



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

PERFIL CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN PERIODO 2008 AL 2018

**TESIS DE DISERTACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

ROMO VELOZ EDISON FRANK

DIRECTOR DE TESIS:

DR HUGO MIRANDA

METODÓLOGO DE LA TESIS

DRA. ARMIJOS

QUITO, 2019

Agradecimiento

Le agradezco a Dios por siempre acompañarme y guiarme en todas las decisiones, y ser mi fortaleza en los momentos difíciles.

Un profundo agradecimiento a mis padres, por creer en mí y darme su voto de confianza para poder recorrer este camino de Posgradista.

A mi esposa e hijo por comprender que el tiempo que no estamos juntos, es porque estoy aprendiendo a ser mejor médico y persona. Gracias a mi Esposa por ser mi hombro, mi refugio, mi batería de recarga para comenzar un nuevo día.

Como no recalcar la labor mis queridos profesores, tutores o guadores del conocimiento, gracias de todo corazón.

También un agradecimiento especial a mis directores Dr. Miranda Hugo, Dra. Luciana Armijos, Dra. María Eugenia Gómez Caballero por ser tutores dedicados, por compartir sus conocimientos y ayudarme a seguir construyendo este caminar de Médico Internista.

Siento que uno de mis sueños ha sido completado, pero esto solo es el final de una etapa y el inicio de otra.

Dedicatoria

En agradecimiento a los pacientes de Reumatología del Hospital de Especialidad Carlos Andrade Marín, por la enseñanza de esa lucha incansable contra una enfermedad agobiante y crónica.

Frank Romo Veloz

Tabla de contenido

Índice de Tablas	8
Índice de Gráficos	8
Lista de términos	10
Resumen y abstract.....	11
Capítulo I.....	1
1.1 Introducción	1
Capítulo II	4
2.1 Definición de Espondilitis Anquilosante.....	5
2.1.1 Epidemiología	5
2.1.2 Etiopatogenia.....	6
2.1.3 Criterio Diagnóstico	7
2.1.4 Manifestaciones Clínicas.....	9
2.1.5 Factores genéticos	12
2.1.6 Características Radiológicas	12
2.1.7 Biomarcadores de la espondilitis anquilosante.	15
2.1.8 Tratamiento	16
2.1.9 Pronóstico.....	21
Capítulo III	24
3.1 Problema de Investigación	25
3.2 Objetivos	25

3.2.1 Objetivo general:	25
3.2.2 Objetivos específicos.....	25
3.3 Hipótesis.....	26
3.4 Universo y muestra.....	26
3.5 Muestra.....	26
3.6 Tipo de estudio	26
3.7 Criterios de inclusión y de exclusión	26
3.7.1 Criterios de Inclusión	26
3.7.2 Criterios de exclusión.....	27
3.8 Procedimientos de recolección de información	27
3.9 Procedimientos de diagnóstico e intervención	27
3.10 Plan de análisis de datos.....	28
3.11 Aspectos Bioéticos	28
Capítulo IV.....	29
4.1 Resultados	29
4.1.1 Bivariante	39
Capítulo V	44
5.1 Discusión.....	44
Capítulo VI.....	51
6.0 Limitaciones	51
6.1 Conclusiones	52
6.2 Recomendaciones.....	54

Bibliografía..... 55

Índice de Tablas

Tabla 1 Criterios de clasificación ASAS de Espondilitis Anquilosante	8
Tabla 2 Clasificación de la espondiloartritis axial periférica	9
Tabla 3 Caracterización demográfica y clínica de la población en estudio	29
Tabla 4 Análisis Bivariable con relación al Género	39
Tabla 5 Análisis Bivariable con relación ASDAS	41
Tabla 6 Análisis Multivariado con relación al Género.....	42
Tabla 7 Análisis Multivariado con relación ASDAS	43

Índice de Gráficos

Gráfico 1 Antecedentes patológicos personales y Familiares	30
Gráfico 2 HLA-B27 en pacientes con Espondilitis Anquilosante.....	31
Gráfico 3 Edad de inicio de síntomas de Espondilitis Anquilosante	31
Gráfico 4 Características Radiológicas en la Espondilitis Anquilosante	32
Gráfico 5 Reactantes de fase aguda elevados en EA.....	32
Gráfico 6 Principales Manifestaciones Axiales y extra axiales de la EA	33
Gráfico 7 Manifestaciones Extra Articulares	33
Gráfico 8 ASDAS-PCR al diagnóstico de EA	34
Gráfico 9 ASDAS-PCR a los 3 meses posteriores al diagnóstico EA	35
Gráfico 10 Fármacos al diagnóstico de EA.....	35
Gráfico 11 Fármacos a los 3 meses	36
Gráfico 12 Fallo a los AINES.	36
Gráfico 13 Fallo a los Dmard se presentó en 86 pacientes (71.7%) del total de la población.	37
Gráfico 14 Indicaciones de Biológico	37
Gráfico 15 Factores de mal Pronóstico	38

Lista de términos

EA	Espondilitis Anquilosante
HLA-B27	Antígeno de Histocompatibilidad veinte y siete
DMARD	Fármacos Modificadores de la Enfermedad
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASDAS- CRP	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score- PCR
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
IL	Interleuquina
Th	Timocitos Ayudadores
Cd4 y 8	Células Inmunitarias con Cuádruple Diferenciación.
TNF- α	Factor de Necrosis Tumoral
CAFaSpA	Estudio de Espondiloartritis de Grupo CAF.
ASAS	Assesment in Spondylo Arthritis Internacional Society
PCR	Proteína C Reactiva
US-PCR	Proteína C Reactiva Ultra Sensible
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
AR	Artritis Reumatoide
STIRT	Secuencia de Resonancia Magnética Suprime el agua o grasa.
T1 y T2	Tiempo de relajación longitudinal en T1, o T2 en RM.
AINE	Antiinflamatorio no Esteroidal
ACR	Colegio Americano de Reumatología
Anti TNFa	Anti Factor Necrosis Tumoral alfa
Mtx	Metotrexate
EVA	Escala Visual Analógica
uSpA	Espondilitis Indiferenciada
SpA	Espondiloartritis
NOR DMARD	Registro noruego, fármacos modificadores de la enfermedad
HECAM	Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín
DMO	Densidad mineral ósea

Resumen

La Espondilitis Anquilosante EA es una enfermedad inflamatoria articular seronegativa, crónica, caracterizada por la inflamación del esqueleto axial, periférico y manifestaciones extraarticulares. En esta investigación se propuso realizar la caracterización clínica de los pacientes que portan esta enfermedad, en un Hospital de tercer nivel.

Método: se ejecutó una investigación de tipo descriptivo, observacional, retrospectiva en los pacientes con diagnóstico de EA en el servicio de reumatología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM) en el periodo Enero 2008 –Diciembre 2018, se tomaron los datos de la historia clínica digital registrada en el AS400, el análisis descriptivo se ejecutó a través del programa SPSS y regresiones logísticas.

Resultados: En total 120 pacientes fueron diagnosticados de EA en el periodo antes descrito, siendo su prevalencia mayor en el género masculino en relación al femenino, la indicación de biológico más frecuente fue el fallo a los AINES, el daño estructural y ASDAS elevado; y en los factores de mal pronóstico más frecuente fueron, Asdas actividad alta, afectación extra articular, edad de inicio de síntomas más de 33 años, educación no universitaria.

Conclusiones: se determinó que la mayoría de pacientes con EA, presentaban clínica axial y periférica, con un rango de edad entre 30-50 años, la mayoría de pacientes fueron mestizos, presentan un alto nivel de actividad al diagnóstico con predominio en el género masculino, en relación a las manifestaciones extrarticulares la uveítis tuvo predominio en las mujeres.

Fueron fumadores activos el 30%, en relación al tratamiento al diagnóstico se observó menos del 30% con uso de biológico, comparado a los 3 meses que fueron más del 80%.

La indicación de biológico más frecuente en los pacientes fue: fallo terapéutico a los AINES, daño estructural, Asdas alto

En el análisis multivariado con respecto al género encontramos mayor probabilidad de usar biológicos a los tres meses en hombres, al controlar la actividad de la enfermedad y el HLA

Palabras clave: espondilitis anquilosante, caracterización, indicaciones de biológico, factores de riesgo.

Ankylosing Spondylitis EA is a chronic seronegative joint inflammatory disease, characterized by inflammation of the axial, peripheral skeleton and extra-articular manifestations. In this investigation it was proposed to carry out the clinical characterization of the patients who carry this disease, in a third level Hospital.

Method: a descriptive, observational, retrospective investigation was carried out in patients diagnosed with EA in the rheumatology service of the Carlos Andrade Hospital (HECAM) in the period January 2008 – December 2018, take the history data Digital clinic registered in AS400, the descriptive analysis was executed through the SPSS program and logistic regressions.

Results: In total, 120 patients were diagnosed with EA in the period described above, being the highest prevalence in the male gender in relation to the female, the most frequent indication of biological was the failure of NSAIDs, structural damage and high ASDAS; and in the most frequent factors of poor prognosis were, Asdas high activity, extra articular involvement, age of onset of symptoms over 33 years, non-university education.

Conclusions: it was determined that the majority of patients with EA, presented axial and peripheral clinical, with an age range between 30-50 years, the majority of patients were mestizo, have a high level of activity at diagnosis with predominance in the male gender In relation to extra-articular manifestations, uveitis had a predominance in women, 30% were active smokers, in relation to the diagnosis treatment less than 30% were detected with biological use, compared with the 3 months that were more than 80%.

The most frequent indication of biological in patients was: therapeutic failure of NSAIDs, structural damage, high Asdas

In the multivariate analysis with respect to gender we found a greater probability of using biologics at three months in men, controlling disease activity and HLA

Keywords: ankylosing spondylitis, characterization, indications of biological, risk factors.

Capítulo I

1.1 Introducción

Dentro de las enfermedades reumatológicas, conocidas como las espondiloartropatías, una importante representante de este grupo es la espondilitis anquilosante, la cual compromete a pacientes adultos jóvenes, a nivel mundial se describe que la prevalencia de esta enfermedad crónica es del 1- 2%. (Braun & Sieper, 2007).

El término griego espondilitis anquilosante se define como inflamación de la columna vertebral y restricción de su movimiento, se desconoce el mecanismo exacto que origina esta enfermedad, se sabe que hay una predisposición hereditaria, se ha observado en pacientes caucásicos con EA presentaban el gen HLAB27.(Linares Ferrando, Luis Francisco; Diaz del Camò Fontecha, Petra; Lobato Alvarez, Lidia; Lobo Machin, 2018).

La información de la investigación epidemiológica, relaciona la EA con el HLA, sin embargo, sugiere que existen otros genes que modifican la predisposición de presentar clínicamente la enfermedad; por lo cual se desarrolló los criterios ASAS, para poder encontrar a los pacientes afectados de forma anticipada.(Öğrendik, 2017).

En los pacientes con EA se debe realizar un seguimiento del dolor valorado por la escala de EVA, lo cual es útil para calificar la intensidad de las dolencias de los pacientes, además se recomienda que los pacientes con EA sean evaluados por el reumatólogo, así como la actividad de la enfermedad a través de la escala de ASDAS, o BASDAI en cada visita médica.(Bohórquez H, Movasat H, Turrión N, & Pérez, 2017).

Los pacientes con EA, desarrollan a lo largo de su enfermedad diferente sintomatología clínica; el dolor de columna tipo inflamatorio, artritis periférica con afectación asimétrica, las extra articulares son la inflamación de tendones, la iritis anterior, la enfermedad inflamatoria intestinal, también puede presentar afectación en la estructura vascular y cardiaca. (Braun & Sieper, 2007).

En esta enfermedad reumatológica, se ha estudiado la influencia genética, al reconocer que los pacientes con EA, tienen la presencia del HLA, es decir que esta enfermedad se puede adquirir de los padres. Además se encontró que la enfermedad también se produce en pacientes que no tienen HLA-B27 positivo, por lo que se entiende que los factores ambientales juegan un papel importante en la aparición de la patología.(Benegas et al., 2012).

En relación a la presentación clínica, y el pronóstico de esta enfermedad inflamatoria crónica, se debe comprender que hay diferencias entre los pacientes por varios factores los cuales son: factor socioeconómico, tipo de etnias, desigualdades geográficas, la presencia o ausencia del HLA-B27, los factores ambientales.(Benegas et al., 2012).

En los pacientes con EA, se encontró diferencias en relación al HLA-B27, especialmente en los pacientes de etnia negra, ya que estos tenían bajos niveles de HLA-B27, sin embargo, en los pacientes latinoamericanos provenientes de México, se encontró que los porcentajes de HLA-B27 eran similares a los de etnia blanca. (Jamalyaria et al., 2017).

Los pacientes con EA presentan variación en el pronóstico, esto va depender de las características clínicas de los pacientes como son: género, la edad, grado de instrucción, etnia, a la edad que comenzó su clínica, afectación de los ojos con iritis anterior, la afectación familiar de la enfermedad.(Jamalyaria et al., 2017).

En los pacientes con EA. Se puede llegar a inflamar varias articulaciones tanto a nivel central, como periférico; dentro de las articulaciones axiales tenemos la columna vertebral, costillas, pelvis. En las articulaciones periféricas, se pueden afectar articulaciones de mano, codo y hombro, rodillas y tobillos. Sin embargo, la articulación sacro iliaca es la que con más frecuencia se ve afectada. (Linares Ferrando, Luis Francisco; Diaz del Camò Fontecha, Petra; Lobato Alvarez, Lidia; Lobo Machin, 2018).

Esta enfermedad inflamatoria tiene como diana de afectación en las articulaciones del esqueleto axial, con mucha frecuencia se involucran las articulaciones sacro ilíacas, con el evolucionar de la enfermedad generan inflexibilidad de las articulaciones, y como última etapa secundaria a la respuesta de la inflamación crónica se llega a la anquilosis su presentación más severa. (Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, 2010).

Se describe que alrededor de 9,4% de la población mundial sufre alguna limitación en la movilidad secundaria al dolor lumbar, lo que afecta a la calidad de vida. Es importante diferenciar correctamente el tipo de dolor en los pacientes con EA. (Carpio et al., 2018).

La espondiloartritis engloba un conjunto de manifestaciones de inflamación, que tienen múltiples características de presentación clínica, dentro de las cuales pueden ser de tendencia axial y periférica. En lo que respecta a la primera tiene como afectación principal a la columna lumbar, cervical y dorsal. Las segundas son las manifestaciones periféricas son la artritis psoriásica, artritis reactiva, espondiloartropatía enteropática. (Leng G, 2017).

La patología de las espondiloartritis puede ser desencadenada por la misma etiopatogenia, sus particularidades físicas tienen diferente presentación, y pueden compartir algunas características, es así que se puede clasificar como EA Axial no radiográfica, EA periférica, Artritis Reactiva, Artritis Psoriasisica, Artritis asociada a enfermedad inflamatorio intestinal, y EA juvenil, dentro de esta variedad la espondilitis anquilosante resalta como la más prevalente. (Bohórquez H et al., 2017).

Al referirnos a la afectación axial, se focaliza en la columna vertebral y en la clínica tendríamos al dolor lumbar inflamatorio insidioso por más de 12 semanas de evolución, la afectación periférica correspondería a la patología ligada a tendones, uniones articulares, ojos, intestino. Asociado a la presencia del HLA. (Leng G, 2017).

En relación al tratamiento de la EA, los pacientes deben ser tratados con AINES como primera opción, en artritis periférica con; sulfazalacina, metotrexate, sin embargo los pacientes pueden presentar mala respuesta a esta línea de fármacos, razón por la cual se desarrolló los fármacos biológicos, para enfermedades severas o persistentes.(Henes, 2010).

Tratamiento farmacológico: Los medicamentos utilizados para el control de la enfermedad son: (AINES), glucocorticoides, fármacos modificadores de la enfermedad: metotrexate, sulfazalacina, anti factor de necrosis tumoral alfa, infliximab, antagonista del receptor de TNF alfa: etanercep. Tratamiento sin fármacos: rehabilitación física, ejercicio, educación sanitaria. (Saavedra et al., 2008).

La falla al tratamiento de primera línea se da cuando, pacientes con afectación axial, no tuvieron buena respuesta clínica a los AINES, con dosis adecuadas y durante al menos 12 semanas, y cuando es de predominio periférico la falla a los DMARD, cuando con dosis adecuadas y durante un 1 mes, no hay buena respuesta clínica.(Pham et al., 2007).

Capítulo II

2.1 Definición de Espondilitis Anquilosante

La espondilitis anquilosante es una enfermedad reumatológica, que tiene relación con el HLA-B27, la cual presenta una evolución prolongada, progresivo, incurable, sistémica, con manifestaciones clínicas articulares e inflamatorias, el lugar de principal afectación es el esqueleto axial, además puede afectar a las articulaciones periféricas así tan bien a los órganos extra axiales.(Qi et al., 2013).

2.1.1 Epidemiología

A nivel Mundial, la incidencia anual de la espondilitis anquilosante estimada fue de 0,5 – 14 por 100.000 habitantes, pero se presentan diferencias entre la mayoría de los países, siendo la influencia de varios factores lo que modifican la presentación de la misma como; el dolor de espalda, el tipo de criterio diagnóstico elegido por cada médico, la prevalencia del HLA-B27, y grupos étnicos.(Braun & Sieper, 2007).

La EA es una artritis inflamatoria, suele iniciar la sintomatología entre la tercera y la cuarta década de la vida, en esta enfermedad la prevalencia global es de 0.1 y 1.4 %, hay que recalcar, la escasa investigación de estudios epidemiológicos, en todo el mundo, y en nuestro país no existen registros sobre el tema.(Dean et al., 2014).

En Europa la EA comprende 1.30 millones de pacientes, y es más prevalente en hombres que en mujeres, (relación hombre: mujer 2:1). En cambio en el Continente Asiático, la EA alcanza los 4.63 millones de pacientes. Y en este estudio se reportó una prevalencia de 19 casos por 10.000 habitantes en Latino América.(Dean et al., 2014).

En un estudio socioeconómico acerca de la espondiloartritis de forma multinacional se encontró que dentro de los 3370 pacientes con el diagnóstico de EA, donde participaron a varios países, donde se reportó que la edad media de pacientes fue de 43 años, con predominio de hombres, menos del 13% de pacientes eran escolares, casi la mitad eran de secundaria, y universitarios eran menos de la mitad. (Putrik et al., 2019).

2.1.2 Etiopatogenia

Anteriormente la etiopatogenia de la espondilitis anquilosante era desconocida, sin embargo, luego del desarrollo de nuevas tecnologías, se ha comenzado a estudiar este tema, por el momento no se tiene una teoría clara del porque se produce la enfermedad; se conoce que hay factores como la herencia, factores ambientales, infecciones e inmunológicos que influyen en la patología. (Bohórquez H et al., 2017).

En los pacientes con EA, se produce una alteración de los microorganismos intestinales, los cuales puede ser afectados por varios factores como: el tipo de alimentación, zona donde reside el paciente, su etnia, el género los cuales desencadenan el inicio de la inflamación en la EA.(Bohórquez H et al., 2017).

En la búsqueda de las causas de la EA, se encontró en investigaciones de animales: al tener HLAB-27 positivo y posterior al contacto con los microorganismos, desarrollaron la enfermedad y los que no tenían contacto con microorganismos no presentaban EA; en conclusión existe una relación con el micro bioma intestinal y el desarrollar la artritis. (Bohórquez H et al., 2017).

2.1.3 Criterio Diagnóstico

Los criterios diagnósticos para espondilitis anquilosante son establecidos por la escala New York Modificada. Los Criterios clínicos son :dolor de columna y rigidez más de 12 semanas, que mejora con el deporte pero no con el descanso; los criterios imagenológicos: sacroileítis grado dos bilateral o sacroileítis grado 3-4 unilateral por radiografía simple,(Castro, Stebbings, Milosavljevic, & Bussey, 2015).

Se desarrollaron los criterios ASAS para EA, teniendo en cuenta 649 pacientes de varias naciones, los que tenían que cumplir lo siguiente: dolor crónico de espalda, edad de inicio de las molestias menor a 45 años. Además del criterio radiológico: el hallazgo de sacroileítis por rayos x, o por resonancia magnética. Adicionalmente en lo clínico: portar HLA-B27 activo, más dos signos clínicos. Esta presentó 82.9% de sensibilidad y 84.4 % de especificidad al construir el diagnóstico de la enfermedad. (Raychaudhuri & Deodhar, 2014).

Se debe a tomar en cuenta la diferencia entre observadores para definir inflamación a través de rayos x, en las articulaciones sacroiliacas, por el contrario la inflamación ósea se detecta precozmente en articulaciones y en la médula espinal a través de la resonancia magnética. (Malaviya, 2017).

Se debe reconocer que esta patología desarrolla varios síntomas, pueden ser difíciles de diagnosticar y de dar un tratamiento adecuado. En lo que se refiere al diagnóstico, se utiliza las escalas clínicas como ASAS, criterios de Nueva York. En pruebas de laboratorios se usa PCR o VSG, se debe realizar en primer lugar rayos x, y posterior la resonancia magnética en busca de inflamación articular.(Leng G, 2017).

Tabla 1 Criterios de clasificación ASAS de Espondilitis Anquilosante

Pacientes con dolor de espalda de más de 3 meses de duración y edad de inicio de síntomas menor a los 45 años	
Sacroileítis en imagen más una característica clínica	HLA- B27 más dos características imagenológicas
Dolor de espalda inflamatorio Artritis Entesitis Uveítis Dactilitis Psoriasis Colitis Ulcerosa Buena respuesta a los AINES Historia familiar de EA HLA - B27 Elevación de PCR	Sacroileítis en imagen Inflamación aguda en resonancia magnética asociada a EA O Definitiva sacroileítis radiográfica con los criterios New York

Tomado de: The classification and diagnostic criteria of Ankylosing Spondylitis (Raychaudhuri & Deodhar, 2014)

Elaborado por: Md. Edison Frank Romo Veloz.

Acercas de las tres etapas de evolución de la EA, se puede mencionar que la primera se caracteriza por ser indetectable por rayos x y solo valorable por resonancia magnética, después se va complementando con más síntomas como la sacroileítis, ya se puede realizar el diagnóstico, con los criterios diagnósticos. La enfermedad progresa a una forma crónica e irreversible, en su última fase se desarrolla los sindesmófitos, anquilosis, y aunque se retire el estímulo inflamatorio, puede seguir progresando la misma.(Pradeep., 2008).

Tabla 2 Clasificación de la espondiloartritis axial periférica

Clasificación de espondiloartritis periférica	
Artritis o Entesitis , o Dactilitis	
Más una de	Más dos principales
Psoriasis	O
Enfermedad Inflamatoria intestinal	
Infección previa	
HLA-B27	
Uveítis	EII
sacroileítis en rayos x o resonancia	Historia familiar de SpA

Tomado de: The clasification and diagnostic criteria of Ankylosing Spondylitis,(Raychaudhuri & Deodhar, 2014).

Elaborado por: Romo F. (2019).

2.1.4 Manifestaciones Clínicas

En la EA la raquialgia inflamatoria, se conoce que el 75 % de los enfermos lo presentan, a predominio lumbar y en menor proporción en el tórax superior, sin embargo, se debe diferenciar por sus características del tipo mecánico, que son las siguientes: comienzo más abrupto, exagera con la actividad física, tiene irradiación a las extremidades inferiores, y poca respuesta a los aines.(Bohórquez H et al., 2017).

En efecto el dolor de espalda crónico inflamatorio, a diferencia del tipo mecánico; aumenta la especificidad de la enfermedad, pero se debe tomar en cuenta la edad, la clase y el patrón del dolor. El tipo de dolor lumbar, crónico, es de tipo inflamatorio, insidioso, y sordo, además de una duración de más o menos 30 minutos de rigidez diurna, que ceden con la actividad física y exagera con el descanso. (Malaviya, 2017).

Los pacientes con EA, inician su sintomatología de la enfermedad, al inicio de la adultez, generalmente presentan un dolor de espalda tipo sordo, insidioso que luego se hace profundo se traslada a las regiones lumbar y glútea, en la mañana se acompaña de rigidez de tiempo aproximado de una hora, alivia con el deporte y se agrava con el descanso.(Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, 2002).

En el dolor de espalda, se puede diferenciar según el tiempo de evolución, si la duración es inferior a seis semanas sería aguda, si el dolor continúa entre seis a doce semanas precisa como subaguda, y si la duración es mayor a 1mes es crónica.(Carpio et al., 2018).

Con una clínica característica de la EA de dolor de espalda de tipo inflamatorio y rigidez progresiva, que pueden estar involucradas las articulaciones mayores como caderas, hombros , articulaciones pequeña y periféricas y afectación en los sitios de inserción de músculos, tendones, fascias, y cápsulas.(Sanhueza Z. et al., 2016).

Generalmente los pacientes con EA, manifiestan sus molestias con dolor lumbar inflamatorio, que puede progresar a una forma severa de inflamación conocida como anquilosis. Además se está reconociendo que mayor tiempo del padecimiento hay mayor riesgo de presentación extra articular. (Elewaut & Matucci-cerinic, 2009).

La dactilitis es otro hallazgo clínico en estos pacientes, se puede observar como dedos en salchicha, por el proceso inflamatorio adyacente siendo característica en la Espondiloartropatía Axial, en otras enfermedades reumáticas con la psoriasis y en las enfermedades asociadas al factor reumatoide positivo.(Bohórquez H et al., 2017).

La manifestación entesítis, se presenta con dolor e hinchazón las cuales son persistentes. Estos hallazgos se pueden evaluar a través de estudios de imagen; como ecografía o resonancia magnética, en los cuales se deben investigar signos inflamatorios (Mielants, Dougados, & Heijde, 2003).La Entesitis, se presenta hasta en el 50 % de pacientes con EA.(Bohórquez H et al., 2017).

En un estudio de Escocia sobre manifestaciones extrarticulares de EA, que tuvieron una edad mayor a los 16 años, presentaron; uveítis el 34 %, la patología inflamatoria intestinal con el 6% en los pacientes con EA, del total de pacientes solo el 35% fueron atendidos por un especialista en enfermedades reumáticas .(Dean, Macfarlane, & Jones, 2016).

En relación con las manifestaciones extra articulares como la uveítis anterior y la patología inflamatoria intestinal, se investigó su relación con el daño estructural ósea, se encontró; que a mayor tiempo de inflamación de la patología, con estas comorbilidades desarrollaban mayor daño óseo, como resultado de la larga exposición de sustancias inflamatorias.(Vastesaegeer et al., 2018).

Las afectaciones extraarticulares también se pueden presentar como patología intestinal, esta puede tener una prevalencia de aproximadamente 6.8 % con tendencia a la cronicidad. Las manifestaciones cardíacas, también tienen una relación con el HLA-B27, de presentación infrecuente, pero cuando se manifiesta, puede ser grave como un bloqueo cardíaco severo, o patología aórtica. (Bohórquez H et al., 2017).

Sobre las manifestaciones del corazón y la EA, se desarrolló un estudio en estos pacientes en los cuales se determinó lo siguiente: no es infrecuente la patología del ritmo cardíaco en la EA, pero no se asocian ni con el hla-b27 ni con la severidad de la enfermedad.(Forsblad-D'Elia, Wallberg, Klingberg, Carlsten, & Bergfeldt, 2013).

En la espondilitis anquilosante se debe tomar en cuenta la presencia de enfermedades comórbidas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, patología ocular como iritis anterior, osteoporosis, las cuales se asocian a esta patología como manifestaciones extra articulares.(Carmona Ortells & Loza Santamaría, 2010).

2.1.5 Factores genéticos

En un estudio se investigó los factores genéticos y ambientales para el desarrollo de la enfermedad, los pacientes investigados fueron mellizos que padecían de EA, se les realizó los laboratorios pertinentes más la clínica para llegar al diagnóstico, además se obtuvo el HLAB27. En los pacientes, se observó la presentación alternada de la enfermedad, lo que sugiere la importancia de la influencia externa para desencadenar la patología. (Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, 2002).

En relación a la influencia del HLA-B27 y el fenotipo de la EA, se reportó menor actividad, mejor estado funcional, mejor calidad de vida y mejor movilidad espinal, con el HLA- B2704, sin embargo, fue lo contrario en B2707, B2705, B2702. (Fallahi, 2018).

2.1.6 Características Radiológicas

En el estudio alemán (GESPIC), identificaron que el 14.3% de pacientes con SpA no radiográfica desarrollaron daño radiográfico al cabo de dos años, los resultados fueron que los sindesmófitos, el tabaquismo activo, y la elevación de PCR eran predictores de daño estructural óseo. (Raychaudhuri & Deodhar, 2014).

En la EA, el hallazgo imagenológico más importante es el daño radiológico estructural en las articulaciones de unión del sacro con las iliacas, que según los criterios de New York modificada para la EA tiene que presentar sacroileitis grado II bilateral o grado III unilateral, sin embargo, con rayos X se puede atrasar el diagnóstico 10 años. (Raychaudhuri & Deodhar, 2014).

Por los años novecientos, se descubrió la lesión de Anderson, que ahora conocemos como el proceso inflamatorio del disco intervertebral, como espondiloartritis, se conoce que esta afectación no es secundaria a un proceso infeccioso, sino más bien a uno autoinmune. En los rayos x se la puede detectar en menos del 10%.(Hermann, Althoff, Schneider, & Zu, 2005).

Al realizar la evaluación de la inflamación sacro iliaca, a través de rayos x se puede determinar el nivel de afectación articular, donde el nivel 0 no hay daño, nivel 1 tiene imágenes dudosas del diagnóstico, nivel 3 escasas erosiones o sitios de esclerosis más unión vertebral incompleta, nivel 4 sacro ileítis más fusión vertebral completa.(Bohórquez H et al., 2017).

En la EA se produce un proceso inflamatorio vertebral, con producción de osteofitos y fibrosis secundaria a una inflamación subaguda o crónica. En el sitio de inflamación las lesiones se inactivan, se regenera el hueso y esto ocasiona nuevas inserciones en el hueso, más compromiso nervioso, explicando las manifestaciones clínicas de esta patología.(Sanhueza Z. et al., 2016).

Las lesiones tipo Romanus, se puede detectar hasta en el (67%) de los afectados por espondiloartritis, mediante una resonancia magnética, su sensibilidad y especificidad incrementan, cuando, no se observan los osteofitos y estos pacientes son menores de 40 años. (Sanhueza Z. et al., 2016).

La caña de bambú se produce en los pacientes con inflamación crónica y progresiva, en una primera instancia se da la formación de puentes óseos, en los discos vertebrales, que al inicio son delgados, bilaterales, y posterior se convierten en anchos, irregulares, conocidos como pseudo sindesmófitos, y posterior asociado a anquilosis de la columna, de la imagen de bambú.(Sanhueza Z. et al., 2016).

En la resonancia magnética se visualiza mejor la sacroileítis, a continuación los criterios diagnósticos por resonancia magnética: las lesiones estructurales (erosiones, anquilosis y esclerosis) deben tener añadido edema y osteítis para considerarla sacroileítis.(Banegas Illescas, López Menéndez, Rozas Rodríguez, & Fernández Quintero, 2014).

En relación a la inflamación ósea en la enfermedad reumática seronegativa como es la EA, conocemos que hay afectación a nivel de huesos y articulaciones, que posterior a la inflamación prolongada, y por el mecanismo de reparación y formación de tejido óseo, se da como resultado lesión estructural ósea.(Walsh, Crotti, Goldring, & Gravallesse, 2005).

Al realizar varios estudios de resonancia magnética con secuencia STIR a pacientes con EA activa, se demostró que la resonancia es útil para el diagnóstico de EA además, más de la mitad de los casos tenían inflamación en articulaciones, y menos del 15% eran lesiones crónicas o anquilosadas. (Bennett, Rehman, Hensor, & Emery, 2009).

A través de las diferentes secuencias de resonancia magnética se pueden conocer no solo la inflamación, sino también entender los procesos fisiopatológicos de esta enfermedad reumática, por eso se están creando nuevas hipótesis sobre la inflamación y el recambio óseo. (Chary-valckenaere, Agostino, & Loeuille, 2011).

Es importante reconocer las diferencias entre los exámenes de imagen más utilizados para detectar las lesiones de la EA, los especialistas exigen el poder ver tempranamente la inflamación ósea en la columna de los enfermos. Se reconoce que los sindesmófitos se pueden visualizar mejor en rayos x, en cambio la mayoría de lesiones inflamatorias se detectan más pronto a través de la resonancia magnética, ello trae beneficio a los pacientes.(Hermann et al., 2005).

2.1.7 Exámenes y escalas de espondilitis anquilosante.

El grupo ASAS creó la escala denominada ASDAS que tiene dos tipos: una con PCR, otras con VSG, a través del estudio noruego con modificadores de la enfermedad y el estudio de la escala de actividad de la EA, se pudo realizar la validación de las dos formas de ASDAS, y no se encontró mayor diferencias. (Machado et al., 2010).

Se puede utilizar la escala de ASDAS-PCR, para poder evaluar el grado de actividad de la espondilitis Anquilosante, que a través de varios valores se puede clasificar de esta manera: actividad negativa $<1,3$, cuando este entre 1.3 y 2.1 tiene un grado moderado de actividad, con el valor 2.1 – 3.5 actividad alta y mayor de 3,5 es actividad muy alta. (Sierra, Graduada, & Mir, 2018).

Con el uso de la escala de ASDAS, se ha encontrado mayor sensibilidad de la prueba para evaluar el grado de actividad de la Espondilitis Anquilosante. Cuando el ASDAS es de mayor actividad, se ha evidenciado que tienen una excelente respuesta a los anti TNF alfa.(Sierra et al., 2018).

La diferencia entre la escala BASDAI y ASDAS es: el primero se centra en la autopercepción del paciente, por lo contrario ASDAS tiene como objetivo establecer la actividad de la enfermedad en un momento particular. Esto es muy importante para que los especialistas puedan definir objetivos terapéuticos y realicen los cambios en el tratamiento del paciente con espondilitis anquilosante según la actividad de la misma.(Miguel et al., 2014).

La escala ASDAS es mejor que BASDAI, porque ASDAS combina; el PCR, más la información percibida por el paciente y se relaciona de mejor manera con el grado de actividad del paciente. Se puede hacer concordancia entre el valor alto de ASDAS (≥ 2.1) y BASDAI (≥ 4). Cuando ASDAS es elevado se debe continuar con el anti TNF.(Van Der Heijde et al., 2017).

2.1.8 Tratamiento

En los pacientes con EA que presenten síntomas axiales se recomienda como primera opción ,iniciar con los antiinflamatorios no esteroideos, se debe considerar el inhibidor de la bomba de protones para proteger la mucosa gástrica y así evitar que la interrupción de la medicación.(Leng G, 2017).

Se debe rotar a otro tipo de AINE, si después de un periodo de 2 a 4 semanas, de su administración no ha tenido una buena respuesta. Otra opción de tratamiento al tener una respuesta ineficaz a los mismos, o no los toleran, son los Biológicos los cuales se utilizan en las formas severas de la enfermedad.(Leng G, 2017).

Los AINES, se deben utilizar como tratamiento de primera opción, para el control de los síntomas, y con actividad de la enfermedad en los pacientes con EA, la prescripción debe ser individual en cada paciente, tomando en cuenta los efectos adversos en varios órganos y sistemas, y además de sus beneficios.(Shan et al., 2019).

En un estudio de pacientes con diagnóstico de EA, se formó dos grupos, el primero grupo recibió AINES de manera continua, y el segundo grupo lo recibían de forma esporádica, se encontró que los pacientes que recibían los AINES de manera continua, tuvieron una mejor respuesta para disminuir la progresión radiológica. (Wanders et al., 2005).

Se considera beneficioso, instaurar de forma continua, el tratamiento con los inhibidores de la ciclo oxigenasa 2, para evitar la formación de nuevo hueso; en los pacientes con EA que tienen elevado riesgo de lesión estructural, como los varones, con HLAB27+, fumadores activos, PCR elevada, y sindesmófitos en la resonancia magnética positiva.(Shan et al., 2019)

En lo que se refiere al tratamiento farmacológico se debe ofrecer los antiinflamatorios no esteroideos, si no hay una buena respuesta o hay intolerancia a los aines, se deberá iniciar con los biológicos para el tratamiento de la EA de afectación severa. La respuesta al tratamiento se debe realizar a las 12 semanas. A través de varias escalas, como BASDAI, o ASDAS.(Leng G, 2017).

En pacientes con espondilitis anquilosantes, el tratamiento debe ser tomado en cuenta, en relación a los síntomas y signos de la patología, sus manifestaciones clínicas: axiales, periféricas, extra articulares, los factores psicosociales y las comorbilidades.(Van Der Heijde et al., 2017).

Los medicamentos tipo corticoides solo son útiles con enfermedad periférica, de manera local con infiltraciones dentro o peri articulares, se puede controlar el daño de la membrana sinovial y sitios peri articulares.(Bohórquez H et al., 2017). Los corticoides sistémicos, no debería superar las dos semanas, no es benéfico su uso por tiempo prolongado. (Shan et al., 2019).

En relación a una falla del tratamiento inicial cuando hay síntomas periféricos, se debe tomar en cuenta la utilización de sulfazalacina, para mejorar el control de la enfermedad, y esto se deberá valorar a los 3 meses de su tratamiento. Por la falta de evidencia con el metotrexate, se recomienda el uso de sulfazalacina.(Van Der Heijde et al., 2017).

Es de vital importancia cuando los pacientes reciben tratamiento con DMARD, asegurar un manejo por varias especialidades.(Leng G, 2017).

EN el estudio noruego (NOR DMARD), menciona que luego de iniciar un DMARD, o anti TNF, el seguimiento debe ser cada 3, 6, 12 meses para poder medir la respuesta al tratamiento.(Machado et al., 2010).

Los pacientes que recibieron AINES representaban más del 80%, y los que recibían corticoides, representaron el 11%, el 12% recibieron DMARD, con sulfazalacina 33% y en el 44% metotrexate. Sin embargo, en un estudio en España del hospital de Lleida se utilizó el 30% de biológicos, con actividad alta por ASDAS (52.8%) , más alta 4.17% actividad baja 23.6% , sin actividad 19% .(Sierra et al., 2018).

Se recomienda iniciar como terapia biológica infliximab, en situaciones que sean de menor costo, sin embargo, para el tratamiento en adultos con Espondilitis Anquilosante axial no radiográfica con actividad severa los biológicos recomendados son Adalimumab, certolizumab, etanercept.(Leng G, 2017).

Al iniciar el tratamiento para la EA se inicia con antiinflamatorios, y los fármacos modificadores de la enfermedad, pero en algunos pacientes se observado resistencia a este tipo de tratamiento, razón por la cual se utilizan los medicamentos biológicos, entendiendo que la diana objetivo es el factor de necrosis tumoral alfa.(Sierra et al., 2018).

Al referirnos sobre los anti TNF, se plantea la formulación de 4 indicaciones de los medicamentos biológicos, dentro de las cuales se tomaría en cuenta: se debe confirmar que los pacientes tengan un diagnóstico contundente de EA así como completar los criterios de New York, y que se haya reportado afectación radiológica.(Pham et al., 2007).

La segunda razón para la indicación de biológicos nos reporta que la actividad de la enfermedad esté expresada con una escala de actividad como el BASDAI >4 , es decir, que tenga actividad alta de la enfermedad, todo esto deberá darse por más de treinta días de afectación axial. (Pham et al., 2007).

La tercera razón para considerar el uso de los medicamentos conocidos como anti TNF. Es que en pacientes con predominio de enfermedad periférica, presenten fracaso a los Dmard como el metotrexate, sulfazalacina. En cambio, en predominio de enfermedad axial

correspondería al fracaso de los AINES, y la cuarta razón de uso de biológicos es no tener contraindicación.(Pham et al., 2007).

En el presente estudio se evaluó los principales criterios para uso de Anti TNF, en pacientes con Espondilitis Anquilosante, por un grupo de Reumatólogos a nivel mundial, el grupo analizado se componía de 1207 pacientes, de los cuales les indicaron uso de biológico a 49,3% de los pacientes, y las principales razones para su recomendación fueron: Actividad elevada de la enfermedad, daño estructural, falta de control de la enfermedad, mala funcionalidad y la artritis periférica .(Linden et al., 2006).

En algunos países se autorizó la utilización de los biológicos, siempre y cuando cumplan con los requisitos; una espondiloartritis no radiográfica cuando cumpla los siguientes criterios: elevación del pcr, daño estructural en la resonancia magnética, por el contrario, pacientes con afectación axial es suficiente, para acceder a los anti TNF.(Van Der Heijde et al., 2017).

En espondilitis anquilosante los pacientes, fueron evaluados por sus reumatólogos de cada país, para la prescripción de los anti TNF, se encontró diferencias porcentuales entre los países y son los siguientes: en Canadá menos del (37%), Australia cerca del (78%), y México alrededor del (40 %).(Linden et al., 2006).

Se comparó en dos grupos de pacientes con EA: unos candidatos y otros no eran candidatos a recibir el anti TNF, con el objetivo de conocer, las manifestaciones clínicas y la medicación utilizada, en relación con las características demográficas y actividad de la enfermedad no hubo diferencias en los resultados y fueron: el género predominante fue masculino con 72%, edad media de 44 años. En el grupo candidato se observó que tenían antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal, y de afectación de cadera.(Linden et al., 2006).

La terapia anti TNF, se puede evaluar de mejor manera con el ASDAS, en comparación con los otros aspectos clínicos, de laboratorio y medidas de imagen, lo cual fue recomendado por el grupo ASAS. Sin embargo, hubo una débil asociación entre el ASDAS y el daño estructural en la resonancia magnética.(Pedersen et al., 2010).

El daño radiográfico en resonancia magnética, como una indicación de anti TNF, fue considerada por los reumatólogos para retardar la progresión radiográfica del paciente, sin embargo, en un estudio holandés no se encontró evidencia que sea mejor a la indicación del biológico, que la actividad elevada BASDAI >4.(Linden et al., 2006).

El uso eficaz de biológicos, en los pacientes con EA es gracias a las nuevas recomendaciones del grupo ASAS, los cuales indican que se puede considerar que las lesiones óseas de las articulaciones sacroiliacas en la resonancia magnética, se puede considerar indicativo de Anti-TNF, a pesar de no ser vistas en las radiografías simples.(Heijde et al., 2011).

En un estudio de duración de 2 años, se pudo observar que los anti-TNF, no producen cambios en los sindesmófitos ya establecidos, pero lo que está en estudio es si la introducción precoz del biológico podría generar un efecto benéfico en relación al desarrollo del daño estructural y prevenir la discapacidad.(Heijde et al., 2011).

Una observación sobre los AINES es: recomiendan que la falla a estos medicamentos por un periodo de tiempo de 1mes es suficiente como indicación de biológico. En relación a la duración del tratamiento anti –TNF se los debe valorar cumplidas las 12 semanas de tratamiento.(Heijde et al., 2011). La administración al mismo tiempo con DMARD, como MTX, podría mejorar la semivida del biológico, están pendiente más estudios. (Bohórquez H et al., 2017).

Los pacientes en tratamiento con anti – TNF, presentan una respuesta del 80% dentro de las primeras seis semanas, para el control de los síntomas como dolor, rigidez y artritis periférica. La inflamación activa reportada por RM de la columna vertebral, la evidencia señala que lo ideal es la temprana instauración del tratamiento. (Bohórquez H et al., 2017).

2.1.9 Pronóstico

En esta enfermedad reumatológica crónica, se ha reportado que en los grupos de pobreza, los que tienen antecedentes de familiares afectados, la existencia del HLA-B27, son factores importantes para la investigación epidemiológica de la espondilitis anquilosante.(Dean et al., 2014).

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria crónica progresiva, que involucra a adultos jóvenes con afectación del esqueleto axial: columna vertebral, y una lesión representativa es la sacroileítis, al ser un proceso crónico con inflamación y formación de hueso a nivel vertebral, puede llegar a producir anquilosis en un tercio de los casos.(Kivitz et al., 2018).

La EA por su carácter de afectación crónica y su afectación dolorosa principalmente a nivel lumbar y otras articulaciones, van a provocar daño importante en la población adulta durante su vida laboral.(Carmona Ortells & Loza Santamaría, 2010).En relación al tabaco y la actividad de la espondilitis anquilosante, se relacionó la presencia de sindesmófitos, con el índice de ASDAS(Sierra et al., 2018).

En relación con un mal resultado, se encontró factores que pueden tener un valor pronóstico como son: actividad alta al comienzo de la patología 31 casos (42.3%), las mujer 84 casos (30.1%), adultos mayores de 33 años 85casos (33.3%), grados de instrucción baja 73 casos (33.3%), fumadores activos 61 casos (34.5%), esto podría ayudar a los especialistas en enfermedades reumatológicas a definir a los pacientes con características desfavorables. (Lukas, Dougados, & Combe, 2016).

Un hallazgo interesante es que en las mujeres los cambios radiográficos son de presentación más lenta, y por lo tanto se puede atrasar el diagnóstico en ellas, en comparación al género opuesto, los cuales pueden ser 9 años, y 8 años respectivamente.(Sierra et al., 2018).

En algunos pacientes se puede observar un curso desfavorable de su evolución, por la persistencia de las expresiones tanto articular como extra articular, sumado a la asociación de enfermedades acompañantes y un resultado inadecuado de BASFI, lo que entenderíamos como una actividad desfavorable de la enfermedad. (Lukas et al., 2016).

En el estudio de la espondilo artritis se ha recogido varios determinantes como son la edad, el género, nivel de educación; dentro de los marcadores biológicos: el PCR se considerado elevado sobre 5mg/dl, la presencia de HLA-B27, se informó que influían sobre la evolución de la enfermedad.(Lukas et al., 2016).

A través de la escala BASDAI con un valor >45 , o escala ASDAS pcr >3.5 , se estableció actividad elevada, además de la presencia de afectación imagenológica como la inflamación sacro iliaca; ya sea en resonancia magnética, o rayos x. Nos permitirá evaluar la influencia negativa sobre la enfermedad. (Lukas et al., 2016).

En la investigación realizado por (Lukas et al., 2016)., se reportó; el ser mujer, mayor de 33 años de edad, educación no universitaria, fumar activamente, con un ASDAS alto mayor a 3.5 o BASDAI mayor a 4,5, al inicio de la enfermedad, fueron de forma independiente, asociados con malos resultados. En otro artículo sobre EA se definió: a la etnia, tipo de género, HLA-B27, daño temprano del esqueleto axial, se relacionan con mala evolución .(Londono et al., 2012).

En un estudio de América Latina se halló que la entesitis y el daño articular de miembro inferiores se presentaba en los primeros años de evolución de la EA. Al referirnos a la severidad de los síntomas se encontró diferencias entre géneros, en el género femenino menos sacroileítis, y más daño periférico y en el género masculino se presentó mayor afectación axial. (Londono et al., 2012).

Al analizar el US-PCR, esto se describió; en pacientes con SpA los valores fueron elevados, y en cambio en los pacientes con EA solo se reportó un 40 -60 % de elevación del marcador inflamatorio, por lo que se describe que puede haber pacientes con valores bajos pero con actividad elevada de la enfermedad. (Londono et al., 2012).

Se ha observado que en los pacientes con hábito tabáquico, y la espondilitis anquilosante eran portadores de mayor actividad de esta enfermedad, razón por la cual se determinó la deshabituación del mismo, de esta forma se mejoraba la actividad de la enfermedad y sus otros efectos nocivos cardiovasculares. (Shan et al., 2019).

En relación al género se ha visto una diferencia, en lo que se refiere al pronóstico, en los pacientes que sufren de EA por ejemplo las mujeres tenían menor afectación en las radiografías, y su principal afectación era extra axial, como uveítis y artritis en extremidades. Además el comienzo de la enfermedad es más tarde y tenue en relación con los hombres. (Pradeep., 2008).

Al considerar la evolución clínica en hombres con EA, se ha observado que presentan mayor afectación radiográfica, siendo de inicio más prematuro, con mayor severidad de su desarrollo clínica que se relaciona con un peor pronóstico. (Pradeep., 2008).

En los pacientes se definió como mal pronóstico el desarrollo de una rápida artritis a nivel de la cadera o artritis periférica, la pobre respuesta a los AINES, escasa movilidad de la columna lumbar, y la afectación inflamatoria de dos a cuatro articulaciones, especialmente si se produce dentro de los 16 años de edad con una especificidad de hasta 97%.(Pradeep., 2008).

En relación al estilo de vida, se ha demostrado que los pacientes que fuman se relacionan con mayor daño estructural imagenológico, además de las molestias clínicas: por lo que se recomienda su discontinuación tabáquica. Se debe tomar en cuenta que la influencia de hormonas y la genética del sexo masculino influyen en gran medida un mal pronóstico, también se ha documentado la influencia del escaso nivel de formación, y la pobreza.(Pradeep., 2008).

Es muy importante realizar la evaluación pronóstica de la respuesta de los pacientes al tratamiento con los anti TNF, ya que se necesita conocer qué tipo de pacientes van a responder moderadamente o adecuadamente, en este aspecto nos servirán los niveles basales de reactante de fase aguda, la duración corta de la enfermedad, ser jóvenes, BASFI alto y BASFI bajo, nos pueden ayudar como predictores de la enfermedad.(Pradeep., 2008).

Capítulo III

Metodología de la investigación

3.1 Problema de Investigación

Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con diagnóstico de Espondilitis Anquilosante.

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo general:

Determinar las características clínicas y perfil epidemiológico de pacientes con espondilitis anquilosante en el Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidad Carlos Andrade Marín.

3.2.2 Objetivos específicos:

- Identificar las principales manifestaciones clínicas (axial y periférica) de la espondilitis anquilosante.
- Identificar las manifestaciones extra articulares de la espondilitis anquilosante
- Describir el tratamiento farmacológico (con fármacos modificadores de enfermedad biológicos, no biológicos y antiinflamatorios) y su respuesta en el control de la enfermedad, previo al inicio del tratamiento y a los 3 meses de recibir el tratamiento, a través de la escala ASDAS.
- Describir las causas de necesidad de uso de tratamiento biológico.
- Reconocer cuales son los principales predictores de mal pronóstico

3.3 Hipótesis.

Al ser un estudio transversal no aplica la formulación de hipótesis.

3.4 Universo y muestra

El Universo- Para el estudio se incluye a los pacientes mayores de 16 años de edad, de ambos géneros con diagnóstico de espondilitis anquilosante que cumplieron los criterios de New York, ASAS registrados en el servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, durante el periodo de enero a diciembre del 2008 al 2018.

3.5 Muestra

Muestra- la muestra en este estudio se conformó por el universo de pacientes que correspondieron a 120 pacientes. Se tomaron en cuenta a los pacientes que acudieron al servicio de reumatología con el diagnóstico de espondilitis anquilosante, que cumplieran los criterios de New York, ASAS además de cumplir nuestros criterios de inclusión y exclusión.

3.6 Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo de corte transversal.

3.7 Criterios de inclusión y de exclusión

3.7.1 Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 16 años atendidos en Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín por espondilitis anquilosante en el periodo comprendido de Enero a Diciembre del 2008 al 2018

- Pacientes con espondilitis anquilosante que cumplan los criterios New York Modificados para espondilitis anquilosante.
- Pacientes con espondilitis anquilosante que cumple los criterios ASAS.

3.7.2 Criterios de exclusión:

- Paciente que no cumpla los criterios de New York modificada para espondilitis anquilosante, infecciones, Lupus eritematoso sistémico,
- Pacientes con historias clínicas incompletas
- Pacientes menor de 16 años
- Pacientes que hayan estado cursando un Embarazo, o periodo de lactancia, durante la recolección de datos

3.8 Procedimientos de recolección de información

Posterior a la autorización del comité de bioética y sus autoridades se procedió a recolectar las historias clínicas de todos los pacientes que tengan el diagnóstico de espondilitis anquilosante, los datos considerados fueron sociodemográficos, y clínicos

Los datos conseguidos serán integrados en la matriz de recolección de datos para ser organizados y tabulados mediante el sistema de Microsoft Office Excel.

3.9 Procedimientos de diagnóstico e intervención:

Ninguno

3.10 Plan de análisis de datos

Se realizará un análisis descriptivo de las variables consideradas en el estudio.

Las variables cualitativas nominales y ordinales serán descritas en porcentaje, frecuencias absolutas y relativas, medianas y rangos. Las variables cuantitativas continuas y discretas serán descritas con medidas de tendencia central y dispersión para describir las características de la población de estudio.

Cuando los resultados lo ameriten se utilizará medidas de asociación como el chi cuadrado considerándose significativo si $p < 0.05$.

Con los resultados obtenidos del análisis bi variante se procedió a realizar un análisis multi variante, descuerdo a las variables relevantes del estudio.

La información que se obtuvo durante el estudio será organizada a través de hojas de cálculo en el programa Microsoft Office Excel, para luego ser analizado mediante el Programa Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) de acuerdo a la disponibilidad de licencia de uso en el país.

3.11 Aspectos Bioéticos

La presente investigación ha tomado en cuenta los Principios de ética para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki. En base a los principios bioéticos se respetará el derecho a la confidencialidad de los datos del paciente. Todas las historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio fueron tomados en cuenta, además tiene la autorización por el comité de bioética del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín para la obtención de los datos los cuales serán operados con discreción, únicamente por el investigador, tutor de tesis y tutor metodológico. Se declara que no existe ningún tipo de conflicto de intereses en la realización del estudio.

Capítulo IV

4.1 Resultados

Se investigó 120 pacientes con el diagnóstico de Espondilitis Anquilosante en el presente estudio, en el periodo comprendido entre Enero del 2008 a Diciembre del 2018, encontrándose que el 61% de pacientes se encontraron entre 30 y 50 años de edad, el género predominante fue el masculino con 71 pacientes que representan el (59.2 %). En lo que corresponde al Nivel de Educación 69 pacientes (57,5%) tenían completada la secundaria. En relación a la Etnia 108 pacientes (90%) eran mestizos. Al referirnos a la residencia 104 pacientes (86.7%) residían en la Sierra. Los que fumaban activamente eran 37 pacientes (30.8%).

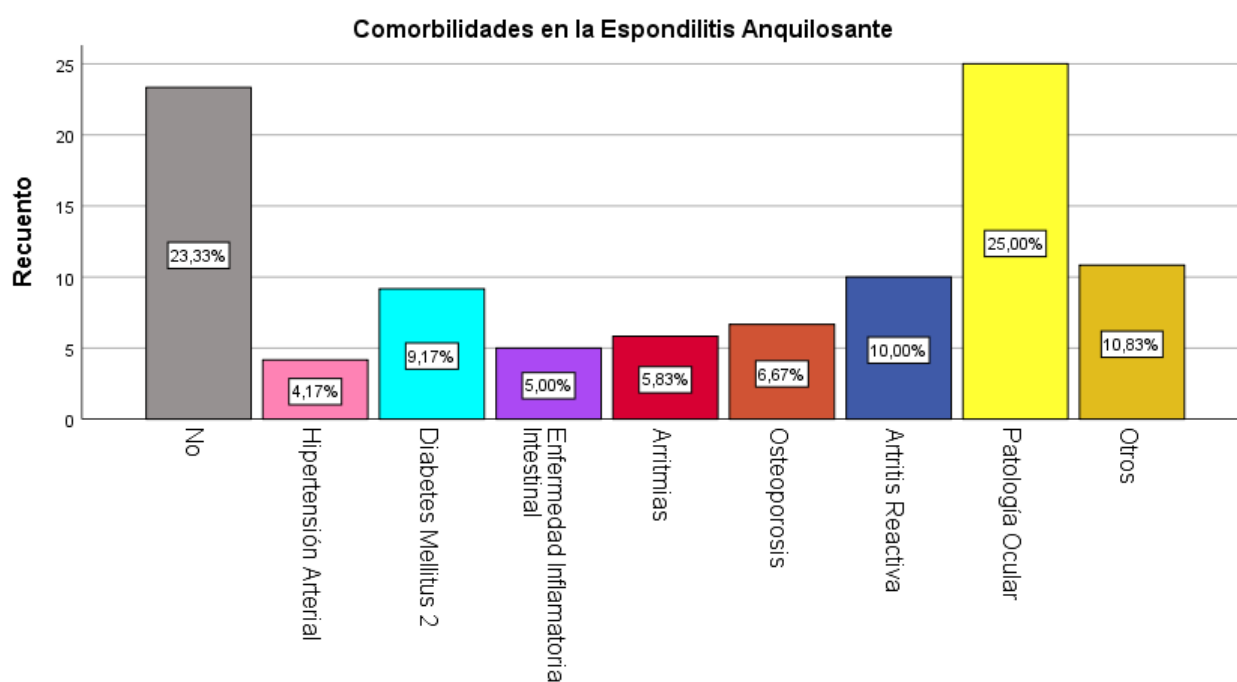
Tabla 3 Caracterización demográfica y clínica de la población en estudio

Variable	N%
Género	
Masculino	71 (59.2%)
Femenino	49 (40.8%)
Grupos de edad	
16-29años	10 (8.3%)
30 -50años	61 (50.8%)
51-65años	39 (32.5%)
Mayor a 66 años	10 (8.3%)
Etnia	
Mestizo	108 (90%)
Indígena	3 (2.5%)
Afroecuatoriano	9 (7.5%)
Nivel de educación	
Ninguna	2 (1.7%)
Primaria	23 (19.2%)
Secundaria	69 (57.5%)
Superior	26 (21.7%)
Residencia	
Sierra	104 (86.7)
Costa	14 (11,7%)
Oriente	1 (0.8%)
Insular	1 (0.8%)
Tabaco	
No aplica	1 (0.8%)
No	82 (68.3%)
Si	37 (30,8%)

Fuente: Base de datos. Elaborado: Romo F. (2019).

Dentro de las principales comorbilidades de estos pacientes encontramos 9,17% eran diabéticos, apenas 4,17% eran hipertensos, y en gran porcentaje presentaban alguna patología ocular (25%) y en 23 % no presentaban ninguna comorbilidad. En relación a los antecedentes familiares, se observó que el 17.5% de pacientes tenían un familiar cercano con la misma enfermedad. (Gráfico 1).

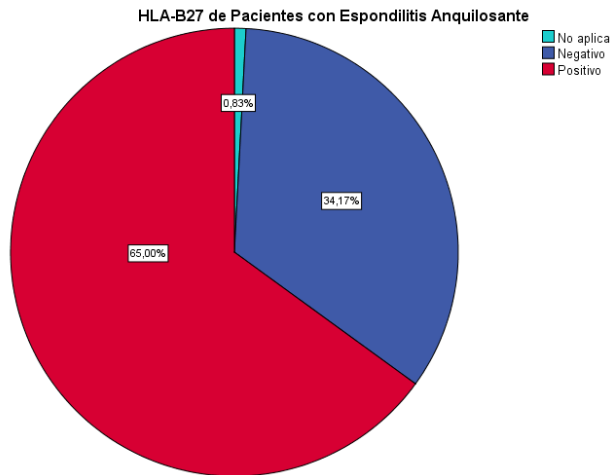
Gráfico 1 Antecedentes patológicos personales y Familiares



Fuente: Base de datos. Elaborado: Romo F. (2019).

Dentro de varios estudios de EA, se ha determinado que la presencia del HLA-B27, es un desencadenante de la enfermedad así como de la severidad, en nuestro estudio se encontró que de los 120 pacientes 78 pacientes (65%) tenían un resultado positivo (gráfico 2).

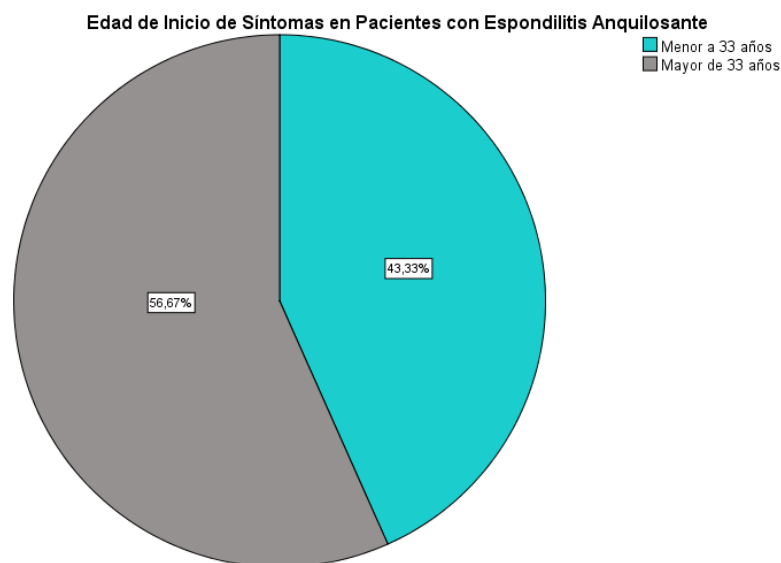
Gráfico 2 HLA-B27 en pacientes con Espondilitis Anquilosante



Fuente: Base de datos. Elaborado: Romo F. (2019)

Con respecto al tiempo de presencia de la enfermedad encontramos 50 pacientes (41.7%) tienen menos de 5 años, y de 5 a 10 años fueron 38 pacientes (31.7%), más de 10 años fueron 32 pacientes (26.7%). Y de estos pacientes 68 pacientes (56.7%) presentaron sus síntomas con más de 33 años de edad. (gráfico 3).

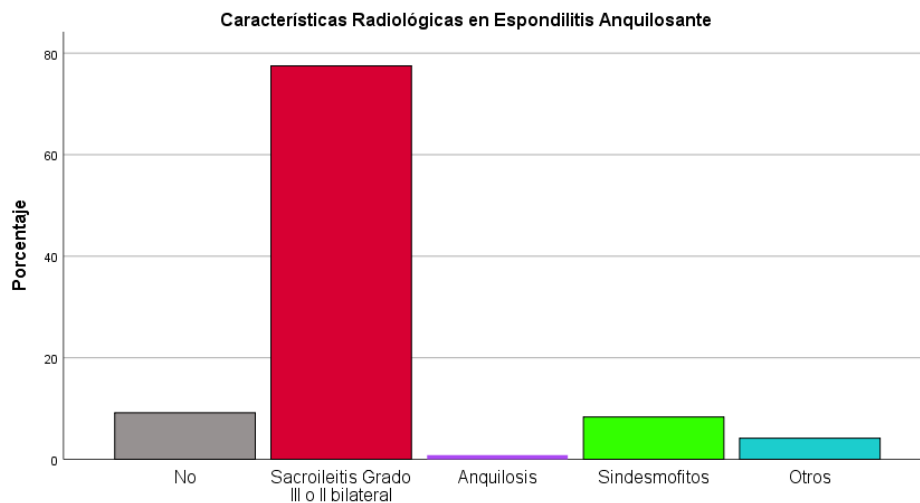
Gráfico 3 Edad de inicio de síntomas de Espondilitis Anquilosante



Fuente: Base de datos. Elaborado: Romo F. (2019)

Dentro de las principales características radiológicas (77,5%) tuvieron sacro ileítis, sindesmofitos tuvieron (8,3%). Y de estos 91,7% tuvieron daño estructural, en los pacientes con EA. (gráfico 4).

Gráfico 4 Características Radiológicas en la Espondilitis Anquilosante



Fuente: Base de datos. Elaborado: Romo F. (2019)

En los pacientes con espondilitis anquilosante, se encontró 43 casos (35,8%) con elevación de reactantes de fase aguda un PCR mayor a 5mg/dl. (gráfico 5).

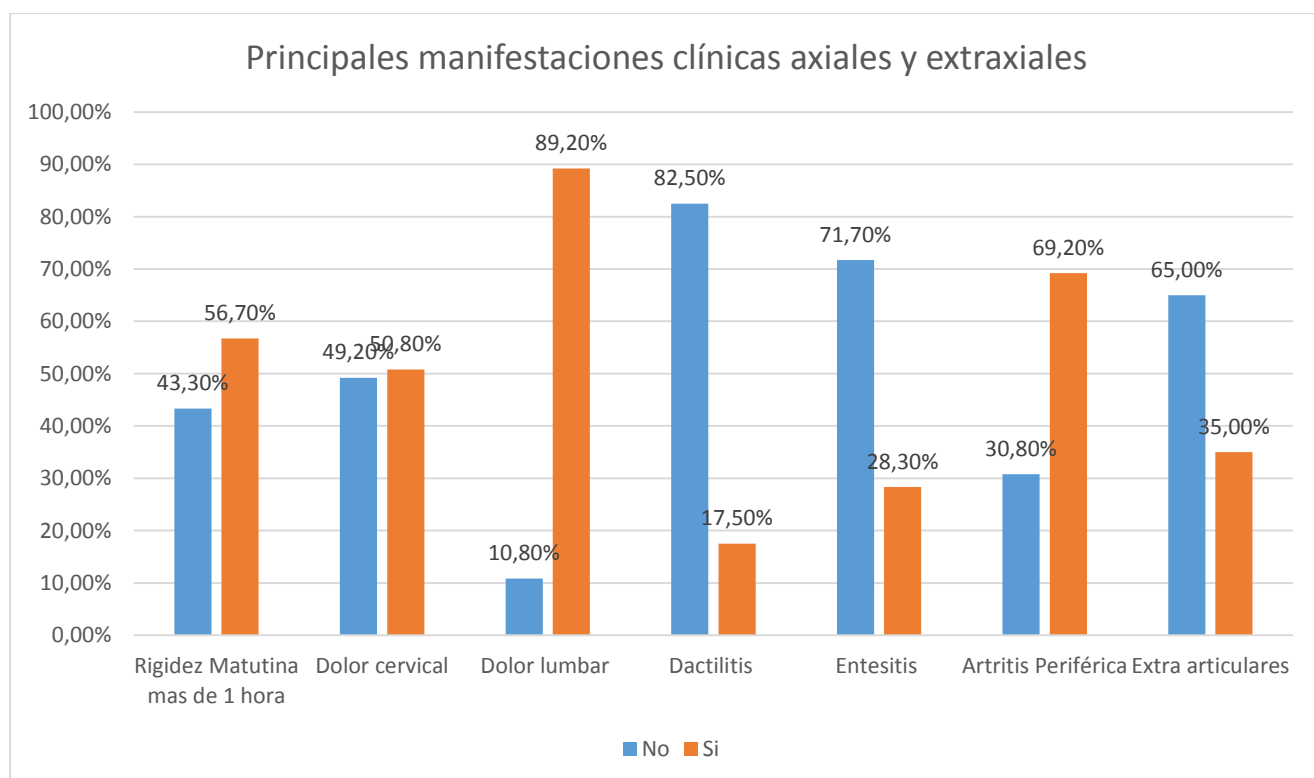
Gráfico 5 Reactantes de fase aguda elevados en EA



Fuente: Base de datos. Elaborado: Romo F. (2019)

La espondilitis anquilosante es una patología con un gran abanico de manifestaciones clínicas, las cuales se pueden clasificar como axiales, extra axiales, y extraarticulares, en este estudio las manifestaciones axiales presentaron predominio del dolor lumbar, con 107 pacientes (89.2%), en Artritis Periférica reportó 83 pacientes (69,2%) y en menor frecuencia de casos fueron dactilitis (17,5%), entesitis (28,30%). (gráfico 6).

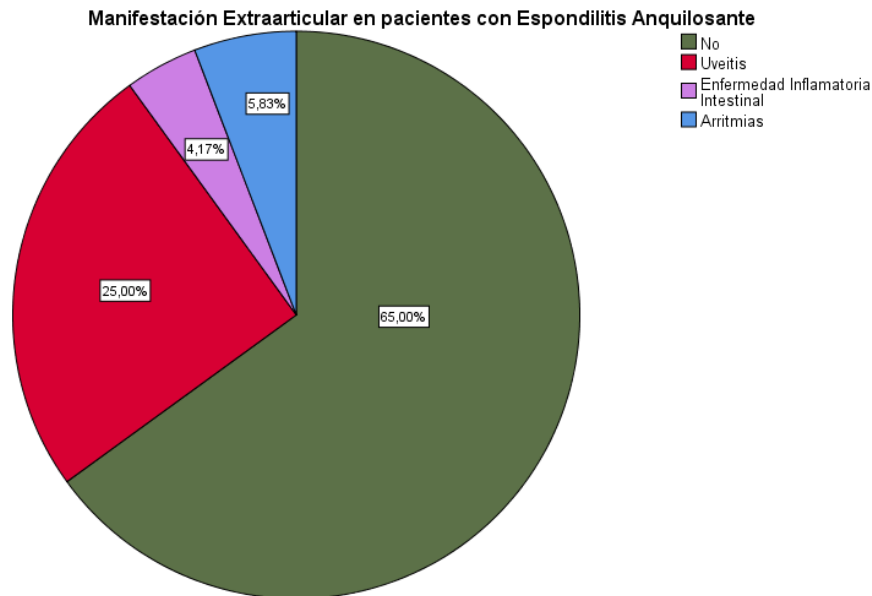
Gráfico 6 Principales Manifestaciones Axiales y extra axiales de la EA



Fuente: Base de datos. Elaborado: Romo F. (2019)

Las Manifestaciones Extra articulares en pacientes con Espondilitis Anquilosante, fue relevante la Uveítis con 30 pacientes (25.0%) (Gráfico 7).

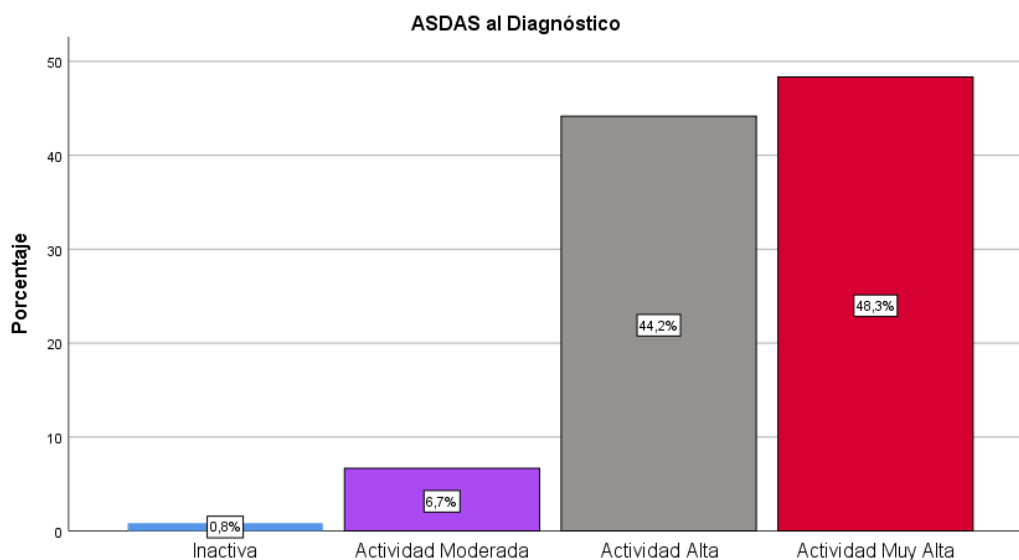
Gráfico 7 Manifestaciones Extra Articulares



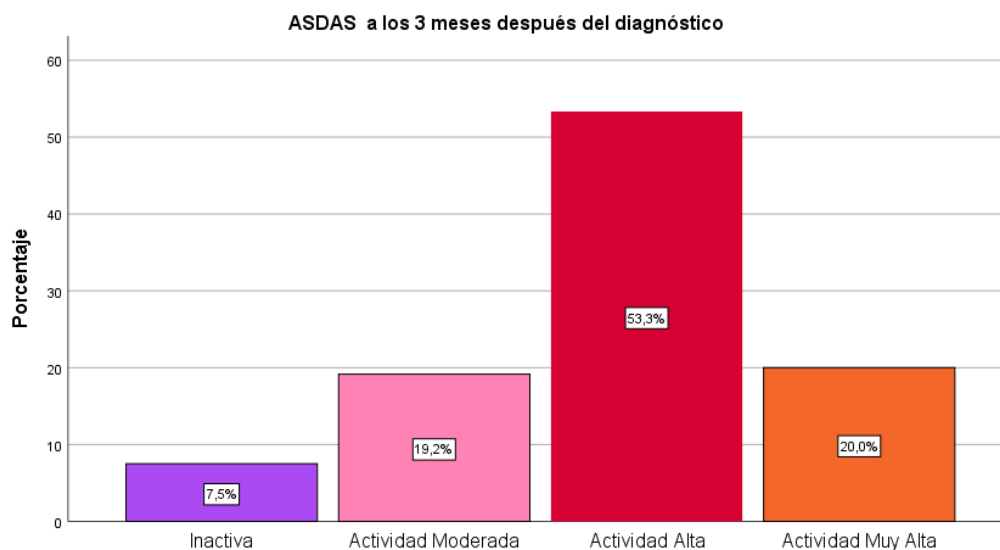
Fuente: Base de datos. Elaborado: Romo F. (2019)

A los pacientes con espondilitis anquilosante se valoró su actividad al diagnóstico, con la escala de ASDAS-PCR, se encontró actividad alta en (44,2%) y muy alta en (48,3%), al compararla la actividad 3 meses después, se observa permanencia de la actividad alta (53,3%) y menor frecuencia de actividad muy alta (20 %) en (gráfico 8 y 9).

Gráfico 8 ASDAS-PCR al diagnóstico de EA

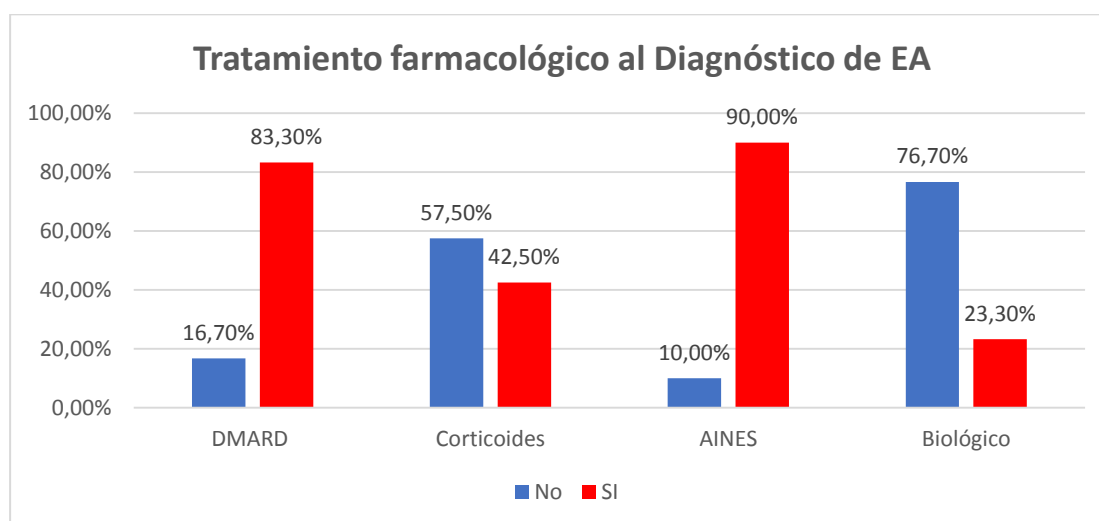


Fuente: Base de datos. Elaborado: Romo F. (2019)

Gráfico 9 ASDAS-PCR a los 3 meses posteriores al diagnóstico EA

Fuente: Base de datos. Elaborado: Romo F. (2019)

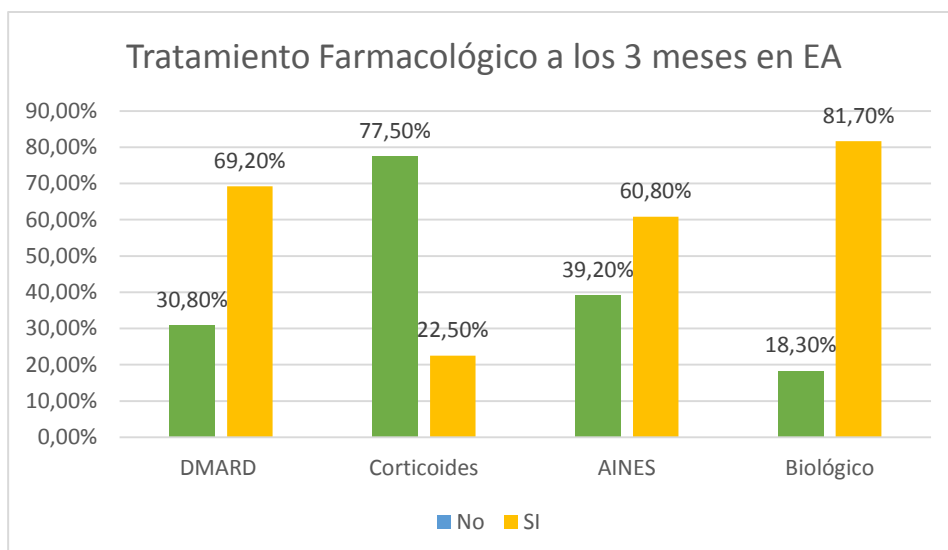
En la espondilitis anquilosante se utiliza varios fármacos para tratar la enfermedad, al diagnóstico de este estudio se encontró mayor uso de AINES, (90%), DMARD (83,30%), y menor uso de biológicos (23,30%). (gráfico 10).

Gráfico 10 Fármacos al diagnóstico de EA

Fuente: Base de datos. Elaborado: Romo F. (2019)

El tratamiento farmacológico a los 3 meses del diagnóstico de EA, se observó que el uso de biológicos aumentó en 98 pacientes (81,7%) así como hay disminución en el uso de DMARD recibieron 83 pacientes (69,2%) y de AINES 73 pacientes (60,8%) (gráfico 11).

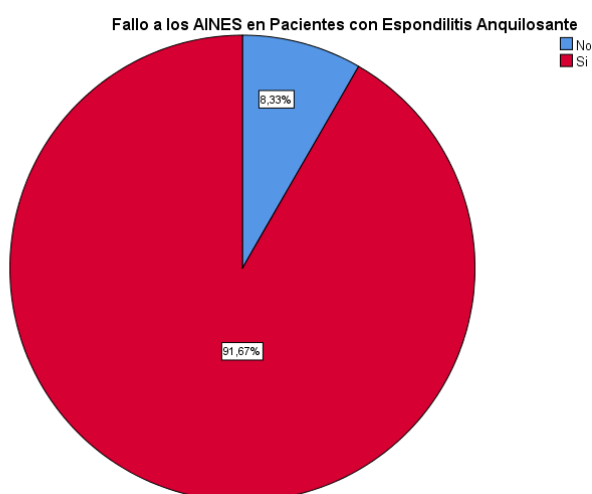
Gráfico 11 Fármacos a los 3 meses



Fuente: Base de datos. Elaborado: Romo F. (2019)

Los pacientes que después de 3 meses de uso de aines presentaron falla a los mismos, fueron 110 pacientes (91.7%) con espondilitis anquilosante (gráfico 12).

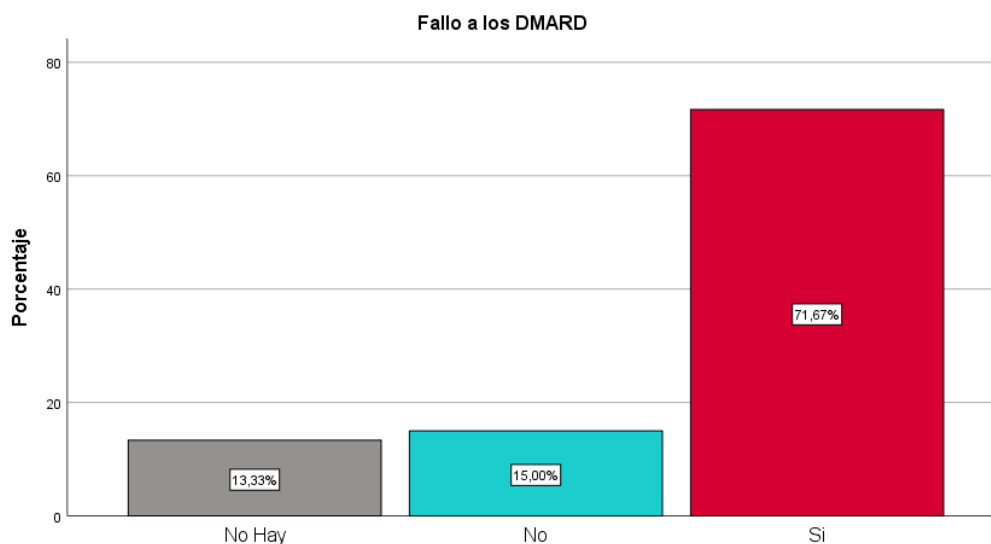
Gráfico 12 Fallo a los AINES.



Fuente: Base de datos. Elaborado: Romo F. (2019)

-De los 120 pacientes que después de 3 meses de usar DMARD, se encontró 86 casos (71,7%) presentaron fallo a los Dmard (tabla 13)

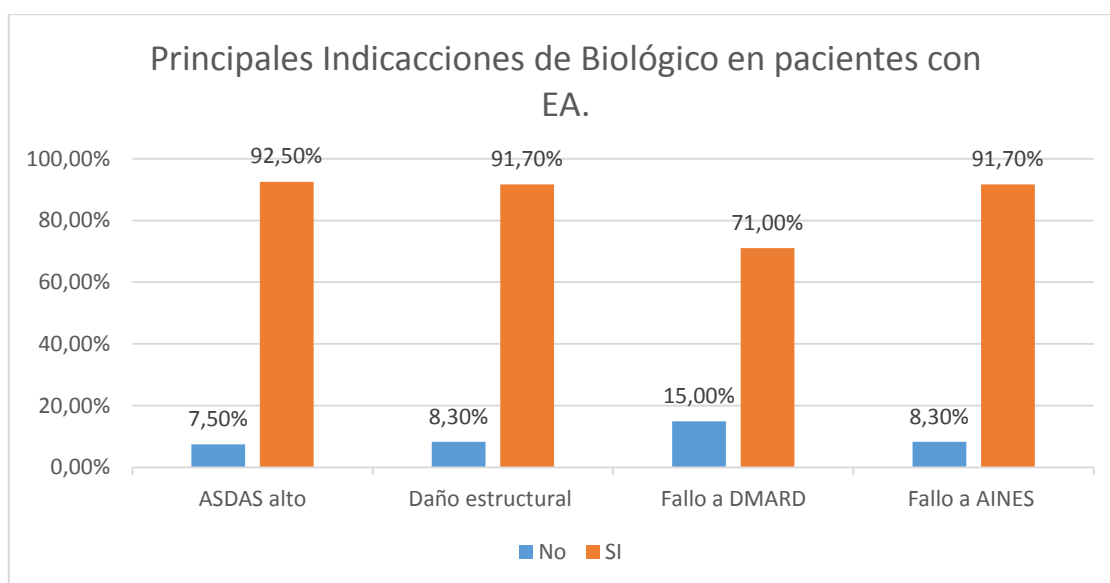
Gráfico 13 Fallo a los Dmard en pacientes con espondilitis anquilosante.



Fuente: Base de datos. Elaborado: Romo F. (2019)

Según varios estudios las principales indicaciones de biológicos son actividad elevada, fallo a los AINES, a los DMARD, y daño estructural. En este estudio se encontró Asdas alto (92,5%), fallo a los aines (91,7%), fallo a los Dmard (71%) daño estructural (91,70%), (gráfico 14).

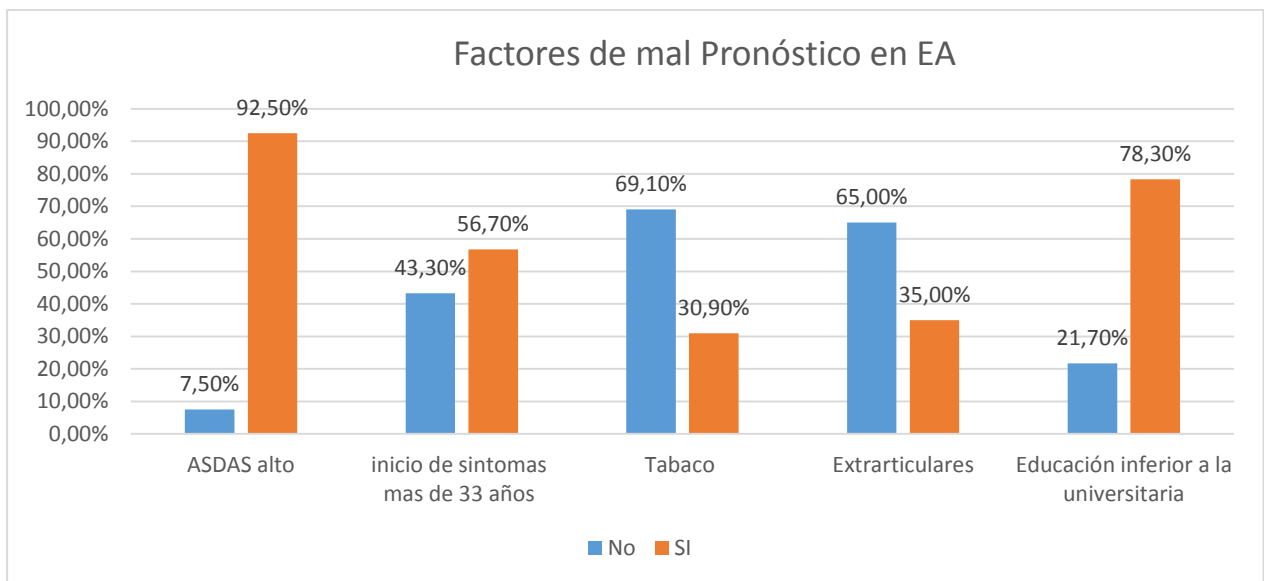
Gráfico 14 Indicaciones de Biológico



Fuente: Base de datos. Elaborado: Romo F. (2019)

Los principales Factores de mal pronóstico en pacientes que fueron diagnosticados de Espondilitis anquilosante, en este estudio se encontró actividad alta (92%), inicio de síntomas más de 33 años (56%), educación no universitaria (78%) y en menor frecuencia tabaquismo (30,9%) (Gráfico 15.)

Gráfico 15 Factores de mal Pronóstico



Fuente: Base de datos. Elaborado: Romo F. (2019)

4.1.1 Cruces de variables

Bivariable

Género

No existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de daño estructural ni actividad alta de la enfermedad al diagnóstico ni a los tres meses ni al género del paciente, aunque exista una mayor proporción de hombres con ASDAS elevado tanto al diagnóstico como a los tres meses.

Dentro de las manifestaciones extraarticulares, destaca la relación entre el género femenino y la presencia de uveítis, aunque la relación no sea estadísticamente significativa. Tampoco existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de artritis periférica y el género.

Existe una probabilidad del 69% mayor de utilizar biológicos en hombres que en mujeres, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0.02$).

Los hombres en este estudio presentaron una mayor probabilidad de presentar HLA positivo en comparación con las mujeres ($OR=0.32$, $p=0.005$).

Tabla 4 Análisis Bivariable con relación al Género

Variables	Odds Ratio	Intervalo de Confianza	Valor p
Daño Estructural			
No	1	-	-
Si	1.6	0.41-6.83	0.47
ASDAS al Diagnóstico			
Masculino	1	-	-
Femenino	0.52	0.13-2.06	0.35
ASDAS a los 3 meses			
No	1	-	-

Si	0.6	0.26-1.35	0.22
Manifestaciones Extraarticulares			
No	1	-	-
Uveítis	1.93	0.82-4.52	0.13
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	0.42	0.04-3.96	0.45
Arritmias	1.26	0.26-6.06	0.76
Presencia de Artritis Periférica			
No	1	-	-
Si	1.1	0.34-3.73	0.72
Uso de Biológico			
No	1	-	-
Si	0.31	0.11-0.83	0.02
HLA			
No	1	-	-
Si	0.32	0.15-0.71	0.005

ASDAS

No existe una relación estadísticamente significativa entre el uso de biológicos a los tres meses, el uso de DMARD a las tres meses, con el uso de AINES a los tres meses y el ASDAS elevado. Existe una relación débil entre el fallo a los AINES y la presencia de enfermedad activa a los tres meses, medido por ASDAS. Tampoco se encontró una relación significativa entre el nivel de educación y la actividad de la enfermedad. Existe una probabilidad 4.8 veces mayor de presentar daño estructural en pacientes con enfermedad activa a los tres meses en comparación con aquellos que no tienen la enfermedad activa ($p=0.021$).

Tabla 5 Análisis Bivariable con relación ASDAS

Variables	Odds Ratio	Intervalo de Confianza	Valor p
Uso biológicos a los 3 meses			
No	1	-	-
Si	2.25	(0.86-5.95)	0.1
Uso de DMARD			
No	1	-	-
Metotrexate	1.01	(0.9
Sulfazalacina	1.58	(0.5-4.5)	0.39
Uso de AINES			
No	1	-	-
Si	1.5	(0.6-3.5)	0.29
Fallo a los AINES			
No	1	-	-
Si	3.07	(0.8-11.4)	0.09
Nivel Educativo			
Ninguna	1	-	-
Primaria	3.6	0.18-68.3	0.39
Bachiller	3.05	0.18-51.5	0.4
Superior	1.8	0.10-33.89	0.6
Daño Estructural			
No	1	-	-
Si	4.8	1.26-18.49	0.021

Multivariado

Después de la realización de modelos bi variados destinados a determinar la existencia de asociación entre diversas variables y el género de los pacientes y el ASDAS, se procedió a realizar un modelo de regresión logística multivariada saturado que incluye todas las variables con un nivel de asociación demostrado a través del análisis bi variado menor a $p=0.2$. A partir de este modelo, se intentó realizar un modelo final por medio de eliminación por retroceso, sin embargo, el modelo saturado fue el más apto para encontrar la asociación entre las variables.

Género

Con respecto al género, encontramos que existe una mayor probabilidad de uso de biológicos a los tres meses en hombres comparado con las mujeres, al controlar para la actividad de la enfermedad y la presencia de HLA. Por otro lado, también encontramos una relación estadísticamente significativa entre la presencia de HLA y el género, siendo este más probable en el género masculino, al controlar para el uso de biológicos y el ASDAS a los tres meses.

Tabla 6 Análisis Multivariado con relación al Género

Variables	Odds Ratio	Intervalo de Confianza	Valor p
ASDAS a los 3 meses			
No	1	-	-
Si	0.50	(0.20-1.24)	0.14
Uso de Biológico			
No	1	-	-
Si	0.20	(0.06-0.60)	0.004
HLA-B27			
No	1	-	-
Si	0.24	(0.09-0.57)	0.001

ASDAS

Con respecto al ASDAS, encontramos únicamente que existe una mayor probabilidad de daño estructural en pacientes con actividad alta de la enfermedad, al controlar para el uso de biológicos a los tres meses y el fallo a los AINES.

Tabla 7 Análisis Multivariado con relación ASDAS

Variables	Odds Ratio	Intervalo de Confianza	de	Valor p
Uso de Biológico a los 3 meses				
No	1	-		-
Si	1.68	(0.59-4.82)		0.32
Fallo de los AINES				
No	1	-		-
Si	2.30	(0.55-9.48)		0.24
Daño Estructural				
No	1	-		-
Si	4.09	(1.02-16.3)		0.046

Capítulo V

5.1 Discusión

En el actual estudio sobre la caracterización de la EA, se diagnosticaron 120 casos de la enfermedad, se encontró que el (69%) de ellos tuvieron características clínicas axiales y periféricas, el (50,8%) de pacientes tuvieron un rango de edad entre 30 y 50 años, el (17,5%) presentaron un familiar cercano con la enfermedad. Estos resultados, coinciden con lo reportado en el estudio chileno, donde tuvieron: características mixtas (42,5%), con antecedente familiar de la enfermedad el 13%, y una edad media de 35 años. (Saavedra et al., 2008), esta concordancia es porque los integrantes de los dos grupos evaluados provienen de países latinoamericanos.

En nuestro estudio se describió la actividad de la enfermedad con ASDAS, los hombres predominaron en comparación a las mujeres, porque tuvieron actividad más alta, 67 hombres, versus 44 mujeres. Estos hallazgos contrastan con el estudio de Landi porque sus pacientes europeos fueron hombres jóvenes, con menor actividad BASDAI y mejor calidad de vida, en relación a las mujeres. (Landi et al., 2016). Pudieron diferir los resultados, porque no se utilizó la misma escala de actividad de EA entre ambas comparaciones.

En relación al género y el daño estructural los pacientes masculinos tuvieron mayor compromiso del mismo, se encontró como principal hallazgo imagenológico a sacroileítis en hombres, en comparación a las mujeres. Este resultado es equiparable al estudio donde en 2044 pacientes más de la tercera parte tuvieron daño estructural en hombres. (Landi et al., 2016).

En el actual estudio, se describe mayor frecuencia de HLA-B27 positivo 78 casos (65%). Ello concuerda con el estudio epidemiológico de Turquía, que concluyen una fuerte asociación entre el HLA-B27 y la enfermedad, (Öğrendik, 2017). Además en el estudio sobre etnias en EA, se reportó una población de 925 casos con la enfermedad, los latinos tuvieron 86.7% de HLA-B27 positivo.(Jamalyaria et al., 2017).

En relación al HLA-B27 y etnia, en este estudio se describe mayor frecuencia en la etnia mestiza, con 109 casos. Esto concuerda con el estudio epidemiológico realizado sobre las bases moleculares de EA, se encontraron muchos alelos de HLAB27 en 442 casos asiáticos,(Reveille et al., 2018)., esto puede ser porque nuestra población es mestiza y descende de varias etnias. En otro estudio genético también se llegó, a la conclusión que el HLA- B27 se liga con la espondilitis anquilosante.(Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, Su Z, Harvey D, Kochan G, 2011).

Al abordar la diferencia entre géneros, en nuestro estudio se encontró que el género masculino con (59%) predominaba de forma discreta sobre el femenino (40.8%). Esto concuerda con lo observado en el estudio de diferencia de géneros con la enfermedad, concluyendo que de 2044 pacientes 73% eran masculinos, 27% eran femeninos(Landi et al., 2016). Hay mayor presencia de la enfermedad en el género masculino.(Sierra et al., 2018).

Sobre la dominancia de géneros en la espondilitis anquilosante, en un estudio retrospectivo elaborado en Asia, describen que la relación encontrada en su estudio fue de 1:1 (Chou et al., 2014). Esto es similar a la proporción hombre: mujer 1.4.

En cuanto a la comorbilidad denominada diabetes mellitus tipo 2 en el actual estudio se encontró que menos de un tercio de la población estudiada (9,2%) la presentó. Esto tiene relación con el (13%) de casos diabéticos con EA, publicado en un estudio de transversal, por lo que se consideró importante la presencia de diabetes en la espondilitis anquilosante.(Liao et al., 2019).

Con respecto a las comorbilidades; diabetes mellitus e hipertensión arterial y su relación con la EA, en el actual estudio se encontró una frecuencia de 11 pacientes (9.2%) y 5 pacientes (4.2%) respectivamente. En el estudio realizado en un país asiático, sobre el riesgo enfermedades cardiovasculares en EA se publicó (9%) en diabéticos y a (27%) de hipertensos en los pacientes con EA, en comparación con pacientes sin EA. (Chou et al., 2014).

En este estudio de espondilitis anquilosante, la etnia predominante fue la mestiza con un 90%, se evaluó la actividad de la enfermedad con ASDAS; con mayor actividad en los mestizos 99 pacientes, y menor actividad en afro ecuatorianos con 9 casos, e indígenas 3 casos. En el siguiente estudio se reporta que al realizar regresión multi variable con la actividad de la enfermedad y la etnia se concluyó que los latinos tuvieron más elevación de la actividad que los caucásicos. (Jamalyaria et al., 2017).

Se realizó una comparación en pacientes con EA, el primer grupo europeo y el segundo grupo latino, observándose mayor prevalencia de las características extrarticulares en el grupo latino, tales como; artritis alrededor del (58%), en entesitis (54%), uveítis (22%).(Benegas et al., 2012). Estos resultados son similares a lo descrito en este estudio; manifestaciones extraarticulares (35%), entesitis (28%), uveítis (25%), de acuerdo a nuestro tamaño de muestra.

Al abordar sobre las características radiológicas en nuestro estudio con espondilitis anquilosante, a todos los pacientes se les realizó resonancia magnética. De los 120 pacientes (77.5%) tuvieron sacroileítis, (8.3%) sindesmófitos y (0.8%) anquilosis. Esto tiene relación con lo descrito en el artículo sobre las lesiones estructurales imagenológicas; y la necesidad de la resonancia magnética para descubrir tempranamente de la inflamación ósea. Lo encontrado anteriormente se relaciona con el siguiente estudio imagenológico de la espondilitis anquilosante, en el cual se identificó daño estructural en el (72%) de los pacientes.(Bennett et al., 2009).

En nuestros pacientes, refiriéndose a las características clínicas axiales, el dolor de espalda tipo inflamatorio, fue predominante, donde 107 pacientes lo padecieron, y en la enfermedad periférica 83 casos. Estos resultado contrastan con los reportados por (Sierra et al., 2018) donde identificaron afectación axial en 52 casos, 20 casos de afectación mixta, esta diferencia depende del tamaño de la muestra de cada estudio.

Con relación a los factores de mal pronóstico en la evolución de los pacientes con EA, en esta investigación se encontró; edad de inicio de los síntomas más de 33 años con 68 pacientes (56.7%), nivel de educación menor a la universitaria más de la mitad de los pacientes el tabaquismo actual (30.8%). Estos resultados concuerdan con lo observado en la investigación americana en la cual se publicó como factores de mal pronóstico; bajo grado de educación, ser hombres, y su promedio de inicio de sus síntomas eran 31 años más menos 10 años, ser fumadores activos y tener actividad alta Basdai o Asdas. (Ward, Weisman, Davis, & Reveille, 2005).

En este estudio de pacientes con EA, se encontró como factores de mal pronóstico, al fumar activamente (30.8%), duración de la enfermedad (26.7%) fueron mayores a 10 años, la escala de ASDAS PCR, con actividad alta y muy alta (53.3%), (20,0%) respectivamente. Teniendo relación con el estudio realizado en Asia donde determinaron que los pacientes fumadores, con más años de la enfermedad, y actividad elevada con ASDAS tuvieron peor pronóstico.(Gökşenoğlu, Buğdaycı, Paker, Yıldırım, & Etlı, 2019).

En nuestro estudio se encontró que los hombres tenían mayores niveles de ASDAS y de daño estructural en comparación que las mujeres. Esto contrasta con lo descrito en un estudio donde identifican que el ser mujer y menor nivel de preparación educativa se asociaba con niveles más altos de la enfermedad, pero tuvieron menor afectación axial.(Putrik et al., 2019). En nuestro estudio predominaron hombres y tuvieron más compromiso axial y periférico y además no se evaluó el daño estructural.

En nuestra investigación sobre los factores pronósticos se encontró; en más de la mitad de la población estudiada educación no universitaria, un tercio de la población presentó tabaquismo activo, en la mitad de los pacientes se detectó ASDAS elevado. Estos resultados tiene relación con lo publicado por (Lukas et al., 2016).indica que es peor no tener educación universitaria, inició de síntomas después de la tercera década de vida, y ser fumador.

En esta investigación acerca del daño estructural se observó 64 hombres y 46 mujeres con ASDAS alto. Esta información tiene resultados concordantes con lo publicado en la investigación longitudinal de (Heijde et al., 2014), donde 70% fueron varones los cuales tenían mayor daño estructural así como Asdas alto.

En este estudio de caracterización sobre EA, se encontró sobre la relación Asdas y daño radiológico siendo así: a mayor valor de Asdas mayor daño radiológico, en pacientes masculinos, HLAB27 positivo, el (90%) recibieron AINES, y (23.3%) recibieron anti-TNF. Todos estos resultados comparten similitud con el artículo OASIS, Porque se describe la asociación entre ASDAS y daño estructural, se dio más en el género masculino, con HLAB-27, al comienzo prescribieron mayor cantidad de antiinflamatorios 95%, y menor de biológico 22%.(Heijde et al., 2014).

Acerca de la indicación de biológico en nuestros pacientes describe el daño axial en 107 casos (89,2%), y el daño estructural 110 casos (91,7%). En las recomendaciones ASAS 2016 menciona que la indicación de biológico EA axial no tiene impedimento, y cuando es EA no radiográfica se da con evidencia de lesión en resonancia o PCR alto.(Van Der Heijde et al., 2017). La indicación de comenzar el biológico, se puede considerar el daño en resonancia magnética en pacientes con EA, pero esta recomendación no es mejor que la valoración de la actividad de la patología.(Linden et al., 2006).

Los resultados indicación de biológicos se guiaron en las recomendaciones internacionales.

En nuestro estudio de pacientes con EA, se describe sobre las indicaciones de los anti-TNF, estos resultados fueron; los que tuvieron ASDAS muy elevado fueron 58 pacientes (48.3%), los que presentaron daño estructural fueron 110 pacientes (91.7%), en relación al fallo de DMARD fueron 86 pacientes (71.7%), no tuvieron una buena respuesta a los AINES 110 pacientes (91.7%), el daño estructural se presentó en 110 pacientes (91.7%). Esto tiene relación con las recomendaciones ASAS, en la cual recomiendan que los pacientes que presenten actividad elevada de manera continua, si hay fallo al uso de AINES, si los pacientes tienen clínica extra articular y fallan DMARD, son candidatos a biológicos.(Van Der Heijde et al., 2017).

En relación a las indicaciones de biológico estudiadas en esta investigación se describe, que 53 pacientes tuvieron ASDAS alto (44.2%) y 58 pacientes con ASDAS muy alto (48.3%), también tuvieron daño estructural el 91% de pacientes. Estos resultados se comparan con los reportados en el estudio realizado en el continente africano, donde consideraron indicativo de biológico, el tener actividad de la enfermedad alta, más lesión radiológica en resonancia magnética.(81%) (Hammoudeh et al., 2016).

El tratamiento farmacológico en pacientes con EA, sin registro del tiempo de evolución se inició en el 5,7% con biológico.(Landi et al., 2016). En un estudio sobre la actividad de la EA con ASDAS, se reportó que 14 casos (93%) de pacientes tuvieron, actividad muy alta de los cuales se inició el biológico infliximab 11 casos (73%).(Pedersen et al., 2010). Esto contrasta con lo reportado en nuestro estudio ya que los pacientes si presentaron actividad alta 91,50 %, y solo se inició biológico en el 28 % de casos, por el comienzo de la terapia convencional.

En nuestro estudio se incluyó pacientes con EA, en los cuales se observó un ASDAS muy alto en el (48 %), y alta (42%), en donde se observó que al 23% se le inicio biológico, y a los 3 meses recibieron biológico 80%, los cuales presentaban ASDAS 53.3% con actividad

alta. Los resultados descritos anteriormente se relacionan con el estudio sobre la relación del biológico con la respuesta al mismo, en 24 pacientes se inició biológico, y tenían actividad alta con BASDAI; además presentaron fallo a los AINES, a los 3 meses se evaluó su respuesta encontrando: que la mitad de pacientes tuvieron adecuada respuesta, y la otra mitad no respondieron. (Schramm-luc, Schramm, Siedli, Guzik, & Batko, 2018)

Al describir en los pacientes con EA acerca del uso de fármacos modificadores de la enfermedad, en el presente estudio se encontró lo siguiente: metotrexate 61 pacientes (50.8%), sulfazalacina 36 pacientes (30.0%). En Cochrane se reporta que la sulfazalacina en 77 pacientes tuvo mejor respuesta con artritis periférica (Chen, Lin, & Liu, 2014).

En el estudio de comparación entre latinos y europeos se observó mayor utilización de AINES (89%), corticoides (19%), MTX (34%), SFZ (32%), anti TNF (14%). (Benegas et al., 2012). Estos resultado se comparan con nuestro estudio, con mayor utilización de medicamentos no biológicos vs biológicos, esto se debe al uso de recomendaciones internacionales

En el análisis multivariado de nuestro estudio con respecto al género encontramos mayor probabilidad de usar biológicos a los tres meses en hombres, al controlar la actividad de la enfermedad y el HLA. Además se encontró relación entre el género masculino y el HLA-B27. Esto se relaciona con lo descrito sobre los hombres tienen más presencia del HLA-B27 y las mujeres presentan una evolución lenta de la enfermedad.

Otra relación que se encontró en el análisis multivariado de nuestro fue que era más probable desarrollo daño estructural con actividad elevada con ASDAS. Esto tiene concordancia con los descrito por (Heijde et al., 2014).

Capítulo VI

6.0 Limitaciones

No se diferenció de manera directa a los pacientes sin afectación radiológica, de los que tenían afectación radiológica

Una limitación encontrada referente a los informes imagenológicos fueron; las lesiones en resonancia magnética se basaron casi en su totalidad solo en la articulación sacro iliaco y no se abordó las demás partes de la columna vertebral.

Otra limitación encontrada es que la información en el formato digital de algunos pacientes fue difícil conseguirla, ya que estaba incompleta.

Existe una importante variedad de escalas para la valoración de la EA, como el BASDAI, BASFI, en este estudio solo se consideró ASDAS y esto conlleva una dificultad para las comparaciones entre estudios.

En el estudio no se consideró la Clinimetría, porque la mayoría de pacientes no la tenían realizada, además no se tomó en cuenta en los objetivos de la investigación.

6.1 Conclusiones

Es muy importante la caracterización de la espondilitis anquilosante, nos permitió conocer sobre nuestra población sus principales manifestaciones clínicas, se encontró que esta enfermedad afecta con predominio a hombres, dentro de la tercera a quinta década de vida, con manifestaciones axiales y periféricas en más del 60%,

En nuestro estudio los pacientes con etnia mestiza presentaron mayor actividad con la escala de ASDAS, esto tiene relación con la presencia de HLA-B27 y por ser un país subdesarrollado.

Entre las comorbilidades de los pacientes con espondilitis, las más representativas fueron diabetes mellitus tipo 2, Artritis Reactiva, Patología ocular que la gran mayoría fueron de uveítis anterior, sin embargo, también llama la atención la frecuencia de osteoporosis, arritmias cardíacas, enfermedad inflamatoria intestinal e hipertensión arterial.

El antecedente familiar de EA, en nuestro estudio se reporta una frecuencia de 21 casos, sin embargo de 33 pacientes no se obtuvo este antecedente. Además al examinar los resultados de HLA-B27, se comprende que esta enfermedad tiene un componente genético.

Las principales características radiológicas en los pacientes con EA, en este estudio fueron: las dos terceras partes presentaron sacro ileítis, de segundo grado bilateral y tercer grado unilateral, el daño estructural tuvo una importante frecuencia en este estudio.

La actividad de la enfermedad fue valorada por la escala ASDAS-PCR, en estos pacientes se describen que presentaron actividad alta el 44.2% y muy alta 48.3% al diagnóstico y después de 3 meses permanece alta. Por la importante presencia de manifestaciones extra axiales

En relación al tratamiento farmacológico de la enfermedad se encontró que la gran parte de los pacientes recibieron AINES, menos de un tercio de los pacientes recibieron biológicos al diagnóstico, más de la mitad de los pacientes recibieron DMARD y, se prescribió por corto tiempo los corticoides, pero a los tres meses recibieron 80% biológico esto nos hace entender la severidad de esta enfermedad, se asocia con el género masculino, la presencia de HLAB27 y mayor daño estructural.

De las principales indicaciones de biológico en pacientes con EA; la mayor parte de paciente presentaron fallo a los AINES, en nuestra población fue importante la manifestación axial

De la población estudiada presentaron 61 casos enfermedad articular periférica, extra axial 35%, y dactilitis y entesitis entre 17 y 20% , se encontró que más de la mitad pacientes fallaron a los DMARD, 92 pacientes presentaron daño estructural y recibieron biológico, y cerca del 90 % presentaron ASDAS alto y muy alto.

Dentro de los factores de mal pronóstico en nuestro estudio la mitad de los pacientes fueron mayores de 33 años de edad al inicio de los síntomas, la actividad muy alta fue 48.3% de los pacientes, el 37 % eran fumadores activos, la principal afectación extra articular fue la uveítis con predominio en mujeres, la gran parte de pacientes tuvieron educación inferior a la superior con ASDAS elevado, en el multivariado hubo relación débil entre estas variables

Con el análisis multivariado se pudo demostrar que la utilización de biológico a los tres meses se relacionaba con ser hombre, mayor frecuencia de hlab27, y que el daño estructural se asoció con elevada actividad de la patología.

6.2 Recomendaciones

Para determinar el diagnóstico adecuado de EA se debe utilizar los criterios de clasificación promovidos por el grupo ASAS.

En varias variables no se obtuvo la información requerida para el estudio de la EA, razón por la cual se debe impulsar el mejor llenado de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de EA, ya que esto servirá a los investigadores para obtener la información más precisa y ello traerá más beneficio, en favor de los pacientes.

Sería de mucho provecho el desarrollo de nuevos estudios acerca de la EA, de una forma separada de los factores pronósticos de nuestros pacientes.

Sería muy importante la creación de una unidad especializada multidisciplinaria para el manejo integral de los pacientes con EA, se debería incluir reumatólogos, médicos internistas, especialistas en terapia física, radiólogos para el beneficio de nuestros pacientes.

Se recomienda que los pacientes reciban en su tratamiento no farmacológico, una excelente asesoría en la forma de realizar ejercicios, con la ayuda del servicio de terapia física.

Se debería realizar la promoción y educación de nuestra población acerca de esta enfermedad reumatológica rara, pero con un fuerte impacto en la vida del afectado y de esta manera conseguir mejores resultados clínicos.

Bibliografía

- Banegas Illescas, M. E., López Menéndez, C., Rozas Rodríguez, M. L., & Fernández Quintero, R. M. (2014). Nuevos criterios ASAS para el diagnóstico de espondiloartritis. Diagnóstico de sacroileítis por resonancia magnética. *Radiología*, *56*(1), 7–15.
<https://doi.org/10.1016/j.rx.2013.05.004>
- Benegas, M., Muñoz-gomariz, E., Font, P., Chaves, J., Palleiro, D., Cocco, J. M., ... Barcelos, A. (2012). Comparison of the Clinical Expression of Patients with Ankylosing Spondylitis from Europe and Latin America Comparison of the Clinical Expression of Patients with Ankylosing Spondylitis from Europe and Latin America. *The Journal Rheumatologu*, *39*(12), 2315–2320. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110687>
- Bennett, A. N., Rehman, A., Hensor, E. M. A., & Emery, P. (2009). Evaluation of the Diagnostic Utility of Spinal Magnetic Resonance Imaging in Axial Spondylarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, *60*(5), 1331–1341. <https://doi.org/10.1002/art.24493>
- Bohórquez H, C., Movasat H, A., Turrión N, A., & Pérez, A. (2017). Espondiloartritis. Espondilitis anquilosante. *Medicine (Spain)*, *12*(26), 1485–1497.
<https://doi.org/10.1016/j.med.2017.01.010>
- Braun, J., & Sieper, J. (2007). Ankylosing spondylitis. *Lancet*, 1379–1390.
[https://doi.org/org/10.1016/S0140-6736\(07\)60635-7](https://doi.org/org/10.1016/S0140-6736(07)60635-7)
- Carmona Ortells, L., & Loza Santamaría, E. (2010). Guía práctica para el manejo de las espondiloartritis (ESPOGUIA): metodología y datos generales del documento. *Reumatología Clínica*, *6*(SUPPL. 1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2009.12.008>
- Carpio, R., Goicochea-lugo, S., Corrales, J. C., Calizaya, N. S., Collins, J. A., Recalde, J. R., ... Timaná-ruiz, R. (2018). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de lumbalgia aguda y subaguda en el Seguro Social del Perú (EsSalud) Clinical practice

guideline for the diagnosis and management of acute and subacute low back pain for the Peruvian Social Secu. *An Fac Med*, 79(4), 351–359.

<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.15381/anales.v79i4.15643>

Castro, M. P., Stebbings, S. M., Milosavljevic, S., & Bussey, M. D. (2015). Role of physical evaluation in the early identification of axial spondyloarthritis: A research proposal.

Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders, 8, 59–64.

<https://doi.org/10.4137/CMAMD.S28347>

Chary-valckenaere, I., Agostino, M., & Loeuille, D. (2011). Role for imaging studies in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, 78(2), 138–143.

<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.07.008>

Chen, J., Lin, S., & Liu, C. (2014). Sulfasalazine for ankylosing spondylitis (Review).

Cochrane, (11), 1–116. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004800.pub3>.

Chou, C., Lin, M., Peng, C., Wu, Y., Sung, F., Kao, C., & Liu, S. (2014). A nationwide population-based retrospective cohort study : increased risk of acute coronary syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*, 132–136.

<https://doi.org/10.3109/03009742.2013.822097>

Dean, L. E., Jones, G. T., Macdonald, A. G., Downham, C., Sturrock, R. D., & Macfarlane,

G. J. (2014). Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (United*

Kingdom), 53(4), 650–657. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket387>

Dean, L. E., Macfarlane, G. J., & Jones, G. T. (2016). Original article Differences in the

prevalence of ankylosing spondylitis in primary and secondary care : only one- third of patients are managed in rheumatology. *Rheumatology*, (June), 1820–1825.

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew228>

Elewaut, D., & Matucci-cerinic, M. (2009). Treatment of ankylosing spondylitis and extra-

- articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology*, (June), 1029–1035. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep146>
- Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, Su Z, Harvey D, Kochan G, et al. (2011). *Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility*. 43(8). <https://doi.org/10.1038/ng.873>
- Fallahi, S. (2018). Influence of HLA-B27 Subtypes on Ankylosing Spondylitis Phenotype: Comment on the Article by Akassou et al. In *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders* (Vol. 11). <https://doi.org/10.1177/1179544118785123>
- Forsblad-D'Elia, H., Wallberg, H., Klingberg, E., Carlsten, H., & Bergfeldt, L. (2013). Cardiac conduction system abnormalities in ankylosing spondylitis: A cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-237>
- Gökşenoğlu, G., Buğdaycı, D., Paker, N., Yıldırım, M. A., & Etlı, Ö. (2019). *The prevalence of comorbidity and predictors in ankylosing spondylitis*. 65(2), 132–138. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2019.2822>
- Hammoudeh, M., Abdulaziz, S., Alosaimi, H., Al-Rayes, H., Aldeen Sarakbi, H., Baamer, M., ... Sukhbir, U. (2016). Challenges of diagnosis and management of axial spondyloarthritis in North Africa and the Middle East: An expert consensus. *Journal of International Medical Research*, 44(2), 216–230. <https://doi.org/10.1177/0300060515611536>
- Heijde, D. Van Der, Sieper, J., Maksymowych, W. P., Dougados, M., Burgos-vargas, R., Landewé, R., ... Franklin, C. (2011). 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis.

Annals of the Rheumatic Diseases, (2), 905–908.

<https://doi.org/10.1136/ard.2011.151563>

Heijde, D. Van Der, Tubergen, A. Van, Stolwijk, C., Dougados, M., Bosch, F. Van Den, & Landewé, R. (2014). Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis : 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Clinical and Epidemiological Research*, 1455–1461. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205178>

Henes, J. e. al. (2010). Mixed response to tocilizumab for ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(12), 2217–2219. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.126706>

Hermann, K. A., Althoff, C. E., Schneider, U., & Zu, S. (2005). Spinal Changes in Patients with Spondyloarthritis : Comparison of MR Imaging and Radiographic Appear- OBJECTIVES. *Radio Graphics*, 559–569. <https://doi.org/10.1148/rg.253045117>

Jamalyaria, F., Ward, M. M., Assassi, S., Learch, T. J., Lee, M., Gensler, L. S., ... Reveille, J. D. (2017). Ethnicity and disease severity in ankylosing spondylitis a cross-sectional analysis of three ethnic groups. *Clinical Rheumatology*, 1–6. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3767-6>

Kivitz, A. J., Wagner, U., Dokoupilova, E., Supronik, J., Martin, R., Talloczy, Z., ... Porter, B. (2018). Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104-week Results from MEASURE 4 Study. *Rheumatology and Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s40744-018-0123-5>

Landi, M., Perez-alamino, R., Citera, G., Arturi, P., Sampaio-barros, P. D., Alvarado, D. E. F., ... Collantes-estevez, E. (2016). Gender differences among patients with primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and in inflammatory bowel disease in an iberoamerican spondyloarthritis cohort. *Medicine*, 51(February), 1–

6. <https://doi.org/org/10.1097/MD.00000000000005652>

- Leng G, M. (2017). Spondyloarthritis in over 16s: Diagnosis and Management. *ClinicalKey*, 1–205. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28350428>
- Liao, K., Kuo, Y., Lai, S., Tzu, T., Hospital, C., Tzu, T., ... K-fl, C. (2019). Diabetes mellitus in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 0(0), 1–2. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216221>
- Linares Ferrando, Luis Francisco; Diaz del Camò Fontecha, Petra; Lobato Alvarez, Lidia; Lobo Machin, Á. (2018). Aprendiendo a convivir con la Espondilitis Anquilosante Información para el paciente. *Unidad de Investigacion. Sociedad Española de Reumatología*, 52. Retrieved from https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2016/03/aprendiendo_a_convivir_con_la_espondilitis_anquilosante.pdf
- Linden, S. Van Der, Dougados, M., Sieper, J., Braun, J., Davis, J., Rudwaleit, M., ... Heijde, D. Van Der. (2006). *An international study on starting tumour necrosis factor-blocking agents in ankylosing spondylitis*. 1620–1625. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.042630>
- Londono, J., Romero-sanchez, M. C., Torres, V. G., Bautista, W. A., Fernandez, D. J., Quiroga, J. D. A., ... Medina, J. F. (2012). The association between serum levels of potential biomarkers with the presence of factors related to the clinical activity and poor prognosis in spondyloarthritis. *Elsevier*, 52(4), 529–544.
- Lukas, C., Dougados, M., & Combe, B. (2016). Factors associated with a bad functional prognosis in early inflammatory back pain : results from the DESIR cohort. *Rheumatic y Musculoskeletal Diseases*, 1–6. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000204>
- Machado, P., Landewé, R., Lie, E., Kvien, T. K., Braun, J., Baker, D., & Heijde, D. Van Der. (2010). Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Annals of the Rheumatic*

- Diseases*, 47–53. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138594>
- Malaviya, A. (2017). Ankylosing spondylitis-axial spondyloarthritis. *Indian Journal of Rheumatology*, 12(4), 232. <https://doi.org/10.4103/0973-3698.215927>
- Mielants, H., Dougados, M., & Heijde, D. Van Der. (2003). Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 127–132. <https://doi.org/10.1136/ard.62.2.127>
- Miguel, E. De, Loza, E., Tomero, E., Gobbo, M., Descalzo, M. A., Mulero, J., ... Group, E. S. (2014). *Validity of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in patients with early spondyloarthritis from the Esperanza programme*. (1), 1350–1355. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202976>
- Öğrendik, M. (2017). Oral Anaerobic Bacteria in the Etiology of Ankylosing Spondylitis. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, 10, 0–1. <https://doi.org/10.1177/1179544117712992>
- Pedersen, S. J., Sørensen, I. J., Hermann, K. A., Rintek, O., Tvede, N., Hansen, M. S., ... Østergaard, M. (2010). Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor α inhibitors. *Annals of the Rheumatic Diseases*, (March 2006), 1065–1071. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.111187>
- Pham, T., Fautrel, B., Dernis, E., Goupille, P., Guillemin, F., Ravaud, P., ... Sfr, C. R. I. (2007). Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNF α antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis : 2007 update. *Elsevier*, 74, 638–646. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.10.003>
- Pradeep., D. J. (2008). Predicting outcome in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, (May),

942–945. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken195>

Putrik, P., Ramiro, S., Moltó, A., Keszei, A. P., Norton, S., Dougados, M., ... Boonen, A. (2019). Individual-level and country-level socioeconomic determinants of disease outcomes in SpA : multinational , cross-sectional study (ASAS-COMOSPA). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 486–493. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214259>

Qi, J., Li, Q., Lin, Z., Liao, Z., Wei, Q., Cao, S., ... Gu, J. (2013). Higher risk of uveitis and dactylitis and older age of onset among ankylosing spondylitis patients with HLA-B*2705 than patients with HLA-B*2704 in the Chinese population. *Tissue Antigens*, 82(6), 380–386. <https://doi.org/10.1111/tan.12254>

Raychaudhuri, S. P., & Deodhar, A. (2014). The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *Elsevier*, 49, 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.015>

Reveille, J. D., Zhou, X., Lee, M., Weisman, M. H., Yi, L., Gensler, L. S., ... Brown, M. A. (2018). HLA class I and II alleles in susceptibility to ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1–8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213779>

Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, et al. (2010). letters Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nature America*, 42(2), 123–129. <https://doi.org/10.1038/ng.513>

Saavedra, J., Silva, F., Fuentealba, C., Pozo, P., Kusnir, P., Elgueta, K., ... Marchetti, R. (2008). Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Chile. *Reumatologia Clinica*, 41–47. <https://doi.org/273.119>

Sanhueza Z., A., Prieto R., J. C., Weisz C., J., Leiter Herrán, F., Soto F., S., Chiang O., F., & Lira S., L. (2016). Espondiloartritis anquilosante: revisión de hallazgos imagenológicos en la columna. *Revista Chilena de Radiología*, 22(4), 171–183.

<https://doi.org/10.1016/j.rchira.2016.11.004>

- Schramm-luc, A., Schramm, J., Siedli, M., Guzik, T. J., & Batko, B. (2018). Age determines response to anti-TNF α treatment in patients with ankylosing spondylitis and is related to TNF α -producing CD8 cells. *Clinical Rheumatology*, 1–8.
<https://doi.org/org/10.1007/s10067-018-4061-y>
- Shan, L., James, T., Chung, C., Aggarwal, A., Baek, H. J., Cheung, P. P., ... Gu, J. (2019). *2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations*. (January), 1–17.
<https://doi.org/10.1111/1756-185X.13510>
- Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zi. A. (2002). Ankylosing spondylitis : an overview. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 8–18.
https://doi.org/org/10.1136/ard.61.suppl_3.iii8
- Sierra, A. I., Graduada, P., & Mir, E. (2018). Espondilitis Anquilosante . Revisión clínica y radiológica. In *Publicaciones Didacticas*. <https://doi.org/097093>
- Van Der Heijde, D., Ramiro, S., Landewé, R., Baraliakos, X., Van Den Bosch, F., Sepriano, A., ... Braun, J. (2017). 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(6), 978–991. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770>
- Vastesaeger, N., Cypers, H., Colman, R., Renson, T., Praet, L. Van, Carron, P., ... Thevissen, K. (2018). *Inflammatory bowel disease and acute anterior uveitis, but not psoriasis are associated with disease duration in Axial SpA: results from the (Be)Giant and ASPECT cohort*. 1–16. <https://doi.org/10.1002/art.40551>
- Walsh, N. C., Crotti, T. N., Goldring, S. R., & Gravalles, E. M. (2005). Rheumatic diseases : the effects of inflammation on bone. *Immunological Reviews*, 208, 228–251.
<https://doi.org/doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00338.x>
- Wanders, A., Van Der Heijde, D., Landewé, R., Béhier, J. M., Calin, A., Olivieri, I., ...

Dougados, M. (2005). Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis and Rheumatism*, 52(6), 1756–1765. <https://doi.org/10.1002/art.21054>

Ward, M. M., Weisman, M. H., Davis, J. C., & Reveille, J. D. (2005). Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Care and Research*, 53(5), 710–717. <https://doi.org/10.1002/art.21444>