

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA



**TRABAJO DE TITULACIÓN DE GRADO PREVIO LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**“EVALUAR CALIDAD DE VIDA Y FUNCIONALIDAD EN PACIENTES CON
ESPONDILITIS ANQUILOSANTE”**

**AUTOR:
MAYRA GABRIELA MANOTOA VINUEZA**

**DIRECTOR DE TESIS:
DRA MARIA EUGENIA GOMEZ**

**DIRECTOR DE ANALISIS ESTADISTICO:
DRA ANA LUCIA ARMIJOS**

QUITO, 2019

DEDICATORIA

Dedicado el presente trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la oportunidad de llegar a este momento en mi formación profesional abriendo la senda en la especialidad que ahora he llegado a culminar, durante el proceso de este caminar he podido ver su guía, respaldo, favor, gracia y sabiduría. A mis Padres que han sido un pilar fundamental con su apoyo incondicional sin importar a la distancia que nos encontremos han estado dispuestos para apoyarme e impulsarme en culminar esta meta profesional, lo que refleja el esfuerzo, entrega, dedicación y el amor que invierten los padres en sus hijos. A mi padre Milton Manotoa que con su ejemplo de médico especialista me incentivado a fortalecer mis conocimientos en esta hermosa carrera de la medicina que constantemente se está actualizando y así brindar un servicio de calidad y ayuda al prójimo.

AGRADECIMIENTO

Mi agradecimiento infinito a Dios quien ha sostenido mi mano en este camino hermoso de la medicina, me ha mostrado que cada meta alcanzada todo a su tiempo es perfecto.

Agradezco a mis Padres y hermanos que me han levantado con amor a seguir perseverando por mis sueños.

Gracias a mis Tutoras Dra. Luciana Armijos y Dra. María Eugenia Gómez quienes han tenido la paciencia y sabiduría para dirigirme en este enriquecedor conocimiento proyecto de titulación.

En el camino encuentras personas que iluminan tu vida a través de consejos sabios y que edifican tu vida, para alcanzar tus metas con un Propósito Eterno, por lo cual quiere mencionar mi agradecimiento a mi Amigo Especial que sin su apoyo y paciencia he logrado concluir esta meta en mi área profesional.

ÍNDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTO	3
ÍNDICE DE CONTENIDO	4
ÍNDICE DE TABLAS	7
ÍNDICE DE FIGURAS	9
RESUMEN	11
ABSTRACT	12
CAPÍTULO I	13
1. Introducción	13
CAPÍTULO II	16
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	16
2.1. Espondilitis anquilosante	16
2.1.1. Definición.....	16
2.1.2. Epidemiología	17
2.1.2.1. Sexo	19
2.1.2.2. Etnia.....	19
2.1.3. Etiología y Patogenia de la EA.....	20
2.1.3.1. Factor genético.....	20
2.1.3.2. Factor inmune y genético.	28
2.1.3.2.1. Inmunidad intestinal	28
2.1.3.2.2. Aminopeptidasa en EA.....	29
2.1.3.2.3. Interlukina 17 y 23.....	31
2.1.3.2.4. Factor de Necrosis Tumoral	33
2.1.3.2.5. Inmunidad celular y citocinas innatas.....	35
2.1.3.2. Factores hormonales.....	36
2.1.3.3. Factores ambientales.....	37
2.1.5. Cuadro clínico.....	37
2.1.5.1. Entesitis.....	39
2.1.6 Escalas de valoración.....	49
2.1.6.1 Exploración física.....	50
2.1.7 Diagnóstico.....	51
2.1.8 Comorbilidades.....	54

2.1.9 Tratamientos.....	55
2.1.9.1 Recomendaciones.....	56
2.1.9.1.1 De tratamiento para pacientes con EA activa.....	56
2.1.9.1.2 Para pacientes con enfermedad estable.....	57
2.1.9.1.3 Para adultos con comorbilidades.....	57
2.1.9.2 Genética del tratamiento.....	57
2.1.9.2.1 Tratamiento para la entesitis.....	58
2.1.9.2.2 Tratamiento para uveítis.....	58
2.1.9.3 Rehabilitación.....	58
2.1.10 Calidad de vida.....	59
CAPÍTULO III	61
3. JUSTIFICACIÓN.....	61
3.1. Materiales y métodos	62
3.1.1. Problema de investigación.....	62
3.1.2. Pregunta de investigación.....	63
3.2. Objetivos del proyecto	63
3.2.1. Objetivo general.....	63
3.2.2. Objetivos específicos.....	63
3.3. Metodología	63
3.3.1. Operacionalización de variables.....	64
3.3.2. Universo y muestra.....	67
3.3.3. Tipo de estudio.	68
3.3.4. Procedimiento de recolección de la información.	68
3.3.5. Técnicas de análisis de datos.....	69
3.3.6. Aspectos bioéticos.....	69
CAPÍTULO IV.....	72
4. Resultados.....	72
4.1. Análisis Univariado.....	72
4.2. Análisis Bivariado.....	90
4.3 Análisis Multivariado.....	103
CAPÍTULO V	106
1. Discusión	106
CAPÍTULO VI.....	111
1. Conclusiones	111
2. Limitaciones del estudio	112

2. Recomendaciones	113
BIBLIOGRAFÍA.....	114
ANEXOS	120
Anexo A CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	120
Anexo B Encuesta dirigida a los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín.....	125

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de la espondilitis anquilosante ...	14
Tabla 2 Manifestaciones clínicas típicas	38
Tabla 3 Características de la entesitis	43
Tabla 4 Evaluación del paciente con espondiloartritis	50
Tabla 5 Clasificación comparativa de la Espondilitis anquilosante.....	51
Tabla 6 Clasificación de la espondiloartritis según la forma de presentación clínica	52
Tabla 7 Características del dolor de espalda tipo inflamatorio.....	52
Tabla 8 Sensibilidad y especificidad de datos clínicos individuales en el diagnóstico de EA.	53
Tabla 9 Pruebas diagnósticas de imagen	53
Tabla 10 Factores de riesgo de progresión radiográfica.	54
Tabla 11. Conceptos para direccionar el tratamiento.....	55
Tabla 12 Edad de diagnóstico.....	72
Tabla 13 Procedencia.....	73
Tabla 14 Residencia.....	74
Tabla 15 Ocupación.....	75
Tabla 16 Índice de masa corporal.....	76
Tabla 17 Actividad Física.....	77
Tabla 18 Alcohol	78
Tabla 19 Afectación axial.....	80
Tabla 20 Tipo de afectación extra-axial	82
Tabla 21 BASDAI	83
Tabla 22 Índice de Actividades básicas de la vida diaria (BARTHEL)	85
Tabla 23 Tipo de terapia biológica	86
Tabla 24 Última dosis recibida de biológico	87
Tabla 25 Terapia Biológica y Combinado de biológico con FARME.....	89
Tabla 26 BIOLÓGICO VS FARME	90
Tabla 27 Edad de diagnóstico (SEXO, ASDAS, BASDAI, ASQOL).....	90
Tabla 28 Instrucción (ASDAS, BASDAI, ASQOL)	91
Tabla 29 Sexo (ASDAS, BASDAI, ASQOL, EJERCICIO, AFECTACIÓN AXIAL Y AFECTACIÓN EXTRAXIAL).....	92
Tabla 30 IMC (ASDAS, BASDAI)	94
Tabla 31 BASDAI (ASQoL)	94
Tabla 32 BASFI (Edad de diagnóstico, sexo, IMC, ejercicio, duración de la enfermedad y HLAB27).....	95
Tabla 33 Biológico o combinación (ASDAS, BASDAI, BASFI, ASQoL y Actividad física)	96
Tabla 34 Biológico o FARME (ASDAS, BASFI, BASDAI, ASQoL y Actividad Física)	98

Tabla 35 Actividad física (ASDAS, BASDAI, ASQoL).....	99
Tabla 36 Duración de la enfermedad (ASDAS, BASDAI, ASQoL, Actividad física).....	100
Tabla 37 PCR (tipo de afectación y número de afectaciones extra-axial).....	101
Tabla 38 HLA B27 tipo de afectación extra-axial, edad, sexo, biológico y ASQoL.....	102
Tabla 39 Modelo Saturado: Biológico o combinado.....	104
Tabla 40 Modelo Final: Biológico o combinado.....	104
Tabla 41 Modelo Saturado: BASFI.....	105
Tabla 42 Modelo Final: BASFI.....	105

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Criterios de la Asociación Internacional de Espondiloartritis.....	15
Figura 2 Sindemofito.....	17
Figura 3 Cronología de los principales descubrimientos en relación con las causas genéticas de la EA	23
Figura 4 El papel del antígeno leucocitario humano B27.....	26
Figura 5 Diversas funciones de dímeros HLA-B27	27
Figura 6 El papel del intestino en la conducción de la inflamación articular en la EA	29
Figura 7 Demostración del posible papel de HLA-B27 y ERAP 1 y 2 en la patogénesis de la EA.....	31
Figura 8 Participación de inmunocitos en el inicio, evolución y regulación de la EA	32
Figura 9 Procesamiento y presentación de antígenos: posible patogenia de EA.....	33
Figura 10 Inmunidad tipo 3 y Espondilitis Anquilosante.....	34
Figura 11 Osteoproliferación.....	38
Figura 12. Entesitis versus sinovitis	40
Figura 13 Fisiopatología de la entesitis	42
Figura 14 Cambio micro anatómico en la entesitis	44
Figura 15 Estrés Mecánico	45
Figura 16 Fases de la inmunopatogénesis en la EA	46
Figura 17 Localización heterogénea de la enfermedad EA que comparte características microanatómicas	47
Figura 18 Uveítis anterior.....	48
Figura 19 Sexo.....	72
Figura 20 Instrucción.....	74
Figura 21 Instrucción inferior y superior.....	75
Figura 22 Índice de masa corporal	76
Figura 23 Duración de la enfermedad	77
Figura 24 Tabaco.....	78
Figura 25 HLA B27.....	79
Figura 26 VSG.....	79
Figura 27 PCR.....	80
Figura 28 Afectación extra-axial	81
Figura 29 Número de afectaciones extra-axial	81
Figura 30 ASDAS.....	83
Figura 31 Cuestionario específico de calidad de vida en EA (ASQoL)	83
Figura 32 Índice funcional de Espondilitis Anquilosante (BASFI).....	84

Figura 33 Terapia biológica.....	85
Figura 34 Número de biológicos	86
Figura 35 Motivo del cambio del biológico	87
Figura 36 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).....	88
Figura 37 Tipo de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)	88
Figura 38 Uso de corticoide	89

RESUMEN

Introducción: La calidad de vida es una expresión utilizada en todos los campos de salud, por estar involucrado el bienestar del paciente, sin embargo, en patologías reumatológicas se encuentran afectadas en su mayoría, y una de ellas es la Espondilitis Anquilosante, teniendo gran importancia por la afectación articular y orgánica que produce a quienes la padecen. **Objetivo:** Evaluar la calidad de vida y funcionalidad en pacientes con Espondilitis anquilosante. **Población y muestra:** Se realizó en 120 pacientes con espondilitis anquilosante que acuden a la consulta externa de reumatología del hospital Carlos Andrade Marín. **Diseño y método de estudio:** se realizó un estudio observacional de tipo descriptivo y analítico transversal en pacientes con diagnóstico confirmado de espondilitis anquilosante, con un tipo de muestreo no probabilístico, utilizando un nivel de confianza de 95 %, con un error estándar de 5%. Se realizó análisis de datos estadísticos univariado, bivariado y multivariado de variables continuas, dicotomías o categóricas. Se calculó chi-cuadrado (χ^2) y Odds Ratios (OR) por medio de regresiones logísticas bivariadas, considerando como relaciones significativas a aquellas con una $p < 0.05$, y mediante las regresiones se comparó la relación entre las diversas variables independientes con la variable dependiente. **Resultados:** Existe una relación estadísticamente significativa entre actividad baja de la enfermedad y haber cursado un nivel de instrucción superior, con un valor $p= 0.033$. Las mujeres tuvieron riesgo de 4.4 veces mayor para actividad alta de la enfermedad medido por ASDAS y 12 veces mayor riesgo de tener una mala calidad de vida medido por ASQoL, además una probabilidad de 2.2 veces mayor de no realizar actividad física y tienen 77% menos posibilidad de portar el antígeno HLA B27. Se evidenció una fuerte asociación entre la actividad de la enfermedad medida por BASDAI y la afectación moderada y severa de la calidad de vida, con un valor $p=0.002$ y $p=0.000$ respectivamente. La funcionalidad del paciente medido por BASFI reveló que los pacientes que no realizan actividad física tienen la probabilidad de 2.4 veces mayor riesgo de afectación en su funcionalidad con un valor $p=0.041$. El tratamiento con terapia biológica o combinada con FARME, detectó que la combinación tiene mayor riesgo para baja, alta y muy alta actividad de la enfermedad con valor $p= 0.022$, 0.014 , 0.026 respectivamente y existe riesgo 3.23 veces mayor de afectación en la funcionalidad. **Conclusiones:** La calidad de vida en pacientes con Espondilitis Anquilosante se vio afectada en mujeres y quienes no realizan actividad física teniendo una moderada afectación, y se encontró afectación en la funcionalidad en quienes no realizan actividad física y recibieron tratamiento combinado.

Palabras claves: Calidad de vida, Funcionalidad, Espondiloartropatías, Espondilitis Anquilosante, Uveítis, Entesitis.

ABSTRACT

Introduction: Quality of life is an expression very used in healthy area, because patient welfare is involved, however, in rheumatologic pathologies there are some affectations, such as Ankylosing Spondylitis, having a great importance because the articular and organic involvement that causes those who suffer from it. **Objective:** Evaluate quality of life and the function in patients with Ankylosing Spondylitis. **Population and sample:** This study was done with 120 patients with Ankylosing Spondylitis that goes to rheumatology department at Carlos Andrade Marín Hospital. **Design and studying method:** Observational, descriptive and cross-sectional study in patients with confirmed diagnosis of ankylosing spondylitis with a non-probabilistic sample, using a confidence of 95% with a standard error of 5%. Univariate, bivariate and multivariate statistical analysis of continuous variables, dichotomy or categorical. Chi-square (χ^2) and Odds Ratios (OR) were calculate by bivariate logistic regressions, considering as significant relationships with $p < 0.05$ between diverse independent variables with the dependent variable. **Results:** There us a significant statistical relationship between low activity of the disease and have completed a higher level of superior instruction, with a value $p= 0.033$. Women had a risk 4.4 times in higher of the disease activity measured by ASDAS and 12 times higher risk of having a poor quality of life measured by ASQoL, also a probability of 2,2 times higher about not performing physical activity and have 77% less of carrying antigen HLA B27. It evidences a strong association between the disease measured by BASDAI and the moderate and severe affectation of the quality of life, with a value of valor $p=0.002$ y $p=0.000$ respectively. The functionality of the patient measured by BASFI revealed that patients who do not make physical activity have the probability of 2.4 greater risk of affectation in its functionality with a value of $p=0.041$. The treatment with biological therapy or combined with FARME, detects that this combination has more risk for low, high and very high activity of the disease with a value of $p= 0.022$, 0.014 , 0.026 respectively and exists the risk of 3.23 time more of the affectation in the functionality. **Conclusions:** Quality of life in patients with Ankylosing Spondylitis seems affected in women and whose doesn't do any physical activities, having a reasonable affectation in the functionality in whose doesn't do any physical activity and received combined treatment.

Keywords: Quality of life, Functionality, Spondyloarthropathies, Ankylosing Spondylitis, Uveitis, Enthesitis.

CAPÍTULO I

1. Introducción

La Espondilitis Anquilosante (EA) es la forma más preponderante y característica de Espondiloartropatías, se reconoce su origen de dos raíces griegas *angkylos*=rigidez o fusión, y *spondylos*=vértebra. Siendo esta una enfermedad mediada por el sistema inmunitario, se caracteriza al afectar de manera inflamatoria, progresiva y crónica del esqueleto axial, lo cual con lleva a la erosión y proliferación ósea por mecanismos que no se han dilucidado bien hasta el momento, teniendo como un factor importante en la patogénesis el aporte genético. Esta patología predomina en hombres más que ha mujeres en una relación 2-3 a 1 aproximadamente, con inicio de síntomas durante la 2da a 3ra década de la vida teniendo como edad límite de diagnóstico antes de los 45 años, propuesto por la Asociación Internacional de Espondiloartritis. Por presentarse en una edad fértil o carga reproductiva importante, el impacto en la calidad de vida es sustancial, generando ciertas restricciones en las labores de la vida diaria por las limitaciones en la funcionalidad física, además en relaciones interpersonales, metas profesionales, familiar, social y la productividad laboral (Packham, 2018; Sieper & Poddubnyy, 2017; Simone, Al Mossawi, & Bowness, 2018).

La calidad de vida (CDV) según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1966, la definió como “La percepción que tiene un individuo de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, normas y preocupaciones” (Robles-Espinoza, Rubio-Jurado, sa De la Rosa-Galván, & Nava-Zavala, 2016). Se lo tomará en cuenta y cada una de aquellas dimensiones a las que el ser humano se encuentra expuesto, como lo son las áreas: física, mental, espiritual, el entorno cultural y social, entre otros.

La función física es una área fundamental al evaluar la calidad de vida incluyendo aspectos relacionados con la capacidad de realizar distintas actividades diariamente. La Espondilitis Anquilosante genera deterioro de la función física (o capacidad funcional), esta información va a permitir valorar oportunamente los síntomas, por medio de instrumentos y técnicas, que contribuirán a implementar un mejor tratamiento para el paciente.

Los pacientes que padecen de EA presentan un gran deterioro en su funcionalidad y por ende en su calidad de vida, determinado fundamentalmente por la progresión radiográfica evidenciada por la anquilosis axial progresiva (columna vertebral y articulaciones sacroilíacas), pueden afectar a su vez a articulaciones periféricas provocando artritis, entesitis y dactilitis, y desarrollar manifestaciones extraarticulares como la uveítis en mayor frecuencia, y en menor proporción la psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal entre otros; lo cual el impacto de bienestar psicológico es considerable, especialmente en los pacientes con menor nivel educativo.

Para el diagnóstico de EA se recomienda utilizar los criterios de Nueva York modificados, mismos que presentan un 83% de sensibilidad y 98% de especificidad (Tabla 1). No obstante, presentan grandes limitaciones por tratarse de una enfermedad con afectación multiorgánica.

Tabla 1. Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de la espondilitis anquilosante.

Criterios clínicos:
<ul style="list-style-type: none"> - Rigidez y dolor lumbar > 3 meses, mejora al realizar ejercicio, no disminuye en reposo - Limitación lumbar en el plano sagital y frontal (movilidad en la columna vertebral) - Limitación de la expansión torácica (valores normales corregidos para edad y sexo)
Criterios radiológicos:
- Sacroileítis bilateral de 2do grado o unilateral de 3er ó 4to grado

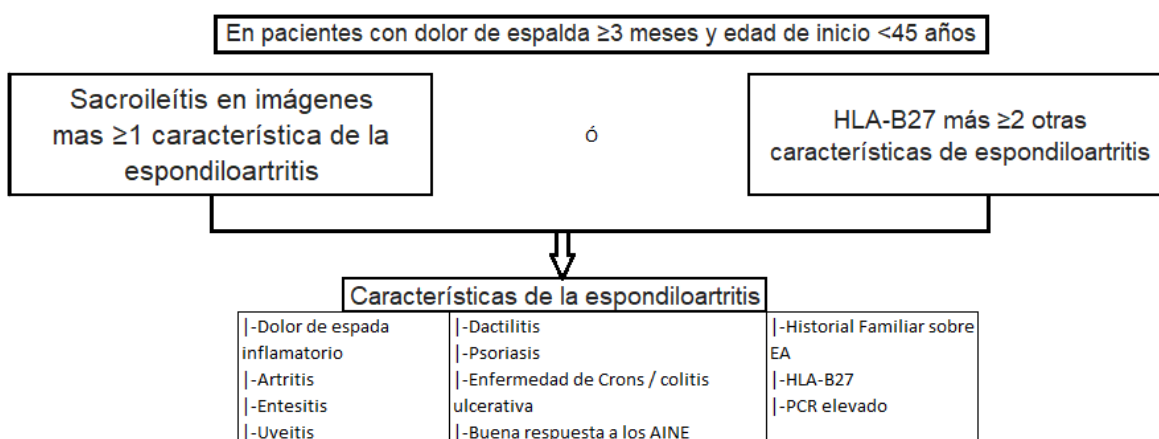
*Se debe cumplir el criterio radiológico y al menos uno de los clínicos.

Fuente: (Bohórquez Heras, Movasat Hadjkan, Turrión Nieves, & Pérez, 2017).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Además, de los criterios de previamente mencionado, para el diagnóstico de EA la Asociación Internacional de Espondiloartritis, añade la prueba HLA B27, reportando una sensibilidad y especificidad 82,9% y 84,4% respectivamente (Sieper & Poddubnyy, 2017).

Figura 1. Criterios de la Asociación Internacional de Espondiloartritis.



Fuente: (Sieper & Poddubnyy, 2017).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Los tratamientos de primera línea para la espondilitis anquilosante, incluye la terapia farmacológica como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad (FARME), corticoide local y tratamiento no farmacológico, educación, actividad física, terapia física, autoayuda grupal, el mismo que tienen utilidad limitada en la mayoría de los pacientes. Existe la segunda línea que se refiere a la terapia biológica, anti-TNF o anti IL-17 en la actualidad: infliximab, biosimilar del infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab y secukinumab, mismos que se encuentran aprobados por la EULAR y ASAS. Dichos fármacos han demostrado gran eficacia clínica en ensayos terapéuticos de buena calidad, con una notable mejoría de sus síntomas, de su función y de su calidad de vida, controlando los síntomas clínicos como el dolor lumbar, artritis periférica y la rigidez, se ha detectado que generan una regresión significativa de las lesiones inflamatorias activas valoradas por resonancia magnética de columna (Sieper & Poddubnyy, 2017).

El capítulo V hace referencia a la discusión que son correlacionados con los estudios previos realizados anteriormente en otras poblaciones similares a la nuestra y en el capítulo VI se presentan las conclusiones y recomendaciones fundamentadas en los resultados alcanzados en la presente investigación, considerando los objetivos planteados y finalmente la sustentación bibliográfica y anexos.

CAPÍTULO II

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

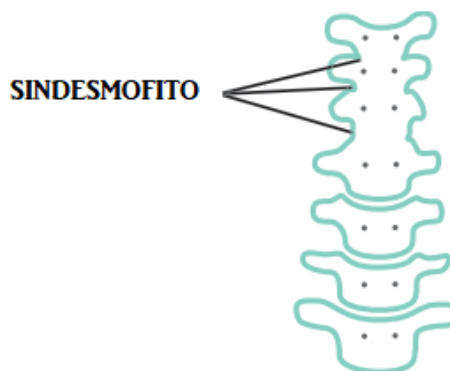
2.1. Espondilitis anquilosante

Etimológicamente según el diccionario médico de la Universidad de Salamanca EA: Es la inflamación de una o varias vértebras. (*spondyl* 'vértebra' + *itis* 'inflamación'). En el siglo XVII y XVIII se descubre post mortem la fusión de articulaciones sacroilíacas, vértebras y apófisis, la descripción clínica clásica se describe a finales de 1800 y para la década de 1930 se añade el estudio radiográfico. Posterior a la Segunda Guerra Mundial, se estableció la relación genética, por múltiples estudios en la década 1960 se formularon criterios diagnósticos, se enfatizándose en signos radiológicos de sacroileitis acompañado de dolor, rigidez y limitación de movimiento en columna lumbar y torácica, para el año de 1973 se atribuye una asociación fuerte con HLA B27, considerándose la relación mayor de hombre: mujer, (10:1). En 1974 se agrupa con el termino de Espondiloartritis para asociar patologías previamente descritas por separado, la misma que fue modificada por la Sociedad Internacional de Espondiloartritis en el 2009 y utilizadas hasta el momento (Taurog, Chhabra, & Colbert, 2016).

2.1.1. Definición

Según el diccionario Oxford de medicina y ciencias del deporte indica que la EA: Es el trastorno de la espalda donde las vértebras se vuelven cuadradas y quedan conectadas por tejido fibroso que hace que la columna se torne rígida (conocida como columna de bambú). Suele iniciarse en las articulaciones sacroilíacas y progresa hacia arriba por la columna, caracterizándose inicialmente por una lumbalgia que se alivia con ejercicio y fármacos antiinflamatorios no esteroideos y se grava con el reposo. Para el caso de la fisioterapia al combinarse con buenas posturas (ejercicios de flexibilidad vertebral) constituye parte fundamental para evolución favorable del tratamiento. A medida que la enfermedad avanza se produce la fusión entre cuerpos vertebrales dado por la formación de sindesmofitos (Figura 1) consecutivamente se evidencia anquilosis ósea con pérdida definitiva de la movilidad espinal (Kent, 2003; Porro Novo, Estévez Pereira, Rodríguez García III, Suárez Martín, & González Méndez, 2014).

Figura 2 Sindesmofito. - Puentes óseos en las vértebras por la inflamación crónica de la columna.



Fuente: (Linares Ferrando, Luis Francisco; Diaz del Camò Fontecha, Petra; Lobato Alvarez, Lidia; Lobo Machin, 2018).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

2.1.2. Epidemiología

Se reporta que es una enfermedad más frecuente, según datos actuales de la revista ecuatoriana de reumatología se estima una incidencia de 7 nuevos casos por cada 100.000 habitantes al año (SER – Sociedad Ecuatoriana de Reumatología:, 2018).

En una revisión sistemática de 36 estudios para filiar la prevalencia global en el 2014 de espondiloartritis axial radiográfica, se evidenció por cada 1000 personas 2.38 en Europa, 1.67 en Asia, 3.19 en América del Norte, 1.02 en América Latina y 0.74 en África; con mencionada revisión se estimó el número de casos 1.30 a 1.56 millones en Europa y 4.63 a 4.98 millones en Asia. Y cuando se evaluó la prevalencia con criterios de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis se reportó 0.3% en Francia y del 1.9% en Alemania. En Estados Unidos se realizó en el 2009 al 2010 la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en 5013 adultos donde la prevalencia de EA fue de 0.9 al 1.4% (Dean et al., 2014; Sieper, Braun, Dougados, & Baeten, 2015).

En la población con mayor prevalencia son los europeos del norte y los norteamericanos indígenas, destacando 0,9% en Alemania y 1,1 - 1,4 en Noruega, en poblaciones no caucásicas se reporta Turquía 0,25% y China 0,11%, son datos reportados antes de la clasificación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis (Packham, 2018).

El Registro de Espondiloartropatías de la Sociedad Española de Reumatología realizado en el 2007 incluyeron 2.367 pacientes de 31 centros reumatológicos de toda España con 1.422 (61,5%) (García et al., 2008).

A nivel de Latinoamérica, se reportó en Registro Iberoamericano de Espondiloartritis en 2007. En con Argentina un 30,3% para Espondilitis Anquilosante, teniendo en primer lugar artritis psoriásica, cabe recalcar que se realizó en 11 centros de Reumatología de mencionado país con 398 pacientes (Bellomio et al., 2008). En Brasil predomina con el 72,3%, reportado en 2006 al 2007, en 1036 pacientes de 28 centros universitarios (Sampaio-Barros et al., 2008). Chile incluyó de 5 centros universitarios 109 pacientes representado el 58,7% con EA (Gutiérrez et al., 2008). México con 172 pacientes de 5 centros de salud, teniendo mayor prevalencia EA (Casasola-Vargas et al., 2008). Perú se realizó en un hospital nacional con 60 pacientes con mayor diagnóstico de EA del 53% (Chávez-Corrales et al., 2008). En Uruguay incluyó 53 pacientes, la mayoría con diagnóstico de EA de un centro de Espondiloartropatías localizado en la capital (Palleiro & Spangenberg, 2008) y Venezuela en 3 centros hospitalarios reportó 69 pacientes, con 55,1% (Chacón et al., 2008). Los datos previamente mencionados no reflejan la epidemiología a nivel nacional en cada país de Latinoamérica, los mismo sucede en Ecuador no se cuenta con una prevalencia y solo se cuenta con datos reportados por unidad hospitalaria, como es el caso de dos hospitales ubicados en las provincias de Pichincha (Hospital Carlos Andrade Marín) y en el Guayas (Hospital Teodoro Maldonado Carbo), cuentan con un registro de 166 y 119 pacientes respectivamente (Álvarez & Suárez, 2018).

Se realizó la búsqueda en el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), en su anuario de estadísticas de salud en camas y egresos hospitalarios 2015, de las cuales 174 fueron en instituciones del sector público y 524 en la privada a nivel de todo el País, se registró por código CIE 10 Espondilitis Anquilosante con un total de egresos de 169 pacientes, 154 fueron hombres y 15 mujeres, con tiempo de estadía de 49 a 314 días con un promedio de 3 a 2 días respectivamente, y se evidenció el grupo etario de mayor prevalencia 25 a 34, seguido de 35 a 44 años en hombres y para las mujeres fue de 45 a 54 años . Y se revisaron los resultados publicados con respecto al año 2018 dónde disminuyó el número de pacientes a 72 dividido en 47 hombres y 25 mujeres, esto se debe

que solo se realizó en 4 establecimientos públicos y 8 privados, ya que fue categorizada el resto de establecimientos sin internación por el Ministerio de Salud Pública y 10 cerraron, por lo cual se tiene un sesgo a comparación en el año 2015 (INEC, 2016, 2018).

2.1.2.1. *Sexo*

De manera más frecuente se ha identificado en varones con una relación de 2-3:1 con respecto a las mujeres, en quienes tienen afectación radiográfica y llegando hacer iguales en Espondiloartropatías axiales no radiográficas, aparece normalmente entre los 20-30 años de vida con un dolor en columna de características inflamatorio, y con una desviación de 5 años antes para quienes portan HLA B27 (Sieper & Poddubnyy, 2017).

Tabla 2. Diferencias por sexos en la espondilitis anquilosante.

Características clínicas	Hombres	Mujeres
Intervalo (en años) entre aparición de síntomas y diagnóstico	3	10
Progresión	+++	+
Severidad	+++	+
Anquilosis espinal	+	++
Osteítis Pubis	+	+++

Fuente: (OMS, 1992).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

2.1.2.2. *Etnia*

Es una enfermedad frecuente, sobre todo en la raza blanca, el 80 al 95% de personas con raza caucásica tiene el resultado positivo de HLA-B27. Para otros grupos étnicos no es estrecha la relación con este antígeno (Castro-Santos, Gutiérrez, & Díaz-Peña, 2014).

Tabla 3. Asociación a EA de los subtipos de HLA-B27 alrededor del mundo.

Subtipo B27	Asociación a EA	Distribución mundial
B*27:02	SI	Europa, medio oriente, Norte de África / Mediterránea
B*27:03	SI	Oeste de África
B*27:04	SI	China, Japón, Tailandia, Indonesia y Polinesia
B*27:05	SI	Mundial/Caucásicas
B*27:06	NO	Sureste de Asia
B*27:07	SI	China, Tailandia, India
B*27:08	SI	Islas Azores, Noreste de España, Islas Británicas
B*27:09	SI	Italia y Cerdeña

Fuente: (Castro-Santos et al., 2014; Zhu et al., 2019).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

2.1.3. Etiología y Patogenia de la EA

No se tiene claro la fisiopatología de la enfermedad, por lo cual ha conllevado múltiples investigaciones, sin embargo, por tratarse de una enfermedad autoinmune, se desarrolla interacciones con el componente inmune, genético, ambiental, microbiota y anormalidad endocrina (Zhu et al., 2019).

2.1.3.1. Factor genético

Se inicio con la tendencia a reaparecer en familiares de pacientes con EA hace más de 50 años, proporcionó la primera idea para la relación genética, para revelar gradualmente la naturaleza poligénica. La probabilidad de riesgo de recurrencia relativa en familiares de primer grado o hermanos, en comparación a la prevalencia de la población general es de 52-94, esto disminuye al aumentar la distancia de relación familiar. El riesgo de recurrencia es 6-16 veces mayor con HLA B27 positivos para

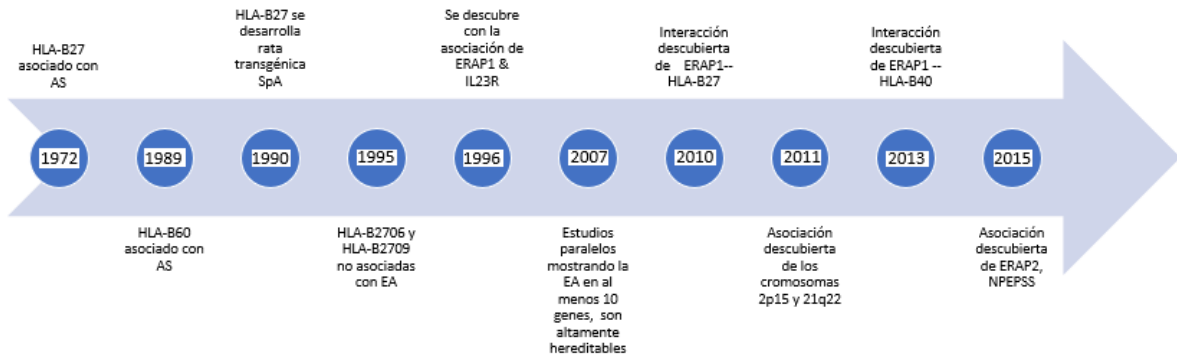
familiares de primer grado, comparado con portadores en la población general. Además, la actividad de la enfermedad, el compromiso funcional y afectaciones radiológicas son heredables en un 51%, 68% y 62% respectivamente. Los familiares de primer grado tienen 3 veces más probabilidad de presentar enfermedad inflamatoria intestinal, de personas que no comparten relación genética. La Psoriasis es tres veces más frecuente en pacientes con EA por patogenia compartida (Brown, Kenna, & Wordsworth, 2016).

La condición familiar se describió con detalle en 1961, cuando de Blecourt identifica recurrencia familiar. En 1970 se inicia a descifrar con métodos para identificar HLA con marcadores polimórficos, por lo cual iniciaron un llamado a investigadores para que reúnan muestras con importante número de pacientes y que pudieran demostrar la agrupación familiar, en el cual se reportó una asociación para enfermedad celiaca, psoriasis y EA; posterior el Dr. Frank Dudley Hart reumatólogo de un hospital importante de Londres inicio a estudiar la concordancia familiar con mayor énfasis. Lo mismo sucedió en California, Estados Unidos, donde Paul Terasaki desarrolló la nueva metodología para detectar HLA, con esto se realizaron estudios para estratificar por etnias, en África Occidental la prevalencia de HLA B2705 su asociación fue similar a la frecuencia en europeos. La prevalencia de HLA B27 difiere en muchas etnias, sin embargo, en la que prevalece es en poblaciones de Europa y asiáticas. Además en la parte familiar identificaron una mutación en el exon 3, es el SEC16A, gen que codifica la proteína de transporte, se evidenció entre nueve miembros de la familia que tenían deleciones genéticas en HLA B27 y SEC16A, siete desarrollaron EA, el SEC16A podría afectar el transporte del HLA B 27 al aparato de Golgi y a la superficie celular, produciendo acumulo de proteínas en el retículo endoplasmático, lo mencionado aún se sigue perfeccionando para entender la fisiopatología y dar un tratamiento efectivo. Se ha reportado en estudio gemelar una concordancia mayor en gemelos mono cigotos el 63% a comparación de di cigotos con un 23%; el riesgo relativo familiar en EA para parentesco fue para el primer grado 94, segundo 25 y tercer grado 4. En pacientes con HLA B 27 negativo en EA, se ha relacionado con HLA B 60 con una susceptibilidad en 3 a 6 veces, esto se revelo en un estudio de Taiwán, aún sigue en estudios otros tipos de HLA B (Brown et al., 2016; Ranganathan, Gracey, Brown, Inman, & Haroon, 2017; Zhu et al., 2019).

El primer estudio de EA en genoma completo en una muestra de 1000 pacientes y 1500 controles donde se analizó 15000 polimorfismo de un solo nucleótido, donde encontraron asociación con ERAP1 e IL23R, con este tipo de investigaciones, la asociación poligénica con EA, con un pequeño porcentaje con asociación multifactorial en pacientes con HLA B27 negativo (Brown et al., 2016).

El HLA se relacionó en primera instancia con el Linfoma de Hodking, para posterior asociarla al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), estableciéndola como la región del gen para producir diferentes patologías, el mismo se divide en tres clases: el tipo I, incluye a los clásicos como HLA-A, HLA-B y HLA-C, y a los no como son el HLA-E, HLA-F y HLA-G, que presentan polimorfismo limitado, el HLA B27 básicamente pertenece a la proteína de superficie CMH I codificada en el cromosoma 6; la clase II, está determinada por HLA - DPA1, DPB1, DQA1, DQA2, DQB1, DQB2, DRA, DRB1, DRB2, DRB3, DRB4 y DRB5, entre otros genes con menor variabilidad para el procesamiento y presentación de antígenos; y la clase III, contiene genes involucrados en las respuestas inflamatorias, la maduración de leucocitos y la cascada del complemento. El locus de CMH es la agrupación de genes inmuno relevantes, por lo cual pueden presentar polimorfismo importante, consecuente un desequilibrio entre enlaces, produciendo una compleja determinación de genes y alelos exactos que son responsables de la enfermedad, teniendo en cuenta la función crucial del CMH I y II, en la presentación de múltiples péptidos antigénicos a las células T, lo que permite discernir entre lo propio y lo extraño. Se han identificado más de 15000 alelos de HLA de la clase I y II. La mayor parte del polimorfismo en genes HLA conduce a cambios de aminoácidos en la unión con el péptido del HLA, con una célula presentadora de antígeno que podría presentar 1012 pepitos diferentes, por lo cual la complejidad de dilucidar el gen específico de la patología en estudio (Dendrou, Petersen, Rossjohn, & Fugger, 2018; Zhu et al., 2019).

Figura 3. Cronología de los principales descubrimientos en relación con las causas genéticas de la EA.



Fuente: (Brown et al., 2016).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

El CMH pertenece a las proteínas de superficie celular, actuando en el proceso de inmunidad adquirida. El CMH I se encuentra en células nucleadas y plaquetas humanas, presentando epítopes a receptores de células T en la superficie de linfocitos T citotóxicos; consta de una cadena pesada polimórfica, con tres dominios $\alpha 1$, 2 y 3; el $\alpha 1$ se une de forma no covalente con el no CMH $\beta 2m$, el $\alpha 3$ se incluye en la membrana plasmática, interactuando con el co-receptor de las células T CD8. El CMH I se une a péptidos de 8 a 10 aminoácidos de longitud por hendidura $\alpha 1$ y $\alpha 2$ para iniciar la respuesta inmune (Zhu et al., 2019).

La EA está implicado con múltiples alelos HLA B con mayor riesgo, el HLA B27, 13:02, 40:01, 40:02, 47:01 y 51:01, y con menor riesgo HLA B 07:02, 57:01, todos están presentes en HLA B27 positivo y negativo; estas asociaciones se dan por el residuo de aminoácido en la posición 97 de la molécula HLA B, se encuentran en la unión del péptido con el HLA y se ancla a la cadena lateral del péptido C terminal. El aminoácido Asp 97 se encuentra solo en alelos HLA B 27, y Thr 97 en HLA B51 con un mayor riesgo de EA; y los de protección son la Serina 97 se encuentra los alelos HLA B07 y 08, con Val 97 el alelo HLA B 57. También detectan que la interacción gen - gen como ERAP 1, HLA B27 y HLA B40 están implicadas en EA. El HLA B27 se encuentra positivo en un 80-90% en población con EA y el 1-2% la desarrollan (Brown et al., 2016; Sieper et al., 2015; Zhu et al., 2019).

La función fisiológica característica del HLAB 27 es unir péptidos y presentar a las células nucleadas para el reconocimiento por células T CD8, sus variaciones brindan unión a péptidos y la estabilidad de proteína. Se ha observado recientemente acumulación de cadenas pesadas libres del HLA B27 con alta inestabilidad intrínseca, se da en el retículo endoplasmático, produciendo estrés celular desencadenando respuesta de proteína desplegada con mayor producción de citocinas IL 23 por las células mieloides, presentado el antígeno a células T ayudadoras para el receptor de IL 23 y al receptor similar de células asesinas, así producir IL 17. La interacción entre células T CD4 que expresan KIR3DL2 y los dímeros HLA B 27 secretan IL 17 y Factor de Necrosis Tumoral. Esto contribuye a la inflamación crónica por el HLA B 27, independiente de la presentación del antígeno a las células T citotóxicas, también puede formar homodímeros de cadena pesada libres β microglobulina en la superficie celular activando a las células asesinas naturales (natural killer NK) y células T por activación del receptor similar a la inmunoglobulina de NK. Y otro mecanismo por el cual contribuye, modulando el microbioma, por generar respuesta inmune adquirida y predisponer a enfermedades inflamatorias inmunes (Ranganathan et al., 2017; Sieper et al., 2015).

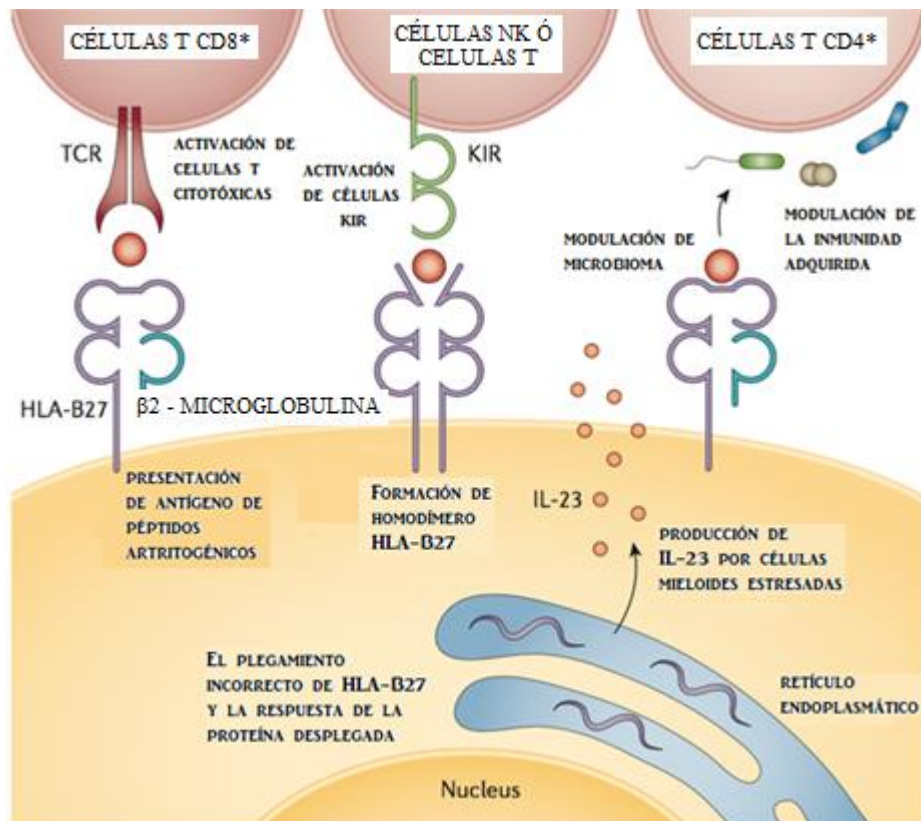
El reconocimiento específico de las combinaciones HLA - péptido esta mediado por receptores de células T (TCR), por medio del CMH I en las células T CD8 y en las Células T CD4 por la clase CMH II. El TCR tiene tres regiones hipervariables, las regiones determinantes de la complementariedad (CDR), quienes definen el sitio de unión al antígeno, el CDR 1 y 2 son constantes para un número codificado de genes para el ser humano en la línea germinal, sin embargo, el CDR 3 es hipervariable por su codificación generada en inserción y delección de nucleótidos (Dendrou et al., 2018).

Los CMH Clase I aparte de unirse a los receptores de células T, también se une a receptores de células asesinas (Natural Killers), receptores inmunoglobulinas leucocitarias encontrados en células presentadoras de antígeno y otros tipos de células. La interacción HLA-péptido-TCR es primordial para el sistema inmune adaptativo para que presente una respuesta eficiente y apropiada, previniendo enfermedades autoinmunes, tales patologías tienen como característica daño tisular por las células T autorreactivas que escapan de la selección negativa en el timo, mecanismos de tolerancia periférica como es la variación epítope, generación de péptidos, la expresión y estabilidad del HLA (Dendrou et al., 2018).

Se han asociado mayor o igual 36 loci, a parte del HLA B, abarcan no CMH, adicional al loci CMH y alelos destino al HLA B 27, es decir la conexión entre HLA B27 y EA no se ha dilucidado por completo, existen teorías del péptido artritogénico (complejo péptido - CMH para iniciar respuesta autoinmune, no se ha filiado el pepito exclusivo para EA), del plegamiento erróneo (HLA B27 05, 04 y 02 tiene predisposición a plegarse y crearse incorrectamente, de forma lenta por el residuo de cisteína C67, se acumula en el retículo endoplasmático, provocando estrés celular y activan la autofagia y la vía IL 23-17), mimetismo molecular (componentes genéticos semejantes con *K. Pneumoniae* y homologo con bacterias artritogénicas como *Chlamydia trachomatis*) y en la superficie celular del homodímero del HLA B27 (los dímeros están en el intestino y la cápsula sinovial, estimulan a los linfocitos T y receptor de IL23 para producir IL17, los homodímeros se asocian con receptores expresados en linfocitos, mielomonocitos y células asesinas naturales, mediante receptores propios inducen la producción de TNF alfa, INF gamma e IL 17) (Dendrou et al., 2018; Zhu et al., 2019).

El papel de la genética no CMH no HLA B 27 es heredable en un 7%, los involucrados son HLA B40-60, HLA A, HLA DRB1, HLA DQ A1, HLA DPB1, entre otros, por la interacción con el receptor de células T y receptor de las células asesinas naturales, además el HLA G producen homodímeros endógenos por el plegamiento de proteínas relacionada con β 2m. Menciona además el gen RUNX3, es un factor de transcripción que regula la diferenciación de células T a linfocitos T CD8 en el timo, su polimorfismo se asocia con EA, mismo que se encuentra en investigación (Zhu et al., 2019).

Figura 4. El papel del antígeno leucocitario humano B27.

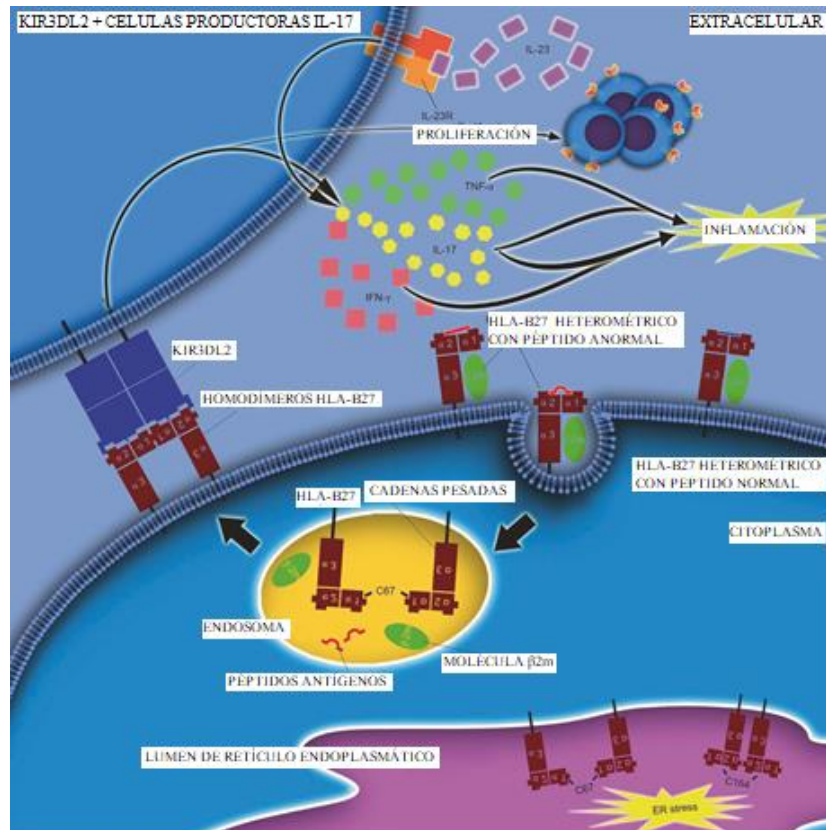


Fuente: (Sieper et al., 2015).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

En figura 4.- Se identifica cuatro probables mecanismos de la patogenia del antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27): 1.- Podría determinar la presentación de péptidos específicos (microorganismos o auto proteínas), a las células T citotóxicas y así, activar una respuesta inmune inflamatoria. 2.- El HLA-B27 es propenso a formar homodímeros de cadena pesada en la superficie celular, lo que conduce a la activación directa e independiente de las células asesinas naturales (NK) a través de los receptores de inmunoglobulina (KIR) de células asesinas. 3.- El HLA-B27 tiene un mal plegamiento dentro de la célula en el retículo endoplásmico; si no se controla bien, esto podría conducir a una respuesta de proteína desplegada y aumentar fuertemente la producción de citocinas proinflamatorias como IL-23 por células mieloides estresadas (células dendríticas y macrófagos). Y, por último, HLA-B27 podría modificar la piel y/o el microbioma intestinal; dirigiendo a las células inmunes adquiridas, hacia las células T helper 17 (Th17) o células T ayudadoras 17. Son cuatro hipótesis de respuesta inflamatoria, no son mandatorios, aún se sigue en investigación. TCR, receptor de células T.

Figura 5. Diversas funciones de dímeros HLA-B27.



Fuente (Zhu et al., 2019).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

En la figura 5.- Se observa las diversas funciones de dímeros HLA-B27 localizados en el retículo endoplasmático (RE) y superficie celular. Los dímeros del RE provocan estrés local y activa respuestas de proteínas desplegadas. Dímeros que se encuentran en la superficie celular podrían producir el reciclaje de péptido anormal a través de la vía endocítica y volverse a expresar como dímeros para su presentación a los receptores de células asesinas (KIR3DL2). La propagación elevada de linfocitos T KIR3DL2 + CD4 + y esto provoca la producción de IL-17, posterior la estimulación de células presentadoras de antígeno que expresan homodímeros HLA-B27, conduce a las células secretar en niveles elevados de TNF- α e IFN- γ . Se ha verificado que la IL-17 se asocia con TNF- α o IFN- γ para estimular la liberación de reguladores inflamatorios y lesionar estructuras óseas en desarrollo de la Espondilitis Anquilosante.

2.1.3.2. Factor inmune y genético

2.1.3.2.1. Inmunidad intestinal

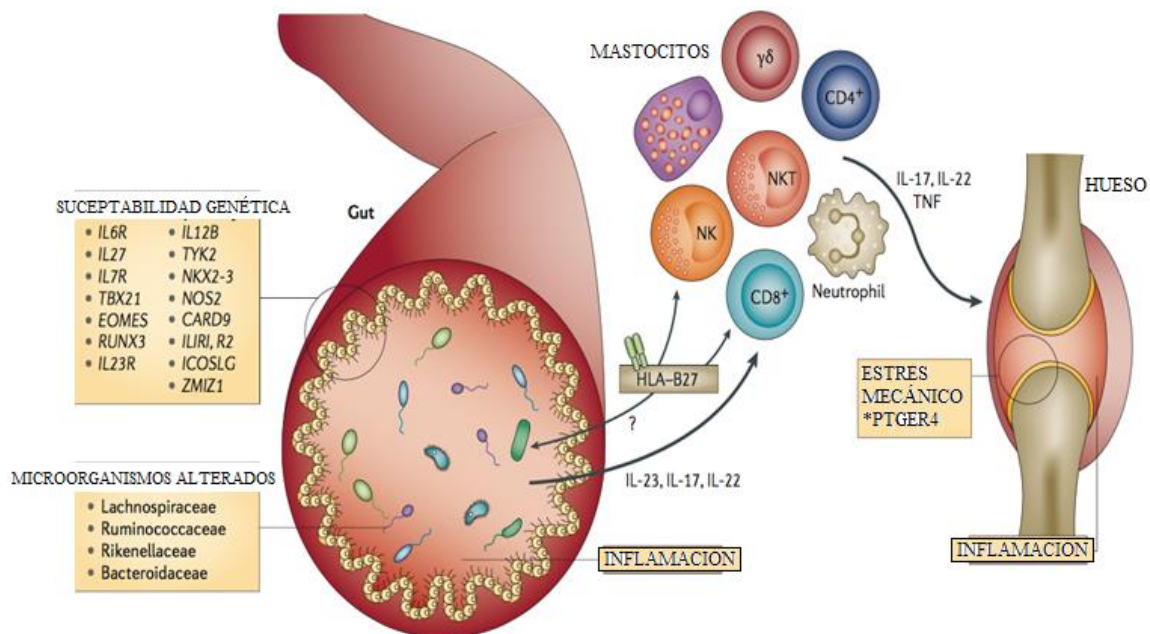
La clínica de EA se asocia a la enfermedad inflamatoria intestinal, en un 5 al 10% la desarrollan de forma florida la clínica, mientras que el 70% se presenta de forma subclínica. Danoy y colaboradores fueron los primeros en probar la superposición genética; posterior en un estudio Immunochip corroboró que 20 loci comparte para enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se menciona a continuación algunos como IL 12B, STAT3, IL23R, TYK2, JAK2 e IL 27 son importantes para la señalización de IL23 en la patogenia de EA. En la mucosa intestinal intervienen genes para la activación de células linfoides intestinales y detección de bacterias, y una anomalía en los mismos se asocia a EII. El ERAP1 no está asociado con EII, sin embargo, comparte una variante genética TYK2 para EA y EII, además el HLA - DRB1-0103 es un factor de riesgo para EII (Brown et al., 2016; Ranganathan et al., 2017).

El epitelio intestinal secreta IL23, y la producción se incrementa en íleon terminal en pacientes con EA. Se inicia la cascada de respuesta inflamatoria con la señalización IL23, secreción de IL17 y con la citoquina inmunoreguladora IL22. Las células T CD4 ayudadoras, producen IL 17, fueron las primeras en responder a la señalización IL 23, sin embargo, se evidenció otros tipos de células, son mediadores en la respuesta biológica de IL23, se describe a las células gama y delta, las asesinas naturales, mastocitos y linfoides innatas. En este contexto el tratamiento estratégico es bloquear IL 23 y IL17, lo cual ha demostrado ser efectivo (Brown et al., 2016).

Todavía no se tiene claro el desencadenante para la secreción IL23 en intestino para pacientes con EA, ya que es un regulador de la inmunidad de la mucosa, por interceder en la respuesta de defensa contra bacterias extracelulares, en la patología de estudio no se ha evidenciado un desencadenante infeccioso, sin embargo, en el 2014 con un número pequeño de pacientes se reportó un aumento de variedad de la flora microbiana en el íleon terminal. La asociación del HLA B27 puede interactuar de forma directa con el microbioma intestinal; se observó en ratones transgénicos HLA B27 no desarrolló la enfermedad si se encuentra en un ambiente sin gérmenes, se siguen realizando estudios con lo mencionado para caracterizar el papel de la alteración genética con la flora

intestinal produce la enfermedad. Con respecto a gérmenes, se ha probado que la *klebsiella pneumoniae* es un exacerbado en el desarrollo autoinmune y actividad de la EA, como hipótesis causal la interacción con HLA B27. Se ha determinado que el gen FUT2, establece el estado secretor de antígenos de grupos sanguíneos en fluidos corporales, señala la composición de la flora microbiana en pacientes con EII. Se tiene como hipótesis que la primera ubicación de exposición antigénica se encuentra en el intestino, seguido de respuesta inflamatoria en articulaciones (Brown et al., 2016; Ranganathan et al., 2017; Zhu et al., 2019).

Figura 6. El papel del intestino en la conducción de la inflamación articular en la EA.



Fuente: (Brown et al., 2016).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

2.1.3.2.2. Aminopeptidasa en EA

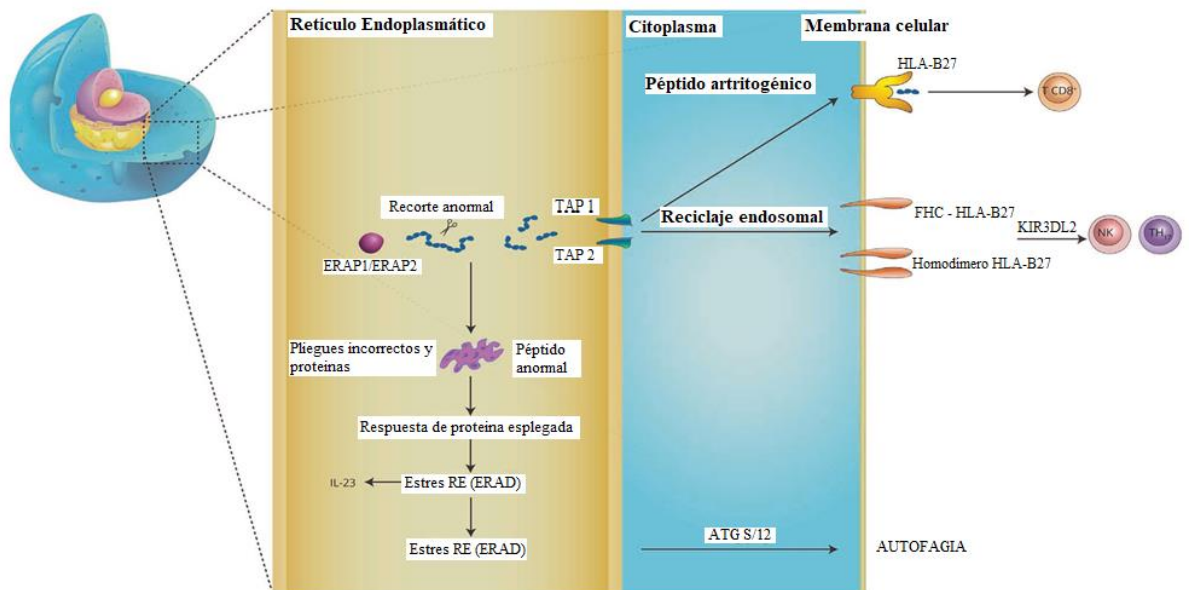
Se ha demostrado genéticamente que intervienen tres aminopeptidasa, ERAP 1 codifica el retículo endoplasmático, ERAP 2 y NPEPPS que codifica a la puromicina, están relacionadas con la EA. Las proteínas codificadas por estos genes es reducir los péptidos al tamaño apropiado para su presentación por el HLA. Si se produce una alteración en los péptidos antigénicos, tiene un efecto en la presentación del antígeno HLA B27 por el brazo de cadenas pesadas, la activación de células T ayudadoras (TH17) y la implicación de receptores de células asesinas, lo cual produce inestabilidad en la

actividad enzimática de las aminopeptidasas. El ERAP 1 con actividad disminuida, reduce la estabilidad del HLA B 27, ahí es donde se crean polimorfismos (Brown et al., 2016; Ranganathan et al., 2017).

ERAP 1 y ERAP 2 actúan en el retículo endoplasmático y el NPEPPS se expresa en el citosol y se cree que media el procesamiento de péptidos derivados del proteosoma, no involucrado en EA. El ERAP 1 se asocia con HLA B 27 y HLA B 40 positivos en EA, también se involucra en psoriasis (HLA - Cw0602), artritis idiopática juvenil y enfermedad Behcet (HLA - B51); mientras que el ERAP 2 se asocia HLA B 27 positivo y negativo en la EA, incluso en psoriasis, enfermedad de Crohn y uveítis (HLA-A29). El ERAP 1 y ERAP2 disminuye la velocidad de plegamiento de proteínas por el HLA B 27, al afectar la cantidad de péptido, aumentando el estrés celular en el retículo endoplasmático, además el cromosoma 5q15, están implicados en el recorte de péptidos en el retículo endoplasmático para 9 aminoácidos en la presentación de antígenos por CMH I por HLA B27, además puede recortar receptores en la superficie como la IL 1, TNF e IL 6, reducen la transmisión de señales, produciendo respuesta inflamatoria y daño tisular. El ERAP 1 reportado por primera vez en 2007 como factor de riesgo de EA, ya que en conjunto con el HLA B 27 son responsables del 70% del factor genético. Cuando se presenta polimorfismos de afectación en la función de ERAP 1 se genera una inadecuada expresión de cadena pesada libre de HLA B 27, dimerización y plegamiento de péptidos. El ERAP 1 tiene una mayor producción en células dendríticas que son presentadoras de antígenos, implica que su expresión anormal desarrolla en EA. Una de las hipótesis como responsable de la EA el HLA B27, es por el lento plegamiento de las proteínas, acumulando anormalidad de los mismos en el retículo endoplasmático, como respuesta al estrés, sin embargo no es concluyente para otros estudios (Bohórquez Heras et al., 2017; Brown et al., 2016).

Castro y colaboradores asocio la interacción HLA B27 con variantes de ERAP 1, para establecer cambios en el péptido presentador. El nucleótido Lys528 presento mayor cantidad de destrucción de péptidos con residuos N-terminales sensibles a ERAP 1. En general se sigue estudiando la interacción genética con la fisiopatología de la EA, la estimación actual de genes involucrados solo representa el 24.4%, distribuido con un 4.3% con loci HLA B y con el 20% HLA B 27 (Brown et al., 2016).

Figura 7. Demostración del posible papel de HLA-B27 y ERAP 1 y 2 en la patogénesis de la EA.



Fuente: (Zhu et al., 2019).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

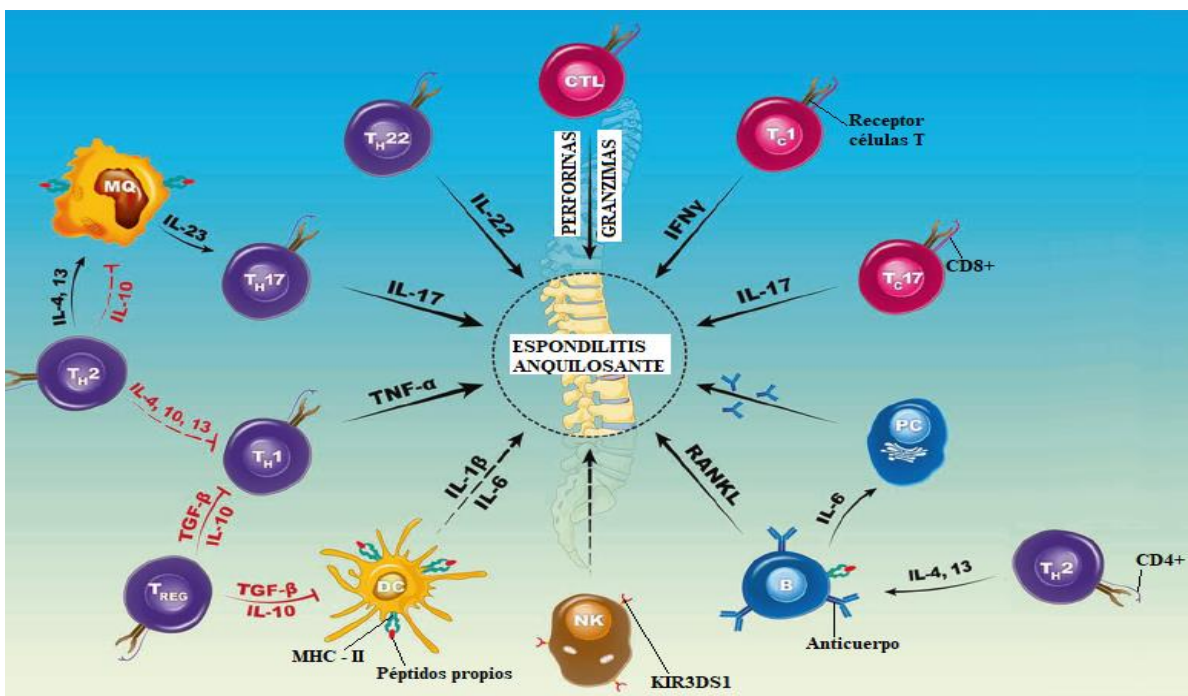
Gráfico 7.- HLA-B27 puede presentar péptidos artritogénicos a los linfocitos T CD8 +, que desencadenan el inicio de la respuesta inflamatoria en la EA. Los péptidos ingresan al retículo endoplasmático y son recortados por el ERAP1 y ERAP2. Se produce péptidos inusuales debido al recorte incorrecto de ERAP1 o ERAP2, lo que conduce a cadenas pesadas libres y homodímeros de HLA B27 al reciclaje endosomal de la membrana celular y posterior activación de las células NK y Th17 por el receptor KIR, específico el KIR3DL2. Los complejos anormales de péptido-HLA-B27 se localiza en el retículo endoplasmático, lo que desencadena la respuesta de proteínas UPR, estrés del RE, degradación de proteínas asociadas a RE (ERAD) y autofagia celular.

2.1.3.2.3. Interleucina 17 y 23

Los niveles de IL 17 se elevaron en pacientes masculinos con Espondilitis Anquilosante. Las células productoras de IL 17, son las células mieloides, linfocitos de respuesta adaptativo TH 17, células T gamma y delta intestinal son indispensables para la integridad epitelial. Las células TH 17 se ha probado su inestabilidad de la lámina propia intestinal, donde se encuentra las células T CD4, productoras de IL 17, la misma dejan de expresar cuando hay una resolución de la inflamación. La EA se asocia con polimorfismo de genes que codifican la vía IL 23-17, como el receptor de IL 23, subunidad de IL 12,

reclutamiento de caspasas de proteína en el dominio 9 (CARD9), transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) y la proteína quinasa de tirosina (TYK2). La expresión aumentada de IL 17 en EA, se realiza en células T $\gamma\delta$ en la sangre periférica, las células mieloperoxidasas, neutrófilos en células de la columna y mastocitos en la cápsula sinovial. En un estudio con ratones donde se sobre expresó IL 23, presento una respuesta inflamatoria con entesitis, uveítis, poli sinovitis destructiva imitando artritis reumatoide. Las células T diferenciados generan IL 17 produciendo la activación de los osteoclastos, además producen IL 22 cuando se expone al IL 23 para la osteoproliferación. Se ha reportado el SNP rs11209026 debilita la función del receptor de IL 23 y la producción de IL 17, lo cual podría tener efectos protectores en contra la inflamación y desarrollo de EA. En consideraciones generales el eje IL23/IL17 provoca secreción de moléculas inflamatorias en fibroblastos, células endoteliales, dendríticas y macrófagos que inducen la destrucción e inflamación de las articulaciones en EA (Ranganathan et al., 2017; Sieper et al., 2015; Zhu et al., 2019).

Figura 8. Participación de inmunocitos en el inicio, evolución y regulación de la EA.



Abreviatura: Ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa B.

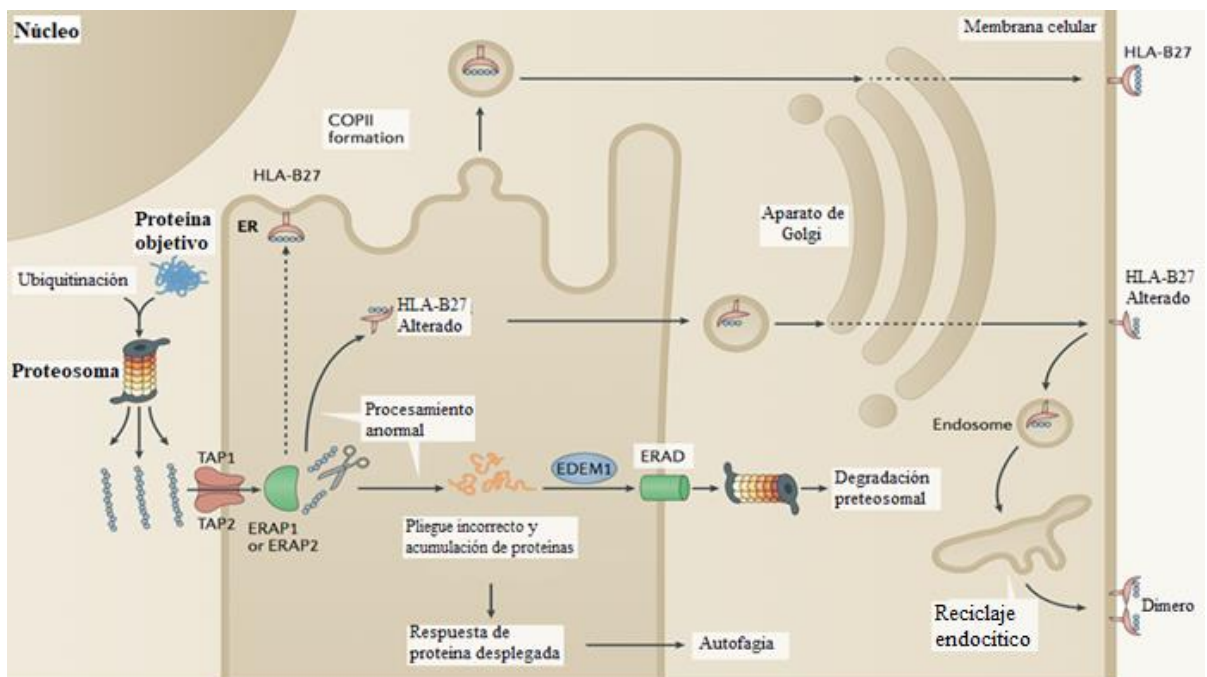
Fuente: (Zhu et al., 2019).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

2.1.3.2.4. Factor de Necrosis Tumoral

La EA se asocia con el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en el receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNFR1). En estudios de tejido de la articulación sacroilíaca por medio de histopatológico muestran la presencia de ARNm de TNF. En ratones transgénicos con TNF humano se produce una polisinovitis destructiva. No se filia de forma concreta la fisiología en la patógena de la enfermedad, sin embargo, el TNF y la IL 17 tienen importancia en procesos celulares que conducen a la afectación de hueso y cartílago (Sieper et al., 2015).

Figura 9. Procesamiento y presentación de antígenos: posible patología de EA.



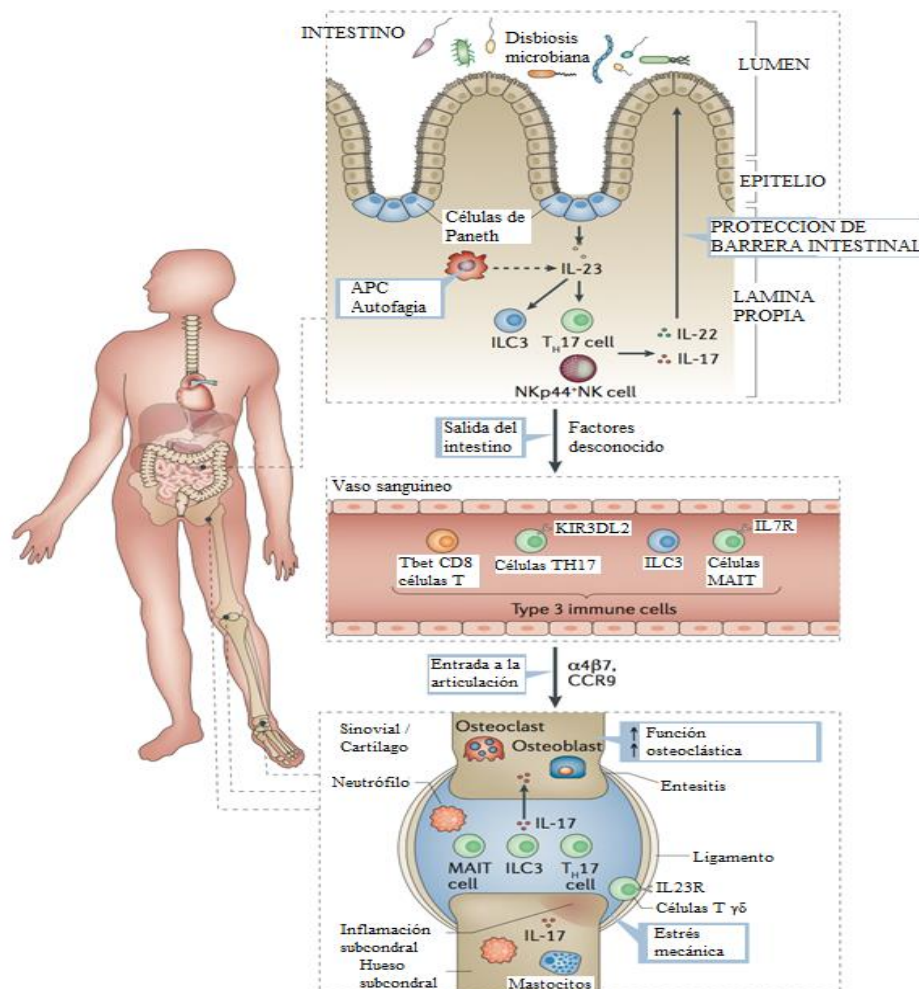
Fuente: (Zhu et al., 2019).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

En la Figura 9.- Se refleja como las proteínas objetivo a ser degradadas son ubiquitinadas y disgregadas en péptidos por el proteasoma. Los péptidos que tienen un número excesivo de aminoácidos en el extremo N-terminal, ingresan al retículo endoplásmico (RE) y se recortan con la aminopeptidasa 1 del retículo endoplásmico (ERAP1) y ERAP2. Los péptidos de longitud apropiada se añaden en moléculas MHC de clase I tales como HLA-B27 para formar un heterodímero: péptido-HLA-B27- β 2m. Este complejo se transporta a la superficie celular por el aparato de Golgi, al igual que otras moléculas destinadas a dejar el RE; el complejo formado por péptido-HLA-B27- β 2m se transporta a través de las vesículas del complejo de proteínas de tipo II (COPII), se regula

por la proteína de transporte SEC16A. Se pueden formar complejos peptídicos anormales como resultado de las actividades alteradas de ERAP1 o ERAP2, lo que produce complejos: péptido de superficie anormal – HLA-B27 – β 2m, estos complejos se pueden acumular en el RE, lo que desencadena la respuesta de proteína desplegada (UPR), la degradación de la proteína asociada a ER (ERAD) y la autofagia. La afectación en la formación de vesículas COPII, ERAD o autofagia podrían desarrollar el estímulo de la proteína desplegada. Y las cadenas pesadas libres de HLA-B27 mal plegadas pueden combinarse para formar dímeros anómalos. Abreviaturas: EDEM1, proteína 1 similar a α -manosidasa; TAP, transportador asociado con el procesamiento de antígenos.

Figura 10. Inmunidad tipo 3 y Espondilitis Anquilosante.



Abreviatura: APC-célula presentadora de antígeno / Tbet CD8- células de transcripción / Células MAIT- Células T invariantes de la mucosa, IL7R, subunidad α del receptor de interleucina 7; ILC3; célula linfocítica innata del grupo 3; KIR3DL2, receptor similar a inmunoglobulina 3DL2.

Fuente: (Ranganathan et al., 2017).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

En la figura 10.- Se puede observar que existe una fuerte asociación de la respuesta inflamatoria tipo 3 en la mucosa. Las células de Paneth en el intestino es una fuente de IL-23, estimula a los linfocitos de inmunidad innata y adaptativa para iniciar una respuesta de IL-17 e IL-22, mismas que son promovidas como protectoras para mantener la integridad del epitelio. La disbiosis microbiana dada por HLA-B27 produce respuesta inflamatoria en la mucosa. Tienen probablemente origen intestinal los linfocitos productores de IL-17, se encuentran niveles aumentados en la sangre de pacientes con EA. En el intestino los marcadores como $\alpha 4\beta 7$ y CC-quimiocina receptor 9 (CCR9) están implicados en la respuesta inmune tipo 3 del tejido sinovial que se encuentra inflamado. Las células de la inmunidad tipo 3 se localiza en articulaciones sinoviales, incluido el líquido sinovial y cartilagosas implica ligamentos y médula ósea subcondral en personas con Espondilitis Anquilosante. Lo que podría conducir el estrés mecánico es la actividad de células involucradas en la entesis. La IL-17 se ha demostrado que altera la actividad de los osteoclastos y los osteoblastos, para la formación de hueso nuevo.

2.1.3.2.5. Inmunidad celular y citocinas innatas

Es una inflamación crónica como se había mencionado anteriormente y ahora se describe de forma específica. Se involucran varias células como células dendríticas, macrófagos, células naturales killer (NK) y células inmunes adaptativas, las misma producen varias citoquinas. Las células dendríticas se encuentra en órganos linfáticos y no linfoides, se dividen en CD1 c-positivo (célula dendrítica convencional 1, puede estimular la respuesta de Th1 y Th2), CD141 positivo (célula dendrítica convencional 2) y células dendríticas plasmocitoide, tiene apariencia de células plasmáticas y producen CD56, HLA DR, antígenos derivados de células dendríticas 2, receptor 7 Toll like (TLR7), CD123, TLR 9, se diferencian de los monocitos y células dendríticas convencionales por no expresar CD14 Y CD11; las células dendríticas participan también en la inmunidad humoral que involucra las células B. Cuando se produce un incremento de la respuesta de estas células desencadena la respuesta inmune de Th 17 y producción de IL 17, esto se asocia a respuesta autoinmune. Existen estudios con respecto a que las células Th17 interviene en la fase aguda de la inflamación y las células Th 1 prolongan la reacción inflamatoria. En la articulación sacroilíaca se evidencio en estudios, abundantes macrófagos y osteoclastos positivos para CD 68 y CD 163 en especial para macrófagos, mismo que se disminuyeron después del tratamiento farmacológico. El investigador

Wang y sus colaboradores encontraron niveles muy altos de proteína 10 indecible por Interferón gamma (IFN γ / IP 10/ CXCL10) lo cual atrae células Th1, causando respuestas inflamatorias agresivas por mayor producción de IFN γ y TNF α . Las células Th17 su proceso de diferenciación se regula por el factor de transcripción STAT 3 y 5, producen citoquinas proinflamatorias como IL 17, IL 10, IL 21 e IFN γ . Zayadi y colaboradores hallaron que IL 22 estimula la propagación, migración y diferenciación osteogénica en células madres mesenquimales, lo que contribuye a la formación de nuevo hueso. Las células T CD8+ pueden causar lisis de células diana por secreción de perforina/ granzima o por señalización Fas/FasL, generando así IFN γ , TNF e IL 17 para mantener respuesta inmune crónica en EA. Y con respecto a las células B, se ha encontrado un número elevado de células plasmáticas, blastos en la circulación y en las articulaciones periféricas en pacientes con EA. Intervienen los linfocitos B diferenciándose en células plasmáticas que secretan anticuerpos, además secretan citoquinas como IL 6 y el activador del receptor del factor nuclear ligando kappa beta, desencadenan la génesis de osteoclastos; además sirve como co-estimuladores para activación de linfocitos T, el papel de los linfocitos B aún se encuentra en estudio como un papel en el desarrollo de EA (Zhu et al., 2019).

2.1.3.2. Factores hormonales

En 1973, se presentó una hipótesis de relación de factores endocrinos y EA, por la diferencia de sexo. En una muestra pequeña de 22 pacientes detectaron un depósito de testosterona disminuido para la función testicular, aumentado los niveles de hormona luteinizante, inversión de relación estradiol-testosterona, con aumento ligero de estradiol. En la población femenina estudiaron la función ovárica, en EA activa se evidenció niveles bajos de forma significativa de estradiol en periodo de menstruación a comparación de la EA inactiva. El predominar el sexo masculino a edad temprana y en las mujeres en manifestaciones clínicas posterior al embarazo, tiene una intervención las hormonas sexuales en la EA. Los niveles bajos de dehidroepiandrosterona sulfato, atribuye a la pérdida ósea en EA. En otro estudio se administró dosis bajas de hormona adrenocorticotrópica, se obtuvo un incremento menor significativo del cortisol en pacientes con EA versus los controles. La deficiencia de glucocorticoides demuestra un eje hipotálamo - pituitaria - adrenal en pacientes con EA, suscitándose así el involucrarse el sistema endocrino en mencionada patología. Además menciona la participación de la vitamina D dependiendo de los niveles séricos como factor

protector o de actividad, se mantienen en estudio, por no ser concluyente (Zhu et al., 2019).

La importancia de las hormonas sexuales en la patogenia de la EA no está totalmente definida. Algunos estudios consideran el sexo como determinante en el incremento de la susceptibilidad de la enfermedad y que al parecer puede influir en su gravedad.

2.1.3.3. Factores ambientales

Según información recabada por Sociedad Española de Reumatología (SER), el tabaquismo eleva el riesgo de presentar enfermedades autoinmunes, incrementando de manera importante el riesgo de enfermedades cardiovasculares en pacientes con enfermedades reumáticas. Adicional a ello se ha observado que los pacientes fumadores con espondiloartritis presentan más lesiones en sus radiografías de columna que los que no fuman (Chang-Miller, 2017). El tabaquismo se asocia con un inicio temprano de la clínica, actividad alta de la enfermedad, deterioro en la funcionalidad y peor calidad de vida; con una relación al dejar de fumar la enfermedad se comporta de forma menos agresiva. Los fumadores tenían menor adherencia y de tener una respuesta adecuada al tratamiento. Es un factor modificable. En un estudio realizado por Zhao y colaboradores en el 2018, en un total de población de 2031 pacientes entre fumadores, ex fumadores y nunca fumaron, reportaron que los fumadores actuales tenían la enfermedad con actividad muy alta a comparación de quienes no fumaron y con una peor calidad de vida, fatiga, sueño, ansiedad y depresión, además con marcador inflamatorio elevado como PCR e importante deterioro de la funcionalidad (Zhao et al., 2019).

2.1.5. Cuadro clínico

Es una enfermedad reumática, en forma de artritis progresiva debilitante afectando al esqueleto axial. El elemento patológico identificativo es en zonas de inserción ligamentarias, tendones, cápsula sinovial y cartílago articular, del que destaca la entesitis, sin embargo la principal característica diagnóstica es la sacroileítis, descrita por la inflamación de las articulaciones sacroilíacas y de la columna vertebral, se prevé que el tercio de los pacientes son afectados en articulaciones periféricas además de oligoartritis en las extremidades inferiores, uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis (Castro-Santos et al., 2014; Kiltz, Baraliakos, & Braun, 2017; Smith, 2015).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas típicas.

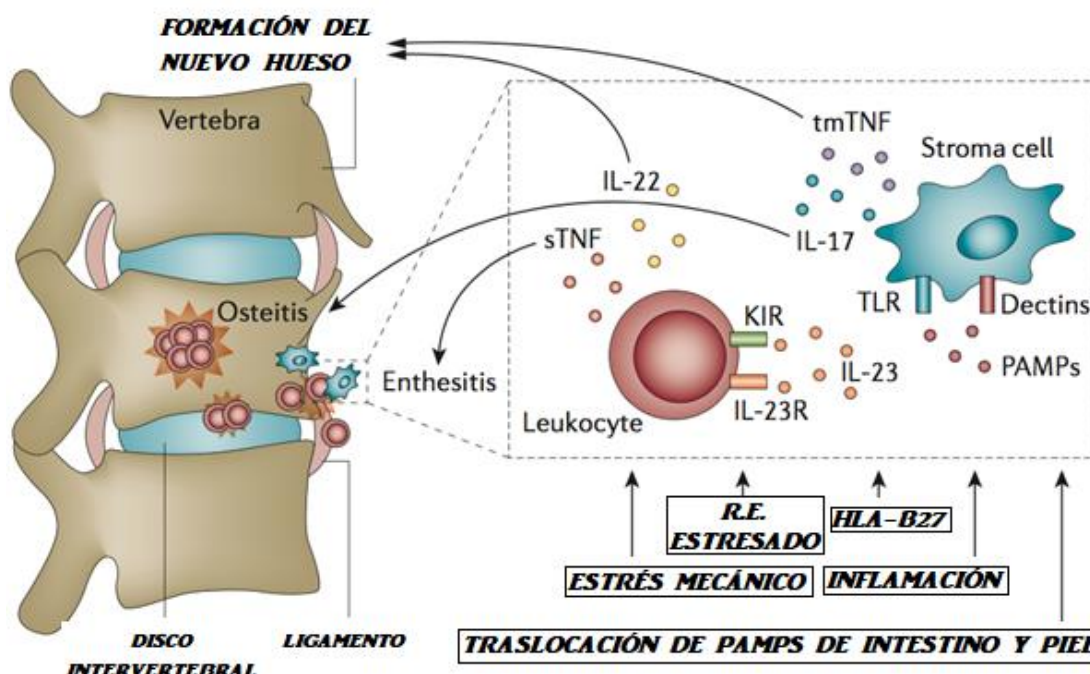
Tipo / Región	Manifestación clínica
Axial	Sacroileitis, espondilitis, espondilodiscitis, Artritis de la articulación facetaria, artritis costovertebral, artritis esternoclavicular, osteítis esternal
Periférico:	Artritis periférica, entesitis periférica, coxitis
Sistémico:	Uveítis anterior, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal crónica.

Fuente: (Taurog et al., 2016).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Las principales características clínicas de la Espondilitis Anquilosante, involucra inflamación de la columna vertebral, artritis periférica y formación de nuevo hueso en la columna de forma patológica provocando la fusión de las vértebras. La inflamación se asocia con la activación de los osteoclastos y la destrucción erosiva del hueso, también de las células del estroma para producir y liberar enzimas que degradan el cartílago (Sieper et al., 2015).

Figura 11. Osteoproliferación.



Abreviatura: PAMPs: Patogenia molecular asociado a patógenos, IL 13R: receptor de IL 13, KIR: receptor tipo inmunoglobulina de células naturales asesinas, TLR: receptor tipo Toll.

Fuente: (Taurog et al., 2016).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

La Figura 11.- Se evidencia la interacción genética con el HLA B27 con la respuesta de estrés mecánico, retículo endoplasmático y microbiano en la superficie corporal para secretar citocinas inflamatorias como IL 23 y señal de daño por PAMPs, las dos estimulan actividad inflamatoria de los leucocitos, células del estroma para producir en medula ósea y en la inserción de ligamentos para generar citocinas inflamatorias como son TNF e IL17. La IL22 y TNF transmembrana conduce a la formación de hueso nuevo.

Con respecto a la osteoproliferación se propone tres hipótesis: Primero. La inflamación y la destrucción ósea podría estimular la reparación del hueso, posterior a lo cual se presenta formación de hueso nuevo; Segundo. se inicia el proceso de inflamación y la activación del estroma, avanzan de forma independiente; y Tercero. Existe una relación de la osteoproliferación con la inflamación, desencadenando por IL 22, 23 y TNF que actúan sobre células del estroma; la investigación de estas hipótesis tendría importancia en la diana terapéutica. Es decir que se propone que el factor de necrosis tumoral soluble (TNFs) y la IL-17 son fuertes estimuladores del componente inflamatorio de la enfermedad. El TNF transmembrana (tmTNF) y la IL-22 pueden conducir simultáneamente a la formación de hueso nuevo y, en última instancia, a la anquilosis de las articulaciones axiales. (Sieper et al., 2015) La interleucina-17 y la interleucina-23 se han implicado en la entesitis, la interleucina-22 en la osteoproliferación y el TNF- α y la interleucina-17 en la sinovitis, la destrucción ósea y la inflamación intestinal (Sieper et al., 2015; Taurog et al., 2016).

Es inconstante las manifestaciones clínicas, ya que dependerá de los distintos grados de las lesiones articulares, como de las manifestaciones extraarticulares; comúnmente generan quejas de dolor, rigidez, fatiga, trastornos del sueño (Bigorda-Sague, Castellano-del-Castillo, Mambro-Giron, & Vazquez-Sasot, 2014).

2.1.5.1. Entesitis

Se describe como un apartado por tratarse de la manifestación clínica característica de la EA y Psoriasis. Deriva de la palabra griega inserción. Se define como la inflamación en el sitio de inserción del tendón y ligamento en el hueso, son estructuras esenciales para fuerza mecánica en el caso de los tendones y genera estabilidad por los

ligamentos; el compartimento dominante de inserción de ligamentos es la articulación sacroilíaca, esternoclavicular y acromio-clavicular; se puede encontrar más de 100 regiones donde se une el ligamento y el tejido óseo. La diferencia entre entesitis y sinovitis, se da por presentarse la primera fuera de la articulación y la segunda intraarticular. En la parte anatómica existe una zona de transición de 500 micrómetros de espesor entre el tendón y el hueso también conocido como fibrocartílago, donde se pierde la alineación de estas fibras y disminuye el contenido del colágeno tipo I, sin embargo, hay abundantes fibroblastos, condrocitos, colágeno tipo II y proteoglicanos, esto proporciona rigidez y elasticidad, para su adecuada función mecánica. El fibrocartílago se mineraliza antes de unirse al hueso, además que el hueso en los sitios de inserción entesal es delgado y poroso, posee vasos sanguíneos que emergen de la medula ósea contigua para permitir el suministro de nutrientes a la zona entesal (Schett et al., 2017).

Figura 12. Entesitis versus sinovitis.



Abreviaturas: Artritis psoriásica (AP); Artritis reumatoide (AR); espondiloartritis (EAR).

Fuente: (Schett et al., 2017).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

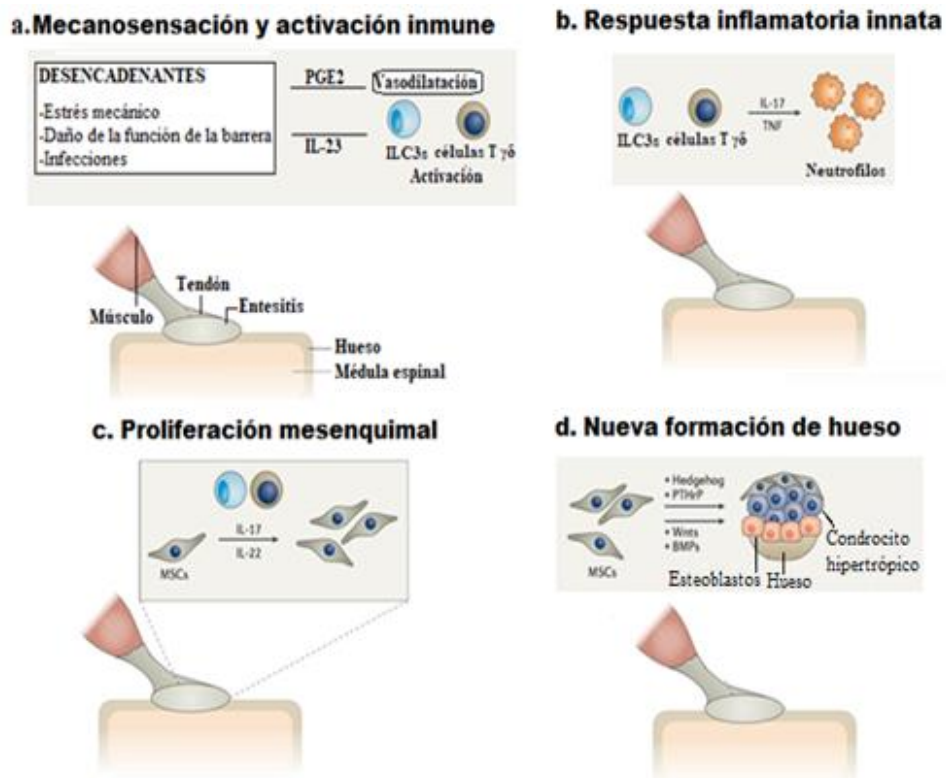
En la figura 12.- En las estructuras del esquema A se observa una capsula articular con la membrana sinovial y tendones que se insertan en el hueso perióstico; la sinovitis es la inflamación de la membrana sinovial; entesitis se define como la inflamación entesal,

en la inserción de tendones y ligamentos en la superficie del hueso y puede ocurrir con sinovitis secundaria. En el esquema B la entesitis se caracteriza por ser periarticular, sin embargo, puede darse en sitios distantes de las articulaciones, están señalados con círculos rojos, mencionando el tendón de Aquiles, fascia plantar, epicóndilo y la inserción del ligamento longitudinal anterior en los bordes vertebrales.

La entesitis puede ser la respuesta a la sobrecarga mecánica en personas sanas y afecta a una sola zona entesal, en el caso de pacientes con EA afecta a más de una zona entesal, con importante cronicidad, sin una fisiopatología clara, se tiene hipótesis, una de ellas que el umbral es bajo para desencadenar una respuesta inflamatoria, lo que responde con poca o ninguna fuerza mecánica; otra hipótesis es el factor genético con el gen CMH I y polimorfismos del receptor IL23, conduce a un estímulo de actividad inmunológica y prolongada (Schett et al., 2017).

La entesitis parece estar provocada por una respuesta inmune innata, como desencadenante se trataría de un estrés mecánico, por lo cual tiene afectación de predominio en extremidades inferiores, un mediador es la prostaglandina E2, por la respuesta al tratamiento con AINE, el mismo hace que su producción local permite una respuesta rápida al estrés de la sobrecarga mecánica, desencadenando vasodilatación, facilita el reclutamiento de neutrófilos desde la medula ósea y el compartimento entesal, provocando desarrollo de una reacción inflamatoria liberando proteasas y radicales libres de oxígeno, que se traduce en imagen a osteítis. La prostaglandina E2 estimula la producción de IL 17 por células T, iniciando la respuesta del eje IL 23 e IL 17, su sobre expresión desencadena la entesitis en lugar de la sobrecarga mecánica; se sabe que las células T $\gamma\delta$ es la fuente principal de IL 17 y TNF. Los neutrófilos y macrófagos, activan incontroladamente el transductor de señal y activador de la transcripción 1 (STAT1) en las células mieloides por desencadenar la producción de citoquinas inflamatorias (Schett et al., 2017).

Figura 13. Fisiopatología de la entesitis.



Fuente: (Schett et al., 2017).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

La figura 13.- Se refleja 4 posibles etiopatogénias que se puede caracterizar: a. Se inicia por una fase de mecano-sensibilización y activación inmune dado por estrés mecánico y/o infeccioso que conduce a la estimulación de prostaglandina E2 (PGE2) e IL-23, seguido de vasodilatación y activación de células T γδ y células linfoides innatas tipo 3 (ILCs). b. La respuesta innata inflamatoria se caracteriza por la secreción de TNF e IL-17, provocando la entrada de células inmunes como los neutrófilos polimorfonucleares (PMN). c. La proliferación mesenquimal otorgada por IL-17 e IL-22 se caracteriza por la activación y proliferación de las misma localizadas en el periostio peri-entésal. d. La nueva formación de hueso en los sitios entésales se desarrolla por la señalización y el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), que contribuyen a la mineralización del fibrocartílago; las proteínas morfogénicas óseas (BMP) y las proteínas Wnt conducen a la diferenciación de osteoblastos y permiten la generación de hueso nuevo.

La clínica de la entesitis se caracteriza por dolor en el sitio de inserción del tendón, los lugares implicados más comunes es el tendón de Aquiles, fascias plantares y los

epicóndilos laterales; su prevalencia en Espondiloartritis es del 35 a 50%, se evalúa con la sensibilidad en el sitio entesal, sin embargo existe la sociedad de espondiloartritis de Canadá que examina 16 sitios periféricos más relevantes afectados por la enteritis, como es el tendón de Aquiles, Fascia plantar, trocánter femoral, rodillas y hombros; además se menciona el índice de Leeds que examina seis sitios y por último el índice de entesitis de Maastricht específico de EA se centra en costillas, cresta ilíaca y tendón de Aquiles, son parte de la evaluación a la respuesta de la terapia con FARME (Schett et al., 2017).

Tabla 3. Características de la entesitis.

Características	Entesitis (AS / EA)
Localización anatómica	Extraarticular
Composición tisular	Fibrocartílago
Desencadenamiento mecánico	+++
Etiopatogénesis	Respuesta peligrosa
Células residentes inmunes	células T γ d tipo 3, células linfoides innatas
Células residentes No inmunes	Periostio y fibrocartílago MSC
Tipo de activación inmune	innato (principalmente neutrófilos polimorfonucleares)
Asociación genética	MHC clase I, genes IL23R
Síntomas clínicos	Dolor
Fases Preclínicas	Entesitis sub clínica
Daño de la médula Ósea	+++
Nueva formación de hueso	+++
Dependencia de PGE2	+++
Efecto clínico del metrotexate	-
Dependencia de IL-17 / IL-23	+++
Dependencia IL-6	-
Dependencia TNF	+++
Organismos asociados	Intestino, piel

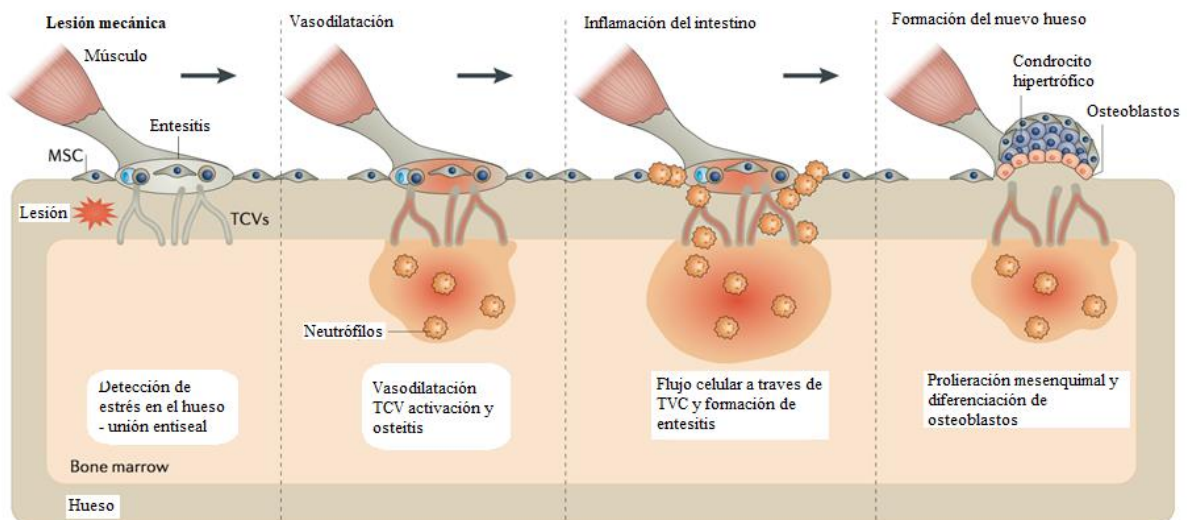
Ausencia (-), leve (+), moderado(++), severo(+++), Células mesenquimales (MSC), Prostaglandina E2 (PGE2), Artritis psoriásica (AS), Espondilitis Anquilosante (EA)

Fuente: (Schett et al., 2017).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Fase inflamatoria de la entesitis en Imagen. - se detecta visualizando la hipertermia y la vasodilatación que facilita la movilización de células inflamatorias. En 1998 McGonagle y colaboradores hizo uso de la resonancia magnética para probar que la entesitis es la lesión inicial de la EA, además detecta osteítis peri-enteseal que aparece como edema de tejidos blandos, es una característica temprana de la EA. Características en radiografía incluye osteopenia periarticular, erosión del hueso cortical en sitio de inserción y signos de calcificación por formación de hueso nuevo. Además se usa ultrasonido para valorar la gravedad de la entesitis, por medio de escalas de Glasgow o el índice de entesitis español y últimamente el uso de la tomografía para valoración de formación del hueso nuevo (Schett et al., 2017).

Figura 14. Cambio micro anatómico en la entesitis.

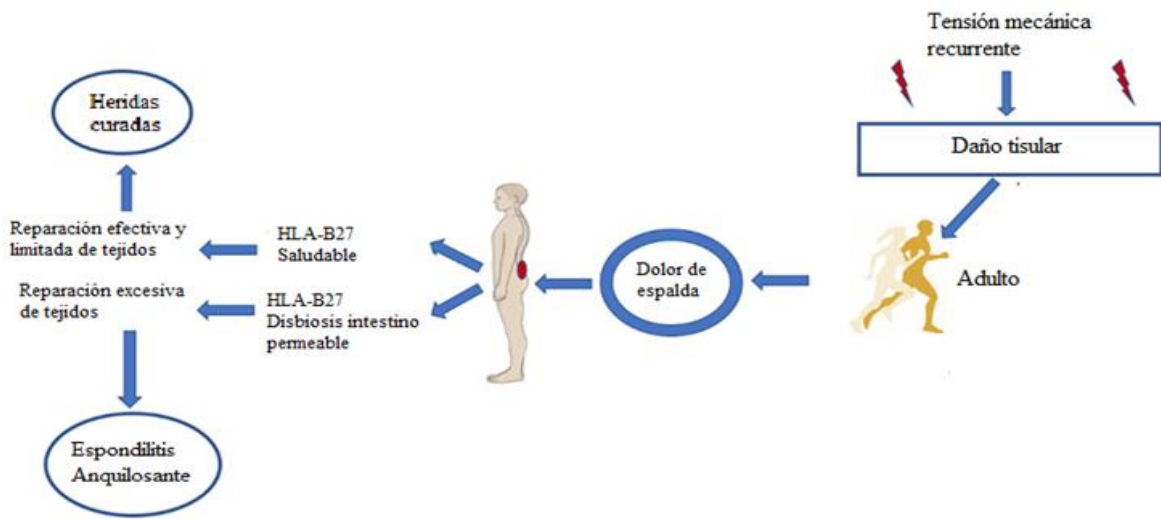


Fuente: (Schett et al., 2017).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

En la figura 14 al describir una entesis normal, se entiende por un tendón que se inserta en un hueso trabecular poroso, caracterizado por múltiples microvasos transcorticales (TCV) que permiten la comunicación entre la médula ósea y la entesis. El complejo hueso-enteseal es propenso a tensión mecánica (simbolizada por una estrella roja). Posterior al estrés mecánico los microvasos transcorticales se estimulan y produce una respuesta inflamatoria que se traduce a osteítis en la médula ósea adyacente. La vasodilatación de los TVC contribuye a la circulación o flujo de salida de las células inmunes como son los neutrófilos desde la médula ósea peri-enteseal hacia la entesis (Schett et al., 2017).

Figura 15. Estrés Mecánico.



Fuente: (Watad et al., 2018).

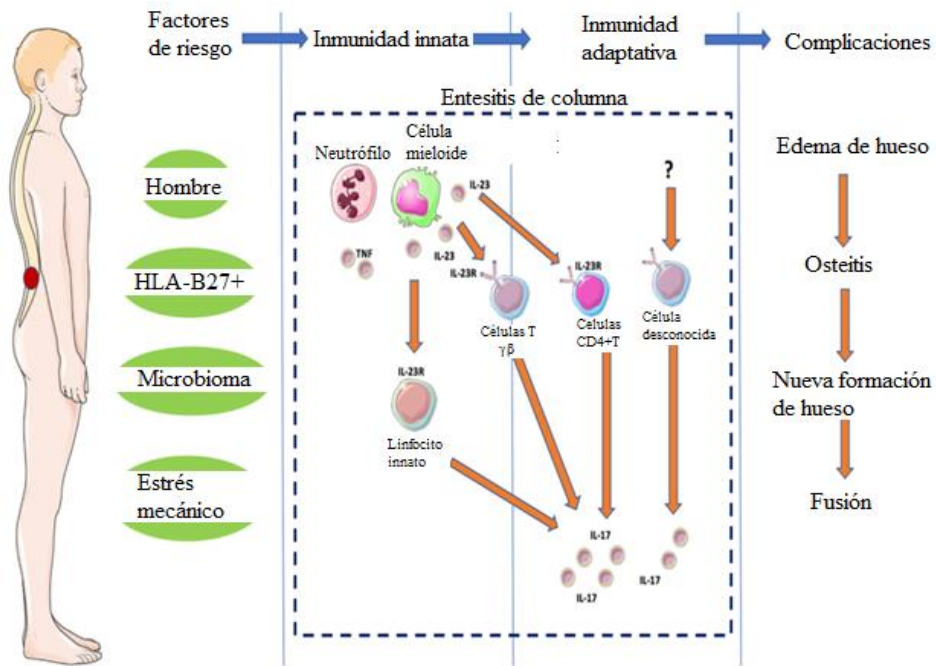
Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

En la figura 15 se observa que el estrés mecánico recurrente se traduce a un dolor de espalda la cual se debe diferenciar de un inflamatorio o no, el cual es difícil reconocer por compartir características como el estrés mecánico, el microdaño y micro-inflamación para la reparación de tejidos. La desregulación de la respuesta inmune innata contribuye a la disfunción de la barrera intestinal lo cual estimula la actividad inmune del intestino. Personas con el gen HLA B27, disbiosis y el intestino permeable se relaciona con activación inmune adaptativa, lo cual se puede observar por estudio de imagen como resonancia magnética como osteítis.

2.1.5.2. Heterogeneidad de clínica en la Espondilitis Anquilosante

El estrés mecánico repetitivo desencadena el microdaño tisular, dolor de espalda de tipo inflamatorio con la disbiosis en pacientes HLA B27 positivos, a comparación de sujetos sanos; se da con mayor frecuencia en sitios de compresión, cizallamiento y tracción. La alteración de la inmunidad innata en la barrera intestinal, además la unión estrecha entre células epiteliales intestinales presentan mayor permeabilidad y favorece la enfermedad inflamatoria intestinal y alteración de la microbiota intestinal, el 10% de los pacientes con EA tiene EII y el 70% signos de inflamación intestinal subclínica (Watad et al., 2018).

Figura 16. Fases de la inmunopatogénesis en la EA.

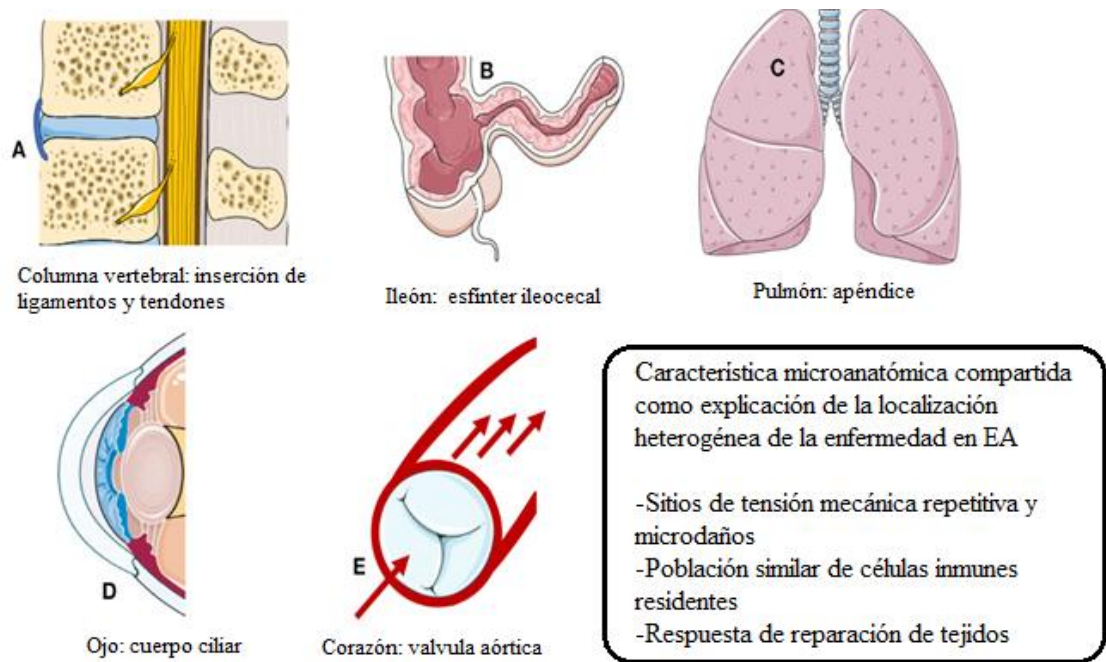


Fuente: (Watad et al., 2018).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

En la figura 16 se observa interacción entre diferentes componentes que conlleva a una desregulación de la inmunidad innata. La secreción local de IL 23, activación de ILC3, y en una fase posterior la desregulación de la inmunidad innata con la activación de células inmunes positivas para receptor de IL-23 (IL-23R), células T gamma y delta y otras células aún desconocidas que liberan IL 17, lo cual produce remodelación, incluye edema óseo, osteítis, formación de hueso nuevo y fusión de la columna.

Figura 17. Localización heterogénea de la enfermedad EA que comparte características microanatómicas.



Fuente: (Watad et al., 2018).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

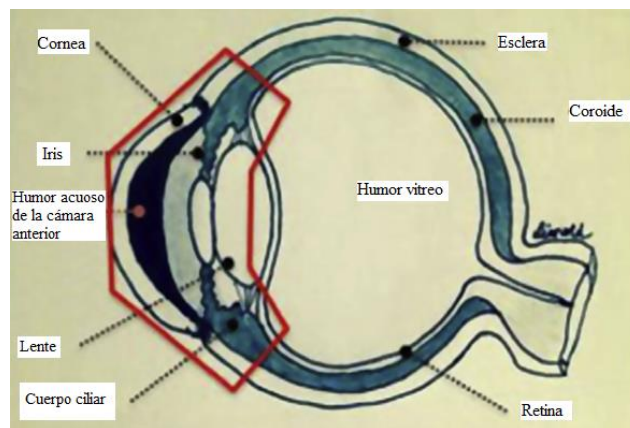
2.1.5.3. Uveítis

Es una manifestación extraarticular común de las Espondiloartropatías, ocurre en el 33% de los pacientes con EA, sin embargo, varía según el lugar de origen, 20% en sudamericana. La uveítis anterior es la presentación más común en el 90%, es aguda en el 93% y unilateral en el 85%. Su presencia se relaciona de forma positiva con sacroileítis en radiografía, HLA B27 y una duración de 10 años o más de la evolución de la enfermedad, aumenta en un 43% donde la evolución de la enfermedad es mayor a 30 años. También se distribuye según el tipo 6-9% para Psoriasis y 2-5% en enfermedad inflamatoria (Sharma & Jackson, 2017).

La úvea es un tejido heterogéneo, capa pigmentada y altamente vascularizada se extiende desde el segmento anterior al posterior, constituida por las siguientes estructuras: iris, cuerpo ciliar y coroides, los mismos que secretan humor acuoso dentro del ángulo del ojo, controlado la salida del mismo por la malla trabecular y el canal de Schlem, así es como se asocia la inflamación y la presión intraocular. El humor acuoso tiene una variedad de citoquinas como FNT alfa, IL 17, IL 21, IL 22, IL 23 e IL 33, las cuales pueden estar implicados en la respuesta inflamatoria. El HLA B27 se asocia a episodios recurrentes de uveítis anterior por una mayor permeabilidad vascular, el mismo se normaliza entre episodios; es decir hay una ruptura de la barrera acuosa-sanguínea localizada en el iris y

el epitelio ciliar y endotelio vascular del iris. La tomografía ocular revela cambios estructurales como es el aumento del tamaño del cuerpo ciliar, en la zónula y reclutamientos de células inflamatorias alrededor del iris y el cuerpo ciliar (Sharma & Jackson, 2017).

Figura 18. Uveítis anterior.



Fuente: (Sharma & Jackson, 2017).
Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

La uveítis anterior tiene característica de un patrón alterno, al examen oftálmico se observa por la lampara de hendidura el segmento anterior del ojo, las células inmunes en el humor acuoso y células inflamatorias en el endotelio. En pacientes con HLA B27 se asocia con severidad del cuadro con asociación de exudado fibrinoso e hipopion, y para caracterizar a cuadros previos se observa sinequias, que es la adherencia entre la cápsula del cristalino y el iris, provoca que la pupila no se dilate y causa una irregularidad del mismo. La uveítis se califica con una escala de 0-4b, 0 es ausencia de inflamación y 4b representa a más de 50 células. Los síntomas son fotofobia, enrojecimiento, lagrimeo y dolor. Existe un 40% de pacientes que debutaron con uveítis para posterior realizar el diagnóstico de Espondilitis anquilosante (Sharma & Jackson, 2017).

Las complicaciones es una discapacidad visual como factor de riesgo el glaucoma, se da por daño al nervio óptico, otras complicaciones la catarata y el edema macular. Se asociado el gen LPM2 para uveítis anterior en dos poblaciones mexicanas que son positivo para HLA B27 (Sharma & Jackson, 2017).

2.1.6 Escalas de valoración

Para evaluar la actividad inflamatoria se recomienda que el paciente realice mediante una escala analógica visual (EVA) de 0 a 10 una valoración tanto del dolor axial nocturno como de la actividad de la enfermedad. La información médica paralelamente recoge la EVA de la actividad global de la enfermedad.

Se recomienda el uso de dos cuestionarios auto aplicados complementando de la misma manera, obteniendo la actividad global de la enfermedad mediante el BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) y, otro obteniéndose la función física mediante el BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Existen también cuestionarios de calidad de vida como el SF-12 o el ASQoL, específico para la EA y validado en español.

El BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) es una escala que relaciona la prueba de Schöber, la rotación cervical, la distancia trago-pared, la flexión lateral lumbar y la distancia intermaleolar, aplicando una puntuación a cada uno de ellos. Valorando la progresión de la limitación funcional en forma objetiva durante el control por consulta externa del paciente. Se correlaciona bien con otras medidas de la enfermedad y con los índices radiológicos. De la misma manera es importante realizar la valoración sistemática de las articulaciones periféricas lo que permite detectar la posible sinovitis.

Tabla 4. Evaluación del paciente con espondiloartritis.

ANÁLISIS	EXAMEN	FRECUENCIA
Clínica	EVA dolor espinal global y nocturno EVA actividad de la enfermedad por el paciente EVA actividad de la enfermedad por el médico BASDAI BASFI	Se debe realizar en cada visita
Exploración Física	Recuento articular-DAS28 Índice de entesis (MASES) Identificación de dactilitis BASMI	Se debe realizar en cada visita
Analítica	Hemograma, bioquímica, orina VSG y PCR	Se debe realizar en cada visita, cada 3-4 meses si FAME o tratamiento biológico
	Serología VHB y VHC Inmuno: FR, anti-CCP Mantoux y Booster	Realizar en la primera visita
Radiología	Rx de tórax Rx de sacroilíacas, columna, articulaciones periféricas	Anual los 3 primeros años y luego según evolución
	mSASS, BASRI	Ensayos clínicos
Índice de actividad	ASDAS	Se debe realizar en cada visita

Fuente:(Bohórquez Heras et al., 2017)
Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

2.1.6.1 Exploración física

Se debe realizar de manera completa como en todos los pacientes. En el caso de las EA es fundamental la evaluación del esqueleto axial:

- Prueba de Schöber: valora la movilidad de la columna lumbar.
- Prueba de Patrick
- Flexión lateral de la columna.
- Expansión torácica: valora la movilidad torácica.
- Distancia occipucio-pared y trago-pared: columna cervical.

- Rotación cervical.
- Distancia dedo-suelo.
- Maniobras sacroilíacas: se realiza la maniobra de apertura- cierre, la maniobra de Fabere y maniobra de Laguerre.

2.1.7 *Diagnostico*

Clasificación: Para el diagnóstico de Espondilitis Anquilosante primero se debe clasificar en qué tipo de las Espondiloartropatías le corresponde, se expondrá a continuación la antigua clasificación y la nueva clasificación según la Sociedad Internacional de Espondiloartritis que fue realizada en el 2009, sin embargo, tiene mucha controversia, porque no abarcaría a todo el grupo de Espondiloartropatías, y se mencionara otro tipo de clasificaciones según la forma de presentación.

Tabla 5. Clasificación comparativa de la Espondilitis anquilosante.

Clasificación clásica	Clasificación Actual
-Espondilitis anquilosante	- Espondiloartritis axial:
-Artritis reactiva (artritis asociada a infección)	+Con sacroileítis radiográfica
-Espondiloartritis psoriásica:	+Sin sacroileítis radiográfica:
Predomina periférico	*Sacroileítis en RMN
Predomina axial	*Positividad HLA-B27 más clínica
-Espondiloartritis enteropática (asociada con enfermedad inflamatoria intestinal)	- Espondiloartritis periférica
Predomina periférico	+Con psoriasis
Predomina axial	+Con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa)
-Espondiloartritis de inicio juvenil (artritis idiopática juvenil relacionada con entesitis)	+Con infección previa
-Espondiloartritis indiferenciada	+Sin psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal o infección previa

Fuente: (Taurog et al., 2016).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Tabla 6. Clasificación de la espondiloartritis según la forma de presentación clínica.

Espondiloartritis Axial	Espondiloartritis periférica
Espondilitis anquilosante Espondilitis axial no radiológica	Artritis psoriásica Artritis reactiva Artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal Espondiloartritis periférica

Fuente: (Bohórquez Heras et al., 2017).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Posterior de realizar la clasificación se debe identificar las características de dolor lumbar inflamatorio.

Tabla 7. Características del dolor de espalda tipo inflamatorio.

Característica	Rango
Edad de inicio	<45 años
Duración	> 3 meses
Inicio	Insidioso
Rigidez matutina.	> 30 min
Ejercicio	Mejora
Descanso	No mejora
Sueño	Despertar del dolor, especialmente durante la segunda mitad de la noche, con mejoría al levantarse
Dolor de glúteos	Alternante

Fuente: (Taurog et al., 2016).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

La presencia de dos o más de estas características debe despertar sospechas de dolor de espalda inflamatorio, y la presencia de cuatro o más características puede considerarse como diagnóstico. La sensibilidad del dolor de espalda inflamatorio para el diagnóstico de espondiloartritis axial es del 70 al 80%. La especificidad varía según la población estudiada (Taurog et al., 2016).

Tabla 8. Sensibilidad y especificidad de datos clínicos individuales en el diagnóstico de EA.

	SENSIBILIDAD* (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Dolor lumbar inflamatorio	75	76
Dolor alternante en nalgas	40	90
Talalgia (entesitis clínica)	37	89
Artritis periférica	40	90
Dactilitis	18	96
Uveítis anterior	22	97
Historia familiar *	32	95
Psoriasis	10	96
Ell	4	99
Reactantes de fase aguda	50	80
HLA-B27 positivo	90	90
RM (STIR)	90	90
Respuesta a AINE	77	85

*Sensibilidad referida a pacientes con EsA con afectación axial y dolor lumbar inflamatorio +Historia familiar: Espondilitis anquilosante, artritis reactiva, Ell, uveítis anterior, psoriasis. Abreviaturas: EsA=espondiloartritis, Ell: Enfermedad inflamatoria intestinal RM=Resonancia magnética, AINE= antiinflamatorios no esteroideos.

Fuente: (Carmona, Loreto. Loza, Estibalis. Lopez, 2009).

Tabla 9. Pruebas diagnósticas de imagen.

PRUEBA	INDICE / CASO	RESULTADO
Radiología simple	mSASS (Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score)	Valora esclerosis, cuadratura vertebral, erosión, sindesmofito o puente óseo en cada una de las vértebras desde C2 hasta T1 y desde T12 hasta S1.
	BASRI	Evalúa la columna lumbar lateral y anteroposterior, la columna cervical lateral, y las articulaciones sacroilíacas.
Ecografía articular	MASEI (Madrid Sonographic Enthesis Index)	Evalúa a través de ecografía la entesitis
Resonancia magnética sacroilíaca	En caso de duda en la radiología simple o en pacientes con alta sospecha clínica, pero sin sacroileitis radiológica.	Función de la actividad clínica se realizará cada 1-3 meses hasta conseguir el control de la enfermedad. En caso de remisión, será suficiente con una visita al año. Por supuesto, esto es variable según la evolución del paciente y los tratamientos que reciba. Debe realizarse de forma sistematizada, recogiendo los datos imprescindibles en cada visita

Fuente: (Bohórquez Heras et al., 2017).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Se debe tener en cuenta los factores de riesgo que favorece a la progresión radiográfica, como se representa a continuación en la siguiente tabla:

Tabla 10. Factores de riesgo de progresión radiográfica.

Característica	Observaciones
1. Sexo	1. Masculino
2. Fumar	2. Si
3. Radiografía convencional	3. Lo primero que se observa es Sindesmofitos
4. Resonancia magnética nuclear	4. Alto grado de sacroileítis
5. Niveles de proteína C reactiva	5. Aumento PCR
6. Trabajo	6. Manual
7. Medicamentos	7. como AINE y bloqueadores del factor de necrosis tumoral

Abreviatura- RMN: Resonancia magnética nuclear / AINE: Antinflamatorios no esteroidales

*Podría ser potencialmente protector para la progresión radiográfica.

Fuente: (Sieper et al., 2015).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

2.1.8 Comorbilidades

La inflamación en EA puede causar disfunción microvascular que se ha relacionado con varios factores de riesgo de evento cerebrovascular y cardiovascular. Se detectó deterioro en la función microvascular en pacientes con EA al mostrar vasodilatación dependiente del endotelio deteriorada y reclutamiento capilar en un estudio de casos y controles de los Países Bajos (Kiltz et al., 2017).

La comorbilidad se refiere a la presencia de una condición médica adicional, como son cardiovasculares y metabólicas, tienen afectación funcional, capacidad de trabajo y calidad de vida. Se realizó un estudio observacional transversal por la Asociación Internacional de Espondiloartritis llamado ASAS-COMOSPA incluyó 22 países en 4 continentes como África, América, Asia y Europa, en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico, se midió con énfasis BASFI y estado laboral, teniendo en cuenta con su relación con comorbilidades cardiovasculares incluye enfermedad isquemia de miocardio y cerebrovasculares, se catalogó como factor de riesgo hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hiperglucemia; gastrointestinales se menciona úlcera gastroduodenal y diverticulitis; infección abarco a virus de hepatitis B - C, VIH, Tuberculosis; malignidad se incluye colon, mama, cerviz, próstata, linfoma y piel (melanoma y carcinoma basocelular); renal, neurológico y metabólicos óseos se involucra a osteoporosis. Además, se obtuvo otras variables independientes edad, sexo, educación, HLA B27, Índice de masa

corporal, ASDAS, PCR, manifestaciones extraarticulares y el tratamiento con AINE, biológico y FARME. El total de la población 3.984, el 66% fueron hombres, la edad media fue 43 años, duración media de la enfermedad 8.4 años, en el 51% de los pacientes se reportó 1 condición comórbida, el 9% representó > a 3 comorbilidades y las más asociadas fueron osteoporosis y úlcera gastrointestinal, y teniendo como factor de riesgo con mayor frecuencia hipertensión arterial. Se reportó una relación estadísticamente significativa entre la afectación de la calidad de vida con un mayor número de comorbilidades, en conclusión, peor capacidad funcional, menor empleo, productividad laboral y peor calidad de vida, y tiene mayor afinidad para personas de ser femenino y con un nivel de instrucción inferior. Con lo mencionado previamente se debe abordar las comorbilidades para que tenga un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes (Nikiphorou et al., 2018).

2.1.9 Tratamientos

Al momento de dirigir el tratamiento debemos tener claro los conceptos que ayudan a encasillar a cada paciente, el mismo que se lo indica de manera individual.

Tabla 11. Conceptos para direccionar el tratamiento.

Tipo	Característica
Enfermedad Activa	La enfermedad causa síntomas a un nivel incapacitante, muy molesto para el paciente, y el profesional de salud considera que se debe a una inflamación
Enfermedad Estable	Enfermedad asintomática o causa síntomas tolerables según lo referido por el paciente, durante un mínimo de 6 meses.
Falta de respuesta primaria	Ausencia de mejoría clínica significativa en la actividad de la enfermedad durante los 3 a 6 meses posterior al inicio del tratamiento, sin relacionarse con los efectos adversos o mala adherencia.
Falta de respuesta secundaria	Recurrencia de la actividad de EA, después de tener una mejoría clínica mayor a 6 meses iniciado el tratamiento, sin deberse a la interrupción del tratamiento o mala adherencia
Fármacos Antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)	Sulfasalazina, metotrexato, (son los que se usaron en el estudio), también son leflunomida, apremilast, talidomida, pamidronato
Biosimilar	Son biofarmacéuticos copias de un medicamento biológico original y que han sido probados para tener la misma pureza y potencia que el original.

TNF inhibidor	Incluye infliximab, etarnecept, adalimumab, certolizumab, golimumab
TNF i anticuerpos monoclonales	Infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab
Biológicos	TNFi, abatacept, rituximab, tocilizumab, ustekinumab

Fuente: (Ward et al., 2019).

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

2.1.9.1 Recomendaciones de tratamiento

2.1.9.1.1 De tratamiento para pacientes con EA activa

Se refiere al uso de tratamiento continuo con AINEs. Se ha visto que ha uso continuo durante dos años, tiene tasas más bajas de fusión vertebral en radiografías, a comparación del uso a demanda; se realizó una diferencia entre el uso de celecoxib y diclofenaco donde se presentó menor progresión y no diferencia en la progresión respectivamente. El tiempo de uso varía según la gravedad de los síntomas, preferencias del paciente, comorbilidades, en las que destaca las gastrointestinales, renales y cardiovasculares. Al uso de AINEs se añade terapia con Modificadores de la enfermedad cuando se asocia artritis periférica o cuando los inhibidos del Factor de Necrosis Tumoral no están disponibles. La eficacia de inhibidos del Factor de Necrosis Tumoral en enfermedad activa se demostró en 24 ensayos controlados con placebo durante 6 meses, por lo cual se justifica el uso de los mismo cuando hay actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con AINEs de dos tipos, durante dos meses, o con dos clases diferentes y haber recibido máxima dosis durante un mes (Ward et al., 2019).

El Infliximab es el biológico que se ha reportado con mayor riesgo de infección por tuberculosis e infecciones en general, es cuando se recomienda FARME en lugar de Anti-IL17. Si los Anti-TNF están contraindicados (en caso de insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad desmielinizante) recomiendan usar anti- IL17 como secukinumab, sobre los FARME; sin embargo, los anti-IL17 no son eficaces en enfermedad inflamatoria intestinal. Al no tener respuesta con el primer anti-TNF se recomienda cambiar a otro, si presenta falla de respuesta secundaria cambiar a inhibidor de IL17; se considera un tiempo adicional para mantener un anti-TNF para evaluar la respuesta por completo, o administrar una dosis más alta o un intervalo de dosificación

más corto. Al tratamiento conjunto de anti-TNF y metrotexate, no se ha mostrado una mejoría clínica, por lo cual el panel no lo recomienda, excepto en el uso conjunto con infliximab porque aumenta el tiempo de administración (Ward et al., 2019).

2.1.9.1.2 Para pacientes con enfermedad estable.

Los pacientes con terapia doble con anti-TNF y AINE/FARME, se recomienda mantener anti-TNF, no suspender y no reducir la dosis, ya que se ha observado recaídas en el 60-74% de los pacientes (Ward et al., 2019).

2.1.9.1.3 Para adultos con comorbilidades

En pacientes con uveítis recurrente y enfermedad inflamatoria se recomienda con anticuerpos monoclonales anti TNF como infliximab o adalimumab, con mayor precisión para enfermedad de Crohn infliximab, adalimumab y certolizumab, y para colitis ulcerosa infliximab, adalimumab y golimumab (Ward et al., 2019).

2.1.9.2 Genética del tratamiento

El gen de riesgo PTGER4 codifica el subtipo EP4 del receptor de prostaglandina E2 (PGE2), produce la patogenicidad de células TH17, con lo descrito existe pacientes que responden a los AINES por la supresión de prostaglandinas, existe un biomarcador del gen lo cual nos podría predecir la respuesta al tratamiento. La inhibición del factor de necrosis tumoral reduce la cantidad de neutrófilos aglomerados en la membrana sinovial y la cantidad de ILC3 en el intestino, omite la expresión del receptor de IL 17 en células sanguíneas, sin embargo, no afecta los niveles séricos de IL23 o prostaglandina E2. Se ha reportado que IL6 tendría mayor expresión en pacientes con EA y por el desarrollo en células TH17, mismo que sigue en estudio. La terapia con el factor de necrosis tumoral a corto plazo no se ha evidencia inhibición en la progresión radiográfica, sin embargo al uso prolongado de antiTNF, se beneficia de formación de hueso nuevo (Hanson & Brown, 2017; Ranganathan et al., 2017; Sieper et al., 2015).

2.1.9.2.1 Tratamiento para la entesitis

Está asociado a la respuesta de AINE por suprimir la respuesta de la prostaglandina E2, que es un potente inductor de osteoblastos y así retrasar la formación de hueso nuevo. Los FARME no funciona en la entesitis. Se ha evidenciado mejoría clínica de la entesitis periférica con los inhibidores TNF, comprobado por estudios de resonancia magnética, característicamente la osteítis peri entesal en las articulaciones sacroilíacas y cuerpos vertebrales (Schett et al., 2017).

2.1.9.2.2 Tratamiento para uveítis

Es la pronta administración de corticoides tópicos, quienes suprimen la infiltración celular, la dilatación capilar y proliferación de fibroblastos; se acompaña de un medicamento midriático como el ciclopentolato para evitar sinecuras posteriores. No se ha comprobado la eficacia de los tratamientos modificadores de la enfermedad, en un pequeño estudio se vio que la sulfazalacina reduce los episodios de uveítis. Braun y colaboradores asocio el resultado de 717 pacientes con episodios de uveítis en tratamiento con inhibición del TNF como es el infliximab o etarnecept, se redujo de 6.8 veces por año a comparación de placebo de 15.6 veces por año. Otro estudio analizó el efecto de reducciones por biológico del infliximab de 16 a 11, adalimumab de 13 a 4 episodios en 100 personas - año, sin embargo, para etarnecept aumento de 17 a 20 episodios por año. En un registro de Estados Unidos se reportó la consistencia de resultados para la eficacia de infliximab y adalimumab, además se demostró una eficacia similar para certolizumab, mientras que el sekucinumab un anticuerpo que bloquea la IL17 no ha demostrado eficacia para la uveítis (Sharma & Jackson, 2017).

2.1.9.3 Rehabilitación

El tratamiento postural permitirá la prevención de deformidades, para lo cual se debe evitar las posturas incorrectas y antiálgicas, Porro y colaboradores sugieren posturas adecuadas al encontrarse sentado, de pie o acostado, este último en decúbito prono de 2 a 3 horas diarias para evitar flexionar la cadera y rodillas.

La respiración abdomino-diafragmática disminuye el trabajo respiratorio, permitiendo la circulación del aire a las bases pulmonares donde existe una mejor relación de ventilación perfusión. Los ejercicios respiratorios de inspiración torácica máxima, ayudan a mantener la movilidad de las articulaciones costovertebrales.

A continuación, se detalla los pasos del Programa Estructurado de Ejercicios basados en la cinesiterapia de L. Charriére.

- Ejercicios de Relajación
 - Reeducación Postural
 - Ejercicios Cervicales
 - Ejercicios Lumbares
 - Ejercicios de Caderas
 - Ejercicios de Cadera y Tronco
 - Ejercicios de Relajación
 - Ejercicios de Estiramiento
 - Ejercicios de Tronco (Cuatro puntos)
 - Ejercicios de Cadera (sentado)
 - Todos los ejercicios se combinan con ejercicios respiratorios.
- (Decúbito Prono).

(Porro Novo et al., 2014).

2.1.10 Calidad de vida:

La calidad de vida se ha convertido actualmente en un objetivo importante con respecto a cada área de salud. Ya que la evaluación permite considera nuevas estrategias que al ser analizadas conjuntamente permitirá evaluar el correcto programa terapéutico, Para mejorar la calidad de vida, es importante combinar el tratamiento no farmacológico, juntamente con ejercicio aeróbico que ayude a controlar el riesgo cardiovascular, cabe indicarse que la calidad de vida tiene mayor connotación e influencia en aquellos que los realizan de manera grupal, lo óptimo es incluir un programa mixto, en la que se trabajen ejercicios de estiramientos y de flexibilidad contribuyendo a la movilidad (Bohórquez Heras et al., 2017; Prada Hernández et al., 2015).

Cabe recalcar que la inactividad física es común, ya que a los distintos síntomas influyen de tal manera que reducen su actividad que en ciertos casos incluso a niveles mínimos, por lo que conllevan efectos contraproducentes, generando un deterioro en el estado de ánimo, fatiga, juntamente con la calidad de vida y la salud en general. Se ha comprobado mediante estudios que la manera cómo afrontan los pacientes su enfermedad esta influirá en su calidad de vida. A medida que se hace frente de manera activa, junto

con la resolución de problemas, se ha asociado con disminución de niveles de dolor, con menor deterioro en el funcionamiento y autoeficacia percibida más alta que realizarlo de manera más pasivo (Sánchez & Caballo Escribano, 2017).

Sin dejar a un lado que los síntomas emocionales, de conocimiento y de conducta están interrelacionadas con enfermedades crónicas que, al no contar con condiciones adecuadas, pueden repercutir de forma negativa en la calidad de vida, es por ello que se debe tomar en cuenta las habilidades de automanejo de la enfermedad y la comunicación con los profesionales de la salud para continuar con las recomendaciones. Sin dejar a un lado las repercusiones psicosociales de la enfermedad pueden intensificar el dolor, la fatiga y el aislamiento social, entre otros factores más (Sánchez & Caballo Escribano, 2017).

Con respecto al estado de ánimo se lo relaciona positivamente al asociarse en la evolución o no a las distintas características clínicas. Desde una amplia perspectiva el área social puede influir también en la calidad de vida de las personas con EA, ya que podría reflejarse en la satisfacción con su vida familiar y la amistad (Prada Hernández et al., 2015).

Dentro de los factores de riesgo psicológico existe una relación directa entre discapacidad física y deterioro anímico en enfermedades reumáticas crónicas. Un tercio de los pacientes con EA presenta síntomas depresivos siendo más frecuentes en el sexo femenino. De la misma forma se evidencia que el paciente con EA la tendencia es menor tendencia a la depresión que otros pacientes reumáticos (Ramos, Ferrando, & Martínez, 2015).

CAPÍTULO III

3. JUSTIFICACIÓN

La valoración en conjunto de la calidad de vida, la capacidad funcional y actividad de la enfermedad, faculta determinar la condición real de cada participante ante la patología, lo cual contribuye a un manejo integral del paciente, ya que no solo se enfoca a la limitación del daño y progresión de la espondilitis anquilosante, sino que se centra en los factores psicosociales, son factores que tienen una gran importancia en su vida cotidiana, en la que el principal aspecto positivo son las redes de apoyo con las que cuenta cada paciente, así como las diferentes terapias para el control de esta patología.

La EA provoca un severo deterioro en la calidad de vida y la funcionalidad del paciente no solo por la actividad inflamatoria con daño estructural radiológico, sino por la afectación emocional. La primera se la evidencia a través de la lumbalgia crónica de carácter inflamatorio, entesitis, fatiga, dolor glúteo alternante, rigidez matinal, y entre otras; la segunda produce condicionamiento progresivo de la movilidad espinal en diferentes planos y de la expansión torácica, por lo cual se da una afectación, limitando al paciente en su interacción social. La inflamación sugiere ser más importante durante las etapas tempranas de la enfermedad y el daño estructural puede ser fundamental en las etapas tardías. Puntualmente que ha mayor actividad de la enfermedad disminuye proporcionalmente la calidad de vida y funcionalidad del paciente.

Teniendo en cuenta las distintas manifestaciones clínicas existe una demora en el diagnóstico, lo cual la progresión de la enfermedad al momento del diagnóstico produce una limitación y dependencia en sus actividades básicas diarias, traducido a una mala calidad de vida por depender de terceras personas. La afectación a múltiples órganos o articulaciones periféricas, son propensos para limitarse en su funcionalidad, acompañado de falla terapéutica inicial, recurriendo a múltiples líneas de tratamiento.

Además, se justificó la realización de mencionado estudio por lo mencionado anteriormente y por no disponer de estudios afines en la institución donde se realizó y

poder direccionar según la última evidencia consultada para una mejor calidad de vida de los pacientes con Espondilitis Anquilosante con soporte en el psicoemocional y grupos de apoyo.

3.1. Materiales y métodos

3.1.1. Problema de investigación

En 1976, Moll y Wright reúnen bajo el término espondiloartritis, un conjunto de enfermedades con una serie de características comunes como son la negatividad para el factor reumatoide, la agregación familiar y la asociación con el HLA B27, posterior añaden otros criterios tales como la tendencia a la sacroileítis radiográfica, la presencia de artritis periférica (generalmente asimétrica de predominio en miembros inferiores), la ausencia de nódulos subcutáneos y la coincidencia de manifestaciones extraarticulares (como la uveítis anterior), se catalogó como Espondiloartritis. Pacientes con Espondilitis Anquilosante tienen un deterioro en su funcionalidad y calidad de vida, a medida que pasa el tiempo, sin embargo, el tratamiento ha ido avanzando, dentro de ello la terapia biológica. (Moro, 2005) En estudios europeos han determinado la prevalencia en la población general de este grupo de enfermedades, estimándose en 0,47%. La incidencia ajustada por sexo y edad oscila entre 0,3 (Japón), 6,9 (Finlandia) y 7,3 (EEUU) casos por 10 habitantes/año (Moro, 2005).

En México es de 0.9% en la población general. Afecta más a hombres en una relación de 5:1, entre los 15 y los 40 años. El curso de la enfermedad es variable aproximadamente el 30% presentan deterioro funcional severo lo cual conduce a la discapacidad para laborar y realizar sus actividades cotidianas, así como a una disminución en su calidad de vida y un aumento de la mortalidad (González, Guerra, Corona, Rocha, Díaz y López, 2013).

En Ecuador no se conoce la prevalencia a nivel general pero sí dentro de los servicios de Reumatología, en especial del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, por lo cual se realizó en mencionada Institución de Salud, evaluando la actividad de la enfermedad y su relación con calidad de vida y funcionalidad.

3.1.2. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores que influyen en la calidad de vida y funcionalidad del paciente con espondilitis anquilosante?

3.2. Objetivos del proyecto

3.2.1. Objetivo general

Evaluar la calidad de vida y funcionalidad en pacientes con Espondilitis anquilosante.

3.2.2. Objetivos específicos

- 1) Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes objeto del presente estudio.
- 2) Determinar la afectación de la calidad de vida según el grado de actividad de la Espondilitis Anquilosante.
- 3) Investigar la calidad de vida y funcionalidad tienen correlación directa con el tipo de tratamiento que recibe el paciente.
- 4) Identificar el compromiso extraarticular se relaciona con deterioro de la calidad de vida en pacientes con Espondilitis Anquilosante.

3.3. Metodología

3.3.1. Operacionalización de variables

Tabla 4. Matriz de variables y codificación.

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Categoría	Escala	Indicador
Edad de diagnóstico	Edad en años según la fecha de nacimiento al día del estudio	Cuantitativa	Nominal	-Menor o igual a 45 años -Mayor a 45 años	Proporción Media Mediana Moda
Sexo	Características sexuales que definen a los seres humanos como hombre o mujer.	Cualitativa	Nominal	-Masculino -Femenino	Proporción frecuencia absoluta
Nivel de instrucción	Grado más elevado de estudios	Cualitativa	Ordinal	-Nivel educativo hasta secundaria -Nivel superior	Proporción frecuencia absoluta
Índice de Masa Corporal (IMC)	Índice sobre la relación entre el peso y la altura	Cualitativa	Ordinal	-Bajo peso y peso adecuado -Sobrepeso y obesidad	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Actividad Física	Persona que realiza ejercicio físico	Cualitativa	Ordinal	-Si realiza actividad física -No realiza actividad física	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Duración de la enfermedad	Transcurso de tiempo de padecer la enfermedad	Cualitativa	Ordinal	-Hasta 7 años -Mayor a 7 años	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Tabaco	Habito pernicioso, consumo perjudicial para actividad de la enfermedad	Cualitativa	Nominal	-Si -No	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
HLA - B27	Es el complejo mayor de histocompatibilidad	Cualitativa	Nominal	-Si -No	Proporción frecuencia absoluta

Velocidad de sedimentación globular (VSG)	Reactante de fase aguda	Cualitativa	Nominal dicotómica	-Normal -Elevado -Sin insumos	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
PCR	Esto es un producto de la secreción hepática como sustancia de reactante de fase aguda.	Cuantitativa	Discreta	-Elevado -Normal	Proporción Media Mediana, Moda
Afectación axial	Grado de afectación radiológica en columna	Cualitativa	Ordinal	-Si -No	Proporción frecuencia absoluta porcentaje
Afectación extra-axial	Si existe un compromiso orgánico, a nivel neurológico, ocular, cardiaco, pulmonar, gastrointestinal y tejidos blandos.	Cualitativa	Nominal dicotómica	-Si -No	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Número de afectación extra-axial	Es cuantos órganos o articulaciones periféricas se encuentran afectadas	Cuantitativa	Ordinal	-Una afectación -Dos afectaciones -Tres afectaciones -Mas de cuatro afectaciones -No afectaciones	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Tipo de afectación extra-axial	Se relaciona cual es el órgano específico afectado	Cualitativo	Nominal	-Uveítis -Dactilitis -Sinovitis -Enfermedad inflamatoria intestinal -Entesitis -Fascitis plantar -Ninguna -Psoriasis	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Actividad de la enfermedad Espondilitis Anquilosante (ASDAS)	Es un índice avalado por la Sociedad Internacional de Espondiloartritis que utiliza un marcador inflamatorio	Cualitativa	Nominal	-Inactiva -Baja actividad -Alta actividad -Muy alta actividad	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje

Índice de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante (BASDAI)	Mide la actividad de la enfermedad	Cualitativa	Nominal dicotómica	-No actividad -Enfermedad activa	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Cuestionario de calidad de vida de espondilitis anquilosante (ASQoL)	Mide la calidad de vida del paciente con Espondilitis Anquilosante	Cualitativa	Nominal dicotómica	-0-2 Mejor calidad de vida -3-9 Ligera afectación -10-15 Moderada afectación -16-18 Mala calidad de vida	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Índice funcional de espondilitis anquilosante (BASFI)	Mide la capacidad funcional de diferentes regiones anatómicas del organismo	Cualitativa	Nominal dicotómica	-Funcionalidad conservada -Afectación de funcionalidad	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Autonomía para las actividades de la vida diaria (BARTHEL)	Evalúa la situación funcional de actividades básicas de la vida diaria	Cualitativa	Ordinal	-100: Independiente ->60: Dependiente leve -55/40: Dependiente moderado -35/40 Dependiente severo -Menor 20: Dependiente total	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Terapia Biológica	Fármaco disponible en la Institución para EA, Anti TNF Etanercept, infliximab, golimumab, adalimumab, certolizumab; además Rituximab anti-CD20	Cualitativa	Nominal dicotómica	-Si -No	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Tipo de terapia biológica	Se describe a los fármacos utilizados con mayor frecuencia	Cualitativa	Nominal	Etanercept Infliximab Golimumab Adalimumab	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa

				Certolizumab Rituximab No uso de biológico	Porcentaje
Número de biológicos	Se describe cuantos biológicos han usado los pacientes	Cuantitativo	Ordinal	-Uno -Dos -Tres -Cuatro -No Biológico	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Motivo de cambio de biológico	Justificar el uso de más de un biológico	Cualitativo	Nominal	-Falta de respuesta -No disponible HCAM -Reacción adversa -Sin cambio -Infecciones -No biológico	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Terapia modificadora no biológica	Son fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad	Cualitativa	Ordinal	-Sulfazalacina -Metotrexate	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje
Corticoide	Fármaco que controla la respuesta inflamatoria	Cualitativa	Nominal	-No -Si	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa Porcentaje

Elaborado por: Manotoa, G. (2019).

3.3.2. Universo y muestra

Universo de estudio: El total del universo de pacientes 166 que acude al servicio de consulta externa de Reumatología en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

Muestra de estudio: El presente trabajo fue realizado con un tipo de muestreo no probabilístico en el que se incluyó a todos los pacientes de la muestra es decir un total de 166 de los cuales 120 participaron cumpliendo criterios de inclusión, utilizando un nivel de confianza de 95 %, con un error estándar de 5%, y la potencia de estudio de un 80 %

para el desarrollo del mismo.

3.3.3. *Tipo de estudio*

Se aplicó un estudio observacional de tipo descriptivo y analítico transversal de pacientes con diagnóstico confirmado de espondilitis anquilosante.

3.3.4. *Procedimiento de recolección de la información.*

Técnica de investigación: se realizó una revisión bibliográfica del tema.

Fuente de datos: La recolección de datos del presente estudio se realizó por medio de dos fuentes: una encuesta estructurada y el análisis de los registros de laboratorio que se encuentren en las historias clínicas de los mismos.

Instrumento utilizado: Formulario de recolección de datos (Anexo B).

Toda la información fue recolectada de las historias clínicas digitales del Hospital Carlos Andrade Marín y luego registradas en el formulario de recolección de datos en el anexo N1 del presente trabajo de investigación.

Criterios de inclusión

- Se incluyó en el estudio pacientes con diagnóstico confirmado de Espondilitis Anquilosante.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio y que se contó con el consentimiento informado.
- Paciente con Espondilitis Anquilosante que se encuentren recibiendo terapia biológica o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
- Pacientes con predisposición a responder cuestionarios incluidos en el presente estudio para actividad, calidad de vida y funcionalidad

Criterios de exclusión

- Se excluyeron a los pacientes que demuestren objeción frente al estudio y negativa ante el consentimiento informado
- Pacientes que no se haya confirmado el diagnóstico de espondilitis anquilosante
- Pacientes con espondilitis anquilosante que no pertenezcan al Hospital Carlos Andrade Marín

3.3.5. *Técnicas de análisis de datos*

Para el análisis de datos, se utilizó el programa estadístico informático SPSS. Dentro del análisis estadístico se realizó un análisis univariado y bivariado. En el análisis univariado de variables cuantitativas se estimaron medidas de tendencia central: media, mediana, moda y medidas de dispersión como: desviación estándar, diagramas de barras. En el caso de variables cualitativas se expresaron en frecuencias relativas y absolutas y porcentajes. Se utilizaron gráficos de sectores y barras.

Para el análisis bivariado de las variables continuas, dicotómicas o categóricas se calculó el chi-cuadrado (χ^2) y Odds Ratios (OR) por medio de regresiones logísticas bivariadas, considerando como relaciones significativas a aquellas con una $p < 0,05$. Mediante las regresiones se comparó la relación entre las diversas variables independientes con la variable dependiente.

3.3.6. *Aspectos bioéticos*

Los proyectos de investigación que involucren sujetos humanos se describe los riesgos conocidos a los que están expuestos los participantes, la forma como se obtendrá su consentimiento de participación, y como se mantendrá la confidencialidad de la información recolectada, sin embargo, el presente estudio no tuvo ningún riesgo para el paciente, de todas formas, se obtuvo el consentimiento de cada paciente.

El presente estudio cumple con las normas éticas de Helsinki para la investigación, entre las cuales se encuentran:

-El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigaciones médicas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber. El avance de la medicina se fundamenta en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener una accesibilidad directa a la intervención en la investigación.

-En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que forma parte de la investigación debe ser la prioridad sobre todos los otros intereses.

-La investigación médica depende de normas éticas que sirven para fomentar el respeto, proteger su salud y sus derechos individuales de todo ser humano.

-En el proyecto de investigación médica, es deber del médico o investigador proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información individual de los participantes.

-En seres humanos la investigación medica debe acomodarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe basarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, por ejemplo, en experimentos de laboratorio correctamente realizados en humanos y animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también el bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

-La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

-Se debe realizar la investigación médica en seres humanos, cuando lo primordial de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

-Al final de la investigación, todos los participantes del estudio tuvieron el derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

Además, se cumplió con los siguientes requisitos:

- *La aprobación de la Institución previo al desarrollo de la investigación
- *Firma del consentimiento informado por parte de los pacientes que tengan los criterios de inclusión previa explicación.
- *Los pacientes fueron libres de salir del estudio en el momento que lo deseaban.
- *Los datos no se compartirán sin el consentimiento escrito de la paciente.
- *El respeto a la confidencialidad de las personas que contribuyeron para la realización de esta investigación, por lo cual se usó códigos como el número de Historia Clínica.
- *La autora de esta disertación garantiza la confidencialidad de la información obtenida y que estos datos solo se utilizarán con fines académicos.

CAPÍTULO IV

4. Resultados

4.1. Análisis Univariado

Edad de diagnóstico. - La información recopilada permite reconocer que la población estudiada el 67,5%, fueron diagnosticados menor o igual a los 45 años.

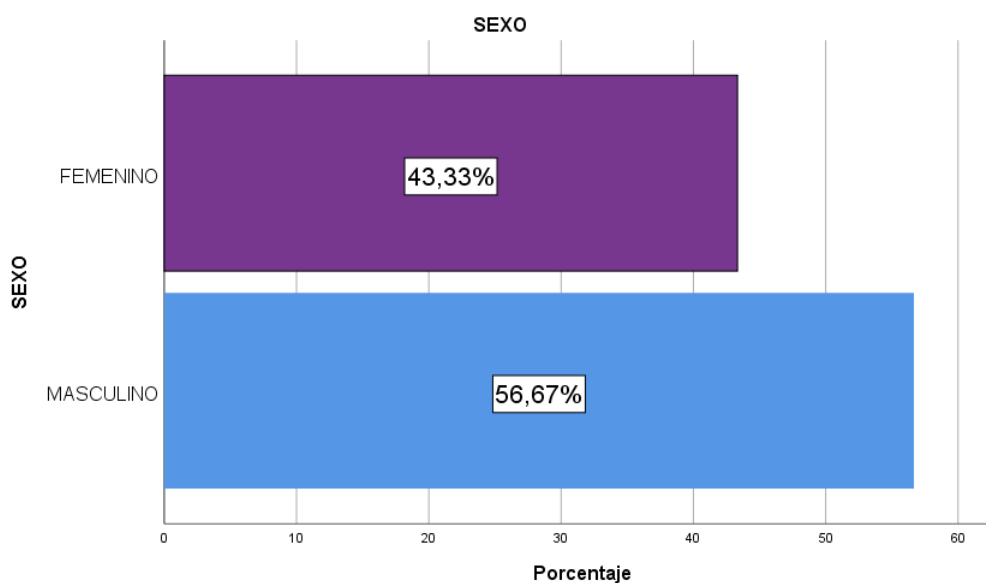
Tabla 12. Edad de diagnóstico.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido MENOR O IGUAL A 45 AÑOS	81	67,5	67,5	67,5
MAYOR A 45 AÑOS	39	32,5	32,5	100,0
Total	120	100,0	100,0	

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Sexo. – Se puede evidenciar con respecto al sexo de los encuestados, no presentan un rango altamente amplio en porcentaje según el cuadro adjunto, sin embargo, mayor al 50% corresponde al sexo masculino, es donde quienes predominan la enfermedad.

Figura 19. Sexo.



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Procedencia. - La información recopilada permite reconocer la procedencia de los entrevistados que en su mayoría son de la provincia de Pichincha con un 52.5%. Y en el reporte de los extranjeros se detectó un europeo (Bélgica) y dos latinoamericanos (Colombia y Venezuela).

Tabla 13. Procedencia.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	AZUAY	1	,8	,8	,8
o	BOLIVAR	8	6,7	6,7	7,5
	CAÑAR	1	,8	,8	8,3
	CARCHI	1	,8	,8	9,2
	CHIMBORAZO	7	5,8	5,8	15,0
	COTOPAXI	6	5,0	5,0	20,0
	EL ORO	1	,8	,8	20,8
	ESMERALDAS	2	1,7	1,7	22,5
	GUAYAS	4	3,3	3,3	25,8
	IMBABURA	2	1,7	1,7	27,5
	LOJA	4	3,3	3,3	30,8
	LOS RÍOS	1	,8	,8	31,7
	MANABÍ	6	5,0	5,0	36,7
	MORONA SANTIAGO	1	,8	,8	37,5
	PICHINCHA	63	52,5	52,5	90,0
	SANTO DOMINGO	1	,8	,8	90,8
	TUNGURAHUA	8	6,7	6,7	97,5
	EXTRANJEROS	3	2,5	2,5	100,0
	Total	120	100,0	100,0	

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Residencia. - La información obtenida a lo largo de la encuesta evidencia que el lugar de residencia en su mayoría es de la provincia de Pichincha puntualmente por la ubicación del estudio realizado, seguido de la provincia de Chimborazo, en la región costa Manabí y en el oriente Morona Santiago.

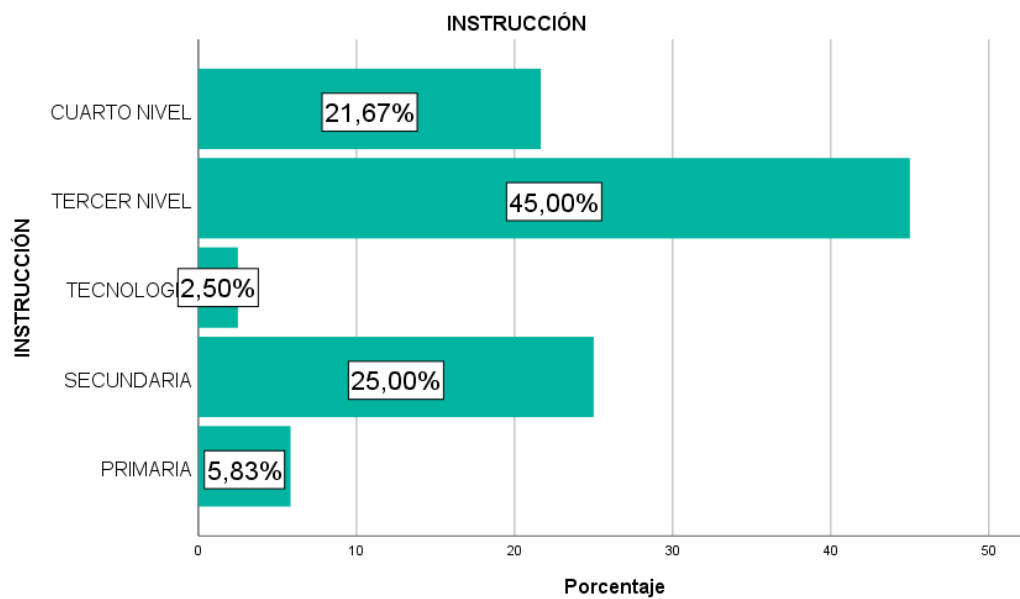
Tabla 14. Residencia.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	BOLIVAR	2	1,7	1,7	1,7
	CHIMBORAZO	5	4,2	4,2	5,8
	COTOPAXI	2	1,7	1,7	7,5
	ESMERALDAS	2	1,7	1,7	9,2
	IMBABURA	1	,8	,8	10,0
	LOS RIOS	1	,8	,8	10,8
	MANABÍ	3	2,5	2,5	13,3
	MORONA SANTIAGO	1	,8	,8	14,2
	PICHINCHA	101	84,2	84,2	98,3
	SANTO DOMINGO	1	,8	,8	99,2
	TUNGURAHUA	1	,8	,8	100,0
	Total	120	100,0	100,0	

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Instrucción. - Durante el estudio se pudo evidenciar que a mayor instrucción académica mejor retroalimentación de la información respecto a la patología portadora en este caso el 69.2% tenían un grado de estudio superior (tercer y cuarto nivel).

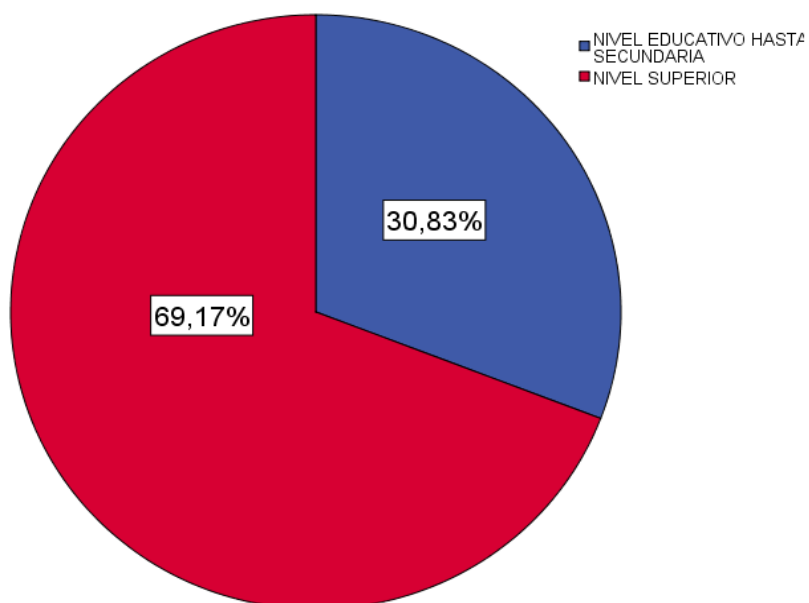
Figura 20. Instrucción.



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Al momento de codificar se agrupo en instrucción educativo hasta secundaria y en nivel superior que abarcaba tercer y cuarto nivel donde se mantiene el nivel de instrucción superior con mayor predominio.

Figura 21. Instrucción inferior y superior.



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Ocupación. - El estudio revelo que la ocupación especializada domina en los pacientes con EA relacionando también con la instrucción académica que no era un impedimento para el desarrollo normal en lo laboral; seguido de la ocupación manual/artesanal con el 19,2% y jubilados por enfermedad con el 10%.

Tabla 15. Ocupación.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	OCUPACION ESPECIALIZADA	75	62,5	62,5	62,5
	OCUPACION MANUAL - ARTESANAL	23	19,2	19,2	81,7
	DESEMPLEADO	7	5,8	5,8	87,5
	JUBILADO POR ENFERMEDAD	12	10,0	10,0	97,5
	JUBILADO POR EDAD	3	2,5	2,5	100,0
	Total	120	100,0	100,0	

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Índice de Masa Corporal. - Se refleja un alto nivel de sobrepeso y obesidad en la población estudiada con el 45% y 16.6% respectivamente, a comparación del peso normal y bajo peso que abarca el 38,33%.

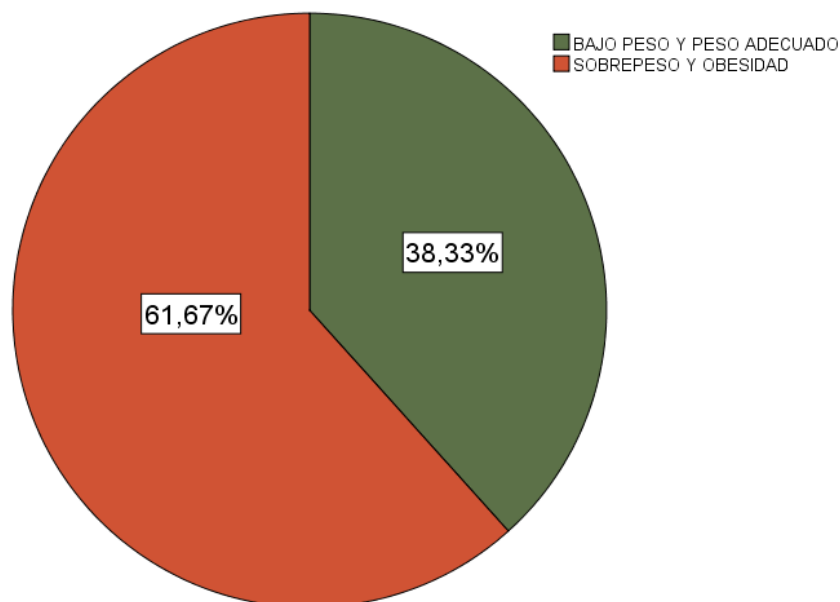
Tabla 16. Índice de masa corporal.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	BAJO PESO	1	,8	,8	,8
	PESO ADECUADO	45	37,5	37,5	38,3
	SOBRE PESO	54	45,0	45,0	83,3
	OBESIDAD I	19	15,8	15,8	99,2
	OBESIDAD II	1	,8	,8	100,0
	Total	120	100,0	100,0	

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Los pacientes se dividieron en dos grupos al momento de codificar: 1. Bajo peso a peso adecuado, y 2. Sobrepeso y Obesidad I-II.

Figura 22. Índice de masa corporal.



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Actividad Física. - Con respecto a la actividad física más de la mitad de los encuestados pudo reconocer la importancia de la misma y su ayuda para mejorar la calidad de vida, por lo cual el 51.7% lo realizan.

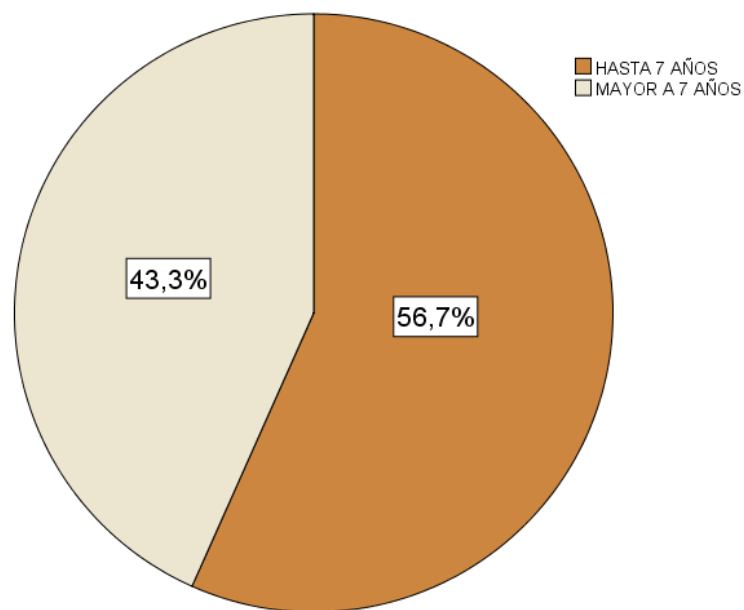
Tabla 17. Actividad Física.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido SI REALIZA ACTIVIDAD FISICA	62	51,7	51,7	51,7
NO REALIZA ACTIVIDAD FISICA	58	48,3	48,3	100,0
Total	120	100,0	100,0	

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Duración de la enfermedad. - Los pacientes tuvieron un promedio de 7 años de duración de la enfermedad, por lo cual se dividió en dos rangos, reflejando que 68 pacientes encuestados tienen la enfermedad hasta 7 años, mientras que 52 pacientes tienen una duración mayor a los 7 años, aclarando este término que se cuantifico desde el diagnóstico, ya que al momento de entrevistarles el inicio de la clínica es mayor a los 7 años, reportándose una demora en el diagnóstico.

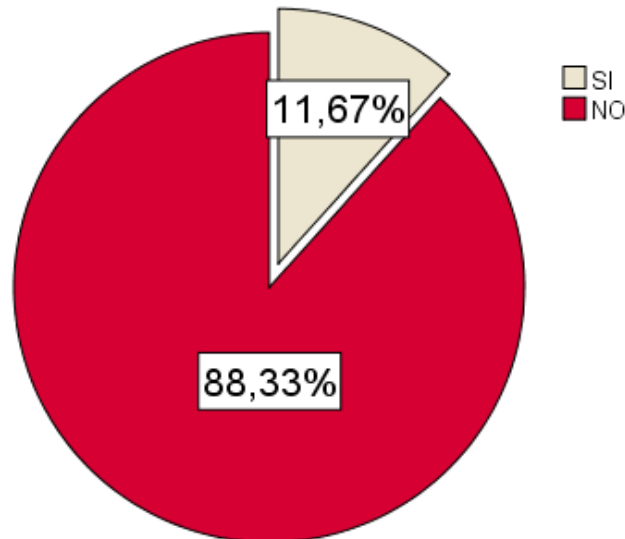
Figura 23. Duración de la enfermedad.



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Tabaco. - El resultado de consumo de tabaco refleja la importancia que genera mantener una buena calidad de vida al no ser parte de su diario vivir este hábito, actualmente el 88,3% no fuma.

Figura 24 .Tabaco.



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Alcohol. - Para el caso del alcohol se refleja que el 86.7% actualmente no lo consume, la mayoría de pacientes indicaron que una vez que fueron diagnosticados dejaron este hábito.

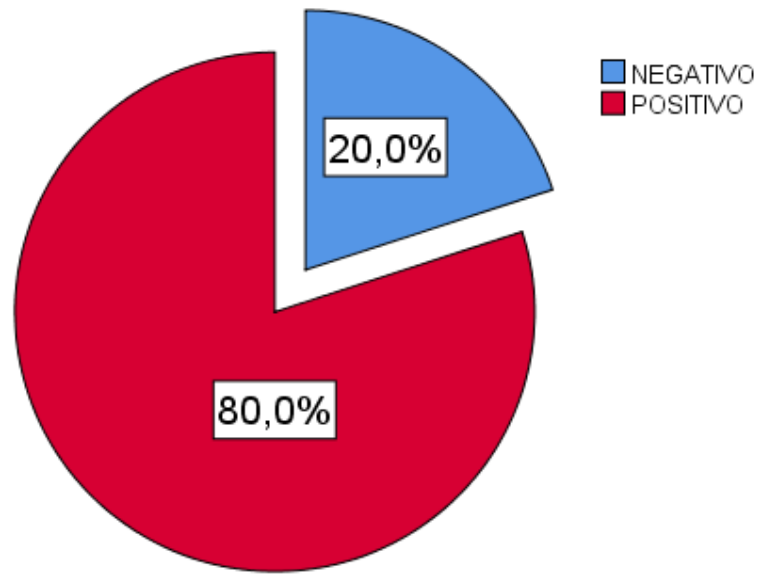
Tabla 18. Alcohol.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	104	86,7	86,7	86,7
	SI	16	13,3	13,3	100,0
	Total	120	100,0	100,0	

Elaborado por: Manotoa, M. (2019)

HLA B27.- El gráfico nos indica la estrecha relación de la enfermedad espondilitis anquilosante con el antígeno leucocitario humano B27, con una posibilidad del 80%.

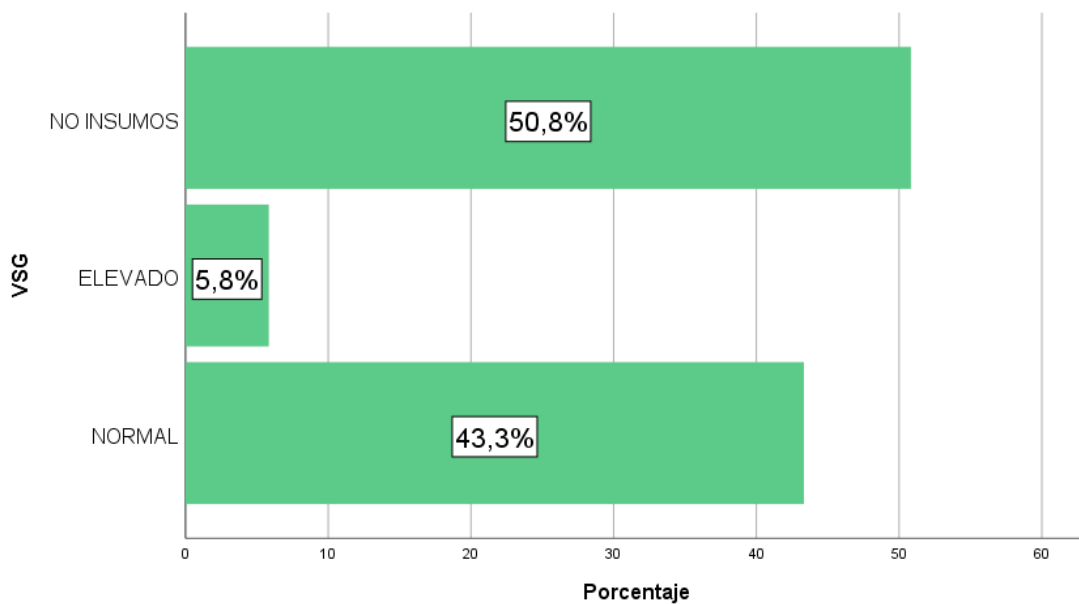
Figura 25. HLA B27.



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

VSG. - El marcador inflamatorio VSG, se limitó en su medición ya que la institución en donde se realizó el estudio no disponía de insumos en el 50.8% de la población, y de quienes se obtuvieron los datos del 49.2%, la mayoría se reportó un resultado normal.

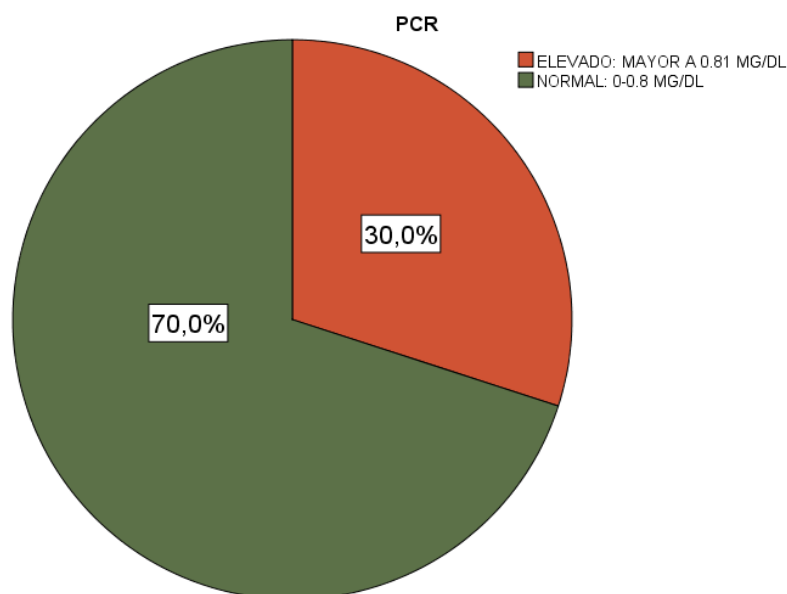
Figura 26 VSG



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

PCR. - A diferencia del marcador inflamatorio previo, en la institución si se realizaron a todos los pacientes, reflejando el 70% en parámetros normales, el mismo que se utilizó para la escala de valoración de actividad de la enfermedad ASDAS.

Figura 27. PCR.



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Afectación Axial. - Durante el estudio se verifica que el 93.33% de los pacientes tienen afectación axial, filiado por estudio de imagen (radiografía y resonancia magnética), no se especificó en la clasificación por no disponer un informe formal por parte de un médico radiólogo de la institución y no contar con las imágenes en físico.

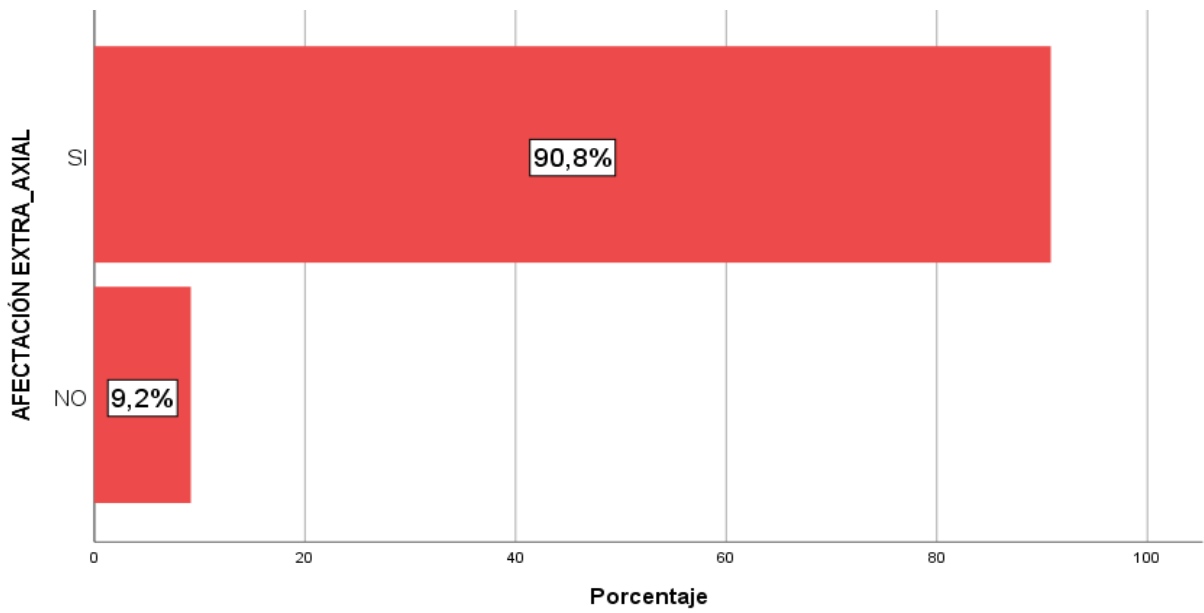
Tabla 19. Afectación axial.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO AFECTACION	2	1,7	1,7	1,7
	SI AFECTACION	118	98,3	98,3	100,0
	Total	120	100,0	100,0	

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Afectación Extra-axial. - De la misma manera se observa que el 90,8% tienen afectaciones extra-axiales, entre periféricas o sistémicas.

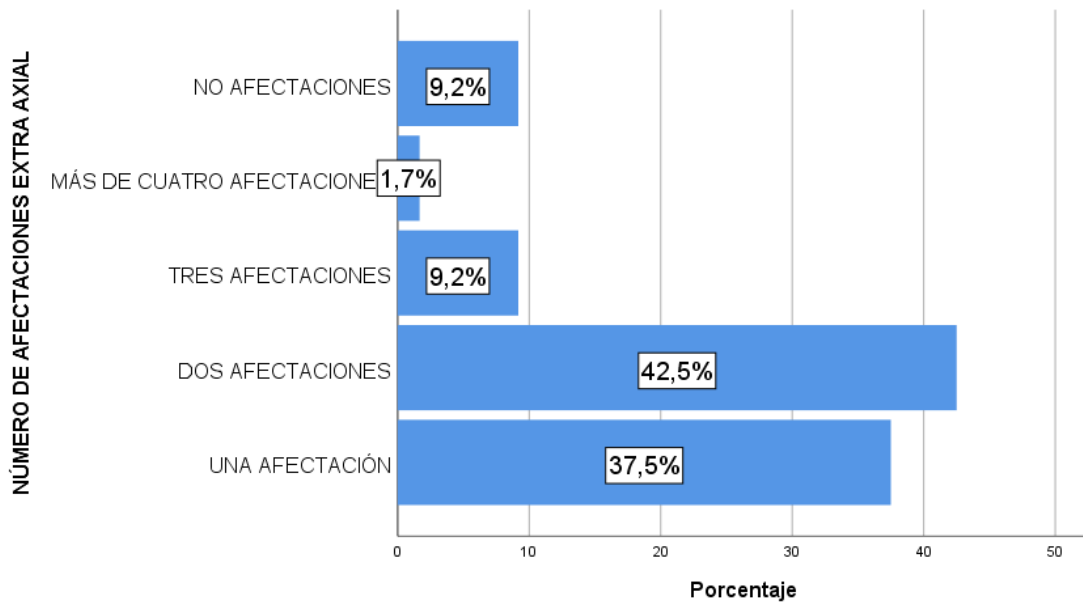
Figura 28. Afectación extra-axial.



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Número de Afectaciones extra-axial. - Para el caso del número de afectaciones extra-axial la información permite reconocer que la mayoría de pacientes tiene entre una y dos afectaciones, 37.5% y 42.5% respectivamente.

Figura 29. Número de afectaciones extra-axial.



Elaborado por: Manotoa, M. (2019)

Tipo de afectación extra-axial. - Posterior a los datos recopilados a lo largo de las entrevistas se puede evidenciar que la sinovitis es la afectación extra-axial con mayor presencia en pacientes con EA, seguido por uveítis anterior con el 24,2% y entesitis con el 13,3%, con una menor proporción para dactilitis, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis; se observa en este estudio que se encuentra presente enfermedades sistémicas.

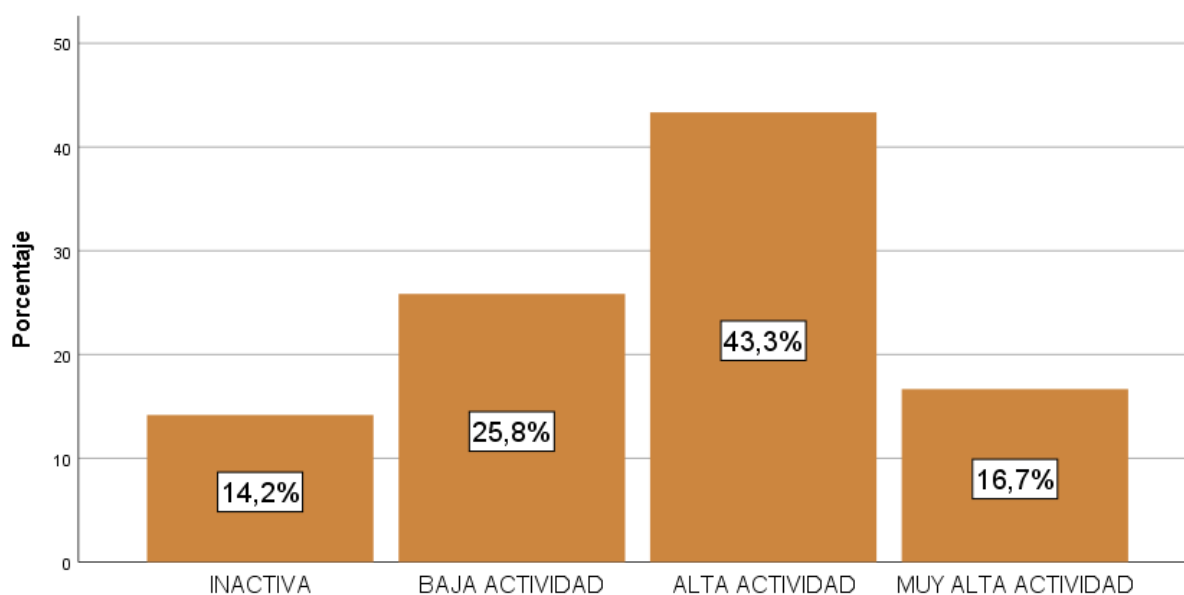
Tabla 20. Tipo de afectación extra-axial.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	UVEITIS	29	24,2	24,2	24,2
	DACTILITIS	12	10,0	10,0	34,2
	SINOVITIS	42	35,0	35,0	69,2
	ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	5	4,2	4,2	73,3
	ENTESITIS	16	13,3	13,3	86,7
	FASCITIS PLANTAR	4	3,3	3,3	90,0
	NINGUNA	11	9,2	9,2	99,2
	PSORIASIS	1	,8	,8	100,0
	Total	120	100,0	100,0	

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

ASDAS (Escala de actividad de la enfermedad en EA). - Posterior a las encuestas realizadas el ASDAS es más objetiva por tratarse de una escala creada por la Sociedad Internacional de Espondiloartritis, la misma que se calculó en su página web oficial, se refleja que el mayor grupo de pacientes corresponde a la actividad alta de la enfermedad con el 43.3% con 52 pacientes, seguidos de baja actividad (25.8%=31 pacientes).

Figura 30. ASDAS.



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

BASDAI (Índice la actividad de la enfermedad EA). - Para el caso del BASDAI los resultados evidencian que mayor al 50% se encuentra con la enfermedad activa, lo que corrobora los resultados previos de la escala ASDAS.

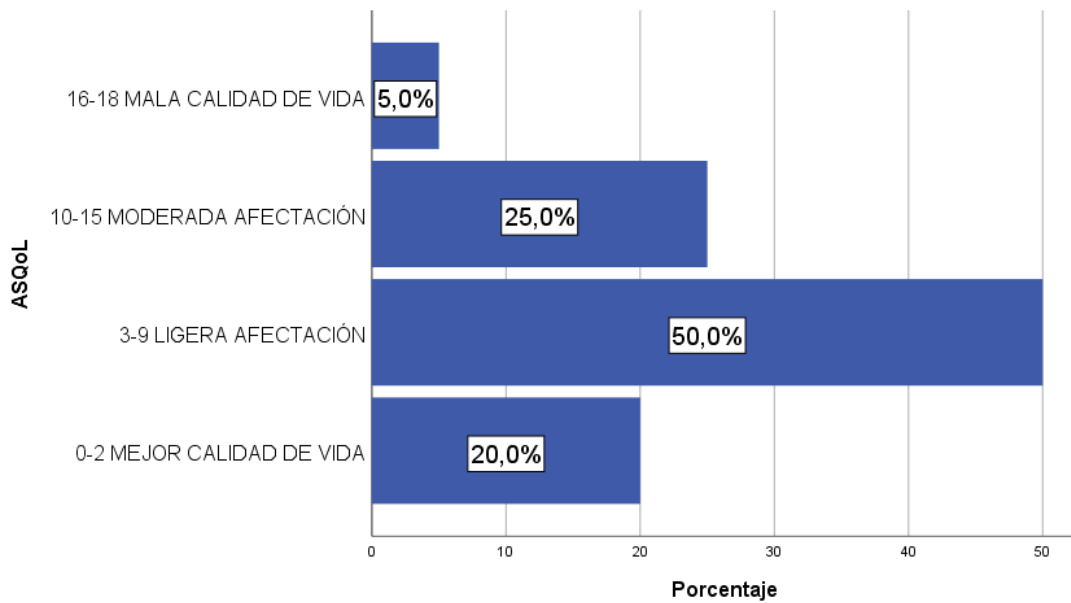
Tabla 21. BASDAI.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido NO ACTIVIDAD	54	45,0	45,0	45,0
ENFERMEDAD ACTIVA	66	55,0	55,0	100,0
Total	120	100,0	100,0	

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

ASQoL (Cuestionario específico de calidad de vida en EA).- Para el caso de esta variable se dividió el resultado, por no tener relevancia para las personas que se encontraban en rango intermedio entre 1 y 17 puntos, ya que esta escala solo puntuaba a quienes tenían o mejor calidad de vida y 18 peor calidad de vida, por lo cual estos resultados refleja que el 50% tienen ligera afectación de la calidad de vida, y solo el 20% tienen mejor calidad de vida.

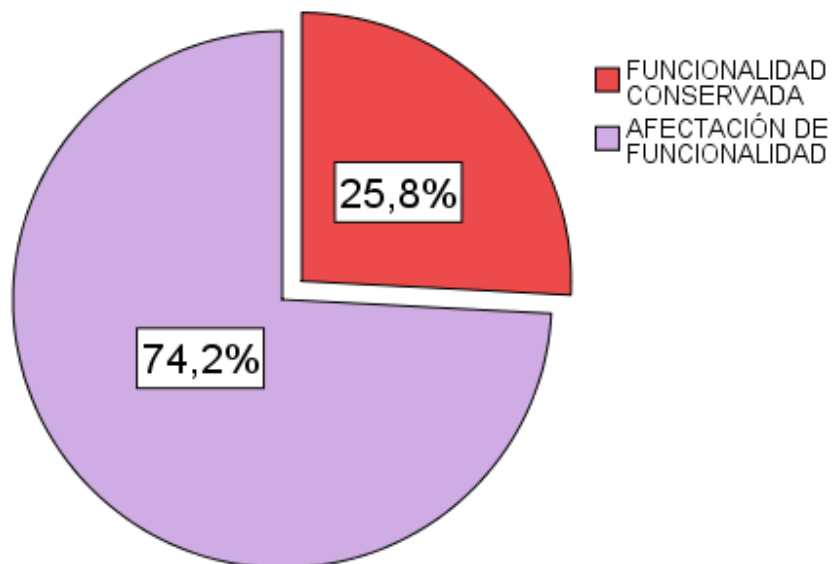
Figura 31. Cuestionario específico de calidad de vida en EA (ASQoL).



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

BASFI (Índice funcional de Espondilitis Anquilosante). - Los pacientes del presente estudio se encuentra con una afectación funcional, y solo una pequeña proporción del 25.8% tienen funcionalidad conservada.

Figura 32. Índice funcional de Espondilitis Anquilosante (BASFI).



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

BARTHEL (Índice de Actividades básicas de la vida diaria). - Es una escala que se utiliza para adulto mayor, se incluyó en este estudio para observar si es útil en esta patología, sin embargo, no se evidencio utilidad, ya que todos los pacientes fueron independientes, lo cual no concuerda con el índice específico de Espondilitis Anquilosante que valora funcionalidad, se tendría que estructurar una encuesta para la patología en estudio dependiente de las afectaciones en esta patología.

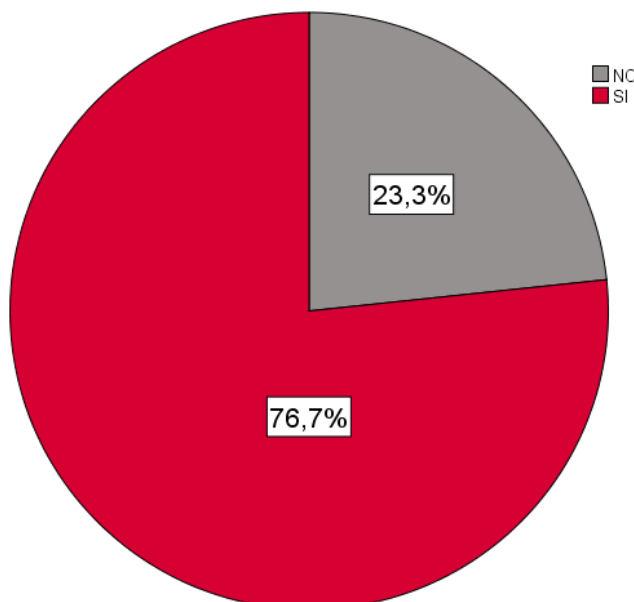
Tabla 22. Índice de Actividades básicas de la vida diaria (BARTHEL).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido INDEPENDIENTE: 100	120	100,0	100,0	100,0

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Terapia Biológica. - La información referente a la terapia biológica permite evidenciar que el 76,7% la reciben en la Institución que fue realizado el estudio, con excepción de dos pacientes que lo adquieren de forma particular por no disponer del biológico, sin embargo, acuden al control con el médico especialista.

Figura 33. Terapia biológica.



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Tipo de terapia biológica. - Los pacientes reciben en un 50.8% el biológico Etarnecept, seguido de Infliximab con el 16.7%, al momento de realizar el estudio se evidenció que un solo paciente recibe rituximab, mismo que no ha tenido resultados favorables en EA, se justificó por no haber respondido a los anti-TNF mencionados. Y el 23.3% no reciben tratamiento biológico.

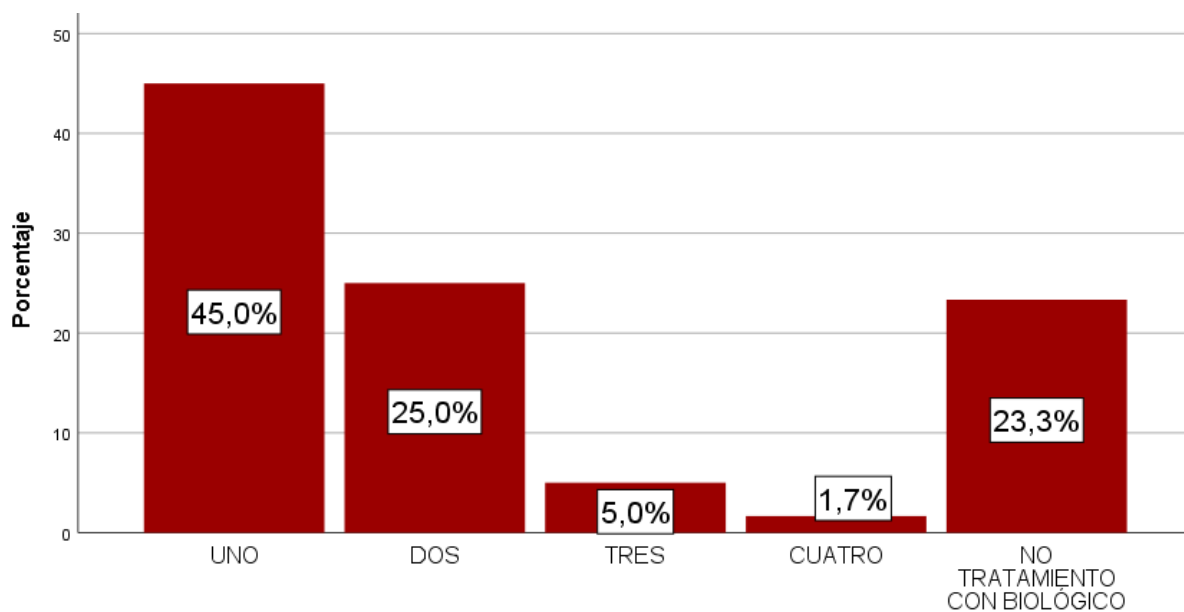
Tabla 23. Tipo de terapia biológica.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	ETARNECEPT	61	50,8	50,8	50,8
	INFLIXIMAB	20	16,7	16,7	67,5
	GOLIMUMAB	6	5,0	5,0	72,5
	ADALIMUMAB	4	3,3	3,3	75,8
	NO BIOLÓGICO	28	23,3	23,3	99,2
	RITUXIMAB	1	,8	,8	100,0
	Total	120	100,0	100,0	

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Número de biológicos. – Los pacientes del estudio refleja en la gran mayoría se han mantenido con un anti-TNF (45%), seguido de quienes han recibido dos biológicos con el 25% y en menor proporción han tenido la necesidad de cambiar por tres o cuatro ocasiones.

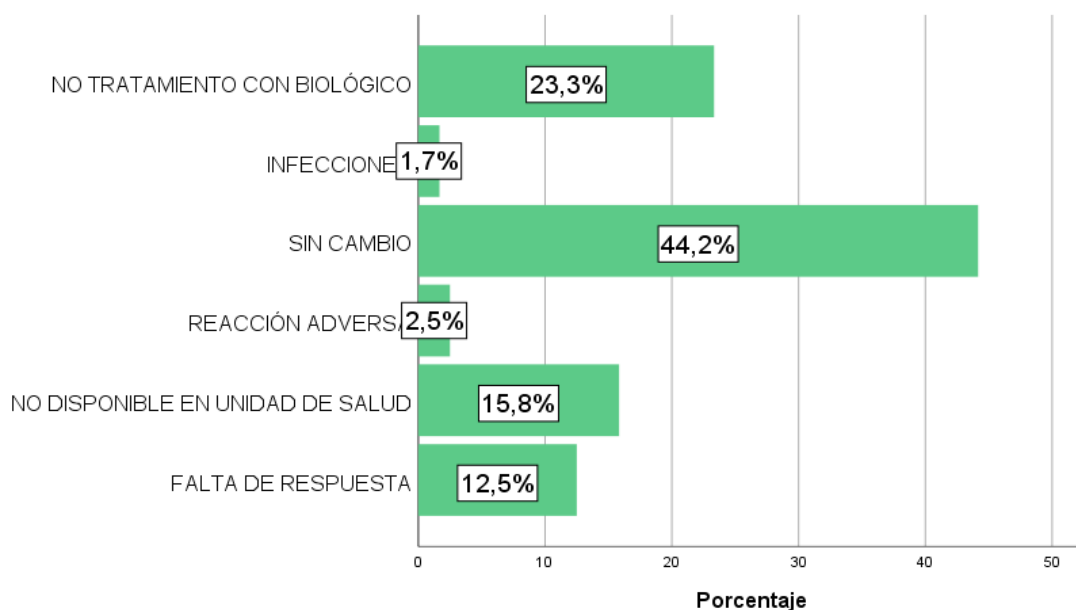
Figura 34. Número de biológicos.



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Motivo del cambio del biológico. - Es de vital importancia analizar que los pacientes que cambiaron de biológico fueron por no disponer en la Institución (15.8%), seguido con el 12.5% de falta de respuesta, en menor proporción reacción adversa e infecciones, y en gran proporción quienes no han cambiado al momento del estudio.

Figura 35. Motivo del cambio del biológico.



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Última dosis recibida de biológico. - Más del 50% de los encuestados se han recibido la terapia con anti-TNF en los últimos tres meses.

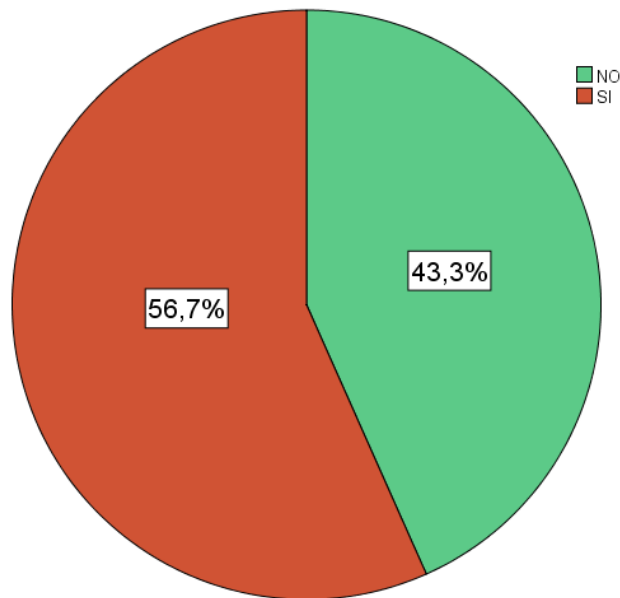
Tabla 24. Última dosis recibida de biológico.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SEPTIEMBRE 2019	38	31,7	31,7	31,7
	AGOSTO 2019	26	21,7	21,7	53,3
	JULIO 2019	10	8,3	8,3	61,7
	JUNIO 2019	4	3,3	3,3	65,0
	ABRIL 2019	1	,8	,8	65,8
	MARZO 2019	3	2,5	2,5	68,3
	FEBRERO 2019	1	,8	,8	69,2
	ENERO 2019	1	,8	,8	70,0
	DICIEMBRE 2018	5	4,2	4,2	74,2
	NOVIEMBRE 2018	3	2,5	2,5	76,7
	NO BIOLOGICO	28	23,3	23,3	100,0
	Total	120	100,0	100,0	

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). – En el siguiente cuadro se refleja que 68 pacientes reciben este tipo de terapia representa el 56.7%.

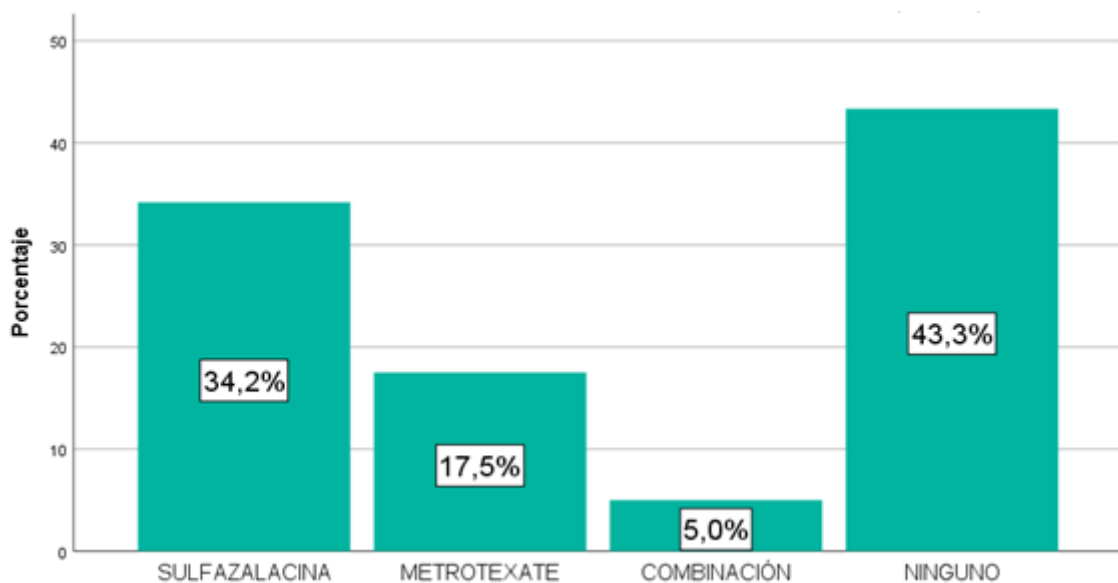
Figura 36. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Tipo de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). - Se analiza que el 34.2% (41) utiliza Sulfazalacina, sin embargo, el mayor porcentaje no recibe este tipo de terapia.

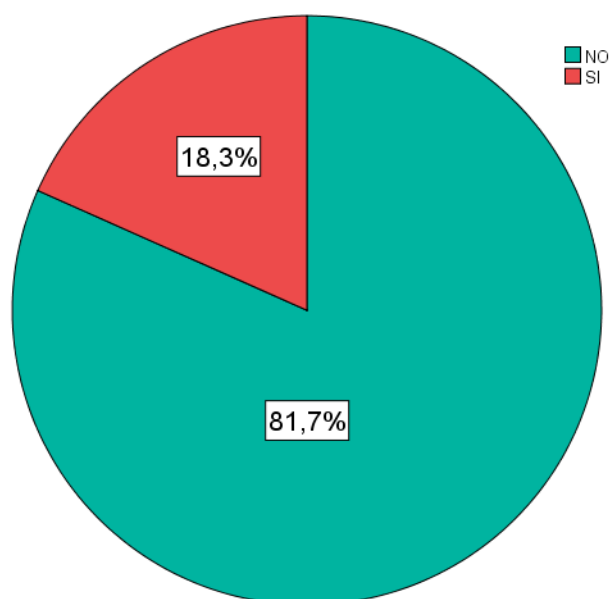
Figura 37. Tipo de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Uso de corticoide. - Los pacientes en su gran mayoría no utilizan corticoide, y el 18.3% (22) de pacientes que lo reciben en una dosis usual de 5 mg cada día.

Figura 38. Uso de corticoide.



Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Terapia Biológica y Combinado de biológico con FARME. - Se observó que 88 pacientes fueron analizados de los 120, dividido en 52 que recibieron solo biológico y 46 terapia combinada.

Tabla 25. Terapia Biológica y Combinado de biológico con FARME.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SOLO BIOLÓGICO	52	43,3	53,1	53,1
	COMBINADO: BIOLÓGICO Y TERAPIA MODIFICADORA	46	38,3	46,9	100,0
	Total	98	81,7	100,0	
Perdidos	Sistema	22	18,3		
Total		120	100,0		

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Terapia biológico o FARME. - Los pacientes que recibieron solo biológico fue la gran mayoría corresponde el 43.3%, esto fue analizado en 72 participantes de 120, se asume que los 48 perdidos recibían AINE.

Tabla 26. BIOLÓGICO VS FARME.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	BIOLÓGICO	52	43,3	72,2	72,2
	FARME	20	16,7	27,8	100,0
	Total	72	60,0	100,0	
Perdidos	Sistema	48	40,0		
Total		120	100,0		

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

4.2. Análisis Bivariado

1. Edad de diagnóstico se cruzaron con SEXO, ASDAS, BASDAI, ASQOL

Tabla 27. Edad de diagnóstico (SEXO, ASDAS, BASDAI, ASQOL).

Características	Crude odds ratio (95% IC)	p-value
Sexo		
Masculino	1	-
Femenino	1.01 (0.47-2.19)	0.969
ASDAS		
Inactiva	1	-
Actividad Baja	1.00 (0.29-3.47)	0.990
Actividad Alta	1.05 (0.33-3.31)	0.926
Actividad Muy alta	0.32 (0.06-1.57)	0.162
BASDAI		
No Activa la enfermedad	1	-
Enfermedad Activa	0.68 (0.31-1.48)	0.338
ASQoL		
Mejor calidad de vida	1	-
Ligera afectación	1.86 (0.64-5.38)	0.249
Moderada afectación	1.09 (0.31-3.72)	0.890
Mala calidad de vida	1.5 (0.21-10.36)	0.681

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

1.1 Edad de diagnóstico y Sexo:

Se observa que no existe relación estadísticamente significativa entre el sexo y la edad de diagnóstico.

1.2 Edad de diagnóstico y ASDAS (Actividad de la Enfermedad)

Cuando se analiza la relación entre edad de diagnóstico y actividad de la enfermedad, no se encuentra una relación estadísticamente significativa.

1.3 Edad de diagnóstico y BASDAI

Al analizar la asociación entre edad de diagnóstico y actividad de la enfermedad medido por BASDAI, no se detectó una relación estadísticamente significativa.

1.4 Edad de diagnóstico y calidad de vida medida con ASQoL (cuestionario específico de calidad de vida en espondilitis anquilosante).

Al examinar la relación entre la edad de diagnóstico y calidad de vida, no se halló una relación estadísticamente significativa.

2. Instrucción se cruzaron con ASDAS, BASDAI, ASQOL

Tabla 28. Instrucción (ASDAS, BASDAI, ASQOL).

Características	Crude odds ratio (95% IC)	p-value
ASDAS		
Inactiva	1	-
Actividad Baja	4.72 (1.13-19.67)	0.033
Actividad Alta	1.32 (0.43-4.06)	0.626
Actividad Muy alta	1.05 (0.28-3.91)	0.942
BASDAI		
No Activa la enfermedad	1	-
Enfermedad Activa	0.46 (0.20-1.05)	0.067
ASQoL		
Mejor calidad de vida	1	-
Ligera afectación	0.78 (0.25-2.48)	0.686
Moderada afectación	0.30 (0.08-1.01)	0.053
Mala calidad de vida	0.26 (0.04-1.72)	0.164

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

2.1 Instrucción y Actividad de la enfermedad medido con ASDAS

Las personas con actividad baja de la enfermedad tienen una probabilidad de 4.7 veces mayor de haber cursado un nivel de instrucción superior que aquellos con inactividad de la enfermedad.

2.2 Instrucción y Actividad de la enfermedad medido con BASDAI

Los pacientes con enfermedad activa tienen 54% menor probabilidad de tener un nivel de instrucción superior que aquellos que no presentan actividad de la enfermedad (p=0.067).

2.3 Instrucción y Calidad de vida medida con ASQoL

Los pacientes con afectación leve en la calidad de vida tienen un 22% menos probabilidades de tener una instrucción superior, en comparación con aquellos sin afectación de la calidad de vida.

En pacientes con afectación moderada en la calidad de vida tienen un 70% menos probabilidades de tener una instrucción superior, en comparación con aquellos sin afectación de la calidad de vida, con un valor de p=0.053.

En el análisis de pacientes con una mala calidad de vida tienen un 74% menos probabilidades de tener una instrucción superior, en comparación con aquellos sin afectación de la calidad de vida, sin estar relacionados estadísticamente significativa.

3. Sexo se cruzó con ASDAS, BASDAI, ASQOL, EJERCICIO, AFECTACIÓN AXIAL Y AFECTACIÓN EXTRAXIAL

Tabla 29. Sexo (ASDAS, BASDAI, ASQOL, EJERCICIO, AFECTACIÓN AXIAL Y AFECTACIÓN EXTRAXIAL).

Características	Crude odds ratio (95% IC)	p-value
ASDAS		
Inactiva	1	-
Actividad Baja	1.78 (0.46-6.83)	0.396
Actividad Alta	4.43 (1.27-15.44)	0.019
Actividad Muy alta	1.75 (0.41-7.45)	0.449
BASDAI		
No Activa la enfermedad	1	-
Enfermedad Activa	1.39 (0.67-2.88)	0.375
ASQoL		
Mejor calidad de vida	1	-
Ligera afectación	1.85 (0.67-5.13)	0.233
Moderada afectación	2.12 (0.68-6.61)	0.193
Mala calidad de vida	12.14 (1.19-123.61)	0.035

Actividad Física		
Si realiza	1	-
No realiza	2.24 (1.07-4.68)	0.032
Afectación Axial		
No afectación	1	-
Si afectación	1	-
Afectación Extra-axial		
No afectación	1	-
Si afectación	0.90 (0.26-3.16)	0.882

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

3.1 Sexo y Actividad de la enfermedad medido por ASDAS

La actividad alta de la enfermedad tiene una probabilidad de 4.4 veces mayor riesgo para personas de sexo femenino en relación al sexo masculino de tener alta actividad de la enfermedad.

3.2 Sexo y Actividad de la enfermedad medido por BASDAI

Al analizar la relación entre sexo y actividad de la enfermedad medido por BASDAI, no se encuentra una relación estadísticamente significativa.

3.3 Sexo y Calidad de vida medida con el cuestionario ASQoL

Las personas con una afectación grave de la calidad de vida tienen una probabilidad de 12 veces mayor riesgo para las participantes de sexo femenino, a comparación del sexo masculino de tener una mala calidad de vida.

3.4 Sexo y Actividad Física

Los pacientes que no realizan actividad física tienen una probabilidad de 2.2 veces mayor de asociarse con pacientes de sexo femenino, a comparación del sexo masculino de no realizar actividad física.

3.5 Sexo y Afectación axial

Al analizar la relación entre la afectación axial y sexo, no se halló una relación estadísticamente significativa.

3.5 Sexo y Afectación Extra-axial

Cuando se analiza la relación entre sexo y afectación extra-axial, no se encuentra una relación estadísticamente significativa.

4. IMC se cruzó con ASDAS, BASDAI

Tabla 30. IMC (ASDAS, BASDAI).

Características	Crude odds ratio (95% IC)	p-value
ASDAS		
Inactiva	1	-
Actividad Baja	3 (0.88-10.20)	0.079
Actividad Alta	1.80 (0.59-5.46)	0.299
Actividad Muy alta	8.09 (1.69-38.59)	0.009
BASDAI		
No Activa la enfermedad	1	-
Enfermedad Activa	1.6 (0.76-3.35)	0.214

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

4.1 IMC y Actividad de la enfermedad medido por ASDAS

Las personas con actividad baja de la enfermedad tienen la probabilidad de 3 veces mayor riesgo de tener sobrepeso y obesidad, en comparación con aquellos sin actividad de la enfermedad con un valor de $p=0.079$.

Los pacientes con actividad alta de la enfermedad tienen una probabilidad de 1,8 veces mayor riesgo de tener sobrepeso y obesidad, en comparación con aquellos con inactividad de la enfermedad, sin presentar una relación estadísticamente significativa.

Los pacientes con actividad muy alta de la enfermedad tienen probabilidad de 8 veces mayor el riesgo de relacionarse con el Índice de Masa Corporal de Sobrepeso y Obesidad a comparación de aquellos con enfermedad inactiva.

4.2 IMC y Actividad de la enfermedad medido por BASDAI

Al analizar la asociación entre la actividad de la enfermedad medido por BASDAI e Índice de Masa Corporal no se observó una relación estadísticamente significativa.

5. BASDAI se cruzó con ASQoL

Tabla 31. BASDAI (ASQoL).

Características	Crude odds ratio (95% IC)	p-value
ASQoL		
Mejor calidad de vida	1	-
Ligera afectación	26.28 (3.33-207.34)	0.002
Moderada afectación	206.99 (20.13-2128.60)	0.000
Mala calidad de vida	1	-

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Las personas con una ligera afectación de la calidad de vida tienen una probabilidad de 27 veces mayor riesgo de presentar una enfermedad activa, a comparación de aquellos sin afectación de su calidad de vida.

Los pacientes con una afectación moderada en la calidad de vida tienen una probabilidad de 206 veces mayor riesgo de tener actividad de la enfermedad, en comparación con las personas que no tienen afectación en la calidad de vida, con un valor $p=0.000$.

6. BASFI se cruzó con Edad de diagnóstico, sexo, IMC, ejercicio, duración de la enfermedad y HLAB27.

Tabla 32. BASFI (Edad de diagnóstico, sexo, IMC, ejercicio, duración de la enfermedad y HLAB27).

Características	Crude odds ratio (95% IC)	p-value
Edad de diagnóstico		
Menor o igual a 45 años	1	-
Mayor a 45 años	1.01 (0.42-2.43)	0.973
Sexo		
Masculino	1	-
Femenino	1.29 (0.56-2.97)	0.547
IMC		
Bajo peso y Peso adecuado	1	-
Sobrepeso y obesidad	2.09 (0.91-4.81)	0.080
Actividad Física		
Si realiza	1	-
No realiza	2.45 (1.03-5.81)	0.041
Duración de la enfermedad		
Hasta 7 años	1	-
Mayor a 7 años	1.55 (0.66-3.61)	0.308
HLA B 27		
Negativo	1	-
Positivo	0.34 (0.09-1.25)	0.107

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

6.1 BASFI y Edad de diagnóstico

Al observar la relación entre la funcionalidad del paciente con Espondilitis Anquilosante y edad de diagnóstico, no se reportó una relación estadísticamente significativa.

6.2 BASFI y Sexo

Cuando se analiza la asociación entre la funcionalidad del paciente medido por BASFI y Sexo, no se encontró una relación estadísticamente significativa.

6.3 BASFI e Índice de Masa Corporal

Las personas con sobrepeso y obesidad tienen una probabilidad de 2 veces mayor riesgo de tener afectación de la funcionalidad, a comparación de aquellos que tienen peso normal a bajo y conservada su funcionalidad, con un valor $p=0.080$.

6.4 BASFI y Actividad física

Los pacientes que no realizan actividad física tienen la probabilidad de 2.4 veces mayor riesgo de afectación en su funcionalidad medido por BASFI, en relación a quienes realizan actividad física y no tienen afectación en su funcionalidad, con un valor $p=0.041$.

6.4 BASFI y Duración de la enfermedad

El momento de examinar la relación entre duración de la enfermedad y funcionalidad de los pacientes con Espondilitis Anquilosante, no se encontró una relación estadísticamente significativa.

6.5 BASFI y HLA B27

Al analizar la asociación entre el antígeno HLA B27 y la funcionalidad de los pacientes con Espondilitis Anquilosante, no se detectó una relación estadísticamente significativa.

7. Biológico o combinación se cruzó con ASDAS, BASDAI, BASFI, ASQoL y Actividad física

Tabla 33. Biológico o combinación (ASDAS, BASDAI, BASFI, ASQoL y Actividad física).

Características	Crude odds ratio (95% IC)	p-value
ASDAS		
Inactiva	1	-
Actividad Baja	7 (1.31-37.15)	0.022
Actividad Alta	7.64 (1.50-38.75)	0.014
Actividad Muy alta	7.22 (1.26-41.14)	0.026
BASDAI		
No Activa la enfermedad	1	-
Enfermedad Activa	3.65 (1.57-8.47)	0.002
BASFI		
Funcionalidad conservada	1	-
Afectación de funcionalidad	3.23 (1.14-9.11)	0.026
ASQoL		
Mejor calidad de vida	1	-
Ligera afectación	2.18 (0.74-6.38)	0.155
Moderada afectación	1.19 (0.34-4.13)	0.780
Mala calidad de vida	2.78 (0.37-20.81)	0.318

Actividad Física		
Si realiza	1	-
No realiza	2.27 (1.01-5.11)	0.047

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

7.1 Biológico o combinación y Actividad de la enfermedad ASDAS

Los pacientes con actividad leve de la enfermedad tienen una probabilidad de 7 veces mayor riesgo de haber tenido un tratamiento combinado de biológico y FARME, a comparación de aquellos con inactividad de la enfermedad y recibieron solo biológico.

Las personas con actividad alta de la enfermedad aumentan la probabilidad a 7.64 veces mayor riesgo de haber tenido un tratamiento combinado, a comparación de pacientes sin actividad de la enfermedad que recibieron solamente biológico, con un valor $p=0.014$.

Y los pacientes con actividad muy alta tiene la probabilidad de 7.22 veces mayor de haber recibido un tratamiento combinado, en relación de pacientes con enfermedad inactiva, con un valor $p=0.026$.

7.2 Biológico o combinación y BASDAI

Los pacientes con enfermedad activa tienen una probabilidad 3.65 veces mayor de haber recibido tratamiento combinado en vez de tratamiento biológico en comparación con aquellos que no tiene enfermedad activa, con valor $p=0.002$.

7.3 Biológico o combinación y BASFI

Las personas con afectación de la funcionalidad tienen una probabilidad 3.23 veces mayor de haber recibido tratamiento combinado en lugar de tratamiento biológico, en comparación con aquellos que tienen funcionalidad conservada, con valor $p=0.026$.

7.3 Biológico o combinación y ASQoL

En el análisis de relación entre calidad de vida y terapia con solo biológico o combinada, no se reportó una relación estadísticamente significativa.

7.4 Biológico o combinación y Ejercicio

Existe un riesgo 2.27 veces mayor de no poder realizar ejercicio en aquellos pacientes que no recibieron tratamiento combinado en comparación con aquellos que recibieron tratamiento biológico.

8. Biológico o FARME se cruzó con ASDAS, BASFI, BASDAI, ASQoL y Actividad Física

Tabla 34. Biológico o FARME (ASDAS, BASFI, BASDAI, ASQoL y Actividad Física).

Características	Crude odds ratio (95% IC)	p-value
ASDAS		
Inactiva	1	-
Actividad Baja	2 (0.31-12.89)	0.466
Actividad Alta	4.97 (0.95-26.00)	0.058
Actividad Muy alta	0.72 (0.05-9.21)	0.802
BASFI		
Funcionalidad conservada	1	-
Afectación de funcionalidad	0.72 (0.25-2.11)	0.560
BASDAI		
No Activa la enfermedad	1	-
Enfermedad Activa	2.4 (0.83-6.89)	0.104
ASQoL		
Mejor calidad de vida	1	-
Ligera afectación	1.27 (0.32-4.95)	0.729
Moderada afectación	1.62 (0.38-6.87)	0.509
Mala calidad de vida	1	-
Actividad Física		
Si realiza	1	-
No realiza	1.6 (0.56-4.52)	0.375

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

8.1 Biológico o FARME y Actividad de la enfermedad ASDAS

Los pacientes con actividad baja de la enfermedad tienen una probabilidad de 2 veces mayor de haber recibido solo FARME en vez de un biológico, en comparación con aquellos de inactividad de la enfermedad, sin tener una relación estadísticamente significativa.

Las personas con actividad alta de la enfermedad tienen una posibilidad de 4.9 veces mayor de haber recibido solo FARME en lugar de un anti-TNF, en relación a los participantes quienes la enfermedad no está activa con un valor $p=0.058$.

Al analizar la actividad muy alta de la enfermedad y el tipo de terapia recibida, no se detectó una relación estadísticamente significativa.

8.2 Biológico o FARME y BASFI

Al observar la relación entre la funcionalidad del paciente con Espondilitis Anquilosante y el tratamiento solo con biológico o FARME, no se identificó una relación estadísticamente significativa.

8.3 Biológico o FARME y BASDAI

Al analizar la relación entre la actividad de la enfermedad y el tratamiento solo con biológico o FARME, no se visualiza una relación estadísticamente significativa.

8.4 Biológico o FARME y ASQoL

Cuando examinamos la asociación entre la calidad de vida del paciente y el tratamiento solo con biológico o FARME, no se encontró una relación estadísticamente significativa.

8.5 Biológico o FARME y Ejercicio

Al analizar la relación entre la actividad física del paciente y el tratamiento solo con biológico o FARME, no se distinguió una relación estadísticamente significativa.

9. Actividad física se cruzó con ASDAS, BASDAI, ASQoL

Tabla 35. Actividad física (ASDAS, BASDAI, ASQoL).

Características	Crude odds ratio (95% IC)	p-value
ASDAS		
Inactiva	1	-
Actividad Baja	2.94 (0.69-12.45)	0.142
Actividad Alta	6.36 (1.62-24.86)	0.008
Actividad Muy alta	8.66 (1.84-40.78)	0.006
BASDAI		
No Activa la enfermedad	1	-
Enfermedad Activa	3.07 (1.45-6.51)	0.003
ASQoL		
Mejor calidad de vida	1	-
Ligera afectación	1.63 (0.60-4.40)	0.329
Moderada afectación	3.45 (1.11-10.66)	0.031
Mala calidad de vida	4 (0.59-26.68)	0.152

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

9.1 Ejercicio y Actividad de la enfermedad medido por ASDAS

Las personas con actividad baja de la enfermedad tienen un riesgo 2.9 veces mayor de no realizar actividad física, en comparación con aquellos que no tienen actividad de la enfermedad, sin tener una relación estadísticamente significativa.

Los pacientes con actividad alta de la enfermedad tienen la probabilidad 6.36 veces mayor riesgo de no realizar ejercicio, en correlación de aquellos con inactividad de la enfermedad.

Los participantes con actividad muy alta tienen un riesgo 8.6 veces mayor de no realizar actividad física, a relación de los participantes que tienen inactividad de la enfermedad, con un valor $p=0.006$.

9.2 Ejercicio y Actividad de la enfermedad medido por BASDAI

La enfermedad activa medido por BASDAI tiene 3.07 veces mayor riesgo de no realizar ejercicio en comparación a quienes no tienen la enfermedad activa, con un valor $p=0,003$.

9.3 Ejercicio y Calidad de vida medido por ASQoL

La afectación leve de la calidad de vida evaluado por ASQoL tiene la probabilidad de 1.63 veces mayor riesgo de no realizar ejercicio, a comparación de quienes no tienen afectación de la calidad de vida, sin detectar una relación estadísticamente significativa.

Las personas con afectación moderada de la calidad de vida tienen un riesgo 3.45 veces mayor de no realizar actividad física, en relación de quienes tienen una mejor calidad de vida, con un valor $p=0.031$.

Al analizar la asociación entre mala calidad de vida y actividad física, no se encontró una relación estadísticamente significativa.

10. Duración de la enfermedad se cruzó con ASDAS, BASDAI, ASQoL, Actividad física

Tabla 36. Duración de la enfermedad (ASDAS, BASDAI, ASQoL, Actividad física).

Características	Crude odds ratio (95% IC)	p-value
ASDAS		
Inactiva	1	-
Actividad Baja	0.81 (0.24-2.67)	0.732
Actividad Alta	0.89 (0.29-2.67)	0.839
Actividad Muy alta	0.75 (0.20-2.77)	0.666
BASDAI		
No Activa la enfermedad	1	-
Enfermedad Activa	0.92 (0.44-1.90)	0.824
ASQoL		
Mejor calidad de vida	1	-
Ligera afectación	1.07 (0.41-2.79)	0.889
Moderada afectación	1.22 (0.41-3.61)	0.713
Mala calidad de vida	0.7 (0.10-4.59)	0.710
Actividad Física		
Si realiza	1	-
No realiza	0,49 (0.23-1.02)	0.060

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

10.1 Duración de la enfermedad y Actividad de la enfermedad medido por ASDAS.

Al analizar la correlación entre la actividad de la enfermedad medido por ASDAS y duración de la enfermedad, se observó que no existe una relación estadísticamente significativa.

10.2 Duración de la enfermedad y Actividad de la enfermedad medido por BASDAI

Al examinar la asociación entre duración de la enfermedad mayor a 7 años y actividad de la enfermedad medido por BASDAI, no se reportó una relación estadísticamente significativa.

10.3 Duración de la enfermedad y Calidad de vida medido por ASQoL

Se observa que no existe relación estadísticamente significativa entre calidad de vida y duración de la enfermedad.

10.4 Duración de la enfermedad y Actividad física

Los pacientes que no realizan actividad física tienen un 51% menos probabilidades de tener una duración de la enfermedad mayor a 7 años, en comparación con aquellos que realizan actividad física, con un valor $p=0.060$.

11. Proteína C reactiva con tipo de afectación y número de afectaciones extra-axial

Tabla 37. PCR (tipo de afectación y número de afectaciones extra-axial).

Características	Crude odds ratio (95% IC)	p-value
Tipo de afectación extra-axial		
Uveítis	1	-
Dactilitis	0.76 (0.17-3.24)	0.713
Sinovitis	0.95 (0.33-2.73)	0.928
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	0.57 (0.08-4.08)	0.577
Entesitis	1.65 (0.36-7.37)	0.511
Fascitis Plantar	1	-
Ninguna	1.01 (0.21-4.81)	0.984
Psoriasis	1	-
Número de Afectaciones extra-axial		
Una afectación	1	-
Dos afectaciones	0.59 (0.24-1.44)	0.250
Tres afectaciones	1.45 (0.27-7.78)	0.661
Más de cuatro afectaciones	1	-
No afectaciones	0.86 (0.19-3.83)	0.846

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

11.1 PCR y Tipo de Afectación extra-axial

Al analizar la asociación entre el marcador inflamatorio y tipo de afectación extra-axial, no se reportó una relación estadísticamente significativa.

11.2 PCR y Número de Afectaciones extra-axial

Se observa que no existe relación estadísticamente significativa entre el marcador inflamatorio PCR y número de afectaciones extra-axial.

12. HLA B 27 se cruzó con tipo de afectación extra-axial, edad, sexo, biológico y ASQoL

Tabla 38. HLA B27 tipo de afectación extra-axial, edad, sexo, biológico y ASQoL.

Características	Crude odds ratio (95% IC)	p-value
Tipo de afectación extra-axial		
Uveítis	1	-
Dactilitis	1.04 (0.17-6.28)	0.965
Sinovitis	1.54 (0.40-5.89)	0.527
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	0.31 (0.04-2.38)	0.262
Entesitis	0.90 (0.18-4.39)	0.899
Fascitis Plantar	0.20 (0.02-1.85)	0.159
Ninguna	0.36 (0.07-1.73)	0.205
Psoriasis	1	-
Edad diagnóstica		
Menor o igual a 45 años	1	-
Mayor a 45 años	1.21 (0.45-3.22)	0.697
Sexo		
Masculino	1	-
Femenino	0.23 (0.08-0.62)	0.004
Terapia biológica		
No	1	-
Si	0.6 (0.18-1.93)	0.392
ASQoL		
Mejor calidad de vida	1	-
Ligera afectación	0.19 (0.02-1.59)	0.127
Moderada afectación	0.08 (0.01-0.73)	0.025
Mala calidad de vida	0.08 (0.00-1.20)	0.068

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

12.1 HLA B27 y Tipo de Afectación

Cuando se analiza la relación entre el tipo de afectación y el antígeno HLA B27, no tiene relación estadísticamente significativa.

12.2 HLA B27 y Edad diagnóstica

Se observa que no existe relación estadísticamente significativa entre el antígeno HLA B27 y la edad diagnóstica.

12.3 HLA B27 y Sexo

Las pacientes de sexo femenino tienen un 77% menos probabilidades de presentar un antígeno HLA B27 positivo, a comparación del sexo masculino, con un valor de $p=0.004$.

12.4 HLA B27 y Terapia Biológico

Se identificó que no existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia del antígeno HLA B27 y la terapia biológica.

12.5 HLA B27 y Calidad de Vida ASQoL

Los pacientes con ligera afectación de calidad de vida tienen un 81% menos probabilidades de poseer el antígeno HLA B27, a comparación de quienes tienen una mejor calidad de vida.

Las personas con afectación moderada en su calidad de vida tienen un 92% menos probabilidades de poseer el antígeno HLA B27, a comparación de aquellos que no tienen afectación en su calidad de vida, con un valor $p= 0.025$.

Y los participantes con grave afectación de la calidad de vida tienen un 92% menos probabilidades de poseer el antígeno HLA B27, en comparación con aquellos que tienen una buena calidad de vida, con un valor $p=0.068$.

4.3 Análisis Multivariado

A. BIOLÓGICO O COMBINACION

Al realizar una regresión multivariada para definir la asociación entre diversas variables y el tipo de tratamiento que recibieron los pacientes, se incluyeron todas las variables en las cuales se obtuvo una relación estadística menor a $p=0.2$. Se analizó la probabilidad de haber recibido un tratamiento combinado en lugar de únicamente biológico con el índice de actividad de BASDAI, controlando para diversos factores. En el modelo saturado se incluyeron la actividad de la enfermedad, el índice de BASDAI, la Calidad de vida, el BASFI y la no realización de actividad física. Por medio de eliminación por retroceso, se llegó al modelo final que incluye las variables de BASDAI y ASQOL. Se analiza a través de este modelo un incremento del riesgo de 7.8 veces de presentar enfermedad activa en aquellos pacientes que reciben una

combinación de medicamentos en lugar de únicamente recibir biológicos, en comparación con aquellos que no presentan enfermedad activa, al controlar para calidad de vida (p=0.001).

Tabla 39. Modelo Saturado: Biológico o combinado.

Características	Crude odds ratio (95% IC)	p-value
ASDAS		
Inactiva	1	-
Actividad Baja	4.34 (0.57-32.72)	0.154
Actividad Alta	2.01 (0.15-25.49)	0.589
Actividad Muy alta	1.21 (0.07-19.91)	0.892
BASDAI		
No Activa la enfermedad	1	-
Enfermedad Activa	9.80 (1.97-48.64)	0.005
ASQoL		
Mejor calidad de vida	1	-
Ligera afectación	0.49 (0.10-2.41)	0.387
Moderada afectación	0.11 (0.01-0.83)	0.033
Mala calidad de vida	0.23 (0.01-3.18)	0.275
BASFI		
Funcionalidad conservada	1	-
Afectación de funcionalidad	1.69 (0.35-8.15)	0.511
Actividad Física		
Si realiza	1	-
No realiza	1,89 (0.73-4.92)	0.186

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Tabla 40. Modelo Final: Biológico o combinado.

Características	Crude odds ratio (95% IC)	p-value
BASDAI		
No Activa la enfermedad	1	-
Enfermedad Activa	7.85 (2.38-25.89)	0.001
ASQoL		
Mejor calidad de vida	1	-
Ligera afectación	0.90 (0.26-3.10)	0.873
Moderada afectación	0.19 (0.03-1.03)	0.054
Mala calidad de vida	0.39 (0.03-4.02)	0.432

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

BASFI

Al realizar una regresión multivariada para definir la asociación entre diversas variables y la afectación de la funcionalidad medida por BASFI, se incluyeron todas las variables en las cuales se obtuvo una relación estadística menor a p=0.2. Se analizó la probabilidad de presentar afectación en la funcionalidad en comparación con no presentar afectación de la funcionalidad,

controlando para diversos factores. En el modelo saturado se incluyeron la no realización de actividad física, el IMC y la presencia de HLAB27. Por medio de eliminación por retroceso, se llegó al modelo final que incluye las variables de no realización de actividad física y el IMC. Se analiza a través de este modelo un incremento del riesgo de 2.66 veces de no realizar actividad física en pacientes con enfermedad activa en comparación con los que no tienen enfermedad activa, al controlar para el IMC ($p=0.029$).

Tabla 41. Modelo Saturado: BASFI.

Características	Crude odds ratio (95% IC)	p-value
IMC		
Bajo peso y Peso adecuado	1	-
Sobrepeso y obesidad	2.36 (0.99-5.63)	0.052
Actividad Física		
Si realiza	1	-
No realiza	2.50 (1.03-6.11)	0.043
HLA B 27		
Negativo	1	-
Positivo	0.36 (0.09-1.34)	0.130

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

Tabla 42. Modelo Final: BASFI.

Características	Crude odds ratio (95% IC)	p-value
IMC		
Bajo peso y Peso adecuado	1	-
Sobrepeso y obesidad	2.30 (0.97-5.43)	0.056
Actividad Física		
Si realiza	1	-
No realiza	2.66 (1.10-6.44)	0.029

Elaborado por: Manotoa, M. (2019).

CAPÍTULO V

1. Discusión

En el presente estudio se observa que hay una relación estadísticamente significativa entre personas con actividad baja de la enfermedad y un mayor nivel de educación, con un valor $p < 0.05$. Esta relación nos puede proponer que a un mayor nivel de instrucción, los pacientes obtienen información de la patología, ayudando al control de la enfermedad y mejorando la calidad de vida. Al comparar con el estudio realizado por Kasapoglu y colaboradores, quienes al brindar programas educativos en conjunto sobre la enfermedad y realizar ejercicios dirigidos por especialistas, detectaron una relación estadísticamente significativa entre instruir u obtener información y atenuar la actividad de la enfermedad con valor $p < 0.05$. Esto permite a los pacientes concientizar sobre su patología, optimizar su salud, bienestar y mejorar las habilidades en el ejercicio (Kasapoglu Aksoy, Birtane, Taştekin, & Ekuklu, 2017).

En el meta-análisis de estudios controlados randomizados de Virginie Pécourneau y colaboradores con un total de 331 participantes con espondilitis anquilosante, se enfatizó en un programa de ejercicios supervisadas o en el hogar, heterogéneos por el tipo de actividad, frecuencia, intensidad y duración. Se demostró una relación estadísticamente significativa entre el plan de ejercicio y un descenso en la puntuación de BASDAI Y BASFI, que se traduce en que el ejercicio tiene beneficios para mejorar la funcionalidad y disminuir la actividad de la enfermedad, disminuir el riesgo cardiovascular y cerebrovascular, prevenir la osteoporosis y mejorar la función respiratoria. Se contrasta con el presente estudio en el cual se detectó una relación estadísticamente significativa entre los que tenían enfermedad activa medida por BASDAI y el no realizar ejercicio físico, en comparación con el grupo que tenía inactividad de la enfermedad que tenía mayores probabilidades de realizar ejercicio físico (Pécourneau et al., 2018).

Los resultados de este estudio reflejan una relación estadísticamente significativa entre una moderada afectación en la calidad de vida y el no realizar actividad física con un valor $p < 0.05$, en comparación con quienes no tienen afectación en su calidad de vida y realizan actividad física. En un meta-análisis realizado por Liang y colaboradores analizan 1098 pacientes dividido en dos grupos, los que realizaban ejercicio en el hogar versus el grupo control, y miden las siguientes escalas para depresión, funcionalidad con BASFI,

actividad de la enfermedad con BASDAI, dolor con EVA y calidad de vida con ASQoL. A través de su análisis, encontraron una relación estadísticamente significativa con valor $p < 0.05$ entre los participantes que realizan ejercicio en el hogar y reducción en la puntuación de BASFI, BASDAI, depresión y EVA, con lo cual presentaron una mejor funcionalidad y calidad de vida. Cabe mencionar que no se describió el tipo de tratamiento que utilizan en el momento del estudio. (Liang, Zhang, Ji, & Wang, 2015) Al contrario del meta-análisis realizado por Regnaud y colaboradores publicado en el presente año en la librería de Cochrane con 809 participantes, que analizaron los beneficios en mejorar la calidad de vida con programas de ejercicio utilizando la herramienta ASQoL, la cual se utilizó en nuestro estudio, en la cual se concluye que no encontraron evidencia de alta calidad que detecte la relación entre el ejercicio y una mejor calidad de vida. Además, no comprobaron una mejor funcionalidad de los pacientes, reducción del dolor o de la actividad de la enfermedad, comparado sin intervención realizada al final del programa de ejercicio. (Regnaud et al., 2019). Se debe recalcar que en nuestro estudio no estuvo enfocado en realizar un programa de ejercicios, para lograr una mejor funcionalidad y calidad de vida, sin embargo, se detectó que los pacientes con enfermedad activa tienen una asociación fuerte con no realizar ejercicio.

En el estudio realizado por Çapkin E., y colaboradores con 28 participantes que cumplieron los criterios modificados de Nueva York para el diagnóstico de Espondilitis Anquilosante, enfermedad activa y que no hayan recibido tratamiento previo con anti-TNF; se reportó las características de la población una edad media menor a 45 años, con un índice de masa corporal medio de sobrepeso, 16 usaron infliximab, 7 etanercept y 5 adalimumab. Realizaron la evaluación al cuarto mes posterior del tratamiento con anti TNF y se detectó una mejoría significativa con respecto a los índices de actividad de la enfermedad medida con la escala de BASDAI (pretratamiento 6.1 ± 1.4 versus postratamiento 2.9 ± 1.4), la funcionalidad medida con la escala BASFI (pretratamiento 4.7 ± 2.7 versus postratamiento 2.4 ± 2.4), un aumento significativamente en la capacidad de ejercicio cardiopulmonar. También se encontró una mejor puntuación en la calidad de vida, medida con la encuesta específica de calidad de vida en EA (ASQoL) postratamiento. Se corroboran los hallazgos con los resultados del presente estudio en el cual encontramos un mayor riesgo de presentar enfermedad activa medida por BASDAI en aquellos que fueron tratados con tratamiento combinado, en comparación con los que fueron tratados únicamente con biológico. Con respecto a la funcionalidad medida por BASFI, se detectó una relación estadísticamente

significativa entre una afectación de la funcionalidad y el haber recibido tratamiento combinado, en comparación de quienes recibieron solo biológico y no tuvieron afectación de la funcionalidad con un valor $p < 0.05$. A todo esto se asocia estadísticamente significativa entre quienes no realizaron actividad física y recibieron tratamiento combinado (Biológico y FARME), versus quienes solo recibieron biológico y realizaban actividad física (Çapkın, Keskin, Karkucak, & Ayar, 2019).

En el presente estudio los participantes con actividad alta de la enfermedad tienen 3 veces mayor riesgo de tener sobrepeso y obesidad, sin tener una fuerte asociación por reportarse un valor $p=0.079$ y 8 veces mayor riesgo de un IMC con sobrepeso y obesidad si presentan actividad muy alta de la enfermedad, por un valor $p=0.009$, en comparación con aquellos que tuvieron inactividad de la enfermedad. Nuestros resultados se comparan con el estudio realizado por Vargas R., y colaboradores en 428 pacientes dividido en dos grupos 168 con Espondiloartritis axial y 260 no Espondiloartritis Axial, se subdividió a los participantes con peso normal y sobrepeso con un IMC < 24.9 y > 25 respectivamente, la actividad de la enfermedad se midió con ASDAS solo en el grupo de espondiloartritis axial caracterizado por la Sociedad Internacional de Espondiloartritis. No detectaron una relación estadísticamente significativa entre el IMC y la actividad de la enfermedad; sin embargo se demostró una relación estadísticamente significativa entre el predominio del sexo femenino y enfermedad activa medido por BASDAI, parecido a los resultados obtenidos en el presente estudio, detectando una relación estadísticamente significativa con un valor $p < 0.05$ entre las que no realizan actividad física y el género femenino, esto atribuido a que son las que tienen mayor asociación con actividad alta de la enfermedad y una afectación grave en su calidad de vida demostrado. (Vargas et al., 2016). Por otro lado, los autores Toy S, Ozbag D. y Altay Z., concuerdan con nuestros resultados, aunque su estudio fue realizado con una muestra pequeña de 28 pacientes con EA y 30 controles sanos, informó que el IMC de sobrepeso tiene una relación estadísticamente significativa con la actividad de la enfermedad, medido con BASDAI, y que afecta la calidad de vida utilizando el instrumento ASQoL y la capacidad funcional con BASFI (Toy, Ozbag, & Altay, 2017).

En el análisis con respecto al tratamiento, se refleja que los pacientes con actividad leve de la enfermedad tienen una probabilidad 7 veces mayor de haber tenido un tratamiento combinado (biológico y FARME), en comparación con aquellos con inactividad de la enfermedad, sin tener una asociación estadística; sin embargo, en las personas con actividad

alta y muy alta de la enfermedad aumenta la probabilidad a 7.64 y 7.22 veces mayor riesgo respectivamente de haber tenido un tratamiento combinado, en relación a recibir solamente biológico, demostrando una relación estadísticamente significativa con un valor $p=0.014$ para actividad alta y $p=0.026$ para actividad muy alta de la enfermedad. En contraste, el estudio realizado por Nissen MJ., y colaboradores con 2.765 pacientes repartidos en dos grupos el primero con 2200 participantes en monoterapia recibieron infliximab, adalimumab, etarnecept, golimumab y certolizumab y 565 pacientes combinados un anti-TNF con metrotexate, sulfazalacina, leflunamida u otros FARME convencionales, no se evidencio una relación estadísticamente significativa con actividad de la enfermedad medido por ASDAS y funcionalidad con BASFI (Nissen et al., 2016).

López - Medina C., y colaboradores analizaron la relación entre calidad de vida y las siguientes variables: actividad de la enfermedad, funcionalidad, movilidad y daño estructural, midieron calidad de vida con ASQoL, y la relación de la actividad de la enfermedad y el antígeno HLA B27. Detectaron una fuerte asociación estadísticamente significativa entre afectación de la calidad de vida, actividad alta de la enfermedad medida con ASDAS y limitación funcional medido por BASFI. Se relacionó a los hombres con mejor calidad de vida a comparación de las mujeres. Los resultados son comparables a los obtenidos en nuestro estudio de la relación estadísticamente significativa entre la afectación de la calidad de vida con enfermedad activa; no obstante en nuestro estudio se observó una relación estadísticamente significativa entre la presencia del antígeno HLA B27 y afectación moderada de la calidad de vida con un valor $p < 0.05$ (0.025), mientras que el estudio en discusión no detectaron una asociación estadísticamente significativa (López-Medina et al., 2018).

Por último, el análisis del tratamiento de biológico versus FARME asociado a calidad de vida, reflejó que los pacientes con actividad alta de la enfermedad tienen 4.9 veces mayor riesgo de haber recibido solo FARME en vez de un biológico en comparación a las personas en quienes la enfermedad no estaba activa, con un valor $p=0.058$, sin tener una fuerte relación estadísticamente significativa. Este resultado lo corrobora Chen J., Lin S., y Liu C., con respecto al tratamiento con sulfazalacina, realizado en un meta-análisis que incluyó 895 personas, evidenciaron que no se mostró un beneficio para disminuir el dolor, la actividad de la enfermedad, progresión radiográfica y la movilidad espinal (Chen, Lin, & Liu, 2014); por otro lado se analizaron 3 estudios clínicos aleatorizados con 116

participantes demostrando que el metrotexato no brinda beneficios en la actividad de la enfermedad y funcionalidad de la patología, sin embargo limitado ya que mencionan los autores que requiere estudios clínicos de alta calidad (Chen, Veras, Liu, & Lin, 2013). Se realizó el análisis con estos dos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, por estar implicados en el tratamiento que recibieron los pacientes en el presente estudio.

CAPÍTULO VI

1. Conclusiones

Se cumplió con el objetivo principal de evaluar la calidad de vida y funcionalidad en pacientes con Espondilitis Anquilosante.

La implementación de la encuesta específica para evaluar la calidad de vida en pacientes con Espondilitis Anquilosante (ASQoL) concluye que las mujeres y quienes no realizan actividad física tienen una moderada afectación, y como factor protector se encontró el nivel de instrucción superior y el antígeno HLA B27 positivo.

Con el índice de funcionalidad medido por BASFI se encontró una relación entre la limitación en la funcionalidad y quienes no realizan actividad física y los participantes que recibieron tratamiento combinado de biológico más FARME.

Se describió las características clínicas y demográficas con una edad de diagnóstico menor o igual a 45 años, predomina el sexo masculino, procedentes y residentes en su gran mayoría de la provincia de Pichincha, con instrucción superior, lo cual concuerda con el tipo de trabajo especializada, en el índice de masa corporal con mayor frecuencia tuvieron sobrepeso y obesidad, a pesar de realizar actividad física sin notable diferencia a quienes no realizaban actividad física, la duración de la enfermedad se contabilizó desde su diagnóstico obteniendo como un promedio de 7 años, la mayoría no tenía hábitos perniciosos como alcohol o tabaco, en los analíticos séricos se reportó un 80% positivo para HLA B27 y los marcadores inflamatorios VSG y PCR en parámetros normales, y los pacientes tuvieron afectación axial y extra-axial.

Se detectó que las personas con actividad de la enfermedad tienen una fuerte asociación con una ligera a moderada afectación de la calidad de vida.

El tratamiento recibido por los pacientes con Espondilitis Anquilosante no se correlacionó con una mejor calidad de vida, sin embargo, presentó una fuerte asociación de la afectación funcional con quienes recibieron terapia combinada de biológico con fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.

No se identificó una relación entre el compromiso extraarticular con el deterioro de la calidad de vida en los pacientes estudiados.

2. Limitaciones del estudio

El tamaño de la muestra del estudio limitó parcialmente para encontrar relaciones estadísticamente significativas. Otra limitación importante fue la falta de datos disponibles referente al marcador de respuesta inflamatoria como la velocidad sedimentación globular, por no contar con insumos en la institución de salud, lo cual podría ayudar a diferenciar las dos escalas de actividad de la enfermedad medido por ASDAS de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis.

La confiabilidad de los resultados del estudio estaba supeditado a la honestidad del entrevistado por tratarse de encuestas que median la actividad, funcionalidad y calidad de vida.

El presente estudio se realizó en una Institución de tercer nivel del Seguro Social Ecuatoriano en la provincia de Pichincha lo cual limitó en la comparación de respuesta del tratamiento y calidad de vida en pacientes con Espondilitis Anquilosante que acuden a otras unidades de salud que cuenta con la especialidad de reumatología y el tratamiento anti-TNF.

Nos limitamos en evidenciar el grado de afectación estructural en estudios de imagen por no contar con informes formales en el sistema, ni en físico para informarlas por médico especialista en imagenología.

3. Recomendaciones

- Se podría en próximos estudios enfatizar en el consumo de tabaco en exfumadores o pasivos y la relación de la actividad de la enfermedad y daño estructural.
- Se recomienda estudios a escala nacional en las instituciones que cuenten con la especialidad de Reumatología y tratamiento biológico con anti-TNF, para un mayor tamaño muestral y así consolidar de forma verídica una gran parte de la epidemiología de Espondilitis Anquilosante en Ecuador.
- Por otro lado, se sugiere el estudio de comorbilidades en pacientes con Espondilitis Anquilosante y verificar la interacción de medicamentos con la terapia biológica, al momento de la entrevista refirieron patología metabólica, cardiovascular y cáncer, no se registró datos referentes a los mismo por no tener como objetivo el estudio del mismo.
- La recomendación que solicitaron en la gran mayoría de los pacientes es crear grupos de apoyo en la parte psicoafectiva que contribuya para compartir las diferentes experiencias a lo largo del desarrollo de la enfermedad y crear programas de rehabilitación física específicos para pacientes con Espondilitis Anquilosante.
- Y por último se recomienda la difusión de información de la patología para acortar el tiempo de diagnóstico, en especial al área de traumatología por el inicio de la clínica de dolor en espalda de tipo inflamatorio, lo cual puede confundir y atribuirlo por ejemplo a una ciatalgia o lumbalgia crónica lo que ha tardado en el diagnóstico de EA en la mayoría de pacientes entrevistados para el presente estudio y la enfermedad se ha detectado en con una afectación severa en su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez, A., & Suárez, J. (2018). *Prevalencia de Espondiloartritis y uso de tratamientos biológicos y no biológicos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el año 2016*.
- Bellomio, V., Berman, A., Sueldo, R. R., Molina, M. J., Spindler, A., Lucero, E., ... Aroca Briones, E. (2008). Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Argentina. *Reumatología Clínica Suplementos*.
- Bigorda-Sague, A., Castellano-del-Castillo, M. A., Mambrona-Giron, L., & Vazquez-Sasot, A. (2014). Evidencia científica de la rehabilitación en la espondilitis anquilosante. *Rehabilitación*, 48(4), 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2014.04.002>
- Bohórquez Heras, C., Movasat Hadjkan, A., Turrión Nieves, A., & Pérez, A. (2017). Espondiloartritis. Espondilitis anquilosante. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(26), 1485–1497. <https://doi.org/10.1016/J.MED.2017.01.010>
- Brown, M. A., Kenna, T., & Wordsworth, B. P. (2016). Genetics of ankylosing spondylitis - Insights into pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.133>
- Çapkın, E., Keskin, S. B., Karkucak, M., & Ayar, A. (2019). A prospective clinical investigation of the effects of anti-TNF alpha therapy on exercise capacity in patients with ankylosing spondylitis. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 49(1), 27–32. <https://doi.org/10.3906/sag-1805-291>
- Carmona, Loreto. Loza, Estibalis. Lopez, J. (2009). Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. *SER*. <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Casasola-Vargas, J. C., Flores-Alvarado, D. E., Huerta-Sil, G., Villalpando, J. E., Bernard-Medina, A. G., Rodríguez-Amado, J., ... Burgos-Vargas, R. (2008). Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): México. *Reumatología Clínica Suplementos*.
- Castro-Santos, P., Gutiérrez, M. A., & Díaz-Peña, R. (2014). Genética, HLA-B27 y espondilitis anquilosante: 40 años. *Revista Médica de Chile*. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014000900011>
- Chacón, R., Granados, Y., Esteva, M. H., Martínez, Y., Antúnez, A., Maldonado, T., ... Stekman, I. L. (2008). Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Venezuela. *Reumatología Clínica Suplementos*, 4(SUPPL. 4), 79–86.
- Chávez-Corrales, J. E., Jáuregui, M. M., Linares, M. A., Mora, C., Valencia, P. R., García,

- E., ... Rojas, F. B. (2008). Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Perú. *Reumatología Clínica Suplementos*, 4(SUPPL. 4), 63–67.
- Chen, J., Lin, S., & Liu, C. (2014, November 27). Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Vol. 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004800.pub3>
- Chen, J., Veras, M. M. S., Liu, C., & Lin, J. (2013). Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004524.pub4>
- 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)*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket387>
- Dendrou, C. A., Petersen, J., Rossjohn, J., & Fugger, L. (2018). HLA variation and disease. *Nature Reviews Immunology*. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.143>
- el Robles-Espinoza, A. I., Rubio-Jurado, B., sa De la Rosa-Galván, E. V., & Nava-Zavala, A. H. (2016). Generalidades y conceptos de calidad de vida en relación con los cuidados de salud. *El Residente*.
- García, M. D. M., Ugalde, P. F., Gomariz, E. M., Estévez, E. C., Montejo, P. Z., Fernández, C. G., ... Ortell, L. C. (2008). Registro Nacional de Pacientes con Espondiloartritis (REGISPONSER). Análisis descriptivo de los 2.367 pacientes españoles incluidos. *Reumatología Clínica Suplementos*, 4(SUPPL. 4), 48–55.
- Gutiérrez, M. A., Pérez, C., Saavedra, J., Silva, F., Fuentealba, C., Pozo, P., ... Verdejo, U. (2008). Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Chile. *Reumatología Clínica Suplementos*.
- Hanson, A., & Brown, M. A. (2017). Genetics and the Causes of Ankylosing Spondylitis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.04.006>
- INEC. (2016). Ecuador - Estadísticas Hospitalarias Camas y Egresos 2016. Retrieved October 2, 2019, from https://anda.inec.gob.ec/anda/index.php/catalog/595/get_microdata
- INEC. (2018). *Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios 2018*.
- Kasapoglu Aksoy, M., Birtane, M., Taştekin, N., & Ekuklu, G. (2017). The Effectiveness of Structured Group Education on Ankylosing Spondylitis Patients. *Journal of Clinical Rheumatology*. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000499>
- Kent, M. (2003). DICCIONARIO OXFORD DE MEDICINA Y CINECIAS DEL DEPORTE. In E. Paidotribo (Ed.), *Medicina y Ciencias del Deporte* (1st ed). Barcelona.

- Kiltz, U., Baraliakos, X., & Braun, J. (2017). Ankylosing spondylitis. In *Comorbidity in Rheumatic Diseases*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59963-2_5
- Liang, H., Zhang, H., Ji, H., & Wang, C. (2015). Effects of home-based exercise intervention on health-related quality of life for patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2913-2>
- 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
- López-Medina, C., Garrido-Castro, J. L., Castro-Jiménez, J., González-Navas, C., Calvo-Gutiérrez, J., Castro-Villegas, M. C., ... Collantes-Estévez, E. (2018). Evaluation of quality of life in patients with axial spondyloarthritis and its association with disease activity, functionality, mobility, and structural damage. *Clinical Rheumatology*. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4112-4>
- Nikiphorou, E., Ramiro, S., van der Heijde, D., Norton, S., Moltó, A., Dougados, M., ... Landewé, R. (2018). Association of Comorbidities in Spondyloarthritis With Poor Function, Work Disability, and Quality of Life: Results From the Assessment of SpondyloArthritis International Society Comorbidities in Spondyloarthritis Study. *Arthritis Care and Research*. <https://doi.org/10.1002/acr.23468>
- Nissen, M. J., Ciurea, A., Bernhard, J., Tamborrini, G., Mueller, R., Weiss, B., ... Finckh, A. (2016). The Effect of Comedication With a Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug on Drug Retention and Clinical Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis and Rheumatology*. <https://doi.org/10.1002/art.39691>
- Packham, J. (2018). Optimizing outcomes for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis patients: a holistic approach to care. *Rheumatology (Oxford, England)*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key200>
- Palleiro, D., & Spangenberg, E. (2008). *Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA) Uruguay*.
- Pécourneau, V., Degboé, Y., Barnetche, T., Cantagrel, A., Constantin, A., & Ruysse-Witrand, A. (2018). Effectiveness of Exercise Programs in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.07.015>

- Porro Novo, J. I., Estévez Pereira, A. I., Rodríguez García III, A., Suárez Martín, R. I., & González Méndez, B. V. (2014). Guía para la rehabilitación de la espondilitis anquilosante. *Revista Cubana de Reumatología*.
- Prada Hernández, D., Hernández Torres, C., Gómez Morejón, J., Gil Armenteros, R., Reyes Pineda, Y., Solís Cartas, U., & Molinero Rodríguez, C. (2015). Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide en el Centro de Reumatología. *Revista Cubana de Reumatología: RCuR*.
- Ramos, M. J. M., Ferrando, L. F. L., & Martínez, M. J. M. (2015). Ansiedad y depresión en la espondilitis anquilosante: Una visión histórica. *Revista Colombiana de Reumatología*. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.10.003>
- Ranganathan, V., Gracey, E., Brown, M. A., Inman, R. D., & Haroon, N. (2017). Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(6), 359–367. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.56>
- Regnaud, J.-P., Davergne, T., Palazzo, C., Roren, A., Rannou, F., Boutron, I., & Lefevre-Colau, M.-M. (2019). Exercise programmes for ankylosing spondylitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, CD011321. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011321.pub2>
- Sampaio-Barros, P. D., Gonçalves, C. R., da Silva, J. A. B., Ximenes, A. C., Azevedo, V. F., Bianchi, W. A., ... Neubarth, F. (2008). RESPONDIA. Iberoamerican Spondyloarthritis Registry: Brazil. Report of the Brazilian Spondyloarthritis Registry | Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Brasil. Informe del Registro Brasileño de Espondiloartritis. *Reumatologia Clinica Suplementos*.
- Sánchez, A. P., & Caballo Escribano, C. (2017). Funcionamiento y calidad de vida en personas con enfermedades crónicas: Poder predictivo de distintas variables psicológicas. *Enfermería Global*. <https://doi.org/10.6018/eglobal.16.2.243031>
- Schett, G., Lories, R. J., D'Agostino, M. A., Elewaut, D., Kirkham, B., Soriano, E. R., & McGonagle, D. (2017, November 21). Enthesitis: From pathophysiology to treatment. *Nature Reviews Rheumatology*, Vol. 13, pp. 731–741. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.188>
- SER – Sociedad Ecuatoriana de Reumatología: (n.d.). ESPONDILITIS ANQUILOSANTE: QUÉ ES, SÍNTOMAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. Retrieved October 2, 2019, from <http://www.serecuador.com.ec/espondilitis-anquilosante-que-es-sintomas-diagnostico-y-tratamiento/>
- Sharma, S. M., & Jackson, D. (2017). Uveitis and spondyloarthropathies. *Best Practice and*

- Research: Clinical Rheumatology*. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.08.002>
- Sieper, J., Braun, J., Dougados, M., & Baeten, D. (2015). Axial spondyloarthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*(1), 15013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.13>
- Sieper, J., & Poddubnyy, D. (2017). *Seminar Axial spondyloarthritis*. *390*, 73–84.
- Simone, D., Al Mossawi, M. H., & Bowness, P. (2018). Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford, England)*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key001>
- Smith, J. A. (2015). Update on Ankylosing Spondylitis: Current Concepts in Pathogenesis. *Current Allergy and Asthma Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0489-6>
- Taurog, J. D., Chhabra, A., & Colbert, R. A. (2016). Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1406182>
- Toy, S., Ozbag, D., & Altay, Z. (2017). The effects of pre-obesity on quality of life, disease activity, and functional status in patients with ankylosing spondylitis. *Northern Clinics of Istanbul*, *4*(1), 52–59. <https://doi.org/10.14744/nci.2017.27122>
- Vargas, R. R., Van Den Berg, R., Van Lunteren, M., Ez-Zaitouni, Z., Bakker, P. A. C., Dagfinrud, H., ... Van Der Heijde, D. (2016). Does body mass index (BMI) influence the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in axial spondyloarthritis? Data from the SPACE cohort. *RMD Open*. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000283>
- Ward, M. M., Deodhar, A., Gensler, L. S., Dubreuil, M., Yu, D., Khan, M. A., ... Caplan, L. (2019). 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care & Research*, *71*(10), 1285–1299. <https://doi.org/10.1002/acr.24025>
- Watad, A., Bridgwood, C., Russell, T., Marzo-Ortega, H., Cuthbert, R., & McGonagle, D. (2018). The early phases of ankylosing spondylitis: Emerging insights from clinical and basic science. *Frontiers in Immunology*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02668>
- Zhao, S., Jones, G. T., Macfarlane, G. J., Hughes, D. M., Dean, L. E., Moots, R. J., & Goodson, N. J. (2019). Associations between smoking and extra-axial manifestations and disease severity in axial spondyloarthritis: Results from the BSR Biologics Register for Ankylosing Spondylitis (BSRBR-AS). *Rheumatology (United Kingdom)*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key371>
- Zhu, W., He, X., Cheng, K., Zhang, L., Chen, D., Wang, X., ... Weng, X. (2019).

Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Research*.
<https://doi.org/10.1038/s41413-019-0057-8>

ANEXOS

Anexo A. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA OBTENCIÓN DE DATOS PARA LA TESIS

EVALUAR CALIDAD DE VIDA Y FUNCIONALIDAD EN PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Este Documento de Consentimiento Informado tiene dos partes:

- Información, proporciona información sobre el estudio.
- Formulario de Consentimiento, para firmar si está de acuerdo en participar.

Se le dará una copia del documento completo de Consentimiento Informado

PARTE I: Información

Introducción

Los pacientes que sufren de Espondilitis Anquilosante presentan un gran deterioro en su funcionalidad y calidad de vida determinado fundamentalmente por la progresión radiográfica evidenciada por la anquilosis axial progresiva (tórax, columna vertebral, pelvis y articulaciones sacroilíacas).

La evaluación de la calidad de vida en conjunto con la capacidad funcional, permite determinar la situación real de cada individuo ante la enfermedad, lo cual ayuda a un manejo integral del paciente, ya que no solo se enfoca a la limitación del daño y progresión de la patología, sino que se centra en los factores psicosociales, son factores que tienen una gran importancia en su vida cotidiana, en la que el principal aspecto positivo son las redes de apoyo con las que cuenta cada paciente, así como las diferentes terapias para el control de esta patología.

Propósito

El propósito de este proyecto es recabar información que nos permita describir las características clínicas y demográficas de los pacientes objeto del presente estudio, así como evaluar la calidad de vida y funcionalidad en pacientes que tienen los pacientes con Espondilitis anquilosante.

Con la información proporcionada en los cuestionarios que se aplicaran se efectuará un análisis para posteriormente diseñar un protocolo de atención para los pacientes con esta afectación.

Procedimientos y Protocolo

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder preguntas y completar una encuesta.

Selección de participantes

Las personas que participan son aquellas con diagnóstico de Espondilitis Anquilosante que reciben tratamiento por consulta externa en el servicio de reumatología del hospital Carlos Andrade Marín.

Para el grupo de pacientes se ha elegido hombres y mujeres que puedan firmar el consentimiento informado.

Participación Voluntaria

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación.

Duración

La aplicación de la encuesta tomará aproximadamente 20 minutos de su tiempo.

Riesgos

Las preguntas que se realicen son de tipo general y no le exponen a ningún riesgo.

Beneficios

Los beneficios de la información recabada aportarán a la elaboración de un protocolo de atención para los pacientes con Espondilitis anquilosante, lo cual redundará en mantener una calidad de vida adecuada pese a la patología que presenten.

Incentivos

La participación es voluntaria y usted no recibirá ningún incentivo económico.

Confidencialidad

Sus respuestas al cuestionario serán codificadas usando un número de identificación y, por lo tanto, serán anónimas. Una vez procesada y analizada la información la única persona que tendrán acceso a la información será la investigadora.

Derecho a negarse o retirarse

Usted no tiene por qué tomar parte en esta investigación si no desea hacerlo. Puede dejar de participar en la investigación en el momento que usted desee. Es su elección y todos sus derechos serán respetados.

A Quién Contactar

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parece incómodas,

tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

Ante cualquier inquietud puede contactar a Dra. Gabriela Manotoa email:
gabrielamanotoa88@gmail.com

PARTE II:

1. Formulario de Consentimiento

He sido invitado a participar en la investigación para Evaluar Calidad De Vida Y Funcionalidad En Pacientes Con Espondilitis Anquilosante con la finalidad de diseñar un protocolo de atención. He sido informado de los posibles riesgos. (Sé que puede que no haya beneficios para mi persona y que no se me recompensará económicamente). Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mis derechos.

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____

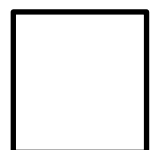
Fecha _____ **Día/mes/año**

Si es analfabeto

Persona que acompaña a paciente no vidente

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmo que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo _____ **Y huella dactilar del participante**



Firma del testigo _____

Fecha _____ **Día/mes/año**

He leído con exactitud (o he sido testigo de la lectura) exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Investigador _____

Firma del Investigador _____

Fecha _____ **Día/mes/año**

Anexo B. Encuesta dirigida a los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín.

1. DATOS DE AFILIACIÓN		
Nombre	Apellido	
Cedula	HCL	
Grupo Sanguíneo	Literalidad	
Lugar de nacimiento	Lugar de residencia	
Sexo Masculino (1) Femenino (2)	Ocupación	
Nivel de instrucción		
1. Analfabeto	2. Primaria	1. Secundaria
4. Tercer nivel	5. Cuarto nivel	
2. HABITOS PERNICIOSOS		
Consumo Tabaco	1. Si	Su respuesta es SI, durante cuantos años, cuantas unidades al día
	2. No	
Consumo Alcohol	1. Si	Su respuesta es SI, frecuencia y cuantos gramos/mililitros
	2. No	
3. INDICE DE MASA CORPORAL		
1= Bajo peso < 18.5 kg/m ²		
2= Peso adecuado 18.5 a 24.9 kg/m ²		
3= sobrepeso > o = a 25 kg/m ²		
4= Obesidad > o = a 30 kg/m ²		
4. ACTIVIDAD FÍSICA		
1= Sedentario		
2= 30 minutos de actividad		

3= 60 minutos de actividad			
4= Mayor a 60 minutos de actividad			
5. DATOS DE LA ENFERMEDAD			
Duración de la enfermedad	1. Menor a 1 año	2. 1 a 3 años	3. 4 a 6 años
	4. 7 a 9 años	5. 10 a 12 años	6. 13 a 15 años
	7. 16 a 18 años	8. 19 a 21 años	9. 22 a 24 años
	10. Mayor a 24 años		
HLA B27	1. Detectable		
	2. No Detectable		
6. ANALÍTICA DE ACTIVIDAD			
VSG	1. Normal		
	2. Elevado		
PCR	1. Normal		
	2. Elevado		
7. AFECTACIÓN AXIAL DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE			
0= Sin cambios radiológicos			
1= Borramiento de borde articular			
2= Sacroileitis mínima			
3= Sacroileitis moderada			
4= Sacroileitis severa			
8. AFECTACIÓN EXTRAAXIAL DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE			
1= Si			
2= No			
9. TERAPIA BIOLÓGICA			
1= Si ETANERCEPT /INFLIXIMAB /GOLIMUMAB			
2= No			
10. TERAPIA FARMACOLÓGICA ANTIREUMÁTICA MODIFICADORA DE LA ENFERMEDAD			
1= Sulfazalacina			

2= Metrotexate

11. CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD - BASDAI

Por favor, marque con una X el recuadro que representa su respuesta (ejemplo)

Todas las 10 preguntas se refieren a la última semana.

1. ¿Cómo describiría el grado global de fatiga / cansancio que ha experimentado?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ausente

Muy intensa

2. ¿Cómo describiría el grado global de dolor en cuello, espalda o caderas debido a su enfermedad?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ausente

Muy intensa

3. ¿Cómo describiría el grado global de dolor-hinchazón en otras articulaciones fuera de cuello, espalda o caderas?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ausente

Muy intensa

4. ¿Cómo describiría el grado global de malestar que ha tenido en zonas dolorosas al tacto o a la presión?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ausente

Muy intensa

5. ¿Cómo describiría el grado global de rigidez matutina que ha tenido al despertar?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ausente

Muy intensa

6. ¿Cuánto tiempo dura su rigidez matutina tras despertarse?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0

1

2

horas

hora

horas o más

12. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA – ASQoL

Las siguientes frases han sido pronunciadas por pacientes con espondilitis anquilosante. Por favor, léalas detenidamente y responda sí o no, según la frase se corresponda o no a su situación EN ESTE MOMENTO.

1. Mi estado de salud me impide ir a algunos sitios Sí No

2. A veces tengo ganas de llorar Sí No

3. Tengo dificultad para vestirme Sí No

4. Tengo que hacer un esfuerzo para realizar tareas en casa Sí No

5. Me es imposible dormir Sí No

- | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| 6. No puedo realizar actividades con la familia o amigos | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 7. Siempre me siento cansado/a | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 8. Tengo que dejar lo que estoy haciendo para descansar | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 9. Tengo dolor insoportable | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 10. Me lleva mucho tiempo arrancar por la mañana | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 11. Soy incapaz de realizar tareas en casa | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 12. Me canso fácilmente | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 13. Con frecuencia me siento frustrado/a | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 14. El dolor siempre está ahí | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 15. Me siento un/a perdedor/a | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 16. Me cuesta trabajo lavarme el pelo | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 17. Mi enfermedad me baja la moral | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 18. Me preocupa desmoralizar a la gente de mi alrededor | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |

1. CUESTIONARIO DE FUNCIONALIDAD – BASFI

A continuación, se le indican una serie de actividades. Por favor, marque el número que mejor describa su situación EN LA ÚLTIMA SEMANA.

1) Ponerse los calcetines o medias sin la ayuda.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

2) Recoger un bolígrafo del suelo sin ayuda, inclinándose hacia adelante (doblando la cintura).

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

3) Coger de una estantería un objeto situado por encima de su cabeza, sin ayuda.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

4) Levantarse de una silla sin apoyar las manos ni utilizar ninguna otra ayuda.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

5) Estar acostado sobre la espalda y levantarse del suelo sin ayuda.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

6) Estar a pie firme sin apoyarse en nada durante 10 minutos y no tener molestias.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

7) Subir 12 ó 15 escalones sin agarrarse al pasamanos ni usar bastón o muletas (poniendo un pie en cada escalón).

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

8) Mirarse un hombro girando sólo el cuello (sin girar el cuerpo).

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

9) Realizar actividades que supongan un esfuerzo físico como ejercicios de rehabilitación, trabajos de jardinería o deportes.

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

10) Realizar actividades que requieran dedicación plena durante todo el día (en casa o en el trabajo).

Fácil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Imposible

2. CUESTIONARIO DE FUNCIONALIDAD – BARTHEL

El rango de posibles valores del Índice de Barthel está entre 0 y 100, con intervalos de 5 puntos. A menor puntuación, más dependencia; y a mayor puntuación, más independencia. Además, el Índice Barthel puede usarse asignando puntuaciones con intervalos de 1 punto entre las categorías – las posibles puntuaciones para las actividades son 0, 1, 2, ó 3 puntos – resultando un rango global entre 0 y 20. Los puntos de corte sugeridos por algunos autores para facilitar la interpretación son:

- 0-20 dependencia total
- 21-60 dependencia severa
- 61-90 dependencia moderada
- 91-99 dependencia escasa
- 100 independencia

Comer

10	Independiente	Capaz de utilizar cualquier instrumento necesario, capaz de desmenuzar la comida, extender la mantequilla, usar condimentos, etc, por sí solo. Come en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona
5	Necesita ayuda	Para cortar la carne o el pan, extender la mantequilla, etc, pero es capaz de comer solo
0	Dependiente	Necesita ser alimentado por otra persona

Lavarse – bañarse –

		Capaz de lavarse entero, puede ser usando la ducha, la bañera o permaneciendo de pie y aplicando la esponja
--	--	---

5	Independiente	sobre todo el cuerpo. Incluye entrar y salir del baño. Puede realizarlo todo sin estar una persona presente
0	Dependiente	Necesita alguna ayuda o supervisión

Vestirse

10	Independiente	Capaz de poner y quitarse la ropa, atarse los zapatos, abrocharse los botones y colocarse otros complementos que precisa (por ejemplo: braguero, corsé, etc. sin ayuda)
5	Necesita ayuda	Pero realiza solo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable
0	Dependiente	Necesita ayuda para toda la actividad

Arreglarse

5	Independiente	Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Incluye lavarse cara y manos, peinarse, maquillarse, afeitarse y lavarse los dientes. Los complementos necesarios para ello pueden ser provistos por otra persona
0	Dependiente	Necesita alguna ayuda

Deposición

10	Continente	Ningún episodio de incontinencia. Si necesita enema o supositorios es capaz de administrárselos por sí solo
5	Accidente ocasional	Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas o supositorios
0	Incontinente	Incluye administración de enemas o supositorios por otro

Micción - valorar la situación en la semana previa –

10	Continente	Ningún episodio de incontinencia (seco día y noche). Capaz de usar cualquier dispositivo. En paciente sondado, incluye poder cambiar la bolsa solo
5	Accidente ocasional	Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas o supositorios
0	Incontinente	Incluye pacientes con sonda incapaces de manejarse

Ir al inodoro

10	Independiente	Entra y sale solo. Capaz de quitarse y ponerse la ropa, limpiarse, prevenir el manchado de la ropa y tirar de la cadena. Capaz de sentarse y levantarse de la taza sin ayuda (puede utilizar barras para soportarse). Si usa bacinilla (orinal, botella, etc) es capaz de utilizarla y vaciarla completamente sin ayuda y sin manchar
5	Necesita ayuda	Capaz de manejarse con pequeña ayuda en el equilibrio, quitarse y ponerse la ropa, pero puede limpiarse solo. Aún es capaz de utilizar el inodoro.
0	Dependiente	Incapaz de manejarse sin asistencia mayor

Trasladarse sillón / cama

15	Independiente.	Sin ayuda en todas las fases. Si utiliza silla de ruedas se aproxima a la cama, frena, desplaza él apoya pies, cierra la silla, se coloca en posición de sentado en un lado de la cama, se mete y tumba, y puede volver a la silla sin ayuda
10	Mínima ayuda	Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física, tal como la ofrecida por una persona no muy fuerte o sin entrenamiento
5	Gran ayuda	Capaz de estar sentado sin ayuda, pero necesita mucha asistencia (persona fuerte o entrenada) para salir / entrar de la cama o desplazarse
0	Dependiente	Necesita grúa o completo alzamiento por dos personas. Incapaz de permanecer sentado

Deambulación

15	Independiente	Puede caminar al menos 50 metros o su equivalente en casa sin ayuda o supervisión. La velocidad no es importante. Puede usar cualquier ayuda (bastones, muletas, etc...) excepto andador. Si utiliza prótesis es capaz de ponérselo y quitársela sólo
10	Necesita ayuda	Supervisión o pequeña ayuda física (persona no muy fuerte) para andar 50 metros. Incluye instrumentos o ayudas para permanecer de pie (andador)
5	Independiente en silla de ruedas	En 50metros. Debe ser capaz de desplazarse, atravesar puertas y doblar esquinas solo
0	Dependiente	Si utiliza silla de ruedas, precisa ser empujado por otro

Subir y bajar escaleras

10	Independiente	Capaz de subir y bajar un piso sin ayuda ni supervisión. Puede utilizar el apoyo que precisa para andar (bastón, muletas, etc) y el pasamanos
5	Necesita ayuda	Supervisión física o verbal
0	Dependiente	Incapaz de salvar escalones. Necesita alzamiento (ascensor)

Fecha	
Puntuación Total	