation with those taken from healthy subjects.

**Methods:** This cross-sectional, multicenter study compared CT in 44 patients with high AS disease activity, and no history of eye inflammation with CT in 44 matched healthy subjects aged between 18 and 65 years. In the AS group, the correlation between CT and C-reactive protein, human leukocyte antigen (HLA) B27 positivity, disease duration, and disease activity was calculated.

**Results:** Mean CT values of patients with AS were significantly higher in the right eye, the left eye, and the thickest choroid eye. The right eye mean CT was  $338.3 \pm 82.8$   $\mu\text{m}$  among patients with AS and  $290.5 \pm 71.2$   $\mu\text{m}$  among healthy subjects ( $p = 0.005$ ). The left eye mean CT was  $339.5 \pm 84.7$   $\mu\text{m}$  for patients with AS and  $298.4 \pm 68.9$   $\mu\text{m}$  for healthy subjects ( $P = 0.015$ ). The thickest choroid eye CT was  $358.4 \pm 82.1$   $\mu\text{m}$  among patients with AS and  $314.1 \pm 65.2$   $\mu\text{m}$  among healthy subjects ( $P = 0.006$ ). We did not find a significant correlation between CT and disease activity, C-reactive protein, human leukocyte antigen B27 positivity, or disease duration.

**Conclusions:** Patients with active AS but without a history of eye inflammation had a thicker choroid than healthy subjects. This finding suggests

that CT is a marker of systemic inflammation in patients with inflammatory disease, regardless of known eye symptoms.

**Key Words:** ankylosing spondylitis, choroid, inflammation, biomarkers

(*J Clin Rheumatol* 2020;00: 00–00)

Ankylosing spondylitis (AS) is an inflammatory disease characterized by flares associated with increased pain. Eventually, the inflammation caused by the disease affects axial and peripheral joints and flares may lead to the progressive stiffening of the spine.<sup>1</sup> Approximately 20% of patients with AS also experience eye inflammation, which is the most common extra-articular manifestation of the disease.<sup>2</sup>

Acute inflammatory activity is particularly difficult to quantify in AS, as the detection of acute-phase reactants is limited and their presence does not correlate well with clinical activity or radiological progression.<sup>3,4</sup>

Notwithstanding the well-known limitations of serum C-reactive protein (CRP; normal values, 0–5 mg/L), this biomarker is the most used biomarker in clinical routine to determine AS activity. The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) index is based on CRP. Recent studies have evaluated other biomarkers of inflammation (IL-6, TNF, IL-23, and IL-17A) in patients with AS.<sup>5,6</sup> However, no correlation was found with AS activity. Until new valid biomarkers are identified, CRP remains the standard criterion for the detection of AS activity.

Magnetic resonance imaging, another option for detecting inflammation, is expensive and time-consuming, making it an undesirable diagnostic tool in many hospitals.<sup>7</sup> Pain indexes, such as the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and the ASDAS, are largely based on patient subjective evaluation rather than objective parameters. To improve evidence-based clinical decision making in AS, an objective assessment of the inflammatory activity of the disease is required.

Over the last decades, choroidal thickness (CT) measurement has been proposed and evaluated as a potential inflammatory marker for inflammatory diseases. Choroid is the tissue with the highest blood flow per unit weight. The high vascular component of the choroid makes this layer susceptible to inflammation in multisystemic diseases. Previous studies have demonstrated that CT may change depending on the level of inflammation. The CT increases during the active phase of the disease and decreases during remission.<sup>8</sup> These changes begin with the induction of immune activation, the generation of autoantibodies, and activation of cellular immunity. Regression of inflammation-related findings in patients on anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) therapy indicates its important role in the etiopathogenesis of AS.

From the \*Department of Rheumatology, Hospital Universitario Infanta Sofía; †Biomedical Science and Health Faculty, Universidad Europea; ‡Department of Ophthalmology, Hospital Universitario Infanta Sofía; §School of Doctoral Studies and Research, Universidad Europea; Departments of ||Rheumatology, and ¶Ophthalmology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; Departments of #Rheumatology, and \*\*Ophthalmology, Hospital Virgen de la Salud, Toledo; Departments of ††Rheumatology, and ‡‡Ophthalmology, Hospital Universitario de Majadahonda; Departments of §§Rheumatology, and |||Ophthalmology, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid; Departments of ¶¶Rheumatology, and ##Ophthalmology, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca; Departments of \*\*\*Rheumatology, and †††Ophthalmology, Hospital Clínico San Carlos; ‡‡‡Department of Rheumatology, Hospital Universitario Infanta Leonor; Departments of §§§Rheumatology, and ||||Ophthalmology, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain.

Conflicts of interest and sources of funding: The present study is part of the CONTEST Rheumatology and Ophthalmology Project. CONTEST received financial support from the Madrid Rheumatologist Society (grant SORCOM/2017), Universidad Europea (grant 2017/UEM12), and the Spanish Rheumatologist Foundation (grant FER 2017). The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Martina Steiner, MD, Department of Rheumatology, Hospital Universitario Infanta Sofía, Paseo de Europa, 34, 28703, San Sebastián de los Reyes, Madrid, Spain. E-mail: martina.steiner@salud.madrid.org.

Copyright © 2020 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 1076-1608

DOI: 10.1097/RHU.0000000000001348

**TABLE 1.** Exclusion Criteria of the Study

Ophthalmologic exclusion criteria	
Spherical equivalent greater than $\pm 4.0$ diopters	
Glaucoma	
Optical neuropathy	
History of ocular trauma	
Ocular hypertension	
History of ophthalmic surgery	
Retinopathy	
History of eye inflammation	
Topical treatment due to minor infectious conditions (conjunctivitis) in a period less than 30 days before the CT measurement	
Clinical exclusion criteria	
Pregnancy	
History of arterial hypertension, diabetes mellitus, or dyslipidemia	
Migraine	
Alzheimer disease	
Systemic vasculitis or other rheumatologic inflammatory disease except AS	
Sickle cell anemia	
Sarcoidosis	
Raynaud phenomenon	
History of solid or hematologic tumor disease in the period of 5 years before the study	
Multiple sclerosis	
Neurofibromatosis type 1	
Vogt-Koyanagi-Harada syndrome	
Systemic steroids treatment in a period less than 6 month	
History of bisphosphonate treatment	
History of infection in the period of 1-month period before inclusion in the study	

Elimination of TNF- $\alpha$  activity leads to deactivation of the proinflammatory cytokine cascade and inhibition of cell migration from blood to the inflammatory area. Interestingly, the choroid may be involved not only in diseases with specific ocular involvement, but also in conditions without direct eye injury.<sup>9</sup>

Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) is the most promising noninvasive diagnostic tool to evaluate changes in CT.<sup>10</sup>

In this study, we hypothesized that CT increases in patients with AS and acts as a marker of systemic inflammation. This study aimed to compare CT in treatment-naive disease-active patients and in healthy subjects. A secondary aim was to assess the concordance of CT and CRP as biomarkers of inflammation, and the correlation of CT with several disease activity indexes currently being used in the clinical setting.

## MATERIALS AND METHODS

### Participants

This cross-sectional, multicenter study compared CT in 44 patients with active AS without eye inflammation and in 44 matched healthy subjects. The age range of the participants was 18 to 65 years. Patients with AS were recruited from 9 secondary and tertiary centers. All patients met the modified New York criteria and were naive for biological therapy.<sup>11</sup> At the time of enrollment, all patients had an indication for biological therapy measured by a persistently high ASDAS greater than 2.1, despite undergoing conventional treatment, including nonpharmacological and pharmacological treatment modalities.<sup>12</sup> In patients with AS, disease activity was measured by the BASDAI, ASDAS, patient general assessment (PGA), night pain, and CRP. Concomitant medications permitted at the time of enrollment were nonsteroidal anti-inflammatory drugs

(NSAIDs), methotrexate, and sulfasalazine, but not biological treatment. Healthy subjects were volunteers matched according to sex, smoking habit, and age group. Participants with pathological circumstances that may influence CT were excluded (Table 1).<sup>13</sup>

All the investigators acted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written consent was obtained from all participants. The study was approved by the appropriate institutional review boards (code STE-INF-2017-01).

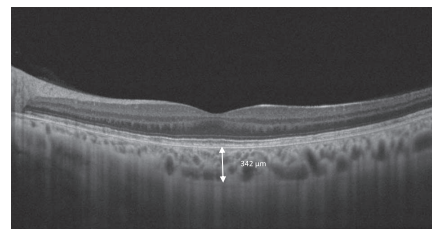
### Examination Protocol

All SD-OCT scans were performed after a 10-minute resting period in a room at 22°C. All measurements were performed between 9 AM and 11 AM to avoid a circadian variation in CT.<sup>13</sup> Participants who smoked were asked to abstain from smoking for 120 minutes preceding the SD-OCT scan. All participants underwent a full ophthalmological examination. The SD-OCT images were captured by trained ophthalmologists and read by the principal investigator in each center who was blinded to the study. The interrater agreement index is usually high in studies with OCT.<sup>14</sup> Interrater agreement among the researchers in our group was also high (results in press). Subfoveal CT was measured using SD-OCT cross-line scans (RTVue OCT; Optovue, Fremont, CA [3 sites]; Spectralis OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany [3 sites]; and Cirrus 6000; Zeiss Meditec, Jena, Germany [3 sites]), which were averaged. The chorioretinal setting, which placed the highest level of the signal in the lower part of the screen, resulted in better visualization of the choroid. Subfoveal CT was defined as the distance from the outer reflective line of the retinal pigment epithelium to the inner limit of the sclera-choroid junction indicated by a hyperfluorescent surface. This measurement is widely used, and with SD-OCT, it is a non-invasive, easy-to-perform, reproducible technique that does not require mydriatic drugs (Fig. 1).<sup>15,16</sup> Previous studies have concluded that subfoveal CT measurements from different devices, such as the Zeiss Cirrus HD-OCT, Heidelberg Spectralis, Optovue RTVue, and Topcon 3D OCT-1000, may be used interchangeably with a high degree of consistency.<sup>17-19</sup>

All data were introduced in a case report form, sent to the principal investigator and entered into a specific database designed for the study.

### Sample Size and Statistical Analysis

The sample size was calculated using estimates from studies that reported a CT of  $286.2 \pm 59.5$   $\mu\text{m}$  in control groups.<sup>2</sup> A thickening of 40  $\mu\text{m}$  was considered clinically relevant for the sample size calculation. Accepting an alpha error of 0.05, statistical power of 90% in a one-tailed test, and a follow-up loss rate of 15%, the sample size calculation resulted in a minimum of 44 observations



**FIGURE 1.** Cross-line scan measurement of the choroid using spectral-domain optical coherence tomography. The arrow shows the thickness of the choroid layer, in this case, 342  $\mu\text{m}$ .

required for each group to detect an increase in choroid thickness of 40  $\mu\text{m}$ . Based on the assumption that the CT of both eyes is similar, only 1 eye per participant was used for analyses.<sup>20</sup>

The CT measurements were obtained from the right and left eye in patients with AS and in healthy subjects. The eye with the highest CT measurement was established as the thicker choroid eye. Based on the assumption that there is a correlation between CT in both eyes, only 1 eye per participant was used for analyses (right eye or left eye).<sup>20</sup>

For the main objective, we compared 44 right eyes of patients with AS and 44 right eyes of healthy subjects, 44 left eyes of patients with AS and 44 left eyes of healthy subjects, and finally 44 eyes with thicker choroid of patients with AS and 44 eyes with thicker choroid of healthy subjects.

For the secondary objective, to assess the correlation between CT and disease activity markers, only the measurement from the thicker choroid in each patient was used.

Descriptive analysis was performed, and the Shapiro-Wilk test was used to check the normality of the distribution of the data. After the confirmation of the normal distribution, mean  $\pm$  standard deviation (SD) was used to summarize the results. Median and interquartile range (IQR) was used to express continuous variables without normal distribution. Variables with normal distribution were compared using Student *t* test, and those with nonnormal distribution were compared with the Mann-Whitney *U* test. The Pearson method was used to assess the correlation between CT or CRP and variables with normal distribution. The Spearman method was used to assess the correlation between CT or CRP and variables with nonnormal distribution. The concordance between CT and CRP was measured using the Bland-Altman test.

Statistical significance was set at  $p < 0.05$ . Statistical analyses were performed with SPSS software v.21 (IBM Inc, Armonk, NY).

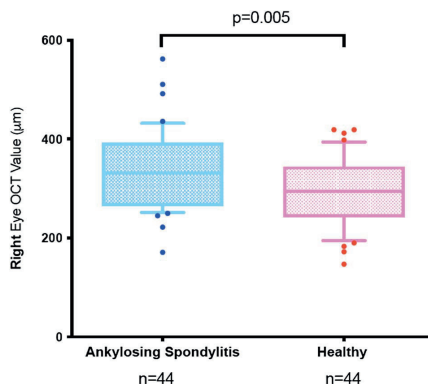
**RESULTS**

In total, 44 patients with AS and 44 healthy volunteers were included. The groups were matched according to sex, smoking habit, and age group (Table 2). Human leukocyte antigen (HLA) B27 was positive in 79.6% of patients. Disease characteristics of patients with AS were as follows: mean BASDAI score was  $5.6 \pm 1.9$  points, mean ASDAS was  $3.35 \pm 0.8$  points, mean PGA was  $6.1 \pm 2.2$  points, median disease duration was 66.5 months (IQR, 22.5–116.2), median night pain was 7 of 10 points (IQR, 4–7), and median CRP was 7.4 mg/L (IQR, 3.5–14.2). None of the patients had a history of eye inflammation. All patients were treated with NSAIDs at the time of inclusion in the study. Peripheral involvement was present in 10 (23%) of the patients. Of these, 3

**TABLE 2.** Demographic Description of the Groups

	Total Subjects	AS Patients	Healthy Subjects	<i>p</i> values
	n (%)	n (%)	n (%)	
Sex	88 (100%)	44 (100%)	44 (100%)	0.640
Men	62 (70%)	32 (73%)	30 (68%)	
Women	26 (30%)	12 (27%)	14 (32%)	
Age	88 (100%)	44 (100%)	44 (100%)	0.968
22–35 y	26 (30%)	13 (30%)	13 (30%)	
36–45 y	33 (37%)	16 (36%)	17 (38%)	
46–65 y	29 (33%)	15 (34%)	14 (32%)	
Smoking	88 (100%)	44 (100%)	44 (100%)	0.813
No	63 (72%)	31 (70%)	32 (73%)	
Yes	25 (28%)	13 (30%)	12 (27%)	

© 2020 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

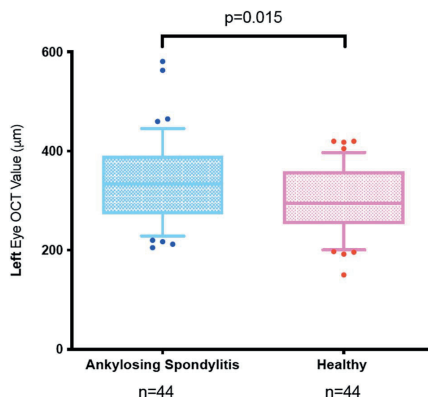


**FIGURE 2.** Choroidal thickness comparisons of the right eye between patients and healthy subjects. Color online-figure is available at <http://www.jclinrheum.com>.

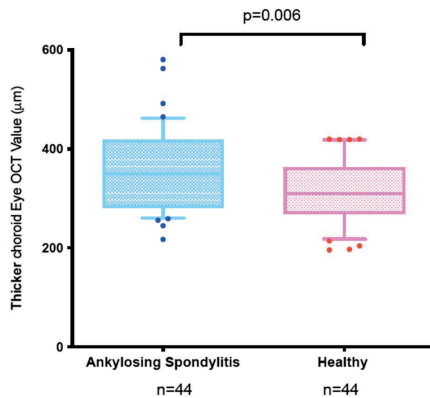
were on treatment with methotrexate (15–20 mg/wk), 6 were on sulfasalazine (1.5–3.0 g/d), and 1 patient with enthesitis was on NSAIDs treatment only.

All participants had a best-corrected visual acuity of 0.6 or better in both eyes. No retinal or choroidal pathology was found in any participant.

Mean CT values in patients with AS were significantly higher in the right eye, the left eye, and in the thickest choroid eye than in healthy subjects. The mean CT of the right eyes was  $338.3 \pm 82.8 \mu\text{m}$  among patients with AS and  $290.5 \pm 71.2 \mu\text{m}$  among healthy subjects ( $p = 0.005$ ). The mean CT in the left eyes was  $339.5 \pm 84.7 \mu\text{m}$  for patients with AS and  $298.4 \pm 68.9 \mu\text{m}$  for healthy subjects ( $p = 0.015$ ). The mean CT of the thicker choroid eye was  $358.4 \pm 82.1 \mu\text{m}$  among patients with AS and  $314.1 \pm 65.2 \mu\text{m}$  among healthy subjects ( $p = 0.006$ ; Figs. 2–4).

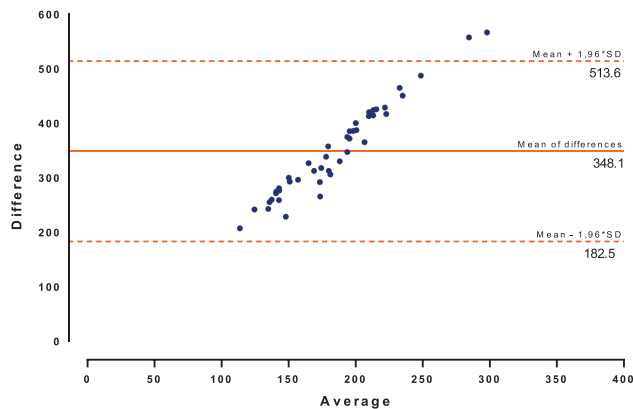


**FIGURE 3.** Choroidal thickness comparisons of the left eye between patients and healthy subjects. Color online-figure is available at <http://www.jclinrheum.com>.



**FIGURE 4.** Choroidal thickness comparisons of the eye with the thickest choroid between patients and healthy subjects. Color online-figure is available at <http://www.jclinrheum.com>.

The concordance between CT and CRP was 95% (Fig. 5). We found no significant correlation between CT and disease activity measured by the BASDAI ( $r = -0.074$ ,  $p = 0.632$ ), ASDAS ( $r = -0.104$ ,  $P = 0.503$ ), and PGA ( $r = -0.124$ ,  $p = 0.424$ ). No correlation was found between CT and night pain ( $\rho = -0.024$ ,  $p = 0.876$ ), CRP ( $\rho = -0.189$ ,  $p = 0.219$ ), or disease duration ( $\rho = 0.01$ ,  $p = 0.944$ ). Choroidal thickness in HLA-B27–positive patients was no different from HLA-B27–negative patients ( $p = 0.405$ ). No correlation was found between CRP and BASDAI ( $r = 0.18$ ,  $p = 0.24$ ), night pain ( $\rho = 0.15$ ,  $p = 0.301$ ), and PGA ( $r = 0.17$ ,  $p = 0.27$ ). In 13 patients with normal CRP, there was poor correlation between CT and BASDAI ( $r = 0.22$ ,  $p = 0.47$ ), CT and PGA ( $r = 0.45$ ,  $p = 0.09$ ), and CT and night pain ( $\rho = 0.42$ ,  $p = 0.15$ ).



**FIGURE 5.** Bland-Altman graph showing concordance between CT and CRP. Color online-figure is available at <http://www.jclinrheum.com>.

## DISCUSSION

This study aimed to measure and compare CT in individuals with and without AS to assess its association with systemic inflammation. Our study makes a significant contribution to the literature because patients with active AS but without history of eye inflammation were found to have a thicker choroid than healthy subjects. Also, there was high concordance between CT and CRP at the baseline. This suggests that CT is a marker of systemic inflammation in patients with inflammatory disease, regardless of known eye symptoms.

This article is relevant because of the clinical significance of the findings, which supports the use of noninvasive methods to evaluate systemic inflammation, such as SD-OCT.

Changes in CT have been reported in patients with acute anterior uveitis. Patients with acute HLA-B27–associated uveitis exhibited choroidal thickening with increased choroidal vascularity that subsequently decreased after uveitis resolution.<sup>21</sup> In the present study, we excluded patients with eye involvement to assess the systemic inflammation of AS, avoiding the effect of local inflammation on the choroid.

In addition, this study evaluated CT in patients with AS who did not undergo biological treatment despite high disease activity. Kola et al<sup>2</sup> first reported significantly thicker CT in patients with AS than in a set of healthy subjects, although the patients included in the study were undergoing diverse treatments, such as NSAIDs, sulfasalazine, and anti–TNF- $\alpha$  therapy. Also, healthy subjects were not matched according to CT cofactors, such as smoking habit, age, and sex. Karkucak et al compared CT in 31 patients with active AS and in 24 healthy subjects. Choroidal thickness was thicker in the patient group, although the difference was not statistically significant.<sup>22</sup> As the study did not include a sample size calculation, it may have been underpowered due to the difference between group sample sizes. Conversely, the present study compared biological treatment-naïve patients with healthy subjects who were matched by factors known to affect CT.<sup>13</sup> Under these conditions, our results provide robust confirmation that the choroid is thicker among patients with AS than in healthy subjects.

Patients with AS have larger CT than healthy subjects, although we did not find a correlation between CT and clinical indexes of disease severity. Also, CRP had no correlation with

BASDAI, night pain, or PGA. The high concordance between CT and CRP suggests that both biomarkers reflect the state of inflammation in patients with AS. The high subjective component of ASDAS, BASDAI, night pain, and PGA may play a significant role in the discordance with the objective biomarkers.

Although HLA-B27 positivity is associated with a higher prevalence of acute anterior uveitis, this study found no correlation between HLA-B27 and CT. It is unclear whether there is any relationship between CT and the development of uveitis in patients with AS. In our study, almost 80% of patients were HLA-B27 positive. A larger and more balanced sample may be required to confirm or refute the lack of correlation between HLA-B27 positivity and CT. Also, HLA-B27 positivity is useful for the diagnosis of the disease, but not for the evaluation of the disease burden.<sup>23</sup>

We found no correlation between CT and disease duration. Systemic diseases with a vascular component (rheumatoid arthritis, systemic sclerosis) are characterized by choroid thinning along the years of disease duration, due to vasculopathy. Vasculopathy is associated with intimal hyperplasia in the small arterioles, luminal narrowing, choroid hypoxia, and, finally, choroid atrophy. The choroid thickens during periods of AS activity. Once disease activity is under control (elimination of cytokine activity, deactivation of cells migration), CT returns to normal.<sup>9</sup> In AS, disease flares affect CT, rather than the duration of the disease.

Some limitations of this study should be considered. The use of different observers conducting CT measurements could introduce variability in the data; however, good interobserver agreement was demonstrated. We did not obtain CRP values for healthy subjects as this test was considered too invasive for the aims of the study. In this study, we did not measure serum cytokines levels, such as TNF- $\alpha$  and IL-17. No correlation has been reported between serum cytokine levels, such as IL-6, TNF, and IL23, and ASDAS-CRP, ESR, BASFI, or spinal mobility scores in patients with AS.<sup>6</sup> Increased serum levels of IL-23 and IL-17 have been reported in patients with AS, but no relationship with severity indexes has been found.<sup>24</sup> Measurement of IL-17+ cells present in damaged facet joints of patients with AS may be of interest, but IL-17+ cell measurements in the choroid are seriously limited by lack of feasibility.<sup>24</sup> The relationship between cytokines and severity indexes is complex and probably mediated by factors that go beyond a simple linear relationship.

In conclusion, patients with AS without eye inflammation and high disease activity have a significantly thicker choroid than healthy subjects. High concordance was found between CT and CRP. This finding supports the use of CT as a marker of systemic inflammation.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank all the members of the CONTEST study group for their contributions to this article.

#### REFERENCES

1. Arnett FC, Chakraborty R. Ankylosing spondylitis: the dissection of a complex genetic disease. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1746–1748.
2. Kola M, Kalkisim A, Karkucak M, et al. Evaluation of choroidal thickness in ankylosing spondylitis using optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22:434–438.
3. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999;26:980–984.
4. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol*. 1999;26:966–970.
5. Lorenzin M, Ortolan A, Felicetti M, et al. Serological biomarkers in early axial Spondyloarthritis during 24-month follow up (Italian arm of space study). *Front Med*. 2019;6:177.
6. Nossent JC, Sagen-Johnsen S, Bakland G. Disease activity and patient-reported health measures in relation to cytokine levels in Ankylosing spondylitis. *Rheumatol Ther*. 2019;6:369–378.
7. van der Heijde D, Machado P, Braun J, et al. MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Am Rheum Dis*. 2012;71:369–373.
8. Ferreira CS, Beato J, Falcão MS, et al. Choroidal thickness in multisystemic autoimmune diseases without ophthalmologic manifestations. *Retina*. 2017;37:529–535.
9. Steiner M, Esteban-Ortega MDM, Muñoz-Fernández S. Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: a review. *Surv Ophthalmol*. 2019;64:757–769.
10. Kim M, Kim SS, Kwon HJ, et al. Association between choroidal thickness and ocular perfusion pressure in young, healthy subjects: enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:7710–7717.
11. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361–368.
12. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:978–991.
13. Tan KA, Gupta P, Agarwal A, et al. State of science: choroidal thickness and systemic health. *Surv Ophthalmol*. 2016;61:566–581.
14. Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y, et al. Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:5536–5540.
15. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:811–815.
16. Wu MA, Xu WX, Lyu Z, et al. Optical coherence tomography with or without enhanced depth imaging for peripapillary retinal nerve fiber layer and choroidal thickness. *Int J Ophthalmol*. 2017;10:1539–1544.
17. Koay CL, Quo MJ, Subrayan V. Reproducibility of choroidal thickness measurements in subjects on 3 spectral domain optical coherence tomography machines. *Int Ophthalmol*. 2017;37:655–671.
18. Branchini L, Regatieri CV, Flores-Moreno I, et al. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology*. 2012;119:119–123.
19. Yamashita T, Yamashita T, Shirasawa M, et al. Repeatability and reproducibility of subfoveal choroidal thickness in normal eyes of Japanese using different SD-OCT devices. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:1102–1107.
20. McAlinden C, Khadka J, Pesudovs K. Precision (repeatability and reproducibility) studies and sample-size calculation. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:2598–2604.
21. Kim JS, Knickelbein JE, Jaworski L, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in uveitis: an intravital and interobserver reproducibility study. *Am J Ophthalmol*. 2016;164:49–56.
22. Karkucak M, Kalkisim A, Kola M, et al. SAT0408 anti-Tnf- $\alpha$  therapy provides beneficial effects on choroidal thickness increase in patients with active ankylosing spondylitis: a possible mechanism of infliximab effectiveness in suppressing uveitis attacks. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:817.
23. Arévalo M, Gratacós Masmitjà J, Moreno M, et al. REGISPONSER group. Influence of HLA-B27 on the Ankylosing spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:221.
24. Zhu W, He X, Cheng K, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res*. 2019;7:22.

#### Artículo 4.

**Steiner M**, Esteban-Ortega MDM, Thuissard-Vasallo I, García-Lozano I, García-González AJ, Pérez-Blázquez E, Sambricio J, García-Aparicio Á, Casco-Silva BF, Sanz-Sanz J, Valdés-Sanz N, Fernández-Espartero C, Díaz-Valle T, Gurrea-Almela M, Fernández-Melón J, Gómez-Resa M, Pato-Cour E, Díaz-Valle D, Méndez-Fernández R, Navío Marco T, Moriche-Carretero M, Muñoz-Fernández S; Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. ***Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis***. J Clin Rheumatol. 2020; En prensa.

#### Objetivos

Principal: Evaluar el grosor coroideo (GC) en pacientes con Espondilitis Anquilosante (EA) medido con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) al inicio y a los seis meses de tratamiento biológico.

Secundarios:

Determinar la concordancia entre el GC y los valores de proteína C reactiva (PCR) al inicio y a los seis meses de tratamiento. Evaluar la correlación del GC y de la PCR con la actividad inflamatoria de la enfermedad medida con las escalas numéricas e índices de actividad al inicio y a los seis meses de tratamiento biológico. Determinar los factores asociados con la respuesta al tratamiento biológico.

#### Métodos

En el presente estudio longitudinal y multicéntrico, se comparó el GC en 44 pacientes con EA con actividad inflamatoria, sin afectación ocular antes y a los seis meses de tratamiento biológico. Primero se evaluaron los cambios en el GC en el todo el grupo. Posteriormente se dividieron los tratamientos en dos subgrupos. En el primer subgrupo se incluyeron fármacos con dudosa eficacia

en el control de la inflamación ocular en pacientes con EA (secukinumab y etanercept). En el segundo subgrupo se incluyeron fármacos con demostrada eficacia sobre el control de la inflamación ocular (golimumab, adalimumab, certolizumab). Se calculó la concordancia entre el GC y la PCR y la correlación del GC y la PCR con la actividad de la enfermedad antes y a los seis meses del inicio de tratamiento. Finalmente se determinaron los factores asociados con la respuesta al tratamiento. La disminución en el índice ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)  $\geq 1.1$  puntos fue considerada una respuesta clínicamente importante al tratamiento.

### Resultados

La media del GC disminuyó significativamente tras seis meses de tratamiento biológico en todos los pacientes. El GC basal fue de  $355.28 \pm 80.46 \mu\text{m}$  y a los 6 meses de tratamiento fue de  $341.26 \pm 81.06 \mu\text{m}$  ( $p < 0.001$ ). Esta disminución significativa del GC se encontró en ambos grupos de tratamiento. En el primer grupo de tratamiento (secukinumab y etanercept,  $n = 18$  pacientes), la media del GC basal y a los 6 meses de tratamiento fue  $371.00 \pm 87.95$  y  $353.12 \pm 91.16 \mu\text{m}$  respectivamente ( $p = 0.024$ ). En el segundo grupo de tratamiento (golimumab, adalimumab, certolizumab,  $n = 26$  pacientes) la media del GC basal y a los 6 meses fue  $348.12 \pm 74.96$  y  $337.24 \pm 73.59 \mu\text{m}$ , respectivamente ( $p = 0.005$ ). Se encontró una concordancia del 95% entre los valores del GC y PCR tanto al inicio como a los 6 meses de tratamiento. El análisis multivariante mostró que la buena respuesta al tratamiento se asocia con un menor valor del GC y con una menor edad del paciente al inicio del tratamiento como factores independientes (odds ratio, 0.97 [95% intervalo de confianza [95% IC], 0.91–0.93;  $p = 0.009$ ] y 0.81 [95% IC, 0.7–0.95;  $p = 0.005$ ]). El área bajo la curva de la curva característica operativa del receptor (ROC) asociada con buena respuesta al tratamiento fue 0.70 (95% CI, 0.5–0.9;  $p = 0.04$ ). El mejor punto de corte del GC para discriminar



la buena respuesta al tratamiento fue  $374 \mu\text{m}$  (sensibilidad, 78% [95% IC, 60%–90%]; especificidad, 78% [95% IC, 52%–92%]).

No se encontró correlación entre los valores del GC y el índice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), el dolor nocturno o la valoración global del paciente (VGP) al inicio ( $p = 0.632$ ,  $p = 0.876$ ,  $p = 0.424$ ), ni a los seis meses de tratamiento biológico ( $p = 0.182$ ,  $p = 0.332$ ,  $p = 0.990$ ). Tampoco se encontró correlación entre los valores de la PCR y del BASDAI, dolor nocturno o VGP al inicio ( $p = 0.563$ ,  $p = 0.302$ ,  $p = 0.773$ ), ni a los seis meses de tratamiento biológico ( $p = 0.153$ ,  $p = 0.130$ ,  $p = 0.077$ ).

### **Conclusiones**

El GC en pacientes con EA disminuye de manera significativa a los seis meses de tratamiento biológico. La medición del GC puede ser considerado un biomarcador útil para medir la inflamación sistémica y la respuesta al tratamiento biológico en pacientes con EA. Los pacientes con valores del GC inferiores a  $374 \mu\text{m}$  responden mejor al tratamiento biológico.

COMPLETED

ORIGINAL ARTICLE

## Choroidal Thickness Is a Biomarker Associated With Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis

Martina Steiner, MD,\*† María del Mar Esteban-Ortega, PhD,†‡ Israel Thuissard-Vasallo, MSc,†  
 Isabel García-Lozano, PhD,‡ Alejandro Javier García-González, MD,§ Eugenio Pérez-Blázquez, PhD,||  
 Javier Sambricio, MD,|| Ángel García-Aparicio, MD,¶ Bruno Francisco Casco-Silva, MD,#  
 Jesús Sanz-Sanz, PhD,\*\* Nuria Valdés-Sanz, MD,†† Cruz Fernández-Espartero, PhD,‡‡  
 Teresa Díaz-Valle, MD,§§ María Gurrea-Almela, MD,§§ Julia Fernández-Melón, PhD,||||  
 María Gómez-Resa, PhD,¶¶ Esperanza Pato-Cowr, PhD,## David Díaz-Valle, PhD,\*\*\*  
 Rosalía Méndez-Fernández, MD,\*\*\* Teresa Navio, PhD,††† Manuel Moriche-Carretero, PhD,†‡  
 Santiago Muñoz-Fernández, PhD,\*†  
 and on behalf of the Choroidal Thickness in ESpondylitis (COntEST) Study Group

**Objective:** Choroidal thickness (CT) has been evaluated as a marker of systemic inflammation in ankylosing spondylitis (AS). This study evaluates the CT of AS patients before and after 6 months of biological treatment.

**Methods:** This longitudinal multicenter study evaluated CT in 44 AS patients. The correlations between CT and C-reactive protein (CRP) with disease activity indices were calculated. The concordance between CT and CRP was determined. We assessed factors associated with response to treatment. Clinically important improvement was defined as a decrease in Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score of 1.1 points or greater.

**Results:** Forty-four eyes in patients aged 18 to 65 years were included. Mean CT values were significantly higher at baseline than after 6 months of treatment (baseline:  $355.28 \pm 80.46 \mu\text{m}$ ; 6 months:  $341.26 \pm 81.06 \mu\text{m}$ ;  $p < 0.001$ ). There was a 95% concordance between CT and CRP at baseline and 6 months. Clinically important improvement was associated with lower baseline CT and age as independent factors (odds ratios, 0.97 [95% confidence interval, 0.91–0.93;  $p = 0.009$ ] and 0.81 [95% confidence interval, 0.7–0.95;  $p = 0.005$ ], with baseline CT of less than  $374 \mu\text{m}$  (sensitivity 78%, specificity 78%, area under the curve 0.70, likelihood ratio 3.6).

**Conclusions:** Choroidal thickness decreased significantly after 6 months of biological treatment in all treatment groups. Choroidal thickness and CRP had a 95% concordance. A high CT was associated with a risk of biological

treatment failure. Choroidal thickness can be considered a useful biomarker of inflammation and a factor associated with response to treatment in AS.

**Key Words:** ankylosing spondylitis, biomarker, choroid, C-reactive protein, inflammation

(*J Clin Rheumatol* 2020;00: 00–00)

Ankylosing spondylitis (AS) is an inflammatory disease characterized by flares of inflammation of the axial skeleton and peripheral joints.<sup>1</sup> Approximately 20% of patients with AS also experience eye inflammation.<sup>2,3</sup>

Inflammatory activity is particularly difficult to quantify in AS. Pain indices, such as the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), are largely based on subjective patient evaluation rather than on objective parameters. The most commonly used activity index is ASDAS, based mostly on self-stated symptoms and C-reactive protein (CRP).<sup>4</sup> Other biomarkers of inflammation, such as interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-23, and IL-17A, have been evaluated in different studies, but they have no correlation with AS activity.<sup>5,6</sup> Until new valid biomarkers are identified and have proved suitable in clinical routines, CRP remains the standard criterion for AS activity. Magnetic resonance imaging, another option for detecting inflammation, is expensive and time-consuming, making it an undesirable diagnostic tool in many hospitals.<sup>7</sup> To improve evidence-based clinical decision-making in AS, an objective assessment of the inflammatory activity of the disease is required.

In the last decades, choroidal thickness (CT) measurement has been proposed and evaluated as a potential inflammatory marker for inflammatory diseases.<sup>8</sup> Choroid is the tissue with the highest blood flow per unit weight. The high vascular component of the choroid makes this layer susceptible to inflammation in multisystemic diseases. Interestingly, the choroid may be involved not only in diseases with specific ocular involvement, but also in conditions without direct eye injury.<sup>9</sup>

Patients with AS without eye inflammation and high disease activity have a significantly thicker choroid than healthy subjects.<sup>10</sup>

In this study, we hypothesized that CT decreases after biological treatment, therefore acting as a marker of systemic inflammation in patients with AS. This study aimed to compare CT in biological treatment-naïve disease-active patients before and after 6 months of therapy. Secondary aims were to assess the concordance of CT and CRP as biomarkers of inflammation, the correlation of CT with several disease activity indices, and scales currently

From the \*Rheumatology Department, Hospital Universitario Infanta Sofía; †Biomedical and Health Science Faculty, Universidad Europea; ‡Ophthalmology Department, Hospital Universitario Infanta Sofía; §Rheumatology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre; and ||Ophthalmology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ¶Rheumatology Department and ¶Ophthalmology Department, Hospital Virgen de la Salud, Toledo; \*\*Rheumatology Department and ††Ophthalmology Department, Hospital Universitario de Majadahonda; ‡‡Rheumatology Department and §§Ophthalmology Department, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid; |||Rheumatology Department and ¶¶Ophthalmology Department, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca; ##Rheumatology Department and \*\*\*Ophthalmology Department, Hospital Clínico San Carlos; and †††Rheumatology Department, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain.

The present study is part of the COntEST Rheumatology and Ophthalmology Project. COntEST received financial support from the Madrid Rheumatologist Society (grant SORCOM/2017), Universidad Europea (grant 2017/UEM12), and the Spanish Rheumatologist Foundation (grant FER 2017).

The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Martina Steiner, MD, 4454 Rheumatology Department Hospital Universitario Infanta Sofía Paseo de Europa, 34, 28703, San Sebastián de los Reyes, Madrid, Spain.

E-mail: martina.steiner@salud.madrid.org.

Copyright © 2020 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 1076-1608

DOI: 10.1097/RHU.0000000000001458

used in clinical settings and to evaluate the factors associated with response to treatment. To the best of our knowledge, this is a first study that evaluates the influence on CT of different biological treatments in AS patients.

## MATERIALS AND METHODS

### Participants

This longitudinal multicenter study evaluated the CT in 44 patients aged between 18 and 65 years with high AS disease activity and no history of eye inflammation before starting of and at the 6-month follow-up after starting of the biological treatment. Patients were recruited from 9 secondary and tertiary centers. All patients met modified New York criteria for classification of AS and were naive for biological therapy.<sup>11</sup> At the time of enrollment, all patients had an indication for biological therapy measured by a persistently high ASDAS of greater than 2.1, despite undergoing conventional treatment, including pharmacological and nonpharmacological treatment modalities.<sup>12</sup>

Ankylosing spondylitis activity was measured by the BASDAI, ASDAS, Patient Global Assessment (PGA), night pain, and CRP at baseline and after 6 months of treatment. An ASDAS decrease of 1.1 points or more from baseline to the 6-month timepoint was defined as a clinically important improvement of AS.<sup>13</sup>

Concomitant medications permitted at the time of enrollment were nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), methotrexate, and sulfasalazine, but not biological treatment. Patients with a history of pathologies with a proven influence on CT and patients with previous ocular involvement or previous biological treatment were excluded from the study (Table 1).<sup>14</sup>

All the investigators acted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written consent was obtained from all participants. The study was approved by the appropriate institutional review boards (code STE-INF-2017-01).

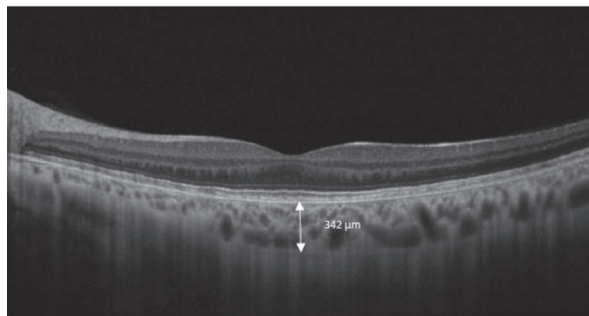
### Examination Protocol

Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) is the noninvasive diagnostic tool used to evaluate changes in CT.<sup>15</sup> All SD-OCT scans were performed after a 10-minute resting period in a room at 22°C. All measurements were performed between 9 and 11 AM to avoid a circadian variation in CT.<sup>14</sup> Participants who smoked were asked to abstain from smoking for 120 minutes preceding the SD-OCT scan. All participants underwent a full

**TABLE 1.** Ophthalmologic and Clinical Exclusion Criteria

Ophthalmologic exclusion criteria	
Spherical equivalent	$\geq \pm 4.0$ diopters
Glaucoma	
Optical neuropathy	
History of ocular trauma	
Ocular hypertension	
History of ophthalmic surgery	
Retinopathy	
History of eye inflammation	
Topical treatment due to minor infectious conditions (conjunctivitis) in a period <30 d prior to the CT measurement	
Clinical exclusion criteria	
Pregnancy	
History of arterial hypertension, diabetes mellitus, or dyslipidemia	
Migraine	
Alzheimer disease	
Systemic vasculitis or other rheumatologic inflammatory disease except AS	
Sickle cell anemia	
Sarcoidosis	
Raynaud phenomenon	
History of solid or hematologic tumor disease in the period of 5 y prior to the study	
Multiple sclerosis	
Neurofibromatosis type 1.	
Vogt-Koyanagi-Harada syndrome	
Systemic steroids treatment in a period <6 mo	
History of previous biological treatment	
History of bisphosphonate treatment	
History of infection in the period of 1-mo period prior to inclusion in the study	

ophthalmological examination. The SD-OCT images were captured by trained ophthalmologists and read by the investigator in each center who was blinded to the study. Subfoveal CT was measured using SD-OCT cross-line scans (RTVue OCT [Optovue, Fremont, CA; 3 sites], Spectralis OCT [Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany; 3 sites], and Cirrus 6000 [Zeiss Meditec,



**FIGURE 1.** Cross-line scan measurement of the choroid using SD-OCT. The arrow shows the thickness of the choroid layer, in this case, 342  $\mu\text{m}$ .

Jena, Germany; 3 sites)), which were averaged. Enhanced depth imaging mode was used in all devices. The chorioretinal setting, which placed the highest level of the signal in the lower part of the screen, resulted in better visualization of the choroid.

Subfoveal CT was defined as the distance from the outer reflective line of the retinal pigment epithelium to the inner limit of the sclera-choroid junction indicated by a hyperfluorescent surface. This measurement is widely used, and with SD-OCT, it is a noninvasive, easy-to-perform, reproducible technique that does not require mydriatic drugs (Fig. 1).<sup>16,17</sup>

All data were introduced in a case report form, sent to the principal investigator, and entered into a specific database designed for the study.

### Sample Size and Statistical Analysis

The sample size was calculated using estimates from studies that reported a CT of  $286.2 \pm 59.5 \mu\text{m}$  in healthy subjects.<sup>2</sup> A change of  $40 \mu\text{m}$  was considered clinically relevant for the sample size calculation. Accepting an  $\alpha$  error of 0.05, statistical power of 90% in a 1-tailed test, and a follow-up loss rate of 15%, the sample size calculation resulted in a minimum of 44 observations required to detect a change in CT of  $40 \mu\text{m}$ .

Choroidal thickness measurements were obtained from the right and left eyes of all participants. Based on the assumption that there is a correlation between CT in both eyes, only the thicker choroid eye of each patient was used for analyses in this study.<sup>18</sup>

Descriptive analysis was performed, and the Shapiro-Wilk test was used to check the normality of the distribution of the data. Following confirmation of the normal distribution, mean  $\pm$  standard deviation (SD) was used to summarize the results. Median and interquartile range (IQR) was used to express continuous variables without normal distribution. Variables with normal distribution were compared using Student *t* test, and those with nonnormal distribution were compared with the Mann-Whitney *U* test. The Pearson method was used to assess the correlation between CT or CRP and

variables with normal distribution. The Spearman method was used to assess the correlation between CT or CRP and variables with nonnormal distribution. The concordance between CT and CRP was measured using the Bland-Altman test.

We performed an analysis of CT at baseline and after 6 months of treatment in all patients. Then, we compared the CT of patients distributed in 2 groups: (1) group 1—secukinumab and etanercept: treatments with doubtful effect in eyes; (2) group 2—infliximab, golimumab, adalimumab, and certolizumab: treatments with known direct effect on eye inflammation control.<sup>19–21</sup>

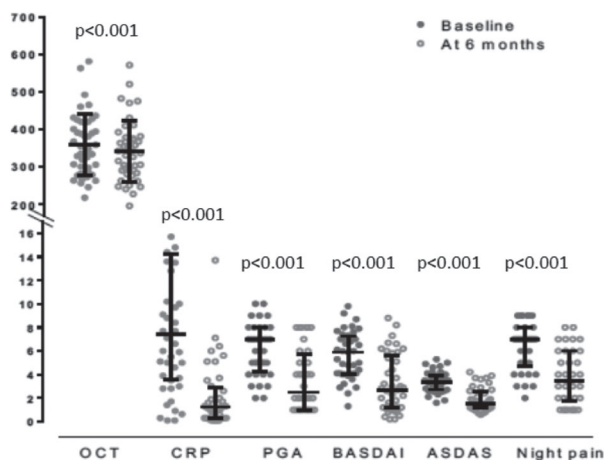
We conducted univariable analysis to identify the factors associated with response to treatment. We applied multivariable regression analysis using binary logistical regression. For modeling, we included variables having clinical importance and variables found to be associated with response to biological treatment in the previous studies. We built the receiver operating characteristic (ROC) curve to assess the optimal cutoff point for factors associated with clinical response.

Statistical significance was set at  $p < 0.05$ . Statistical analyses were performed with SPSS software version 21 (IBM Inc., Armonk, NY).

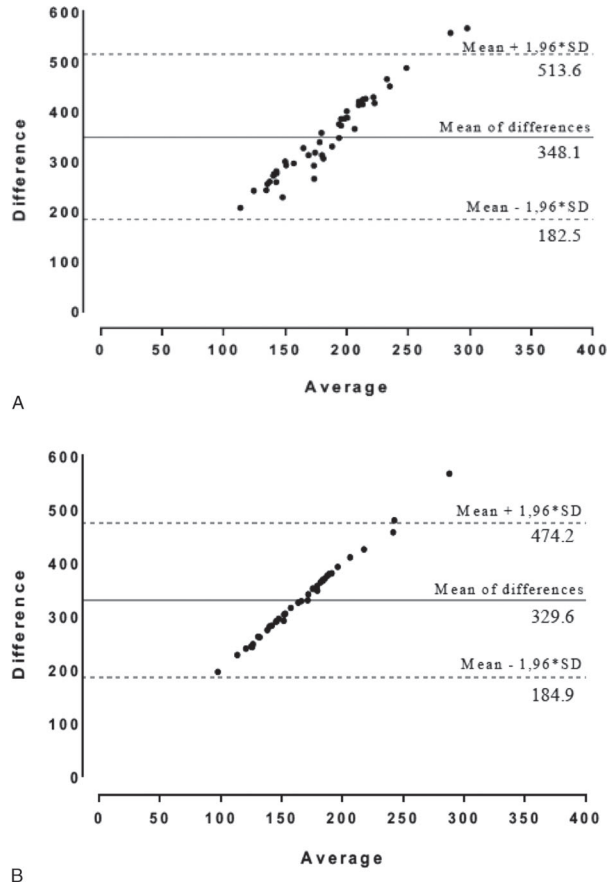
### RESULTS

In total, 44 eyes in 44 patients aged between 18 and 65 years were included in the study; 12 (27%) were women. Baseline disease characteristics of patients with AS were as follows: mean BASDAI score of  $5.6 \pm 1.9$  points, mean ASDAS of  $3.35 \pm 0.8$  points, mean PGA of  $6.1 \pm 2.2$  points, median disease duration of 66.5 months (IQR, 22.5–116.2 months), median night pain of 7 of 10 points (IQR, 4–7 points), and median CRP of 7.4 mg/L (IQR, 3.5–14.2 mg/L). HLA-B27 was positive in 79.6% of patients.

None of the patients had a history of eye inflammation. All patients were treated with NSAIDs at the time of inclusion in the study. Peripheral involvement was present in 10 (23%) of the patients. Of these, 3 were on treatment with methotrexate (15 to



**FIGURE 2.** In this figure, the values of CT are shown as measured by OCT, CRP, PGA, BASDAI, ASDAS, and night pain at baseline and after 6 months of biological treatment of the 44 patients enrolled. The distribution was different at baseline and 6 months after treatment in all the variables.



**FIGURE 3.** Bland-Altman graph showing concordance between CT and CRP at baseline (A) and after 6 months of treatment (B), both of 95%.

20 mg/week), 6 were on sulfasalazine (1.5 to 3.0 g/day) and one patient with enthesitis was on NSAIDs treatment only.

The biological treatments prescribed were adalimumab to 13 (29.5%) patients, certolizumab to 9 (20.5%), secukinumab to 10 (20%), etanercept to 8 (18%), infliximab to 3 (6.8%), and golimumab to 1 patient (2.2%).

All participants had a best-corrected visual acuity of 0.6 or better in both eyes. No retinal or choroidal pathology was found in any participant.

Mean CT values decreased significantly after 6 months of treatment in all patients. Baseline CT was  $355.28 \pm 80.46 \mu\text{m}$ , and after 6 months of treatment, CT was  $341.26 \pm 81.06 \mu\text{m}$  ( $p < 0.001$ ). The significant decrease on CT was also found in the 2 groups distributed according the treatment. In group 1 (on secukinumab and etanercept group,  $n = 18$  patients), mean CT at baseline and that after

6 months of treatment were  $371.00 \pm 87.95$  and  $353.12 \pm 91.16 \mu\text{m}$ , respectively ( $p = 0.024$ ). In group 2 (on infliximab, golimumab, adalimumab, or certolizumab,  $n = 26$  patients), mean CT at baseline and that after 6 months of treatment were  $348.12 \pm 74.96$  and  $337.24 \pm 73.59 \mu\text{m}$ , respectively ( $p = 0.005$ ). Similarly, CRP, ASDAS, BASDAI, night pain, and PGA decreased significantly after 6 months of treatment in all patients ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , respectively) (Fig. 2). We found a 95% concordance between CT and CRP at baseline and after 6 months of treatment (Fig. 3).

Multivariable analysis showed that clinically important improvement was associated with lower CT and age at baseline as independent factors (odds ratios, 0.97 [95% confidence interval {95% CI}, 0.91–0.93;  $p = 0.009$ ] and 0.81 [95% CI, 0.7–0.95;  $p = 0.005$ ]) (Table 2). The ROC of the CT associated with improvement had

TABLE 2. Results of the Univariable and Multivariable Analysis

	Univariable Analysis				Multivariable Analysis			
	b Coefficient	SE	Odds Ratio (95% CI)	p value	b Coefficient	SE	Odds Ratio (95% CI)	p value
Sex (reference: men, n = 28)	0.511	0.775	1.667 (0.365 to 7.607)	0.510				
Age	-0.094	0.045	0.911 (0.833 to 0.996)	<b>0.040</b>	-0.208	0.080	0.812 (0.694 to 0.950)	<b>0.009</b>
Night pain	-0.016	0.155	0.984 (0.726 to 1.335)	0.920				
Disease duration	-0.003	0.004	0.997 (0.989 to 1.006)	0.512				
Baseline CT	-0.012	0.006	0.988 (0.977 to 0.999)	<b>0.033</b>	-0.022	0.008	0.978 (0.963 to 0.993)	<b>0.005</b>
Baseline PGA	0.040	0.156	1.041 (0.766 to 1.414)	0.800				
Baseline BASDAI	0.168	0.175	1.183 (0.84 to 1.667)	0.337				

Only variables with a  $p < 0.1$  were included in the multivariable analysis. Significant  $p$  values are in bold font ( $p < 0.05$ ).

an area under the curve of 0.70 (95% CI, 0.5–0.9;  $p = 0.04$ ). The best CT cutoff point to discriminate improvement was 374  $\mu\text{m}$  (sensitivity, 78% [95% CI, 60%–90%]; specificity, 78% [95% CI, 52%–92%]; likelihood ratio, 3.6 (Figs. 4, 5)). No correlation was found between CT and BASDAI, night pain, or PGA at baseline

( $p = 0.632$ ,  $p = 0.876$ ,  $p = 0.424$ ) or after 6 months of treatment ( $p = 0.182$ ,  $p = 0.332$ ,  $p = 0.990$ ). No correlation was found between CRP and BASDAI, night pain, and PGA at baseline ( $p = 0.563$ ,  $p = 0.302$ ,  $p = 0.773$ ) or after 6 months of treatment ( $p = 0.153$ ,  $p = 0.130$ ,  $p = 0.077$ ).

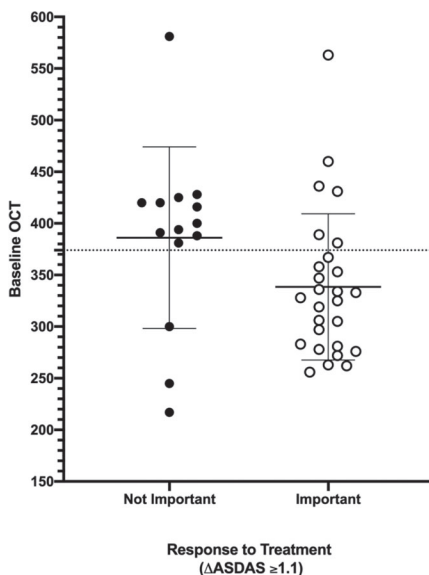


FIGURE 4. This column graph shows the distribution of the baseline CT measured by OCT in 2 groups of patients. The first group comprises patients with a clinically important improvement of AS after 6 months of biological treatment (black dots), and the second group comprises patients without clinically important improvement (black outline dots). Clinical improvement was defined as a differential of ASDAS of 1.1 or greater after 6 months of treatment. According to the ROC curve, the best cutoff value of CT to be associated with response to treatment was 374  $\mu\text{m}$  (dotted line). The graph shows how most nonresponder patients fall below the cutoff value, whereas most responders are above the cutoff value.

DISCUSSION

In this study, CT decreased significantly in patients with active AS and no eye inflammation after 6 months of biological treatment. Choroidal thickness and CRP had a 95% concordance at baseline and after 6 months of treatment. Additionally, we found that CT at baseline is associated with response to biological treatment. Together, these facts suggest that CT measurement is a useful non-invasive marker for diagnosis and follow-up of systemic inflammation in patients with AS without eye pathology.

We excluded patients with eye involvement because some patients with acute HLA-B27-associated uveitis exhibit choroidal thickening with increased choroidal vascularity that subsequently

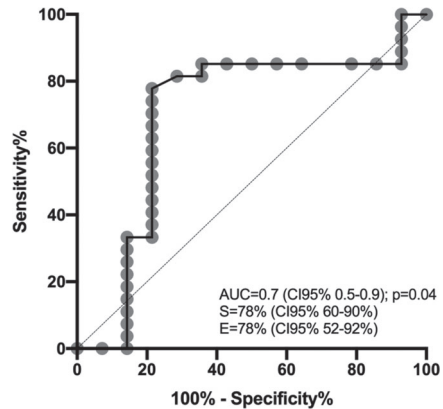


FIGURE 5. Receiver operating characteristic curve to assess the accuracy of the baseline CT, measured by OCT to evaluate the response to biological treatment. The area under the curve was 0.7 (95% CI, 0.5–0.9),  $p = 0.04$ ; the sensitivity (S) was 78% (95% CI, 60%–90%), and the specificity was 78% (95% CI, 52%–92%). According this curve, the optimal cutoff point of CT to be associated with a clinical response to treatment was 374  $\mu\text{m}$ .

decreases after uveitis resolution.<sup>15</sup> Some biological treatments such as infliximab, certolizumab, adalimumab, or golimumab have a direct effect on the control of eye inflammation, whereas in others such as etanercept or secukinumab, this effect is doubtful. Despite these data, CT decreased significantly in both patient therapy groups after 6 months.<sup>21</sup> This fact supports the hypothesis that CT is a marker of systemic inflammation.

We found a 95% concordance between CT and CRP at baseline and after 6 months of treatment. C-reactive protein is the biomarker most used in clinical routine to determine AS activity (reference range, 0–5 mg/L).

One recent study found that the area under the ROC curve for CRP alone was 0.688, the sensitivity was 82.14%, and the specificity was 50% to distinguish between active and stable AS. However, they found that a panel of CRP and serum amyloid A-1 protein can differentiate satisfactory between active and stable AS, which can be clinically helpful for evaluating the disease status in these patients.<sup>4</sup> However, serum amyloid A-1 protein is not a readily available test in clinics. Conversely, CT measurement is widespread, and the technique is easy to perform. The high concordance between CT and CRP suggests that both biomarkers reflect the state of inflammation in patients with AS similarly.

The advantage of CT is that it is a noninvasive method that can help to monitor systemic inflammation and response to the treatment. Choroidal thickness measurement is especially useful in AS patients with baseline low or normal CRP values. Previous studies have demonstrated that low or normal values of CRP do not rule out the presence of systemic inflammation.<sup>22</sup> In patients with normal baseline CRP, we cannot use CRP to assess the response to treatment. Additionally, any infectious disease, even mild viral infections, can increase CRP results, leading to misinterpretation.

We did not find a good correlation between CT and self-reported clinical indices of disease severity at baseline or at 6 months. Similarly, CRP had no correlation with BASDAI, night pain, or PGA. The highly subjective component of BASDAI, night pain, and PGA may play a significant role in the discordance with the objective biomarkers. Also, the scale range of CT (usually from 300 to 500  $\mu\text{m}$ ) and CRP (from 0 to hundreds of mg/L) and the scale of patient-assessed indices (from 0 to 10 points) are very different. The proportional change in the different scales may also play a role in this discordance.

Objective biomarkers are expected to reflect systemic inflammation and, ideally, response to treatment. Follow-up studies have shown that up to 50% of AS patients switch to an alternative biologic treatment.<sup>23</sup> Nearly 40% of TNF- $\alpha$  blocker failures in AS patients are accounted for by a primary lack of response. One recent study found that baseline CRP values can be predictive of a patient's response to TNF- $\alpha$  blocker treatment. Overall, patients with high CRP levels at baseline had the highest proportion of responders.<sup>24</sup>

Our multivariable model of regression found that lower CT value at baseline is associated with better response to treatment. The best cutoff value for CT was at 374  $\mu\text{m}$ . This result can help to identify the patients less likely to respond to treatment.

Previous studies found that patients with a shorter disease duration respond better to biological treatment.<sup>23,24</sup> We found that lower CT is associated with good response to treatment. We hypothesize that maintained inflammatory activity in time leads to activation of proinflammatory cytokine cascade, cell migration from blood to the inflammatory area, and to an increase of CT. According to this theory, the shorter the disease duration, the lower is the CT and better is the response to the biological treatment.

Previous reports support our findings. Karkucak et al.<sup>25</sup> evaluated CT in 31 patients with active AS at baseline and after 6 months of infliximab treatment. Mean CT was significantly decreased after 6 months (CT at baseline was 347.5  $\pm$  114.4  $\mu\text{m}$ , CT after 6 months

was 326.5  $\pm$  99.7  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0.018$ ).<sup>25</sup> Kola et al.<sup>2</sup> found no correlation between CT and BASDAI or disease duration in AS patients.

Our work augments evidence regarding the effect of other biological treatments and suggests that all the tested biological agents reduce CT in parallel with disease activity. Our results also confirm that a younger age is a factor associated with good clinical response to biological treatment in AS patients.<sup>23,24,26</sup>

Some limitations to this study should be considered. The participation of a high number of ophthalmologists from different centers and a manual determination of CT may introduce variability in the data. In a previous study, 6 different observers had a good interobserver agreement conducting CT measurements.<sup>27</sup> Prior to the current study, we performed an interobserver reproducibility assessment of the manual CT measurements between the investigators of all participating centers. The interclass correlation coefficient was 0.823 (95% CI, 0.749–0.888;  $p < 0.001$ ) (in press).

The use of different devices in the centers could be another shortcoming, but previous studies have concluded that subfoveal CT measurements from different devices may be used interchangeably with a high degree of consistency.<sup>28–30</sup>

In summary, CT is high in patients with AS and decreases significantly after 6 months of biological treatment. Choroidal thickness and CRP had a 95% concordance. A high CT is associated with risk of failure of biological treatment. Choroidal thickness can be considered a useful biomarker of inflammation and is associated with good response to biological treatment in AS.

## REFERENCES

1. Arnett FC, Chakraborty R. Ankylosing spondylitis: the dissection of a complex genetic disease. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1746–1748.
2. Kola M, Kalkisim A, Karkucak M, et al. Evaluation of choroidal thickness in ankylosing spondylitis using optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22:434–438.
3. Carron P, Van Praet L, Jacques P, et al. Therapy for spondyloarthritis: the role of extra-articular manifestations (eye, skin). *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:583–600.
4. Liu S, Ji W, Lu J, et al. Discovery of potential serum protein biomarkers in ankylosing spondylitis using tandem mass tag-based quantitative proteomics. *J Proteome Res*. 2020;19:864–872.
5. Lorenzin M, Ortolan A, Felicetti M, et al. Serological biomarkers in early axial spondyloarthritis during 24-months follow up (Italian arm of space study). *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:177.
6. Nossent JC, Sagen-Johnsen S, Bakland G. Disease activity and patient-reported health measures in relation to cytokine levels in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Ther*. 2019;6:369–378.
7. van der Heijde D, Machado P, Braun J, et al. MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:369–373.
8. Ferreira CS, Beato J, Falcao MS, et al. Choroidal thickness in multisystemic autoimmune diseases without ophthalmologic manifestations. *Retina*. 2017;37:529–535.
9. Steiner M, Esteban-Ortega MDM, Muñoz-Fernández S. Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: a review. *Surv Ophthalmol*. 2019;64:757–769.
10. Steiner M, del Mar Esteban-Ortega M, Thuissard-Vasallo I, et al. Measuring choroid thickness as a marker of systemic inflammation in patients with ankylosing spondylitis [published online February 22, 2020]. *J Clin Rheumatol*.
11. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361–368.

12. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 Update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:978–991.
13. Machado P, Landewe R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cutoff values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:47–53.
14. Tan K-A, Gupta P, Agarwal A, et al. State of science: choroidal thickness and systemic health. *Surv Ophthalmol*. 2016;61:566–581.
15. Kim M, Kim SS, Kwon HJ, et al. Association between choroidal thickness and ocular perfusion pressure in young, healthy subjects: enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:7710–7717.
16. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:811–815.
17. Wu MA, Xu WX, Lyu Z, et al. Optical coherence tomography with or without enhanced depth imaging for peripapillary retinal nerve fiber layer and choroidal thickness. *Int J Ophthalmol*. 2017;10:1539–1544.
18. McAlinden C, Khadka J, Pesudovs K. Precision (repeatability and reproducibility) studies and sample-size calculation. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:2598–2604.
19. Trivedi A, Katelaris C. The use of biologic agents in the management of uveitis. *Intern Med J*. 2019;49:1352–1363.
20. Sharma SM, Jackson D. Uveitis and spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:846–862.
21. Arepalli S, Rosenbaum JT. The use of biologics for uveitis associated with spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31:349–354.
22. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol*. 1999;26:966–970.
23. Alazmi M, Sari I, Krishnan B, et al. Profiling response to tumor necrosis factor inhibitor treatment in axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res*. 2018;70:1393–1399.
24. Baraliakos X, Szumski A, Koenig AS, et al. The role of C-reactive protein as a predictor of treatment response in patients with ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48:997–1004.
25. Karkucak M, Kalksım A, Kola M, et al. SAT0408 anti TNF- $\alpha$  therapy provides beneficial effects on choroidal thickness increase in patients with active ankylosing spondylitis: a possible mechanism of infliximab effectiveness in suppressing uveitis attacks. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:817.
26. Schramm-Luc A, Schramm J, Siedliński M, et al. Age determines response to anti-TNF $\alpha$  treatment in patients with ankylosing spondylitis and is related to TNF $\alpha$ -producing CD8 cells. *Clin Rheumatol*. 2018;37:1597–1604.
27. Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y, et al. Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:5536–5540.
28. Koay CL, Quo MJ, Subrayan V. Reproducibility of choroidal thickness measurements in subjects on 3 spectral domain optical coherence tomography machines. *Int Ophthalmol*. 2017;37:655–671.
29. Branchini L, Regatieri CV, Flores-Moreno I, et al. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology*. 2012;119:119–123.
30. Yamashita T, Yamashita T, Shirasawa M, et al. Repeatability and reproducibility of subfoveal choroidal thickness in normal eyes of Japanese using different SD-OCT devices. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:1102–1107.



#### **4. CONCLUSIONES INTEGRADORAS**



#### 4. CONCLUSIONES INTEGRADORAS

1. La coroides es la estructura ocular que mejor refleja los cambios de la inflamación sistémica en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias como la Espondilitis Anquilosante (EA).
2. La medición manual del grosor coroideo (GC) con la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) es una herramienta reproducible entre diferentes examinadores.
3. Los pacientes con EA con alta actividad inflamatoria de la enfermedad y sin afectación ocular previa presentan un GC significativamente mayor que los sujetos sanos.
4. Los valores del GC y de la proteína C reactiva (PCR) no se correlacionan con la actividad de la enfermedad medida con herramientas de práctica clínica habitual.
5. La buena concordancia entre el GC y los valores de la PCR demuestra que son dos formas válidas para medir la inflamación sistémica en pacientes con EA.
6. El GC en pacientes con EA con alta actividad inflamatoria de la enfermedad sin afectación ocular previa disminuye de manera significativa tras seis meses de tratamiento biológico.
7. La disminución significativa del GC fue observada en todos los grupos de tratamiento biológico.
8. Los pacientes con menor GC y menor edad presentan mejor respuesta al tratamiento biológico. Un GC menor de 374 micras se asocia con una mejor respuesta al tratamiento biológico.



## **5. BIBLIOGRAFÍA**



1. 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.
2. Rudwaleit M, Landewe 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 de junio de 2009;68(6):770-6.
3. Rojas-Vargas M, Munoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis--data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology*. 30 de enero de 2009;48(4):404-9.
4. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res*. diciembre de 2019;7(1):22.
5. Arnett FC, Chakraborty R. Ankylosing spondylitis: the dissection of a complex genetic disease. *Arthritis Rheum*. octubre de 1997;40(10):1746-8.
6. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. abril de 1984;27(4):361-8.
7. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin*

Rheumatol. junio de 2006;20(3):487-505.

8. Kola M, Kalkisim A, Karkucak M, Turk A, Capkin E, Can I, et al. Evaluation of choroidal thickness in ankylosing spondylitis using optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm.* diciembre de 2014;22(6):434-8.

9. Lardenoye CWTA, van Kooij B, Rothova A. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology.* agosto de 2006;113(8):1446-9.

10. 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 Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ).* octubre de 2019;71(10):1599-613.

11. Gratacós J, Díaz Del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Axial Spondyloarthritis. *Reumatol Clin.* diciembre de 2018;14(6):320-33.

12. Trivedi A, Katelaris C. The Use of Biologic Agents in the Management of Uveitis. *Intern Med J.* 23 de diciembre de 2018;

13. Baraliakos X, van den Berg R, Braun J, van der Heijde D. Update of the literature review on treatment with biologics as a basis for the first update of the ASAS/EULAR management recommendations of ankylosing



- spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. agosto de 2012;51(8):1378-87.
14. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 24 de diciembre de 2015;373(26):2534-48.
  15. Letko E, Yeh S, Foster CS, Pleyer U, Brigell M, Grosskreutz CL, et al. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology*. mayo de 2015;122(5):939-48.
  16. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. marzo de 2008;67(3):346-52.
  17. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel J-F. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 7 de enero de 2016;7:e135.
  18. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina EL, Sieper J, Kron M, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. abril de 2009;36(4):801-8.
  19. Alazmi M, Sari I, Krishnan B, Inman RD, Haroon N. Profiling Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res*. septiembre de 2018;70(9):1393-9.
  20. 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.

21. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, López-Antequera G, Toyos FJ, Navarro-Sarabia F. [Cross-cultural adaptation and validation of a Spanish version of a specific instrument to measure health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis]. *Reumatol Clin*. marzo de 2006;2(2):64-9.

22. Baji P, Péntek M, Szántó S, Géher P, Gulácsi L, Balogh O, et al. Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Health Econ*. mayo de 2014;15(S1):45-52.

23. Senabre-Gallego JM, Santos-Ramírez C, Santos-Soler G, Salas-Heredia E, Sánchez-Barrioluengo M, Barber X, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis. *PPA*. septiembre de 2013;961.

24. Berthelot J-M, Tortellier L, Lavy-Bregeon D, Le Goff B, Maugars Y. High intraindividual week-to-week variability in BASDAI and BASFI values: are several evaluations needed before starting or stopping TNFalpha antagonist therapy for spondyloarthropathies? *Joint Bone Spine*. marzo de 2008;75(2):167-71.

25. Machado P, Landewe R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 de enero de 2011;70(1):47-53.

26. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* enero de 2009;68(1):18-24.
27. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* abril de 1999;26(4):980-4.
28. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol.* abril de 1999;26(4):966-70.
29. Luc M, Gossec L, Ruysen-Witrand A, Salliot C, Duclos M, Guignard S, et al. C-reactive protein predicts tumor necrosis factor-alpha blocker retention rate in axial ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* octubre de 2007;34(10):2078-81.
30. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* junio de 2004;63(6):665-70.
31. Braun J, Deodhar A, Landewé R, Baraliakos X, Miceli-Richard C, Sieper J, et al. Impact of baseline C-reactive protein levels on the response to secukinumab in ankylosing spondylitis: 3-year pooled data from two phase III studies. *RMD Open.* noviembre de 2018;4(2):e000749.
32. Liu S, Ji W, Lu J, Tang X, Guo Y, Ji M, et al. Discovery of Potential

Serum Protein Biomarkers in Ankylosing Spondylitis Using Tandem Mass Tag-Based Quantitative Proteomics. *J Proteome Res.* 15 de enero de 2020;acs.jproteome.9b00676.

33. Jung SY, Park M-C, Park Y-B, Lee S-K. Serum amyloid a as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J.* 30 de abril de 2007;48(2):218-24.

34. Lange U, Boss B, Teichmann J, Klör HU, Neeck G. Serum amyloid A--an indicator of inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2000;19(4):119-22.

35. de Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-Bruinsma IE, Peters MJL, Nurmohamed MT, Dijkmans BAC, et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid a protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 15 de noviembre de 2009;61(11):1484-90.

36. Lorenzin M, Ortolan A, Felicetti M, Favero M, Vio S, Zaninotto M, et al. Serological Biomarkers in Early Axial Spondyloarthritis During 24-Months Follow Up (Italian Arm of Space Study). *Front Med (Lausanne).* 2019;6:177.

37. Nossent JC, Sagen-Johnsen S, Bakland G. Disease Activity and Patient-Reported Health Measures in Relation to Cytokine Levels in Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther.* septiembre de 2019;6(3):369-78.

38. van der Heijde D, Machado P, Braun J, Hermann K-GA, Baraliakos X, Hsu B, et al. MRI inflammation at the vertebral unit only marginally

- predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* marzo de 2012;71(3):369-73.
39. Almodóvar R, Bueno Á, Batlle E, Beltrán-Catalán E, Bernabeu D, Castro Copete C, et al. Magnetic resonance imaging assessment in patients with axial spondyloarthritis: development of checklists for use in clinical practice. *Rheumatol Int.* diciembre de 2019;39(12):2119-27.
40. Ferreira CS, Beato J, Falcao MS, Brandao E, Falcao-Reis F, Carneiro AM. CHOROIDAL THICKNESS IN MULTISYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES WITHOUT OPHTHALMOLOGIC MANIFESTATIONS. *Retina.* marzo de 2017;37(3):529-35.
41. Gokmen O, Yesilirmak N, Akman A, Gur Gungor S, Yucel AE, Yesil H, et al. Corneal, Scleral, Choroidal, and Foveal Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Turk J Ophthalmol.* diciembre de 2017;47(6):315-9.
42. Parver LM. Temperature modulating action of choroidal blood flow. *Eye (Lond).* 1991;5 ( Pt 2):181-5.
43. Steiner M, Esteban-Ortega MDM, Muñoz-Fernández S. Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: A review. *Surv Ophthalmol.* diciembre de 2019;64(6):757-69.
44. Tan K-A, Gupta P, Agarwal A, Chhablani J, Cheng C-Y, Keane PA, et al. State of science: Choroidal thickness and systemic health. *Surv Ophthalmol.* octubre de 2016;61(5):566-81.
45. Caramoy A, Heindl LM. Variability of choroidal and retinal thicknesses in healthy eyes using swept-source optical coherence tomography - implications for designing clinical trials. *Clin Ophthalmol.*

2017;11:1835-9.

46. Kim JS, Knickelbein JE, Jaworski L, Kaushal P, Vitale S, Nussenblatt RB, et al. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography in Uveitis: An Intra-visit and Interobserver Reproducibility Study. *Am J Ophthalmol.* abril de 2016;164:49-56.

47. Karkucak M, Kalkısım A, Kola M, Capkın E, Türk A, Ayar A. SAT0408 Anti Tnf- $\alpha$  Therapy Provides Beneficial Effects on Choroidal Thickness Increase in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: A Possible Mechanism of Infliximab Effectiveness in Suppressing Uveitis Attacks. *Ann Rheum Dis.* 1 de junio de 2016;75(Suppl 2):817.

48. İlhan N, Ustun N, Tuzcu EA, Coskun M, Yagiz AE, İlhan O, et al. Spectral domain-optical coherence tomographic findings in patients with ankylosing spondylitis under anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Cutan Ocul Toxicol.* 2015;34(3):222-6.

49. Atmaca LS, Sonmez PA. Fluorescein and indocyanine green angiography findings in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol.* diciembre de 2003;87(12):1466-8.

50. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *American Journal of Ophthalmology.* octubre de 2008;146(4):496-500.

51. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* mayo de 2009;147(5):811-5.

52. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness

in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* septiembre de 2010;150(3):325-329.e1.

53. Rahman W, Chen FK, Yeoh J, Patel P, Tufail A, Da Cruz L. Repeatability of manual subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* abril de 2011;52(5):2267-71.

54. Chhablani PP, Ambiya V, Nair AG, Bondalapati S, Chhablani J. Retinal Findings on OCT in Systemic Conditions. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(4):525-46.

55. Branchini L, Regatieri CV, Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto JG, Duker JS. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology.* enero de 2012;119(1):119-23.

56. Shao L, Xu L, Chen CX, Yang LH, Du KF, Wang S, et al. Reproducibility of subfoveal choroidal thickness measurements with enhanced depth imaging by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 9 de enero de 2013;54(1):230-3.

57. Koay CL, Quo MJ, Subrayan V. Reproducibility of choroidal thickness measurements in subjects on 3 spectral domain optical coherence tomography machines. *Int Ophthalmol.* junio de 2017;37(3):655-71.

58. Yamashita T, Yamashita T, Shirasawa M, Arimura N, Terasaki H, Sakamoto T. Repeatability and reproducibility of subfoveal choroidal

thickness in normal eyes of Japanese using different SD-OCT devices. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 de marzo de 2012;53(3):1102-7.

59. McAlinden C, Khadka J, Pesudovs K. Precision (repeatability and reproducibility) studies and sample-size calculation. *J Cataract Refract Surg.* diciembre de 2015;41(12):2598-604.

60. Sharma SM, Jackson D. Uveitis and spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(6):846-62.

61. Arepalli S, Rosenbaum JT. The use of biologics for uveitis associated with spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* julio de 2019;31(4):349-54.



## **6. ANEXOS**



## ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN Y EL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES.

### HOJA DE INFORMACIÓN PARA PACIENTES

**TÍTULO DEL ESTUDIO: ESTUDIO DEL GROSOR COROIDEO EN PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE ACTIVA SIN AFECTACIÓN OCULAR Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO BIOLÓGICO.**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

Dra. Martina Steiner. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía.

**DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

**PROPUESTA DE PARTICIPACIÓN**

La Espondilitis Anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida con un marcado carácter genético por su asociación al HLA-B27. Suele cursar con afectación del eje axial, esto incluye la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas, aunque con frecuencia afecta a articulaciones periféricas también. La manifestación extra-articular más frecuente de esta enfermedad es la inflamación ocular.

Recientemente se ha descrito en un estudio que los pacientes con EA sin afectación ocular podrían presentar un grosor coroideo aumentado respecto a la población de control de sanos. El engrosamiento coroideo podría ser una manifestación subclínica de actividad de la enfermedad. En el presente trabajo nos proponemos realizar un estudio para evaluar si los pacientes con EA con inflamación activa, que tengan indicación de tratamiento biológico, sin que hayan presentado previamente afectación ocular, presentan un aumento del grosor coroideo frente a la población control de sujetos sanos.

Se le propone participar en un estudio donde se trata de investigar si los pacientes con Espondilitis Anquilosante que empiezan tratamiento biológico presentan diferente grosor de la coroides (capa interna del globo ocular que forma parte del polo posterior del ojo) frente a las personas sanas.

La única prueba adicional en este estudio es la realización de una tomografía de coherencia óptica (OCT) en el momento de empezar el tratamiento ya los 6 meses. La OCT es una prueba oftalmológica que no presenta ningún tipo de radiación, no entra en contacto con el ojo y no tiene ningún efecto colateral. Su duración es de unos minutos.

Nos encargaremos en coordinar la visita del oftalmólogo con su visita al reumatólogo para evitar que tenga que acudir al hospital más días de lo previsto por su enfermedad y para evitar esperas.

**OBJETIVO DEL ESTUDIO**

Comparar el grosor coroideo basal por tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes con EA con indicación de tratamiento biológico que nunca hayan tenido inflamación ocular, frente a una población control de sujetos sanos.

Versión 2 de 14 marzo 2017

**DESCRIPCIÓN DEL DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Si decide participar pertenece al grupo de pacientes con Espondilitis Anquilosante y se le realizarán tres OCT. Una en el momento de empezar el tratamiento biológico segunda a los 6 meses desde el inicio y la tercera a los 12 meses desde el inicio.

**DURACIÓN DEL ESTUDIO**

Los pacientes con Espondilitis Anquilosante la duración de estudio es de 12 meses desde el inicio del tratamiento.

**PROCEDIMIENTOS GENERALES DEL ESTUDIO**

Participarán un mínimo de 44 pacientes de 6 hospitales diferentes de la Comunidad de Madrid.

El tratamiento lo recibirá por su reumatólogo habitual y la OCT se la realizará en el servicio de oftalmología de su hospital.

**DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO DEL ESTUDIO**

Los tratamientos que se indicarán son los que se utilizan en la práctica clínica habitual con indicación en la ficha técnica para la Espondilitis Anquilosante prescritos por su médico.

**BENEFICIOS ESPERADOS**

No se le garantiza que vaya a obtener un beneficio directo por su participación en el estudio sin embargo es posible que los resultados nos proporcionen un mejor conocimiento de la Espondilitis Anquilosante, y valorar si existe algún tipo de correlación entre el grosor de la coroides y la actividad de su enfermedad, que podría beneficiar en el futuro a otros pacientes.

**ALTERNATIVAS**

Si no entra en es estudio seguirá sus revisiones habituales por su médico, sin ningún perjuicio para usted.

**DERECHOS DE LOS PARTICIPANTES**

- La participación en el estudio es totalmente voluntaria.
- La no participación no supone ningún perjuicio para el paciente.
- Se podrán retirar del estudio en el momento en que lo deseen, sin perjuicio para el paciente.
- En caso de que haya algún dato importante que pueda influir en su decisión de continuar en el estudio, se la hará saber.
- Sus datos serán manejados de forma confidencial según la Ley de Protección de Datos 15/1999. Tiene usted derecho al acceso, rectificación, cancelación y oposición de estos datos.
- Los datos finales del estudio se publicarán en una revista científica con compromiso de confidencialidad.

**RESPONSABLES DEL ESTUDIO Y TELEFONOS DE CONTACTO**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

Dra. Martina Steiner.

Teléfono 91 191 40 36

Servicio de Reumatología. HU Infanta Sofía.

Versión 2 de 14 marzo 2017

**CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO**

**TITULO DEL ESTUDIO: ESTUDIO DEL GROSOR COROIDEO EN PACIENTES CON  
ESPONDILITIS ANQUILOSANTE ACTIVA SIN AFECTACIÓN OCULAR Y SU  
RESPUESTA AL TRATAMIENTO BIOLÓGICO.**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

Dra. Martina Steiner. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía.

Yo (nombre y apellidos) .....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: .....  
(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación a es voluntaria

Comprendo que podemos retirarnos del estudio:

- 1º cuando quiera
- 2º sin tener que dar explicaciones.
- 3º sin que esto repercuta en mi atención

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

**NOMBRE Y FIRMA DEL PARTICIPANTE:**

DNI

FIRMA

FECHA (FECHADO POR EL PARTICIPANTE)

**NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR**

FIRMA

FECHA

Versión 2 de 14 marzo 2017

## ANEXO II: HOJA DE INFORMACIÓN Y EL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA SUJETOS SANOS.

### HOJA DE INFORMACIÓN SUJETOS SANOS

**TITULO DEL ESTUDIO: ESTUDIO DEL GROSOR COROIDEO EN PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE ACTIVA SIN AFECTACIÓN OCULAR Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO BIOLÓGICO.**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

Dra. Martina Steiner. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía.

**DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

**PROPUESTA DE PARTICIPACIÓN**

La Espondilitis Anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida con un marcado carácter genético por su asociación al HLA-B27. Suele cursar con afectación del eje axial, esto incluye la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas, aunque con frecuencia afecta a articulaciones periféricas también. La manifestación extra-articular más frecuente de esta enfermedad es la inflamación ocular.

Recientemente se ha descrito en un estudio que los pacientes con EA sin afectación ocular podrían presentar un grosor coroideo aumentado respecto a la población de control de sanos. El engrosamiento coroideo podría ser una manifestación subclínica de actividad de la enfermedad. En el presente trabajo nos proponemos realizar un estudio para evaluar si los pacientes con EA con inflamación activa, que tengan indicación de tratamiento biológico, sin que hayan presentado previamente afectación ocular, presentan un aumento del grosor coroideo frente a la población control de sujetos sanos.

Se le propone participar en un estudio donde se trata de investigar si los pacientes con Espondilitis Anquilosante que empiezan tratamiento biológico presentan diferente grosor de la coroides (capa interna del globo ocular que forma parte del polo posterior del ojo) frente a las personas sanas.

La prueba en este estudio es la realización de una única tomografía de coherencia óptica (OCT) en el momento de la inclusión en el estudio.

La OCT es una prueba oftalmológica que no presenta ningún tipo de radiación, no entra en contacto con el ojo y no tiene ningún efecto colateral. Su duración es de unos minutos.

Nos encargaremos en coordinar con el oftalmólogo para que la realización de dicha prueba interfiera lo menos posible en su programación habitual.

**OBJETIVO DEL ESTUDIO**

Comparar el grosor coroideo basal por tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes con EA con indicación de tratamiento biológico que nunca hayan tenido inflamación ocular, frente a una población control de sujetos sanos. Administrador

Versión 2 de 14 marzo 2017

**DESCRIPCIÓN DEL DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Si decide participar, pertenece al grupo control de personas sanas y se le realizará una única OCT y no requiere más seguimiento ni más visitas.

**DURACIÓN DEL ESTUDIO**

Para el grupo de las personas sanas solo se realizará una única visita al oftalmólogo.

**PROCEDIMIENTOS GENERALES DEL ESTUDIO**

Participarán un mínimo de 44 personas de 6 hospitales diferentes de la Comunidad de Madrid.

La OCT se la realizará en el servicio de oftalmología de su hospital.

**BENEFICIOS ESPERADOS**

No se le garantiza que vaya a obtener un beneficio directo por su participación en el estudio sin embargo es posible que los resultados nos proporcionen un mejor conocimiento de la Espondilitis Anquilosante, y valorar si existe algún tipo de correlación entre el grosor de la coroides y la actividad de su enfermedad, que podría beneficiar en el futuro a otros pacientes.

**ALTERNATIVAS**

Si no entra en es estudio seguirá sus revisiones habituales por su médico, sin ningún perjuicio para usted.

**DERECHOS DE LOS PARTICIPANTES**

- La participación en el estudio es totalmente voluntaria.
- La no participación no supone ningún perjuicio para el paciente.
- Se podrán retirar del estudio en el momento en que lo deseen, sin perjuicio para el paciente.
- En caso de que haya algún dato importante que pueda influir en su decisión de continuar en el estudio, se la hará saber.
- Sus datos serán manejados de forma confidencial según la Ley de Protección de Datos 15/1999. Tiene usted derecho al acceso, rectificación, cancelación y oposición de estos datos.
- Los datos finales del estudio se publicarán en una revista científica con compromiso de confidencialidad.

**RESPONSABLES DEL ESTUDIO Y TELEFONOS DE CONTACTO****INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

Dra. Martina Steiner.

Teléfono 91 191 40 36

Servicio de Reumatología. HU Infanta Sofía.

.....  
Responsable del centro

.....  
Teléfono

Versión 2 de 14 marzo 2017

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**TITULO DEL ESTUDIO: ESTUDIO DEL GROSOR COROIDEO EN PACIENTES CON  
ESPONDILITIS ANQUILOSANTE ACTIVA SIN AFECTACIÓN OCULAR Y SU  
RESPUESTA AL TRATAMIENTO BIOLÓGICO.**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dra. Martina Steiner del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Infanta Sofía.

Yo (nombre y apellidos) .....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: .....  
(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación a es voluntaria

Comprendo que podemos retirarnos del estudio:

- 1º cuando quiera
- 2º sin tener que dar explicaciones.
- 3º sin que esto repercuta en mi atención

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

**NOMBRE Y FIRMA DEL PARTICIPANTE:**

FIRMA

FECHA (FECHADO POR EL PARTICIPANTE)

**NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR**

FIRMA

FECHA

Versión 2 de 14 marzo 2017



## ANEXO III: CARTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS.



### INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

D<sup>a</sup> Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario La Paz

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de la investigadora Martina Steiner del Servicio de Reumatología del Hospital Infanta Sofía para que se realice el estudio titulado **“ESTUDIO DEL GROSOR COROIDEO EN PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE ACTIVA SIN AFECTACIÓN OCULAR Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO BIOLÓGICO”**, Versión 2 de 14 marzo 2017, Hoja Información Paciente/Consentimiento Informado Versión 2 de 14 marzo 2017 y Hoja Información Controles/Consentimiento Informado Versión 2 de 14 marzo 2017, código HULP: **PI-2702**

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la investigadora Martina Steiner del Servicio de Reumatología del Hospital Infanta Sofía como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 15 de marzo de 2017

Firmado:  
D<sup>a</sup> Almudena Castro Conde

## ANEXO IV: ACREDITACIÓN DEL ÍNDICE DE IMPACTO DE LAS PUBLICACIONES

**AUTORES:** Steiner M, Esteban-Ortega MDM, Muñoz-Fernández S.

**AÑO:** 2019

**TÍTULO:** Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: A review.

**REVISTA:** Surv Ophthalmol. 2019;64(6):757-769. PMID: 24577467

Índice de calidad: Q1 Puesto de la revista 10/121 en categoría (Ophthalmology)  
 FI: 3,959 (2019)

The screenshot displays the journal's homepage for the July-August 2020 issue (Volume 65, Issue 4). The layout includes a navigation bar with 'Log in', 'Register', 'Subscribe', and 'Claim' options. The main content area is divided into several sections:

- On the Cover:** Features the journal cover image and a 'Subscribe to Journal' button.
- Supports Open Access:** A section with a 'New Content Alerts' button and a 'Free Trial Issue' button.
- Journal Metrics:** Displays the 2018 Impact Factor of 3.959 and mentions the 2018 Journal Citation Report by Clarivate Analytics.
- Current Issue (July-August 2020, Volume 65, Issue 4):**
  - Issue Highlights:**
    - Major reviews:**
      - Current management of uveitis-associated ocular hypertension and glaucoma:** Authors: Natasha Kizav, Alan Q. Paladini, Malik Y. Karcock, Mina B. Fartouha. DOI: 10.1097/OPT.0000000000000397. Preview | Full-text HTML | PDF.
      - Prophylaxis measures for postinjection endophthalmitis:** Authors: Shylu N. Patel, Deepa Gangoputra, Paul Shemberg Jr., Sheela L. Kim. DOI: 10.1097/OPT.0000000000000398. Preview | Full-text HTML | PDF.
      - Intraocular Inflammation: Current concepts:** Authors: Anil Singh, Toraj, Paul T. Finger, Colin E. Jacob. DOI: 10.1097/OPT.0000000000000399. Open Access | Full-text HTML | PDF.
    - Articles in Press:**
      - Heavy Eye Syndrome: Myopia Induced Strabismus:** Authors: Lauren Harwin, Shira L. Robbins. Publication stage: In Press Journal Pre-proof. Preview | Full-text HTML | PDF.
      - Fibromyalgia Syndrome and Eye - a review:** Authors: Natalia Zdobik, Alexander Zdobik, Joanna Bogutewska, Joanna Przebindowska-Koch, Anna Turko-Krzyszka. Publication stage: In Press Journal Pre-proof. Preview | Full-text HTML | PDF.
      - Learning from the past: Mitomycin C use in trabeculectomy:** (Title partially visible).
  - Access this journal on ScienceDirect:** Includes social media icons and a 'Log in' button.
  - About Survey of Ophthalmology:** Describes the journal as a clinically oriented review journal designed to keep ophthalmologists up to date. Includes a 'Discover Resources' button.
  - ABO Quarterly Questions:** Describes a new assessment program sponsored by the American Board of Ophthalmology (ABO). Includes a 'Discover Resources' button.
  - Journal Access:** States that full-text articles are available from 1975 to the present. Includes an 'Activate Online Access' button.
  - Coronavirus Resources:** A sidebar section mentioning that selected articles published Elsevier on Novel Coronavirus (2019-nCoV) are now available on ScienceDirect.

**AUTORES:** Esteban-Ortega MDM\*, **Steiner M\***, García-Lozano I, Thuissard-Vasallo I, Moriche-Carretero M, Muñoz-Fernández de parte del grupo de estudio del Grosor Coroideo en Espondilitis Anquilosante (CONTEST).

**AÑO:** 2020

**TÍTULO:** Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica.

**REVISTA:** Arch Soc Esp Oftalmol. 2020; en prensa.

Índice de calidad: Q3 Puesto de la revista 90/121 en categoría (Ophthalmology)

Indexada en PubMed/MedLine, Scopus, EMBASE, IBECS, IME, SCIELO

The screenshot shows the Elsevier website interface for the journal 'Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología'. The page includes a navigation bar with options like 'Revistas', 'Cursos', and 'Artículos más leídos'. Below the navigation bar, there is a search bar and a language selector (Español/English). The main content area features a navigation menu with 'Número actual', 'Artículos in press', 'Números anteriores', 'Suplementos', 'Lo más leído', and 'Sociedad Española de Oftalmología'. The 'Número actual' section displays the journal cover and a description: 'Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología es la revista oficial de la Sociedad que cuenta con más de 4000 socios. Publica de forma prioritaria trabajos de investigación básica, traslacional y clínica, como revisiones, artículos originales, comunicaciones cortas, editoriales, cartas al director y guías de práctica clínica relacionadas con la Oftalmología en sus'. To the right, there is a section titled 'Indexada en:' listing databases like PubMed/MedLine, Scopus, EMBASE, IBECS, IME, SCIELO, BIOSIS, SENIOR, and COMPLUDOC, along with their respective scores: CITESCORE 2018 (0,36), SJR (0,23), and SNIP (0,269). Below this, there is a 'Siguenos en:' section with social media icons. At the bottom, there are navigation links for 'Sumario anterior' and 'Sumario siguiente'.

**AUTORES:** Steiner M, Esteban-Ortega MDM, Thuissard-Vasallo I, García-Lozano I, Moriche-Carretero M, García-González AJ, Pérez-Blázquez E, Sambricio J, García-Aparicio Á, Casco-Silva BF, Sanz-Sanz J, Valdés-Sanz N, Fernández-Espartero C, Díaz-Valle T, Gurrea-Almela M, Fernández-Melón J, Gómez-Resa M, Pato-Cour E, Díaz-Valle D, Méndez-Fernández R, Navío Marco T, Almodóvar R, García-Saenz MC, Del-Prado-Sánchez C, Muñoz-Fernández S.

**AÑO:** 2020

**TÍTULO:** Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis.

**REVISTA:** J Clin Rheumatol. 2020; En prensa; publicado online. PMID 32091451  
 Índice de calidad: Q2 Puesto de la revista 30/60 en categoría (Rheumatology)  
 FI: 1,897 (2019)

The screenshot shows the homepage of the Journal of Clinical Rheumatology. At the top, there is a navigation bar with links for 'Home', 'About', 'Contact', 'Subscribe', and 'Alerts'. Below this is a search bar and a 'Wolters Kluwer' logo. The main content area is divided into several sections: 'Current Issue' (Volume 26 - Issue 4), 'Abstracts' (21st PANLAR Meeting), and 'Editor's Picks' (Comparison of Physician and Patient Global Assessments). There is also a section for 'In Memoriam: Ralph C. Williams, Jr., MD (February 17, 1928-)'.

**AUTORES:** Steiner M, Esteban-Ortega MDM, Thuissard-Vasallo I, García-Lozano I, García-González AJ, Pérez-Blázquez E, Sambricio J, García-Aparicio Á, Casco-Silva BF, Sanz-Sanz J, Valdés-Sanz N, Fernández-Espartero C, Díaz-Valle T, Gurrea-Almela M, Fernández-Melón J, Gómez-Resca M, Pato-Cour E, Díaz-Valle D, Méndez-Fernández R, Navío Marco T, Moriche-Carretero M, Muñoz-Fernández S.

**AÑO:** 2020

**TÍTULO:** Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

**REVISTA:** J Clin Rheumatol. 2020; En prensa.

Índice de calidad: Q2 Puesto de la revista 30/60 en categoría (Rheumatology)  
FI: 1,897 (2019)

The screenshot shows the homepage of the Journal of Clinical Rheumatology. At the top, there is a purple banner with the AAOS 2020 Annual Meeting logo and the text "Access Cutting-Edge Content from Home" with an "Order Now" button. Below the banner, the user is logged in as "Alfredo" and there are links to "Subscribe to Journal" and "Get new issue alerts". The journal title "Journal of Clinical Rheumatology" is prominently displayed, along with the subtitle "Official Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases". A search bar is located on the right side of the page. The main content area is divided into several sections: "Current Issue" for "2020 - Volume 26 - Issue 4", which includes the Editor-in-Chief's name (Graciela S. Alarcón, MD, MPH, MACR), ISSN (1076-1608), Online ISSN (1536-7355), Frequency (8 issues/year), Ranking (Rheumatology 25/31), and Impact Factor (1.897). There is also a "Subscribe to eTOC" button. To the right, there is a section for "Abstracts, 21st PANLAR Meeting: Quito, Ecuador, April 2019" with a "Twitter" icon. Below that is the "Official Journal of PANLAR" logo. The "Editor's Picks" section features the article "Comparison of Physician and Patient Global Assessments Over Time in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Analysis From the RADIUS Cohort". At the bottom, there is a "Memoriam: Ralph C. Williams, Jr., MD (February 17, 1928-)" section.

## ANEXO V: ESCRITO DE RENUNCIA DE LOS COAUTORES A PRESENTAR ESTAS MISMAS PUBLICACIONES COMO PARTE DE OTRA TESIS DOCTORAL.



### CARTA DE ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES DOCTORES Y NO DOCTORES

D./Dña. Esperanza Pato Cour, con el número de DNI 51368227G, y la dirección de correo electrónico (esperanza.pato@salud.madrid.org) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

#### MANIFIESTO QUE

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

#### HAGO CONSTAR

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic Inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma

Villaviciosa de Odón,

8

de

Junio

, de 2020

D. Eugenio Pérez Blazquez, con el número de DNI 42064421C, y la dirección de correo electrónico (eugenioperezblazquez@gmail.com) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

**MANIFIESTO QUE**

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

**HAGO CONSTAR**

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica.
- Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones.

Firma



Villaviciosa de Odón, 8 de junio, de 2020

**CARTA DE ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES  
DOCTORES Y NO DOCTORES**

D./Dña. Ángel García Aparicio, con el número de DNI 07974590F, y la dirección de correo electrónico (angel\_apa@hotmail.com) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

**MANIFIESTO QUE**

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

**HAGO CONSTAR**

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma



Villaviciosa de Odón, ocho de junio de 2020.



D./Dña. Julia Fernández Melón, con el número de DNI 16570522B, y la dirección de correo electrónico (julia.fernandez@ssib.es) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

#### MANIFIESTO QUE

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

#### HAGO CONSTAR

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma



Villaviciosa de Odón, 8 de Julio, de 2020

D./Dña. Cristina del Prado Sánchez, con el número de DNI 50909151P, y la dirección de correo electrónico (cristinadps90@gmail.com) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

**MANIFIESTO QUE**

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

**HAGO CONSTAR**

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica.
- Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones



Villaviciosa de Odón, 8 de junio de 2020

Dña, María Gómez Resa con el número de DNI 71104896M , y la dirección de correo electrónico (mariagomezresa@hotmail.com) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

#### MANIFIESTO QUE

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

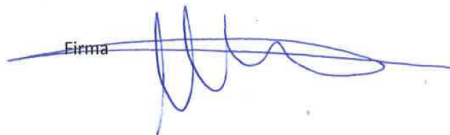
A estos efectos

#### HAGO CONSTAR

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma 

Villaviciosa de Odón, 08 de Junio , de 2020

D./Dña. A. Javier García González, con el número de DNI 03873235N, y la dirección de correo electrónico (ajavier.garcia@salud.madrid.org) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

**MANIFIESTO QUE**

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

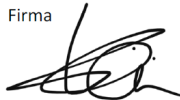
**HAGO CONSTAR**

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma



Madrid, 8 de junio, de 2020

D./Dña. María del Mar Esteban Ortega, con el número de DNI 24226545R, y la dirección de correo electrónico (mmar.esteban@salud.madrid.org) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

**MANIFIESTO QUE**

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

**HAGO CONSTAR**

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: A review
- Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica.
- Choroidal Thickness in Spondylitis (CONTEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma



Villaviciosa de Odón, 10 de junio, de 2020

D. Javier Sambricio García, con el número de DNI 50902296F , y la dirección de correo electrónico (javersambricio@gmail.com) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

**MANIFIESTO QUE**

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

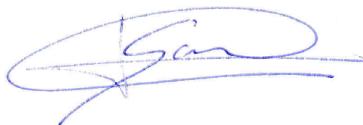
**HAGO CONSTAR**

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- o Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica.
- o Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- o Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma



Villaviciosa de Odón, 8 de Junio de 2020



**CARTA DE ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES  
DOCTORES Y NO DOCTORES**

D./Dña. María Carmen García-Saenz, con el número de DNI 079954064C , y la dirección de correo electrónico (mcgarcias@yahoo.es) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

**MANIFIESTO QUE**

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

**HAGO CONSTAR**

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- o Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica.
- o Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma

Villaviciosa de Odón, 7 de junio , de 2020

D./Dña. Rosalia Méndez Fernández, con el número de DNI, y la dirección de correo electrónico (rosalia-mendez@hotmail.com) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

**MANIFIESTO QUE**

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

**HAGO CONSTAR**

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica.
- Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma



Villaviciosa de Odón, 7 de junio de 2020





## CARTA DE ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES DOCTORES Y NO DOCTORES

D./Dña. Israel John Thuissard Vasallo, con el número de DNI 76714182m, y la dirección de correo electrónico ([israeljohn.thuissard@universidadeuropea.es](mailto:israeljohn.thuissard@universidadeuropea.es)) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

### MANIFIESTO QUE

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

### HAGO CONSTAR

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica.
- Choroidal Thickness in Spondylitis (CONTEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma

*ISRAEL JOHN THUISSARD*

San Sebastian de los Reyes, 8 de Junio, de 2020

D./Dña. Raquel Almodovar Gonzalez , con el número de DNI 11829308V , y la dirección de correo electrónico (ralmodovar@fhalcorcon.es) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

**MANIFIESTO QUE**

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: “El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

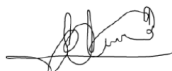
**HAGO CONSTAR**

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Choroidal Thickness in Spondylitis (COnTEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma



Villaviciosa de Odón, 8 de Junio , de 2020

D. Jesus Sanz Sanz, con el número de DNI 06555993G y la dirección de correo electrónico (jesussanzsanz4@gmail.com) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

**MANIFIESTO QUE**

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

**HAGO CONSTAR**

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma



Villaviciosa de Odón,

08 de Junio , de 2020

D./Dña. María Gurrea-Almela, con el número de DNI 53662631C, y la dirección de correo electrónico (mariagu78@hotmail.com) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

#### MANIFIESTO QUE

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

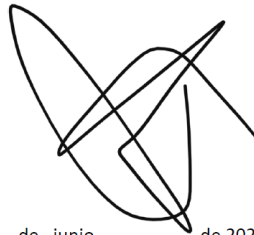
#### HAGO CONSTAR

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica.
- Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma



Villaviciosa de Odón, 8 de junio, de 2020

D./Dña. Isabel García Lozano, con el número de DNI 51667096 B, y la dirección de correo electrónico (cisabel.garcial@salud.madrid.org) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

**MANIFIESTO QUE**

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

**HAGO CONSTAR**

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica.
- Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma



Villaviciosa de Odón,

8 de junio, de 20 20

D./Dña. Manuel Moriche Carretero, con el número de DNI 76233587H, y la dirección de correo electrónico (mmar.esteban@salud.madrid.org) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

**MANIFIESTO QUE**

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

**HAGO CONSTAR**

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica.
- Choroidal Thickness in Spondylitis (CONTEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma



Villaviciosa de Odón, ocho de Junio, de 2020



**CARTA DE ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES  
DOCTORES Y NO DOCTORES**

D./Dña. María Teresas Navío Marco, con el número de DNI 50809978B, y la dirección de correo electrónico (mteresa.navio@salud.madrid.org) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

**MANIFIESTO QUE**

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

**HAGO CONSTAR**

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Choroidal Thickness in Spondylitis (CONTEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic Inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma

Villaviciosa de Odón,

8 de Junio, de 2020

D./Santiago Muñoz Fernández, con el número de DNI 02855411F, y la dirección de correo electrónico (santiago.munoz@salud.madrid.org) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

**MANIFIESTO QUE**

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

**HAGO CONSTAR**

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: A review
- Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica.
- Choroidal Thickness in Spondylitis (CONTEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma



Villaviciosa de Odón,

8 de Junio, de 2020



D./Dña. David Díaz Valle, con el número de DNI 07001482Y , y la dirección de correo electrónico ([diazvalle@gmail.com](mailto:diazvalle@gmail.com)) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

#### MANIFIESTO QUE

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: “El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

#### HAGO CONSTAR

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica.
- Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma



David Díaz

Las Rozas, 7 de Junio , de 2020



**CARTA DE ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES  
DOCTORES Y NO DOCTORES**

D./Dña. Cruz Fernández-Espartero, con el número de DNI 70573447V, y la dirección de correo electrónico (mcruzespartero@yahoo.es) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

**MANIFIESTO QUE**

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

**HAGO CONSTAR**

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- o Choroidal Thickness in Spondylitis (COntEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic Inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- o Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma

Villaviciosa de Odón,

8 de junio, de 2020

D./Dña. Teresa Díaz Valle, con el número de DNI , y la dirección de correo electrónico ([teresadiazvalle@yahoo.es](mailto:teresadiazvalle@yahoo.es)) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

### MANIFIESTO QUE

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: “El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

### HAGO CONSTAR

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- o Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica.
- o Choroidal Thickness in Spondylitis (COnTEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic inflammation in Patients With Anklylosing Spondylitis
- o Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma



Dña, Nuria Valdés Sanz con el número de DNI 52367697D , y la dirección de correo electrónico (nvsanz@gmail.com) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

**MANIFIESTO QUE**

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

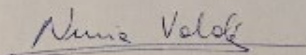
**HAGO CONSTAR**

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Reproducibilidad de la medición manual del grosor coroideo utilizando la tomografía de coherencia óptica.
- Choroidal Thickness in Spondylitis (CONTEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic Inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma



Villaviciosa de Odón, 9 de junio de 2020

D./Dña. Bruno Casco Silva, con el número de DNI 04642623G, y la dirección de correo electrónico (brunocascosilva@gmail.com) para posibles futuras comunicaciones en relación con el objeto de esta carta de aceptación,

**MANIFIESTO QUE**

Como COAUTOR del artículo/os abajo indicado/s, estoy informado de que el doctorando Martina Steiner presenta el/los citado/s artículo/os como parte de la tesis doctoral: "El grosor coroideo: un marcador de la inflamación sistémica en pacientes con Espondilitis Anquilosante y un factor asociado con la respuesta al tratamiento biológico, dirigida por Dr. Santiago Muñoz Fernández y Dra. María de Mar Esteba Ortega, en forma de compendio de publicaciones y, en el caso de no tener el grado de Doctor, renuncio expresamente como coautor a su presentación como parte de otra tesis doctoral.

A estos efectos

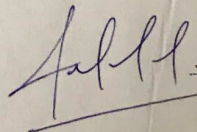
**HAGO CONSTAR**

Que acepto que se utilice el artículo / los artículos siguientes

- Choroidal Thickness in Spondylitis (CONTEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic Inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis
- Choroidal Thickness is a Biomarker Associated with Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis.

para la presentación de su tesis doctoral en la Universidad Europea de Madrid en forma de compendio de publicaciones

Firma



Villaviciosa de Odón, 08 de 06, de 2020

