

República Dominicana
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA – UNIBE



Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

**FRECUENCIA ENTESOPATÍA POR ECOGRAFÍA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL, SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
DEL HOSPITAL DOCENTE PADRE BILLINI, SANTO DOMINGO, REPÚBLICA
DOMINICANA.
JULIO 2019 A MARZO 2020**

Realizado por:

Eliana Pamela Rosario Guzmán

Matrícula:

181344

Asesorado por:

Asesor metodológico: Dr. Ángel Campusano, MD, PhD

Asesor clínico: Dr. Roberto Muñoz Louis

Los conceptos expuestos en la presente investigación son de la exclusiva responsabilidad del autor.

Santo Domingo, Distrito Nacional.

10-de octubre del 2022

**FRECUENCIA ENTESOPATÍA POR ECOGRAFÍA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL, SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
DEL HOSPITAL DOCENTE PADRE BILLINI, SANTO DOMINGO, REPÚBLICA
DOMINICANA.**

JULIO 2019 A MARZO 2020

Contenido	Páginas
Resumen	6
Abstract	8
Introducción	10
Capítulo 1: El problema	11
1.1 Planteamiento del problema	13
1.2 Pregunta de investigación	14
1.3 Objetivos	14
1.3.1 Objetivo General	14
1.3.2 Objetivos específicos	15
1.4 Hipótesis	15
1.5 Justificación	15
1.6 Limitaciones	16
Capítulo 2: Marco teórico:	17
2.1 Antecedentes	18
2.2. Marco conceptual	19
2.2.1. Sistema de puntaje ecográfico de las enteropatías en pacientes con espondiloartritis	20
2.2.2. Espondiloartritis	21
2.2.3. Concepto y epidemiología y clasificación	22
2.2.4. Patogenia	24
2.2.5. Elementos principales en la patogenia de la espondiloartritis	25
2.2.6. Las entesis y el papel del estrés mecánico	27
2.2.7. Papel de la genética	28
2.2.8. Erosión sea y formación de hueso nuevo	31
2.2.9. Manifestaciones clínicas	33
2.2.10. Manifestaciones extraarticulares	35
2.2.11. Diferencia de sexo en el patrón de la enfermedad	38
2.2.12. Pruebas de Laboratorio	38
2.2.13. Estudios de imágenes	39
2.2.14. Criterios de Clasificación	42

2.2.15. Evaluación de paciente con espondiloartritis	44
2.2.16. Exploración física	45
2.2.17. Diagnóstico diferencial	47
2.2.18 Tratamiento	49
2.3 Contextualización	57
2.3.1 Reseña del sector	57
2.3.2 Reseña institucional	58
2.4. Aspectos sociales	59
2.5. Marco especial	59
Capítulo 3: Diseño metodológico	60
3.1 Contexto	60
Modalidad del proyecto	61
3.2. Tipo de estudio	61
3.3. Variables y sus operacionalizaciones	61
3.4. Método y técnica de investigación	62
3.5. Instrumento de recolección de datos	63
3.6. Selección de población y muestra	63
3.6.1. Población	63
3.6.2. Muestra	63
3.6.3. Criterios de inclusión	63
3.5.4. Criterios de exclusión	63
3.7. Procesamiento y análisis de datos	64
3.8. Consideraciones éticas	64
4. Capítulo 4: Resultados	65
5. Capítulo 5: Discusión	85
6. Capítulo 6: Recomendaciones	87
Referencias Bibliográficas	88
Cronograma:	103
Presupuesto:	104
Apéndice:	105
Anexo 1: Instrumento de recolección de datos	106
Anexo 2: Tablas de distribución de frecuencias y porcentajes	107
Anexo 3: Hoja de evaluación final	115

Resumen:

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) afecta hasta el 0,5 % de la población mundial comprende tanto la enfermedad de Crohn (EC) como la colitis ulcerativa (CU). Es común la aparición de manifestaciones musculoesqueléticas entre las cuales se encuentran las reumáticas bajo el nombre de espondiloartritis, pudiendo afectar del 2 al 46 por ciento de los pacientes con EII.^{1,2} Las espondiloartritis (SpA) son un grupo de enfermedades reumáticas inflamatorias que tienen una prevalencia entre 0,5 % y 1,5 % en la población general, con importantes diferencias raciales y geográficas, siendo más común en masculinos jóvenes, caucásicos, con una relación cuatro a uno hombres y mujeres respectivamente.^{5,6} La actualización en el 2019 del grupo OMERACT (por sus siglas en inglés Outcome Measures in Rheumatology) «entesitis» abarca la inserción hipoecoica y / o engrosada del tendón (a 2 mm de la corteza ósea) que exhibe señal doppler si está activa y puede mostrar erosiones y / o entesofitos como signo de daño estructura y el índice sonográfico de entesitis de Madrid, *MASEI* (por su sigla en inglés *Madrid Sonographic Entesis Index*) es el más completo hasta ahora y el único basado en la definición OMERACT de entesopatía. Ha demostrado una sensibilidad (83,3%) y una especificidad (82,8%) altas en el diagnóstico de SpA.^{7,9} La entesitis indica inflamación de la inserción del tendón en el hueso, pudiendo ser uno de los primeros signos subclínicos de desarrollo de SpA asociada a este grupo de enfermedades.

Objetivo:

Describir hallazgos ecográficos en entesis de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Métodos:

Estudio prospectivo, longitudinal y analítico. De la cohorte de pacientes del servicio de Gastroenterología del Hospital Docente Padre Billini (HDPB). Se evaluaron los pacientes de la consulta externa del servicio Gastroenterología en julio 2019-marzo 2020. Criterios de inclusión: > de 18 años; Pacientes con EII; en tratamiento para EII. Criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico de espondiloartritis; Pacientes que no pertenezcan a la unidad de Gastroenterología del HDPB. Se realizaron ecografías por

un reumatólogo experto en ecografía musculoesquelética, donde se evaluaron: Tendón del calcáneo, ambas inserciones del tendón del cuádriceps y Fascias plantar en busca de: entesofitos, Power Doppler, y engrosamiento del tendón Calcáneo y fascia plantar utilizando el método ecográfico de puntuación MASEI. El análisis estadístico fue realizado en el programa SPS23

Resultados:

De la cohorte del servicio de Gastroenterología del HDPB, 18 cumplieron criterios de inclusión, evaluándose 108 entesis 50% (9) femeninas, 50% (9) masculinos, media de edad 34.8 ± 11 años, sobre peso 38.5% (7), csDMARD's 33% (6): Azatioprina 11% (2), Mesalazina 22% (4), bDMARD's 77% (14): Infliximab 50% (9), Adalimumab 28% (5). 65 lesiones estructurales: Aumento del grosor del tendón calcáneo mayor o igual a 4 mm 38.9% (14); Aumento del grosor de la fascia plantar mayor o igual a 3 mm 11% (2); Entesofitos calcáneo 56% (20); Entesofitos en cuádriceps 36% (16); Cambios de ecogenicidad en la entesis evaluadas 36% (13). No presento Power Doppler ninguna entesis evaluada.

Conclusiones:

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, fue posible evidenciar lesiones estructurales en las entesis de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, presentándose con mayor frecuencia en la entesis de calcáneo, correspondiendo en orden de frecuencia al aumento de espesor, la presencia de entesofitos y cambios en la ecogenicidad, lo que indica la presencia de entesopatías en pacientes con EII, en una muestra de pacientes jóvenes y el tratamiento de su enfermedad de base.

Palabras clave: Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Espondiloartritis, Entesitis.

Abstract:

Inflammatory bowel disease (IBD) affects up to 0.5% of the world population, comprising both Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The appearance of musculoskeletal manifestations, among which are rheumatic ones, is common under the name of spondyloarthritis, and can affect from 2 to 46% of patients with IBD.^{1,2} Spondyloarthritis (SpA) are a group of inflammatory rheumatic diseases that have a prevalence between 0.5% and 1.5% in the general population, with important racial and geographical differences, being more common in young males, Caucasians, with a four to one ratio for men and women respectively.^{5,6} The 2019 OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) update "enthesitis" encompasses hypoechoic and/or thickened tendon insertion (2 mm from bony cortex) that exhibits Doppler signal if active and may show erosions and/or enthesophytes as a sign of structural damage and The Madrid Sonographic Enthesitis Index (MASEI index) is the most comprehensive to date and the only one based on the OMERACT definition of enthesopathy. It has shown high sensitivity (83.3%) and specificity (82.8%) in the diagnosis of SpA.^{7,9} Enthesitis indicates inflammation of the tendon insertion into the bone, and may be one of the first subclinical signs. development of SpA associated with this group of diseases.

Objective:

To describe ultrasound findings in entheses of patients with Inflammatory Bowel Disease.

Methods:

Prospective, longitudinal and analytical study. From the cohort of patients from the Gastroenterology service of the Padre Billini Teaching Hospital (HDPB). The patients of the external consultation of the Gastroenterology service were evaluated in July 2019-March 2020. Inclusion criteria: > 18 years of age; IBD patients; Under treatment for IBD. Exclusion criteria: patients diagnosed with spondyloarthritis; Patients who do not belong to the HDPB Gastroenterology unit. Ultrasounds were performed by a rheumatologist expert in musculoskeletal ultrasound, where the following were evaluated: Calcaneal tendon, both quadriceps, and plantar fascias in search of: enthesophytes, Power Doppler,

and thickening of the calcaneal tendon and plantar fascia using the MASEI scoring ultrasound method. The statistical analysis was carried out in the SPS23 program.

Results:

Of the HDPB Gastroenterology service cohort, 18 met the inclusion criteria, evaluating 108 entheses 50% (9) female, 50% (9) male, mean age 34.8 ± 11 years, overweight 38.5% (7), csDMARD's 33% (6): Azathioprine 11% (2), Mesalazine 22% (4), bDMARD's 77% (14): Infliximab 50% (9), Adalimumab 28% (5). 65 structural injuries: Increased thickness of the calcaneal tendon greater than or equal to 4 mm 38.9% (14); Increase in the thickness of the plantar fascia greater than or equal to 3 mm 11% (2); Calcaneal enthesophytes 56% (20); Enthesophytes in quadriceps 36% (16); Echogenicity changes in the enthesis evaluated 36% (13). None of the entheses presented Power Doppler.

Conclusions:

According to the results of our study, a higher frequency of structural lesions could be seen in patients with Inflammatory Bowel Disease, corresponding to 73.3 percent, this corresponding to the increase in thickness of the calcaneal tendon, followed by enthesophytes of the calcaneal tendon with 36.7 percent, which shows that the presence of enthesopathies in patients with IBD, even in treatment for their underlying disease.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Spondyloarthritis, Enthesitis.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) afecta hasta el 0,5 % de la población mundial comprende tanto la enfermedad de Crohn (EC) como la colitis ulcerativa (CU). Es común la aparición de manifestaciones musculoesqueléticas entre las cuales se encuentran las reumáticas bajo el nombre de espondiloartritis, pudiendo afectar del 2 al 46 por ciento de los pacientes con EII. ^{1,2}

Las espondiloartritis (SpA) son un grupo de enfermedades reumáticas inflamatorias que tienen una prevalencia entre 0,5 % y 1,5 % en la población general, con importantes diferencias raciales y geográficas, siendo más común en masculinos jóvenes, caucásicos, con una relación cuatro a uno hombres y mujeres respectivamente ^{5,6}.

Comparten ciertas características clínicas, aunque con diferente presentación; las más importantes son: entesitis, compromiso del esqueleto axial, artritis predominante en los miembros inferiores, dactilitis, tendencia a la asociación familiar, hallazgos radiológicos y la relación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 ^{2,3,4}.

Un estudio publicado por Vavricka y colaboradores, publicado en el 2016 registra la manifestaciones extra-gastrointestinales en paciente con EII en una población suiza donde la enfermedad activa y los antecedentes familiares positivos para EII se asocian con mayor prevalencia de manifestaciones no gástricas. ⁷

Jarallah, Shehab, Azmi y Fadli realizaron un estudio en la población árabe publicado 2013 se reclutó una cohorte de 130 pacientes con EII, ya sea colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn que asisten a clínicas de gastroenterología y reumatología del hospital de la Universidad de Kuwait. Se observó artritis periférica en 41 (31,5%) pacientes con EII. La afectación esquelética axial que se presenta como una combinación de espondiloartritis con sacroilítis que se observó en 11 (8,5%). Se observó sacroilítis aislada en cuatro (3,1%) y enteropatías en siete (5,4%) y dactilitis en dos (1,5%) pacientes.⁸

Según la actualización en el 2019 del grupo OMERACT (por sus siglas en inglés Outcome Measures in Rheumatology) «entesitis» abarca la inserción hipoecoica y / o engrosada del tendón (a 2 mm de la corteza ósea) que exhibe señal doppler si está activa

y puede mostrar erosiones y / o entesofitos como signo de daño estructural. La entesitis indica inflamación de la inserción del tendón en el hueso, pudiendo ser uno de los primeros signos subclínicos de desarrollo de SpA asociada a este grupo de enfermedades. Por otra parte, OMERACT ha definido a la «entesopatía» como una alteración hipoecogénica, generada por la pérdida de la arquitectura fibrilar normal y/o engrosamiento del ligamento o tendón en su inserción ósea, que puede contener focos hiperecoicos sugestivos de calcificaciones.^{7,9}

Las personas que padecen EII se les pueden evidenciar por ecografía entesopatías del tendón calcáneo, de fascia plantar, del tendón del cuádriceps, y del origen y la inserción del tendón patelar y así determinar la prevalencia manifestaciones extraintestinales, aún estas siendo sub-clínicas.^{9,10}

Los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de desarrollar SpA, pero faltan estimaciones de prevalencia clínica y subclínica de este signo.

El propósito de este estudio fue detectar la frecuencia de entesopatías por ecografía en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana, en el periodo julio 2019 a marzo 2020.

1. Capítulo 1. El problema

Presencia de entesopatía por ecografía en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana.

1.1. Planteamiento del problema.

Los pacientes con EII pueden presentar entesitis asociada a espondiloartritis a pesar en manejo de su enfermedad intestinal. Los síntomas músculo-esqueléticos son las manifestaciones extraintestinales más frecuentes asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal EII. De acuerdo con un metaanálisis publicado en 2016, la prevalencia de artritis periférica está en torno al 13%; de sacroilitis, en torno al 10%, y de espondilitis anquilosante, al 3%^{11,12}

Las SpA constituyen un conjunto de enfermedades reumáticas que comparten diversas características inmunogenéticas, clínicas, radiológicas y evolutivas. Estas engloban un conjunto de enfermedades que presentan características clínicas comunes y que comparten probablemente gran parte de su etiopatogenia, a pesar de ser fenotípicamente diferentes. Incluye las siguientes entidades: Espondiloartritis axial radiográfica o antigua espondilitis anquilosante (EA), SpA axial no radiográfica (nr-axSpA), SpA periférica, artritis reactiva (ARe), artritis psoriásica (APs), artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y SpA juvenil.¹³

El órgano diana de las espondiloartritis son las entesis, las cuales constituyen los sitios de inserción de tendones, ligamentos, fascias y cápsulas articulares al hueso y se caracterizan por ser estructuras metabólicamente muy activas y extremadamente sensibles debido al alto contenido de terminaciones nerviosas ^{14,15}.

La entesis contiene gran cantidad de terminaciones nerviosas y es avascular, pero se irriga de forma similar al cartílago articular, por medio de la penetración de los vasos a través del hueso subcondral, lo que favorece la formación de hueso, disipando el estrés y convirtiéndolo en el sitio de anclaje más importante de los tejidos blandos al hueso ya que es el punto de interface entre el fibrocartílago calcificado y el hueso subcondral ^{16,17}.

Un hallazgo importante de entesitis en SpA es la presencia de una aumentada vascularización en los sitios de unión de las entesis, es decir donde se juntan la sinovial, la cápsula articular, el hueso subcondral y la medula ósea. Además, se ha demostrado que los procesos de osificación como la formación de entesofitos están precedidos de invasión vascular, indicando un papel definitivo de la neoformación vascular en la histopatología de los cambios en la entesitis en SpA y en la nueva formación ósea, lo que induce a la formación de sindesmofitos que conlleva a la anquilosis y por esta razón es el factor principal de la pérdida de la movilidad asociada a las SpA ^{14,16}.

Las características radiológicas de las entesis han jugado un papel importante en la definición de las lesiones de entesitis y a su vez en el concepto de SpA. Estos hallazgos están descritos en la literatura médica e incluyen: osteopenia en el sitio de inserción, irregularidad de la corteza ósea, erosiones, calcificaciones de los tejidos blandos y formación de nuevo hueso en el sitio de la entesitis. La periostitis, que no necesariamente está relacionada con una inserción en particular, también se considera una característica radiológica vista en SpA y se visualiza como superficies óseas de contornos borrosos e irregulares. En entesitis periférica, el proceso inflamatorio en tendones y ligamentos puede ser visualizado mejor por ultrasonido o RMN, pero también es posible detectar entesitis por rayos X convencionales ^{18,19,20}.

La ecografía con transductores lineales (mayor a 10 mHz) ejecutada en tiempo real es un buen método para evaluar entesitis; con ella se puede demostrar edema en las entesis comprometidas, tendinitis, edema de tejidos blandos peritendinosos, bursitis y edema ligamentoso. ²¹.

Esta técnica muestra una considerable como herramienta para la evaluación de la inflamación periférica, especialmente la entesitis, ya que varios estudios indican el valor de la detección de entesitis subclínica, conociendo que los sitios de entesis más involucrados en esta patología son miembros inferiores y superiores. Además es una técnica ampliamente disponible, económica, no usa radiación y, a pesar de ser operador dependiente, en los estudios se ha encontrado adecuada confiabilidad intra e interobservador ^{24,25}. Los hallazgos ecográficos relacionados a los cambios estructurales de la entesitis son: 1. ecogenicidad no homogénea, que corresponde a la pérdida del

patrón fibrilar normal de la inserción del tendón; 2. cambios focales intratendinosos reflejados por áreas hipoeoicas asociadas con interrupción focal o fragmentación de la estructura fibrilar y/o calcificaciones puntiformes; 3. borramiento de márgenes del tendón; 4. engrosamiento del tendón en el nivel de su inserción, que es el signo patológico más objetivo, y 5. inflamación peritendinosa con difusión de fluido inflamatorio, hallazgo característico de las SpA⁶.

La ecografía en la escala de grises permite la visualización de cambios destructivos e inflamatorios en el tendón y estructuras articulares, no obstante, con una mayor dificultad para definir claramente cambios agudos. Por esto, en los últimos años se ha dado valor agregado al uso del doppler poder, ya que permite diferenciar en la enfermedad articular inflamatoria los cuadros agudos de los crónicos ²⁷.

Aunque es una técnica que detecta cambios mínimos tempranos, se debe ser cuidadoso en evitar sobre diagnóstico ya que es un observador dependiente; por lo consiguiente, se recomienda una adecuada anamnesis y un examen físico previos. También se conoce su utilidad como guía para aplicaciones de medicamentos y seguimiento de la respuesta terapéutica ^{22,24}.

Por todo esto, la ecografía tiene gran potencial para detectar entesopatías en los pacientes con enfermedades inflamatoria intestinal aun en casos sub-clínicos siendo un estudio de bajo costo, no invasivo, de fácil realización con la única desventaja que sus resultados son operador dependiente por lo que debe de ser realizado por especialistas en ecografía osteomuscular.

No obstante, faltan estimaciones de la frecuencia clínica y subclínica de entesopatía asociada a EII por lo que me planteo la siguiente cuestión: ¿Cuál es la frecuencia de entesopatía detectadas por ecografía en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana?

Con la finalidad de dar respuesta a esta interrogante se realizará un estudio en el cual contaremos con la colaboración del departamento de gastroenterología del Hospital Docente Padre Billini donde serán seleccionados pacientes con diagnósticos de enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa), para

realizarles una ecografía del tendón calcáneo, fascia plantar y inserción del tendón del cuádriceps con la finalidad, de establecer la frecuencia de entesopatía diagnosticadas por ecografía y realizadas por Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini en el período julio 2019 a marzo 2020.

1.2. Preguntas de investigación

- ¿Cuál es el género y la edad promedio de presentación de la enteropatía en EII en el servicio del HDPB?
- ¿Cuál enfermedad inflamatoria intestinal presentará con más frecuentes entesopatías en el servicio del HDPB?
- ¿Cuál es el tratamiento más frecuentemente usado en los pacientes con EII que presentan entesopatías en el servicio del HDPB?
- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas extra-intestinales presentadas en los pacientes con EII en el servicio del HDPB?
- ¿Cuáles son los hallazgos ecográficos del tendón del calcáneo, fascia plantar e inserción de tendón del cuádriceps en los pacientes con EII en el servicio del HDPB?

1.3. Objetivos del estudio.

1.3.1. Objetivo General

Detectar entesopatías de la inserción del tendón del cuádriceps, calcáneo y fascia plantar, realizándoles ecografía de entesis a los pacientes con CU y EC por parte del servicio de reumatología a los pacientes del servicio de gastroenterología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana, julio 2019 a marzo 2020.

1.3.2. Objetivos específicos

- Determinar el género y la edad promedio de presentación de la enteropatía en EII en el servicio del HDPB
- Determinar cual enfermedad inflamatoria intestinal presentará con más frecuentes entesopatías en el servicio del HDPB
- Identificar el tratamiento más frecuentemente usado en los pacientes con EII que presentan entesopatías en el servicio del HDPB
- Identificar las manifestaciones clínicas extra-intestinales presentadas en los pacientes con EII en el servicio del HDPB
- Especificar los hallazgos ecográficos del tendón del calcáneo, fascia plantar e inserción del tendón del cuádriceps en los pacientes con EII en el servicio del HDPB

1.4. Hipótesis

1.4.1. Hipótesis nula (H0)

H0: Los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Gastrointestinal se les pueden evidenciar por ecografía entesopatía clínica o subclínica, aun en control de la EII, siendo de gran utilidad la evaluación ecografía en este grupo de pacientes.

1.4.2. Hipótesis alternativa (H1)

H1: Los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Gastrointestinal no se les pueden evidenciar por ecografía entesopatía clínica o subclínica, siendo de inútil la evaluación ecografía en este grupo de pacientes.

1.5. Justificación

Las espondiloartritis son un conjunto de enfermedades inflamatorias, crónicas, muy incapacitantes que pueden tener manifestaciones axiales y periféricas en ocasiones estas son subclínicas y frecuentemente asociadas a enfermedad inflamatoria

gastrointestinal. Su detección temprana es importante, ya que un tratamiento oportuno y adecuado puede prevenir complicaciones y mejorar morbilidad.

En los últimos años el empleo de la ecografía de las entesis ha arrojado hallazgos relevantes y es útil para complementar el diagnóstico, así como para seguimiento de los pacientes con diagnóstico establecido, incluyendo la valoración de la actividad inflamatoria mediante el estudio del Power Doppler, siendo la ecografía una técnica no invasiva, rápida y de bajo costo, que aún requiere estandarización y validación.

1.6. Limitaciones

Negativa de los pacientes para realizarse la ecografía,

Los pacientes pertenecen al servicio de gastroenterología del HDPB y no al de la reumatología del HDPB.

El cierre del hospital por la pandemia de Sars Cov 2 en marzo 2020.

2. Capítulo 2. Marco teórico.

2.1. Antecedentes y referencias

La EII es una enfermedad crónica común del tracto gastrointestinal, que abarca tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa. Puede estar acompañada de manifestaciones extra-intestinales en múltiples sistemas, entre ellas las manifestaciones articulares como la SpA. La SpA puede conducir a una disminución de la calidad de vida, así como a la imposibilidad laboral y con la evolución de la enfermedad, sin tratamiento puede acelerar la incapacidad de la persona afectada con esta condición sobre todo en las articulaciones periféricas y en columna.^{5,10}

En gastroenterología, se hace una distinción entre artritis tipo 1 y tipo 2. La artritis tipo 1 es paralela a la actividad de la EII, por lo general afecta cinco articulaciones o menos y tiende a ser autolimitada. La artritis tipo 2 generalmente afecta a más de cinco articulaciones, migratoria y no se correlaciona con la actividad de la EII. Aunque esta distinción se utiliza ampliamente en la práctica de la gastroenterología, los reumatólogos tienden a seguir los criterios recientemente desarrollados por La sociedad internacional de evaluación de la espondiloartritis (The Assessment of SpondyloArthritis international Society, por sus siglas en ingles ASAS), que distinguen entre manifestaciones axiales y periféricas. Tanto las manifestaciones axiales y periféricas pueden ocurrir en pacientes con EII.^{5,10}

En cuanto a las manifestaciones axiales de la SpA, el síntoma principal es la lumbalgia crónica inducida por la inflamación de las articulaciones sacroilíacas, la denominada sacroilítis. La espondiloartritis radiográfica es el subtipo más conocido; sin embargo, es la manifestación menos frecuente. En la SpA periférica, los síntomas principales son artritis, entesitis y dactilitis. La artritis se puede observar en todas las articulaciones periféricas, con preferencia por las articulaciones grandes. La entesitis indica inflamación de la inserción del tendón en el hueso. Esto puede ocurrir en todas las ubicaciones de las inserciones de tendones en el hueso, pero las ubicaciones más conocidas son el tendón calcáneo y la fascia plantar. La dactilitis es una manifestación menos común de

SpA e indica la presencia de inflamación de todo un dedo, los llamados dedos en salchicha.^{5,17}

Un estudio publicado Kelly OB y colaboradores, publicado en el 2019 identificaron pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sometidos a tomografía computarizada, abdomino-pélvica por cualquier indicación (2006-2015). Utilizando la puntuación estandarizada de TC, se confirmó la sacroilitis. Dos lectores cegados utilizaron un modelo estandarizado en el que la presencia de anquilosis o puntuación de erosión >3 indicaba sacroilitis, donde concluyeron que la sacroilitis está infradiagnosticada en la EII y se asocia a sexo masculino, artritis y en enfermedad de crohn.¹

En 2017 Maren C. Karreman y colaboradores, publicaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre prevalencia e incidencia de la espondiloartritis axial y periférica en la enfermedad inflamatoria intestinal donde se incluyeron todos los estudios publicados sobre este tema hasta agosto del 2016 concluyendo que la espondiloartritis ocurre hasta en el 13% de los pacientes con EII.²⁴

En el 2017 Malaty HM, Lo GH y Hou JK publicaron, *La caracterización y prevalencia de espondiloartritis y artritis periférica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal*. 626 pacientes con EII entre 18 y 90 años (90% varones), de los cuales el 57% tenían colitis ulcerosa. Donde concluyeron que la espondiloartritis entre los pacientes con EII generalmente se diagnostica después del diagnóstico inicial de EII.²⁶

Un estudio publicado por Vavricka y colaboradores, publicado en el 2016 registra la manifestaciones extra-gastrointestinales en paciente con EII en una población suiza donde la enfermedad activa y los antecedentes familiares positivos para EII se asocian con mayor prevalencia de manifestaciones no gástricas.²⁵

En el 2017 se hizo una revisión sistemática de la *Prevalencia e incidencia de espondiloartritis axial y periférica en la enfermedad inflamatoria intestinal* por Karreman y colaboradores, donde se incluyeron un total de 71 estudios que informaron sobre la prevalencia de sacroilitis, espondilitis anquilosante, artritis, entesitis y dactilitis, concluyeron que la espondiloartritis se presenta hasta en un 13% de los pacientes con

EII. La espondilitis anquilosante fue la menos frecuente [3 %], seguida de la sacroilitis [10 %] y la artritis periférica [13 %].²⁷

Por lo tanto, la detección de pacientes que desarrollen SpA es cardinal, ya que un tratamiento temprano y adecuado puede prevenir estas complicaciones. La obtención de imágenes de las entesopatías en pacientes con EII mediante ecografía podría ser útil para el diagnóstico y la monitorización. La ecografía Doppler de la entesis tiene la capacidad diagnóstica para distinguir la actividad en este órgano y orientando sobre la efectividad del tratamiento.

En conclusión, la ecografía de entesis puede ser útil para valorar la posible asociación de EII con SpA y predecir actividad en tiempo real de esta artropatía.

2.2. Marco conceptual

La entesis representa la zona de inserción de tendones, ligamentos y cápsulas articulares en el hueso y corresponde tanto a la estructura insercional como al hueso mismo en el cual se inserta. Actualmente se denomina a estos tejidos “complejo órgano-entesal”. Estas estructuras no sólo se afectan clínicamente en las espondiloartritis (SpA) sino que también representan fisiopatogénicamente el lugar principal para el desarrollo de estas patologías ³⁵.

Se denomina entesitis al compromiso inflamatorio de las entesis y es una de las principales manifestaciones clínicas dentro de todo el espectro de las SpA ³⁶.

Debido a que la detección de entesitis mediante la evaluación clínica carece de precisión y sensibilidad, muchas veces son necesarios métodos de imágenes para reconocer el compromiso inflamatorio a nivel de los sitios de entesis en pacientes con SpA. La ecografía representa una de las técnicas más aceptadas debido a su bajo costo, rapidez de realización e inocuidad. Esta herramienta ha demostrado ser sensible y reproducible en la detección de entesitis ³⁷.

Los sitios de entesis más comúnmente evaluados por ecografía en pacientes con SpA se localizan en los miembros inferiores, principalmente a nivel de la rodilla (cuádriceps

distal y tendón rotuliano proximal y distal) y en el hueso calcáneo (tendón de calcáneo y fascia plantar). Otra localización frecuente para evaluar es el codo, ya sea en la inserción de los tendones extensores (epicóndilo), tendones flexores (epitróclea) y/o del tendón del tríceps (olécranon). En pacientes con Artritis Psoriásica (APs) es característico el compromiso de las entesis de los tendones extensores a nivel de las articulaciones interfalángicas distales ³⁸.

El grupo OMERACT ha definido a la entesopatía como una alteración hipoeecogénica, generada por la pérdida de la arquitectura fibrilar normal y/o engrosamiento del ligamento o tendón en su inserción ósea, que puede contener focos hiperecoicos sugestivos de calcificaciones. Las lesiones deben ser vistas en dos planos perpendiculares (transversal y longitudinal) y pueden mostrar o no señal DP o cambios óseos como entesofitos, erosiones y/o irregularidades ³⁹.

2.2.1. Sistemas de puntaje ecográfico de las entesopatías en pacientes con espondiloartritis

Existen diferentes sistemas de puntaje para la valoración de las entesis. Los mismos han sido diseñados para realizar una evaluación y estandarización más extensa del compromiso entesítico. El índice ecográfico de Balint y colaboradores ³¹, denominado GUESS (por las siglas en inglés de Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System) ha sido uno de los primeros sistemas de puntaje para la evaluación de las entesis, y posteriormente se desarrollaron nuevos índices ⁴⁰⁻⁴¹. Actualmente, junto con el MASEI, son los más utilizados ²⁷.

Índice GUESS: el sistema de puntaje GUESS evalúa, en forma bilateral, cinco entesis de las extremidades inferiores: fascia plantar, inserción distal del tendón del calcáneo, tendón rotuliano en sus inserciones proximales y distales y cuádriceps distal. Este índice contempla la presencia de cuatro lesiones elementales únicamente en escala de grises: grosor de la entesis, presencia de entesofitos, erosión y bursitis. Las mismas puntúan en forma dicotómica como 1 o 0 (presentes o ausentes), recordando que a nivel del polo inferior del calcáneo y del polo superior de la rótula no se evalúa la presencia de bursitis. El mayor puntaje posible a obtener es de 36 puntos, demostrando mayor afección a mayor puntaje obtenido.

Índice MASEI: este sistema de puntaje estudia las mismas entesis de las extremidades inferiores que el índice GUESS, y agrega la evaluación de la entesis distal del tendón del tríceps a nivel de su inserción en el olécranon. Además de las alteraciones en escala de grises, considera la presencia de DP. Las lesiones elementales del índice MASEI incluyen: grosor, calcificaciones, erosiones, bursitis y DP. Se determinó un valor de corte de 18 puntos para diferenciar entre pacientes sanos y pacientes con diagnóstico de SpA, alcanzando una sensibilidad de 83,33%, especificidad de 82,76% y un likelihood ratio positivo (LR+) de 4,838 ¹¹.

Este sistema de puntaje resultó ser una herramienta útil para clasificar a los pacientes con APs, con una especificidad del 95% ⁴².

Detección de entesopatía subclínica

La entesopatía subclínica implica la presencia de alteraciones ecográficas del órgano entésico, en ausencia de manifestaciones clínicas. La ecografía ha mostrado mayor sensibilidad que el examen físico para la evaluación del compromiso inflamatorio de las entesis. Balint y colaboradores, demostraron la presencia de entesitis subclínica por ecografía en el 56% de los pacientes, comparada con un 22% mediante detección clínica, en pacientes con SpA ¹¹.

Ruta y colaboradores, mostraron que el 60,8% de pacientes asintomáticos con diagnóstico de SpA presentó al menos un signo de entesopatía evaluada por ecografía a nivel de las entesis de miembros inferiores ⁴³.

2.2.2. Espondiloartritis

Las espondiloartritis constituyen un conjunto de enfermedades reumáticas que comparten diversas características inmunogenéticas, clínicas, radiológicas y evolutivas. las características más distintivas son la inflamación de las articulaciones axiales (especialmente las articulaciones sacroilíacas [SI]), la oligoartritis asimétrica (especialmente de las extremidades inferiores), la dactilitis (dedos en salchicha) y la entesitis (inflamación en los sitios de unión de ligamentos o tendones al hueso).^{44,45}.

Las características adicionales incluyen lesiones cutáneas y genitales, inflamación ocular e intestinal, una asociación con trastornos infecciosos anteriores o en curso, antecedentes familiares positivos y reactantes de fase aguda elevados.⁴⁶

En este grupo se incluyen la Espondilitis anquilosante (EA, SpA axial radiográfica [r-axSpA]), SpA axial no radiográfica (nr-axSpA), SpA periférica, SpA asociada a psoriasis o artritis psoriásica, SpA asociada a enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, las artritis reactivas, SpA de inicio juvenil, la artritis psoriásica (APs).^{46, 47}

2.2.3. Concepto, epidemiología y clasificación

El término espondiloartritis engloba un conjunto de enfermedades que presentan características clínicas comunes y que comparten probablemente gran parte de su etiopatogenia, a pesar de ser fenotípicamente diferentes. La EA es el prototipo y la más prevalente de este grupo de enfermedades. Cada una de ellas tiene características distintivas propias, como puede ser la presencia de psoriasis en la SpA asociada a psoriasis o el antecedente de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.^{48,47}

En esta actualización se va a desarrollar la r-AxSpA o antiguamente EA, la nr-axSpA axial y la SpA periférica, dejando la ARe y la APs, ya que se expondrán en otras actualizaciones posteriormente. Desde hace unos años se emplea el término nr-ax-SpA, desarrollado por el grupo de trabajo ASAS en 2009, que permite clasificar a aquellos pacientes con dolor lumbar inflamatorio y datos sugestivos de r-AxSpA, pero en los que la radiología simple no muestra ninguna alteración. Se podría considerar una forma de inicio de la r-AxSpA, aunque se ha estudiado que no todos los pacientes con nr-axSpA progresan hacia esta enfermedad⁴⁹.

De forma general, existe una variación considerable en la prevalencia de la espondiloartritis notificada en todo el mundo, según los antecedentes genéticos del país o la región en estudio y, en cierta medida, según los criterios utilizados por los encuestadores. Se han informado prevalencias de espondilitis anquilosante en Europa entre 0,12 y 1,0 %, dependiendo también de la prevalencia de fondo del antígeno leucocitario humano (HLA) B27, y como 0,17 % en Asia, 0,1 % en América Latina y 0,07 % en África. Se ha estimado que la prevalencia para todo el grupo de SpA axial es de

dos a tres veces mayor que la de la r-AxSpA sola. La baja prevalencia de r-AxSpA en América Latina y África se debe en parte a que esas son las regiones con la prevalencia más baja de HLA-B27. La r-AxSpA y la SpA axial no radiográfica son los tipos más frecuentes de SpA.^{50,52} En los Estados Unidos, cada uno tiene una prevalencia de aproximadamente el 0,35%, mientras que la incidencia presenta una gran variabilidad en diferentes estudios, dependiendo de la etnia seleccionada.⁵¹ Es más alta en la raza blanca y en indios norteamericanos, y menor en asiáticos y afroamericanos. Se pueden encontrar en la literatura cifras que oscilan entre los 0,84 casos a los 77 casos por 100.000 habitantes. En España la incidencia anual estimada de la r-AxSpA es de 7,2 casos por cada 100.00 habitantes ⁵².

La relación hombre: mujer es de 2:1 en AS y de 1:1 en nr-axial SpA , pero hay un retraso frecuente en el diagnóstico en mujeres. En contraste con la radiográfica SpA, la distribución por sexos en la SpA periférica es igual entre hombres y mujeres.^{53, 54} El principal factor de riesgo genético asociado a este grupo de enfermedades es el HLA-B27. Sin embargo, hay que tener en cuenta que hasta el 8% de la población sana posee este alelo. Así, la probabilidad de desarrollar r-AxSpA en un paciente HLA-B27 positivo es del 1-5%, aunque en caso de tener un familiar de primer grado diagnosticado de esta enfermedad aumenta hasta un 15-20%. Se ha estimado que el 92% de los pacientes de raza blanca con r-AxSpA es HLA-B27 positivo, mientras que solo el 60% de los pacientes con Artritis reactiva, Artritis Psoriasica y artritis asociada a EII . ^{49,52}.

Las SpA se pueden clasificar según las formas de presentación clínica en SpA axiales y periféricas. En el primer caso, se ven afectadas principalmente la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas, mientras que en el segundo predomina la clínica articular periférica, ya sea en forma de oligo/poliartritis, dactilitis o entesitis. Esto va a determinar en gran parte la actitud terapéutica a seguir, ya que en cierta manera son los síntomas del paciente los que van a orientar hacia el tratamiento más adecuado. ^{46, 47}.

Clasificación de las espondiloartritis según la forma de presentación clínica

1. Espondiloartritis axial
 - Espondilitis anquilosante o Espondiloartritis axial radiográfica

- Espondiloartritis axial no radiográfica

2. Espondiloartritis periférica

- Espondiloartritis periférica
- Espondiloartritis asociada a psoriásica o artritis psoriásica
- Espondiloartritis asociada a enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
- Artritis reactiva
- Espondiloartritis de inicio juvenil

2.2.4. Patogenia

Varios elementos son importantes en la patogénesis de las espondiloartritis, un grupo de enfermedades con manifestaciones clínicas diversas, que involucran varias estructuras diferentes. Estos elementos incluyen interacciones en el contexto de un trasfondo genético particular entre el microbioma intestinal, las células linfoides similares a las innatas y el estrés mecánico en las estructuras anatómicas que son los objetivos de la enfermedad.

Esas estructuras incluyen, para SpA axial, las entesis a lo largo del esqueleto axial y para SpA periférica, las entesis periféricas y las articulaciones periféricas. En los sitios de patología, los principales mediadores son el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y la interleucina (IL) 17.⁵⁵

La patogénesis de cada uno de los otros miembros de la familia SpA, especialmente nr-axSpA, probablemente esté estrechamente relacionada con la de r-axSpA.

La mayor contribución genética individual proviene del gen del antígeno leucocitario humano (HLA) B27, pero la presencia de HLA-B27 no es absolutamente esencial. Además, también están implicados genes no HLA y otros.⁵⁵

Un gran desafío es la entesis, donde los ligamentos se unen al cartílago en las vértebras, ocurren dos procesos diferentes que pueden parecer incompatibles. Uno es la inflamación, a veces con destrucción del hueso (un proceso osteoclástico),

mientras que el otro proceso es la formación de hueso nuevo que da lugar a sindesmofitos (un proceso osteoblástico). En el peor de los casos, la formación de hueso nuevo puede convertir toda la columna vertebral en una columna rígida de bambú, el sello distintivo de la espondilitis anquilosante grave. Una hipótesis integral de la patogenia de SpA debe abordar tanto los procesos inflamatorios osteoclasticos como osteoblásticos.⁵⁵

2.2.5. Elementos principales en la patogenia de la espondiloartritis

Los elementos que contribuyen a la patogenia de la espondiloartritis son una red compleja de interacciones que involucran lo siguiente:

- Tracto gastrointestinal
- El esqueleto axial y sus entesis
- Las entesis periféricas y las articulaciones
- El sistema inmunitario innato y adaptativo
- Influencias genéticas

Existen variaciones sustanciales entre estos elementos, lo que explica la enorme diversidad de presentaciones clínicas en pacientes con SpA.

Tracto gastrointestinal

Hay varios mecanismos que pueden subyacer a la inflamación concurrente en el intestino y la articulación, pero aún no se han definido las vías patogénicas precisas. Una alteración de la barrera intestinal se postula como el primer y principal proceso para la mayoría de estos mecanismos propuestos.

Las observaciones que muestran que la mayoría de los pacientes con SpA exhiben inflamación intestinal subclínica indican un vínculo aún más estrecho entre la EII y la SpA que el sugerido por la asociación entre la EII clínicamente manifiesta y las manifestaciones de SpA.^{56,57}

Microbiota

Se ha incriminado que el microbioma intestinal tiene un papel en la patogenia de varios tipos de artritis inflamatoria, incluida la SpA, en la que los defectos en las barreras de la mucosa intestinal se han implicado en este proceso. Normalmente, el microbioma está separado del huésped por una barrera epitelial intestinal y una barrera vascular intestinal. Sin embargo, cuando la integridad de las barreras se ve comprometida, los microbios se vuelven capaces de iniciar una respuesta inmune sistémica.^{58,59}

La evidencia adicional que respalda el papel de estos problemas en la patogénesis incluye ^{60,61}:

- La demostración por ileocolonoscopia de la presencia de inflamación intestinal aguda o crónica subclínica en aproximadamente dos tercios de los pacientes con SpA, con rupturas funcionales en el epitelio intestinal.
- La correlación entre la inflamación intestinal crónica y la actividad de la enfermedad de SpA demostrable por resonancia magnética.
- El intercambio de genes entre la SpA y la enfermedad de Crohn.
- La presencia de r-axSpA en 4 a 10 % de los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.
- Hallazgos de sacroilitis en radiografías simples en una proporción significativa de pacientes con enfermedad de Crohn, muchos de los cuales no tienen síntomas de dolor de espalda inflamatorio.

IL-17 y microbiana

La pérdida de la integridad arquitectónica y funcional en el epitelio intestinal permite el paso de la microbiota o sus metabolitos a la submucosa y la circulación sistémica. La primera línea de defensa de las citocinas es la IL-17. Actuando en sinergia con IL-22, protege la integridad del epitelio intestinal contra los microbios al inducir la generación de péptidos antimicrobianos. Estos efectos son probablemente la razón por la que hay una mayor incidencia de brotes de EII en los pacientes tratados con anti-IL-17 en los

ensayos clínicos de anti-IL-17 en la psoriasis y en las SpA, en comparación con los pacientes tratados con placebo.^{62,63, 64}

Dentro de la células que pueden producir IL-17 están: granulocitos, macrófagos, células linfoides de tipo innato tipo 3 (ILC3), las células T asociadas a la mucosa (MAIT), las células T gamma-delta y las células T asesinas naturales invariantes de tipo innato (iNKT) . El ILC y las células T de tipo innato reconocen productos microbianos sin requerir una reorganización extensa de sus receptores de células, debido a esto, pueden producir rápidamente una gran cantidad de citosina.^{64, 65}

2.2.6. Las entesis y el papel del estrés mecánico

La entesitis es una de las características clínicas de las SpA. En zonas sometidas a traumatismos repetidos se produce una inflamación de las partes blandas y una infiltración celular de la médula ósea.

Los principales objetivos del proceso de la enfermedad en pacientes con SpA son las entesis, donde los tendones y los ligamentos se unen al hueso. Debido a la carga mecánica, las entesis son muy susceptibles a las microlesiones. La unión del calcáneo, por ejemplo, está sujeta a un estrés mecánico de 3 a 10 veces el peso corporal durante las actividades. Tales microlesiones pueden activar las células inmunitarias residentes que incluyen la ILC, las células T gamma delta, las células asesinas naturales y las células T convencionales. Junto con los neutrófilos, también liberan quimioatrayentes para las células proinflamatorias circulatorias. Todas estas células orquestan una reacción inflamatoria dependiente de TNF e IL-17 incluso en sujetos sin artritis.⁶⁶

2.2.7. Papel de la genética

Los factores genéticos tienen una importancia abrumadora en la susceptibilidad de las SpA. Los familiares de primer, segundo y tercer grado de pacientes con r-axSpA tienen un riesgo notablemente mayor de desarrollar la enfermedad.⁶⁷ El modo de herencia es poligénico con interacción multiplicativa entre loci. La asociación con el gen del antígeno leucocitario humano (HLA) B27 se reconoció en 1973 y tiene la asociación más fuerte

con la enfermedad. La contribución general a la heredabilidad de la r-axSpA por HLA-B27 se estima en aproximadamente 20 a 30%. La contribución de la región del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) es del 40 al 50%.^{68,69}

Papel de HLA-B27

Es una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase I. Debido a que HLA-B27 está presente en aproximadamente el 80 al 95% de los pacientes con r-axSpA en la mayoría de los grupos étnico. Se han caracterizado al menos 160 subtipos de HLA-B27; las diferencias entre estos subtipos afectan si se asocian con espondiloartritis, incluida la r-axSpA. Los subtipos más frecuentes son HLA-B2705 y HLA-B2704. Solo dos subtipos, HLA-B2706 y HLA-B2709, se consideran no asociados con SpA.^{70,71}

En este punto, todavía no está claro qué papel juega HLA-B27 en la patogénesis de SpA. Los estudios en individuos sanos HLA-B27 positivos han demostrado que existe una asociación del genotipo HLA-B27 con la composición microbiana intestinal general, que es distinta de la composición del microbioma intestinal que se observa en sujetos sin HLA-B27. Estos hallazgos pueden relacionarse con el papel propuesto del microbioma intestinal en la patogenia de SpA y serán el foco de futuras investigaciones.^{72,73,74}

Hipótesis del péptido artrítico

Postula que existen ciertos péptidos microbianos que son muy similares a los autopéptidos desde el punto de vista de los receptores de células T de ciertos linfocitos T CD8+ específicos de HLA-B27 (linfocitos T citotóxicos). La reactividad de estos linfocitos T con estos complejos de péptido HLA-B27 conduciría a la autorreactividad y la enfermedad. Dado que la función fisiológica de los alelos HLA-B es que los linfocitos T CD8+ presenten péptidos a los receptores de células T correspondientes en las células diana.⁷⁵

Genes no HLA

La investigación de genes no HLA-B27 que puedan ser importantes en la patogenia de SpA se ha centrado casi exclusivamente en pacientes con r-axSpA y ha sugerido que los

genes no MHC también son importantes en la susceptibilidad a la enfermedad. Desde 2010, se han llevado a cabo varios estudios amplios de asociación del genoma (GWAS) en varias poblaciones de ascendencia europea y china Han. Estos estudios han identificado un total de al menos 114 variantes genéticas. El CMH, especialmente HLA-B27, es un factor contribuyente importante. Aproximadamente el 7% del riesgo hereditario proviene de variantes no CMH. La aparente necesidad de que un individuo HLA-B27 positivo también porte algunos de estos genes no CMH para desarrollar r-axSpA puede explicar, al menos en parte, por qué solo del 1 al 5% de los individuos HLA-B27 positivos desarrollan r-axSpA. ^{76,77}

Aunque la contribución total de todos estos genes no CMH a la heredabilidad de la r-axSpA es relativamente pequeña, estas asociaciones brindan pistas sobre la patogénesis de r-axSpA. Estos genes causantes de r-axSpA no CMH se pueden agrupar en varias categorías funcionales:

ERAP1 y ERAP2: las dos aminopeptidasas del retículo endoplásmico que codifican genes relacionados con r-axSpA se denominan ERAP1 y ERAP2; cada uno de los genes tiene variantes que pueden aumentar el riesgo de la r-axSpA y variantes que son protectoras. Estas dos enzimas son responsables de la generación, el recorte y la destrucción de péptidos en el retículo endoplásmico para lograr la longitud correcta para cargar en moléculas HLA de clase I, como HLA-B27, para la presentación de antígenos, aunque su importancia en SpA todavía no está del todo clara. ^{79,80}

Familia de genes del receptor del factor de necrosis tumoral: la presencia de un grupo adicional de genes, incluidos los del receptor beta de la linfotoxina y el receptor del factor de necrosis tumoral 1, brinda apoyo adicional para el papel del factor de necrosis tumoral alfa en la actividad de la enfermedad. ⁸¹

Eje IL-23/IL-17: expresado en las células intestinales podría seleccionar el microbioma, favoreciendo la activación del eje IL-23/IL-17 los GWAS han identificado varios genes asociados con este eje. ⁷⁶

Activación y diferenciación de linfocitos T: la asociación de la r-axSpA con genes que modulan la activación y diferenciación de linfocitos T CD4+ o CD8+ es consistente con la posible participación de estas células en las vías de la enfermedad.^{69,82}

Genes compartidos con la enfermedad intestinal inflamatoria y mediada por el sistema inmunitario: compartir 65 genes con la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la enfermedad celíaca puede explicar la superposición de la r-axSpA con las enfermedades inflamatorias del intestino y quizás la presencia de enfermedad intestinal subclínica en la propia r-axSpA.⁸²

Vínculo genético entre las enfermedades inflamatoria intestinal y las espondiloartritis

El vínculo biológico entre la barrera epitelial inflamación y SpA es innegable cuando se ve desde un aspecto genético. Estudios de asociación del genoma completo (GWAS), se han realizado principalmente con la plataforma immunoCHIP, que contiene una lista seleccionada de 200 000 de los 5 millones de nucleótidos únicos estimados polimorfismos (SNP) en el genoma humano, al ser interpretados, es importante comprender sus limitaciones: estos estudios generalmente tienen el poder de detectar alelos comunes, presentes en más del 5% de la población. Además, hay considerable sesgo étnico en la aparición de SNP y su papel en la promoción de enfermedades autoinmunes.^{83, 84}

SpA inicial GWAS se centró estrictamente en r-axSpA. Estos GWAS confirmó la fuerte asociación de r-axSpA con HLAB27 y reveló asociaciones más débiles con varias interleucinas, células T CD8+ citotoxicidad y procesamiento de antígenos para la expresión en el complejo principal de histocompatibilidad.⁸⁴

GWAS y sus metanálisis construyen una imagen de loci compartidos y distintos. Cuando se ve como un en su conjunto, estos factores de riesgo explican los problemas biológicos compartidos. fundamentos, especialmente en la inmunidad tipo 3, pero resaltar vías

distintas que dictan la localización del tejido, como el uso de MHC y tejido específico genes, posiblemente a mejor ilustración de esto es la asociación compleja de SpA y NOD2, uno de los factores de riesgo más fuertes para la EII. Pacientes con r-axSpA y enfermedad de Crohn como inflamación intestinal tienen una carga similar del alelo de riesgo IBD NOD2 en comparación con pacientes con SpA con intestino no inflamado e individuos sanos. De lo contrario, aunque las variantes de NOD2 se asocian con una edad más temprana de aparición de la EII en pacientes con SpA, no afecta la edad de aparición de los síntomas artríticos.^{83,84}

Estas distinciones genéticas sugieren que SpA puede ser comorbilidad, pero no depende estrictamente de la clínica o EII subclínica.

2.2.8. Erosión ósea y formación de hueso nuevo

Los estudios longitudinales de la columna vertebral en los mismos pacientes usando resonancia magnética y radiografía, con dos secuencias diferentes, la resonancia magnética puede visualizar tanto la inflamación como los procesos de reparación, identificados respectivamente como edema de la médula ósea y metaplasia grasa.⁸⁵

La formación de hueso nuevo (por ejemplo, sindesmofitos) se visualiza mejor mediante una radiografía simple. Estos estudios sugieren que el cambio inicial es la inflamación en la que citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-17 activan directa o indirectamente las células precursoras de osteoclastos. Esto es seguido hasta cierto punto por un proceso de reparación en las esquinas vertebrales y otros sitios del esqueleto axial, y finalmente por la formación de hueso nuevo (como los sindesmofitos).⁸⁶ Los estudios transversales de la histología indican que es más probable que se forme hueso nuevo en áreas donde a habido metaplasia grasa y que la formación de hueso nuevo aparece después de que la inflamación ha disminuido. La diferenciación de osteoblastos implica el uso de proteínas morfogénicas óseas y la vía Wnt. Se han identificado varios biomarcadores que parecen mediar o inhibir el proceso de formación de hueso nuevo.^{85,87}

No se produce formación de hueso nuevo en el cuerpo vertebral, donde la inflamación ha destruido la microarquitectura; más bien, los sindesmofitos se forman en la unión del

cartílago con el periostio. Allí, las células mesenquimales son impulsadas hacia la osteogénesis por la IL 22, IL-17 y TNF. Estas células mesenquimales también secretan una quimiocina para aumentar la reactividad. Otro conjunto de observaciones encontró que en las células mesenquimales de las entesis espinales de pacientes con espondilitis anquilosante, la respuesta de despliegue del HLA B27 activa una vía que conduce a la generación de fosfatasa alcalina no específica de tejido (FANT). La importancia clínica se sugiere por el hallazgo de que los niveles séricos de FANT específica del hueso se correlacionan con la puntuación de los cambios vertebrales en pacientes con r-axSpA. ^{88, 89, 90,91.}

2.2.9. Manifestaciones clínicas

ASAS en el 2009 dividió la espondiloartritis axial, en espondilitis anquilosante (también denominada radiográfica) y axSpA no radiográfica. Históricamente, la espondiloartritis (también denominada espondiloartropatía) se ha considerado como una familia de artritis que incluye axSpA; SpA indiferenciada; artritis reactiva; artritis psoriásica; SpA juvenil; y artritis y espondilitis asociadas con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. ⁹²

La espondiloartritis axial se caracteriza por la afectación de la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas, las articulaciones periféricas, las entesis y los dedos, aunque también pueden verse afectados órganos extraesqueléticos ^{92, 93}

SÍNTOMAS Y HALLAZGOS MUSCULOESQUELÉTICOS

Las principales características musculoesqueléticas incluyen:

- Articulaciones SI y afectación de la columna
- Compromiso de cadera y hombro
- Artritis periférica (en articulaciones distintas de la cadera y el hombro)
- Inflamación costovertebral, manubrioesternal, esternoclavicular y costocondral

- Inflamación de entesis extraespinales
- Dactilitis

Dolor lumbar y dolor cervical: casi todos los pacientes con axSpA informan dolor de espalda inflamatorio. Hay varios conjuntos de criterios disponibles que definen el dolor de espalda inflamatorio, que funcionan de manera similar y se pueden usar en la práctica diaria. De acuerdo con los criterios de la Sociedad Internacional de Evaluación de la Espondiloartritis, el "dolor de espalda inflamatorio" generalmente presenta al menos cuatro de las siguientes cinco características:

- Edad de inicio <40 años
- Inicio insidioso
- Mejora con el ejercicio
- No mejora con el descanso
- Dolor por la noche (con mejoría al levantarse)

El dolor de cuello puede ser un síntoma de presentación temprano en la enfermedad y se convierte en uno de los principales problemas causados por la enfermedad en casi la mitad de los pacientes con SpA con enfermedad establecida y características radiográfica.^{92, 93}

Deterioro de la movilidad de la columna en la enfermedad avanzada: las anomalías estructurales de las vértebras son mucho más graves en la r-axSpA avanzada en comparación con la SpA no radiográfica. En la r-axSpA, el proceso de fusión espinal progresiva puede conducir a un deterioro extremo de la movilidad espinal y también de la expansión torácica.^{92, 93, 94.}

Anomalías posturales en la enfermedad avanzada: especialmente la hipercifosis, causada por el acunamiento de las vértebras torácicas. La postura encorvada típica de un paciente con r-axSpA con enfermedad avanzada es causada por una combinación de

deformidad en flexión del cuello, hipercifosis torácica, pérdida de la lordosis lumbar normal y deformidades en flexión de las caderas. Sin embargo, este fenómeno se observa sólo en una minoría de pacientes.^{92,93}

Dolor de glúteos: el dolor de glúteos, especialmente alternando entre los dos lados, pero a veces solo de un lado, puede ser indicativo de compromiso de la articulación sacroilíaca.⁹²

Dolor de cadera: la afectación de la cadera, que produce dolor en la articulación de la cadera, está presente en aproximadamente el 20 al 25 % de los pacientes con r-axSpA, aproximadamente el 10 % de los que tienen nr-axSpA , y se asocia con grados más altos de discapacidad y una peor pronóstico. El síntoma típico es el dolor en la ingle, pero, al igual que con otros trastornos de la articulación de la cadera, el dolor puede estar referido a la parte media del muslo o incluso a la rodilla. Pueden desarrollarse deformidades de flexión de las caderas. La afectación de la cadera puede ser más grave en pacientes con inicio temprano de r-axSpA, enfermedad axial y entésica.⁹⁵

Artritis periférica: la artritis periférica se observa en aproximadamente el 30 % de los pacientes con axSpA . Las articulaciones que pueden verse afectadas son los tobillos, las caderas, las rodillas, los hombros y las articulaciones esternoclaviculares. Muy pocos pacientes con r-axSpA reportan voluntariamente dolor en la articulación temporomandibular.⁹⁵

Entesitis: la entesis es la región de unión de tendones y ligamentos al hueso; la entesitis, inflamación de la entesis, es una característica clásica de axSpA. La entesitis se manifiesta como dolor, rigidez y sensibilidad en las inserciones, generalmente sin mucha inflamación, aunque la inflamación puede ser una característica prominente en la inserción del tendón calcáneo.

Las áreas extraespinales distintas de la inserción del tendón de calcáneo que pueden verse afectadas por la entesitis en pacientes con axSpA incluyen la inserción del calcáneo de la fascia plantar, el talón, la rótula, los hombros, las uniones costocondrales,

las articulaciones manubrioesternal y esternoclavicular, y a lo largo de la cresta ilíaca superior.^{92, 93.}

Dactilitis: la dactilitis se caracteriza por una inflamación difusa de los dedos de las manos o de los pies. Un historial de dactilitis está presente en aproximadamente solo el 6 por ciento de los pacientes con r-axSpA y una proporción similar de pacientes con nr-axSpA.^{92.}

2.2.10. Manifestaciones extraarticulares

Estas enfermedades coexistentes, especialmente la uveítis anterior aguda, la psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal, por lo tanto, se denominan "manifestaciones extraarticulares" (MEA) en lugar de describirse como comorbilidades.

Los MEA relacionados con el concepto de SpA son aquellos que ocurren comúnmente en pacientes con axSpA (típicamente en 10 a 50 por ciento de los pacientes), involucran inflamación clínicamente evidente y pueden ocurrir en cualquier momento durante la evolución de la enfermedad. A veces, la actividad del MEA puede fluctuar con los síntomas articulares axiales o periféricos. La uveítis anterior aguda, la psoriasis y la EII son condiciones consideradas MEA relacionadas con SpA.⁹⁶

Los pacientes con axSpA también se quejan de síntomas constitucionales. En particular, la fatiga es un problema común en axSpA. La falta de sueño es común y se cree que está relacionada en parte con el dolor causado por la enfermedad activa.⁹⁷

Las condiciones que con frecuencia se consideran MEA no relacionadas con SpA son aquellas que afectan el corazón, los riñones y los pulmones.⁹⁶

Manifestaciones oftalmológicas

La uveítis unilateral es una MEA común tanto de la espondilitis anquilosante como de la SpA no radiográfica. La frecuencia de uveítis en pacientes con SpA es aproximadamente del 25 al 35 %, pero las estimaciones precisas son difíciles porque la aparición de uveítis se asocia con una mayor duración de la enfermedad y la presencia del HLA-B27.^{98,99.}

La uveítis puede ser el primer problema que requiere evaluación médica y debe alertar a los médicos sobre la posibilidad de SpA. Aproximadamente el 50% de los pacientes con uveítis anterior unilateral recurrente aguda tienen una forma de SpA. La actividad y la gravedad de la enfermedad ocular no están correlacionadas con la actividad y la gravedad de la enfermedad articular. Aparte de la uveítis, pueden presentar una conjuntivitis aséptica que se resuelve en pocas semanas. ¹⁰⁰.

Manifestaciones cutáneas

La psoriasis está presente en hasta aproximadamente el 10 por ciento de los pacientes con nr-axSpA y r-axSpA. Los pacientes con psoriasis concomitante tienen una afectación articular periférica más frecuente y posiblemente un curso de la enfermedad de SpA más grave en comparación con los pacientes con SpA sin psoriasis. ¹⁰¹

Manifestaciones digestivas

Enfermedad inflamatoria intestinal:

La inflamación de la mucosa colónica e ileal, que con frecuencia es asintomática, se puede detectar mediante un examen histológico en aproximadamente el 50 % de los pacientes con nr-axSpA y r-axSpA. Una minoría de aquellos con inflamación histológica desarrollan EII clínicamente aparente, ya sea enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, y la EII manifiesta se encuentra en aproximadamente el 6,4 % de los pacientes con nr-axSpA y el 4,1 % de los que tienen r-axSpA. ^{102, 103}.

El dolor de espalda y articulaciones es común en pacientes con EII, y al menos un tercio de los pacientes con EII muestran algunas características de SpA, con cambios en las articulaciones sacroilíacas visibles en las imágenes. ^{104, 105}

La asociación entre HLA-B27 y r-axSpA es más débil en presencia de EII establecida, en comparación con r-axSpA solamente. Sin embargo, la presentación clínica es muy similar. ^{104, 105}

Históricamente se ha hecho una distinción entre dos patrones de artritis periférica en pacientes con enfermedad articular asociada a EII; sin embargo, esta distinción entre artropatía tipo 1 y tipo 2 ya no es utilizada comúnmente por la mayoría de los

reumatólogos. Ambos subconjuntos se consideran SpA periféricos, sin mayor diferenciación.

Artropatía tipo I: tiende a ser aguda y pauciarticular (afecta a cinco o menos articulaciones). Por lo general, ocurre temprano en el curso de la enfermedad intestinal, es autolimitante (90% en menos de seis meses) y no es erosivo. La rodilla es la articulación más comúnmente afectada.

La artropatía tipo I afecta a alrededor del 5% de los pacientes con EII. Los síntomas articulares pueden ocurrir antes del inicio de los síntomas de la EII, y esta forma de artritis a menudo se asocia con brotes de la enfermedad intestinal.^{106, 107}

Artropatía de tipo II: en la artropatía de tipo II, los pacientes tienen enfermedad poliarticular, y las articulaciones metacarpofalángicas están particularmente afectadas. Otras articulaciones (rodillas, tobillos, codos, hombros, muñecas, articulaciones interfalángicas proximales y metatarsfalángicas se ven afectadas con menos frecuencia. Aproximadamente la mitad de los pacientes con EII tienen artritis migratoria. La sinovitis activa puede persistir durante meses y puede reaparecer repetidamente, pero no es erosiva. Los episodios de exacerbaciones y remisiones pueden continuar durante años.

La artropatía tipo II afecta del 3 al 4% de los pacientes con EII. La afectación articular rara vez precede al diagnóstico de EII, y los síntomas articulares normalmente no son paralelos a la actividad de la enfermedad intestinal.¹⁰⁶

2.2.11. Diferencia de sexo en el patrón de la enfermedad

Los estudios han demostrado que la espondiloartritis axial tiene un curso de enfermedad diferente en las mujeres en comparación con los hombres. En las mujeres se observa más afectación cervical de la columna vertebral y más afectación periférica (artritis, entesitis, dactilitis), y las mujeres tienen una mayor prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis. A diferencia de los hombres, las mujeres tienden a tener menos daño estructural en la articulación sacroilíaca y la columna vertebral. Además, la progresión de las anomalías radiográficas es mayor en los hombres. Los hombres experimentan más limitaciones en la expansión torácica y cifosis torácica. Los

hombres informan con mayor frecuencia que el dolor de espalda inflamatorio es el primer síntoma de axSpA. Se deben realizar pruebas de laboratorio y de imagen para ayudar al diagnóstico de las espondiloartropatías. ¹⁰⁸

2.2.12. Pruebas de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio en la espondiloartritis axial generalmente son inespecíficos. Puede haber una respuesta de fase aguda elevada, que incluye una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada y proteína C reactiva (PCR) elevada, en un 50 a 70 % de los pacientes con espondilitis anquilosante activa, pero tales cambios son menos frecuentes. en pacientes con SpA. ¹⁰⁹

Se debe solicitar un hemograma y una bioquímica con perfil hepático, función renal, calcio y reactantes de fase aguda (VSG y PCR). Además, se debe solicitar un análisis de orina con sedimento. Conviene solicitar pruebas inmunológicas como el factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares para descartar otros procesos autoinmunes articulares. La determinación del HLA-b27, está presente, pero no invariablemente, en la mayoría de los pacientes con SpA. Además, se debe solicitar serología del virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) y prueba de Mantoux con efecto Booster en caso de iniciar un tratamiento con inmunosupresores o terapia biológica.

2.2.13. Estudios de imagen

Varias anomalías en las imágenes, en particular las que afectan las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral, son características de la espondiloartritis axial, incluidos cambios que pueden ser evidentes en radiografías convencionales y en resonancias magnéticas.

Radiología simple

Los hallazgos radiográficos simples de SpA se pueden reconocer en una radiografía simple anteroposterior (AP) estándar de la pelvis; las anomalías de la articulación SI pueden incluir erosiones, anquilosis, cambios en el ancho de la articulación o esclerosis. En los primeros años de SpA, los cambios radiográficos en las articulaciones SI pueden

ser bastante sutiles, pero aproximadamente entre el 20 y el 30 % de los pacientes pueden presentar algunas anomalías en las radiografías de las articulaciones SI.

Las articulaciones SI normales tienen márgenes óseos subcondrales blancos y delgados bien definidos. En r-axSpA, las erosiones comienzan en el lado ilíaco de la articulación SI donde el cartílago es más delgado que en el lado sacro. Las anomalías de la articulación SI pueden incluir erosiones (con pérdida de la línea blanca), anquilosis, cambios en el ancho de la articulación y esclerosis. A medida que la enfermedad avanza, las anomalías más evidentes son la fusión y las grandes erosiones. Las erosiones más grandes se ven como márgenes óseos irregulares, generalmente asociados con la ampliación del espacio articular. En la enfermedad avanzada de la articulación, cuando se fusiona una articulación SI, el espacio articular desaparece, de modo que el hueso se continúa entre el sacro y el ilion. En la radiografía, el espacio articular se convierte en una línea delgada y estrecha. En nr-axSpA, las apariencias radiográficas de las articulaciones sacroilíacas son normales o sospechosas (pero no definitivas).¹¹⁰

La valoración de la sacroilítis en la radiología simple se realiza según el siguiente sistema de puntuación: grado 0 (radiografía normal); grado 1 (imagen dudosa); grado 3 (mínimas alteraciones, como pequeñas áreas con erosiones o esclerosis, pinzamiento articular o anquilosis parcial) y grado 4 (anquilosis completa de las sacroilíacas).⁹²

En las radiografías axiales de columna lumbar y dorsal se pueden identificar varias imágenes características de las SpA. La lesión de Romanus se describe como una irregularidad secundaria a las erosiones que aparecen en el margen cortical de las esquinas anteriores de los cuerpos vertebrales. En fases más evolucionadas estas esquinas aparecen brillantes, debido a los cambios secundarios a la esclerosis y a fenómenos de entesitis de la inserción vertebral del anillo fibroso. Con la progresión de la enfermedad, los cuerpos vertebrales presentan una rectificación de la concavidad normal del margen somático anterior, dando lugar a una cuadratura característica del cuerpo vertebral, sobre todo visible en la proyección lateral de columna lumbar. La fase final es la aparición de sindesmofito, que consiste en la osificación de las fibras más periféricas del anillo fibroso discal. Suelen ser bilaterales y simétricos, dando lugar a la imagen “en caña de bambú”. También se puede producir la osificación del ligamento

interespinoso, dando la imagen típica del “signo del puñal”. La afectación inflamatoria de la unión disco vertebral es la llamada lesión de Anderson. Respecto a las articulaciones periféricas, es importante descartar la afectación de las caderas que produce gran incapacidad funcional. Generalmente se aprecia una disminución simétrica del espacio articular, con migración axial de la cabeza femoral. La entesitis no puede detectarse hasta que no se produce la osificación.¹¹¹.

Ecografía músculo-esquelética

Es una técnica barata, accesible, reproducible y que aporta información dinámica sobre el paciente. La ecografía es útil para detectar sinovitis/tenosinovitis en caso de duda en la exploración física, y además permite realizar punciones guiadas para obtener líquido sinovial o para realizar infiltraciones. Recientemente EULAR ha publicado unas recomendaciones sobre el uso de las técnicas de imagen en las SpA.

De acuerdo con ellas, la ecografía sería útil para detectar entesitis, sinovitis, tenosinovitis y bursitis. También se podría emplear para monitorizar la respuesta al tratamiento de la sinovitis y la entesitis en la SpA periférica. Un grupo español desarrolló hace unos años el índice MASEI en el que se valoraba la presencia de entesitis por ecografía, demostrando una sensibilidad del 83,3% y una especificidad del 82,8% en el diagnóstico de SpA.^{112,113}.

Resonancia magnética

La resonancia magnética, a diferencia de la radiografía, puede revelar cambios inflamatorios, cambios grasos y anomalías estructurales sutiles. Tales hallazgos son especialmente importantes en nr-axSpA porque las radiografías en nr-axSpA, por definición, son normales. Sin embargo, no todos los pacientes con nr-axSpA tienen hallazgos anormales en la resonancia magnética, y los hallazgos falsos positivos pueden ocurrir en individuos sanos sin axSpA.^{114,115}.

Las secuencias necesarias para el estudio de la inflamación articular son la T1 y la STIR o la T2 con supresión grasa, capaces de detectar edema óseo, predictor de daño radiológico. La resonancia magnética (RM) de sacroilíacas está incluida dentro de los criterios clasificatorios desarrollados por el grupo ASAS. Este grupo, de forma conjunta

con OMERACT, ha definido los criterios que caracterizan la sacroilítis activa por RM ¹¹⁴. Estos son:

1. Lesiones inflamatorias activas en las articulaciones sacroilíacas: se aprecia edema de médula ósea en la región de la zona yuxtaarticular, visible como una imagen brillante en la secuencia STIR o T2 con supresión grasa e hipointensa en la T1.
2. En el caso de una única lesión inflamatoria, se debe visualizar en al menos dos cortes consecutivos como mínimo.
3. Si hay varias lesiones inflamatorias, es suficiente con que aparezcan en un único corte.
4. La presencia de entesitis o capsulitis sin edema de médula ósea es insuficiente para el diagnóstico.
5. Las lesiones estructurales detectadas, como los depósitos grasos, la esclerosis o la anquilosis ósea probablemente reflejen inflamación previa, pero su presencia no es suficiente para realizar el diagnóstico.

Por otra parte, a nivel de esqueleto axial, se pueden detectar imágenes compatibles con la lesión de Romanus y la de Anderson descritas anteriormente, pero en la actualidad no es útil para el diagnóstico de SpA. En la práctica clínica se reserva para realizar el diagnóstico diferencial del dolor lumbar, ya que permite identificar patología discal o de otro tipo. ¹¹⁵

Gammagrafía ósea

Es una prueba demasiado inespecífica para el diagnóstico de la sacroilítis. Está limitada por varios factores, incluida la falta de especificidad y la falta de estandarización. Presenta una sensibilidad del 50% y una especificidad del 80% ¹¹⁶.

2.2.14. Criterios diagnósticos o de Clasificación

A lo largo de las últimas décadas se han desarrollado gran variedad de criterios diagnósticos o clasificatorios para la r-axSpA y las SpA. Se recomienda utilizar los

criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de la r-axSpA, y los criterios ASAS para el diagnóstico de la SpA axial y periférica.

Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de la espondilitis anquilosante

1. Criterios clínicos

- a) Dolor lumbar y rigidez > 3 meses de duración que mejora con el ejercicio y no se alivia en reposo
- b) Limitación de la movilidad de la columna lumbar en el plano sagital y frontal
- c) Limitación de la expansión torácica con respecto a los valores normales corregidos para edad y sexo

2. Criterios radiológicos

Sacroilítis bilateral de al menos grado 2 o unilateral grado 3-4 (Se debe cumplir el criterio radiológico y al menos uno de los clínicos)

Criterios como los de Amor o los del grupo europeo de estudio de las SpA (ESSG) están en desuso. Los criterios de Nueva York modificados tienen una sensibilidad y especificidad del 83% y del 98% respectivamente. Sin embargo, presentan grandes limitaciones en el diagnóstico de la r-axSpA precoz, ya que es preciso que exista una sacroilítis radiológica para que se cumplan. Se estima que en el 50-70% de los pacientes que desarrollan r-axSpA la sacroilítis radiológica tarda en observarse entre 5 y 10 años, siendo en algunos casos más tiempo, lo que puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento adecuado ^{114, 117}.

En el año 2009 el grupo ASAS propuso los nuevos criterios para la clasificación de estos pacientes según la forma de presentación clínica. Los dividió en SpA axial y SpA periférica. ^{49,114}

Criterios de clasificación para las espondiloartritis periféricas del grupo ASAS

- 1. Se deben aplicar a pacientes con edad de inicio de los síntomas inferior a 45 años y con artritis, entesitis o dactilitis y al menos 1 de los siguientes:

- Infección previa
- Sacroilítis (radiológica o por RM)
- Uveítis
- Psoriasis
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- HLA-B27

2. Artritis, entesitis o dactilitis y al menos 2 de los siguientes:

- Artritis
- Entesitis
- Dactilitis
- Dolor lumbar inflamatorio
- Historia familiar de espondiloartritis

Su sensibilidad y especificidad en el caso de enfermedad axial es del 82,9% y del 84,4% respectivamente, y para afectación periférica del 75% y 82,2% respectivamente. Hay que tener presente que los criterios para la clasificación de las SpA axiales solo se pueden aplicar a aquellos pacientes que presenten dolor lumbar de más de tres meses de duración y edad de inicio menor de 45 años. El dolor lumbar inflamatorio se define según los criterios ASAS que se expusieron anteriormente. Asimismo, el requisito indispensable para poder aplicar los criterios de las SpA periféricas es la presencia de artritis, entesitis o dactilitis ¹¹⁴.

2.2.15. Evaluación del paciente con espondiloartritis-espondilitis anquilosante

La espondiloartritis axial, que incluye tanto la r-axSpA como la nr-axSpA, generalmente se pueden diagnosticar en función del reconocimiento de un patrón de hallazgos clínicos, de laboratorio y de imágenes característicos de SpA. La probabilidad del diagnóstico varía dependiendo de los hallazgos específicos que estén presentes. No existe una sola característica histórica, hallazgo físico, prueba de laboratorio o estudio de imagen con suficiente especificidad por sí mismo para establecer el diagnóstico sin la presencia de anomalías adicionales. Por lo tanto, la presencia de una combinación de características junto con la exclusión de otros diagnósticos que puedan explicar dichos síntomas o hallazgos es necesaria para llegar a un diagnóstico preciso

Historia clínica completa

Con un enfoque diagnóstico a los síntomas cardinales de la enfermedad, como son el dolor axial inflamatorio, dactilitis, talalgia matutina, entesitis y tumefacción articular. Deben recogerse los tratamientos recibidos y la respuesta del dolor a los AINEs, ya que es uno de los criterios incluidos por el grupo ASAS. Además, se debe referir la presencia de enfermedades previas que puedan estar relacionadas, como son las EII, la psoriasis cutánea o antecedentes de uveítis. En el caso de las SpA se debe incidir, como en otras patologías autoinmunes, en los antecedentes familiares, en este caso de axSpA, psoriasis, uveítis, ARe o EII. 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. El médico debe recoger también la EVA de actividad global de la enfermedad. Se recomienda el uso de dos cuestionarios autoaplicados que debe complementar el paciente para valorar, por un lado, la actividad global de la enfermedad mediante el BASDAI (por su sigla en inglés Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ¹¹⁸ y, por otro, la función física mediante el BASFI (por su sigla en inglés Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). También se pueden recoger cuestionarios de calidad de vida como el SF-12 o el ASQoL, específico para la r-axSpA y validado en español ¹¹⁹.

2.2.16. Exploración física

Se debe realizar una exploración física completa como en todos los pacientes. En el caso de las SpA es fundamental la evaluación del esqueleto axial:

1. Prueba de Schöber: valora la movilidad de la columna lumbar.
2. Flexión lateral de la columna.
3. Expansión torácica: valora la movilidad torácica.
4. Distancia occipucio-pared y trago-pared: columna cervical.
5. Rotación cervical.
6. Distancia dedo-suelo.

7. Maniobras sacroilíacas: se realiza la maniobra de apertura-cierre, la maniobra de Fabere y maniobra de Laguerre. El BASMI (por su sigla en inglés Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) es un índice que combina la prueba de Schöber, la distancia trago-pared, la rotación cervical, la distancia intermaleolar y la flexión lateral lumbar, adjudicándole una puntuación a cada uno de ellos. Permite la valoración de la progresión de la limitación funcional de una forma objetiva a lo largo de las visitas del paciente. Se correlaciona bien con otras medidas de la enfermedad y con los índices radiológicos ⁶⁸.

Por otro lado, se debe realizar una valoración sistemática de las articulaciones periféricas para detectar la posible sinovitis. El recuento articular de 28 o de 44 articulaciones cuantifica el número de articulaciones tumefactas y dolorosas, y es similar al que se realiza en la AR, pudiendo calcular el índice DAS28. Como se ha dicho anteriormente, la evaluación de las caderas adquiere gran importancia en estos pacientes. Se debe realizar una exploración completa de ellas que incluya movimientos de flexión, abducción, rotación interna y externa y rodamientos. La distancia intermaleolar valora la distancia entre ambos maleolos mediales, mientras el paciente realiza una abducción completa de las piernas.

La valoración de las entesis es muy relevante en las SpA. Todavía no hay un acuerdo claro en la forma de evaluarlas, aunque se han desarrollado índices como el MASES (por su sigla en inglés, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) para realizar una exploración sistemática de las mismas. En este índice se valora la primera y la séptima articulación costocondral, la espina ilíaca anterosuperior y posteroinferior, la cresta ilíaca, la apófisis espinosa L5 y la inserción proximal del tendón calcáneo, todo ello de forma bilateral. No existe ningún método validado para la evaluación de la dactilitis, así que se debe valorar su presencia o ausencia, y su carácter agudo/crónico.

Pruebas de laboratorio

Como se ha expuesto anteriormente, se debe realizar un hemograma y una bioquímica completa. Hay que tener en cuenta que los reactantes de fase aguda (VSG, PCR) no siempre están elevados en pacientes con SpA a pesar de que se encuentren activos clínicamente ²⁶. La positividad del HLA-B27 tiene gran importancia a la hora del

diagnóstico de las SpA, aunque como se ha visto en los criterios clasificatorios, no es imprescindible para realizar el diagnóstico ⁶⁹.

Pruebas de imagen

Radiología simple

La valoración del daño radiológico se cuantifica mediante dos índices principalmente: el mSASS (por su sigla en inglés, Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) ⁷⁰ y el BASRI (por su sigla en inglés, Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index). En el primero se evalúa la presencia de erosión, esclerosis, cuadratura vertebral, sindesmofito o puente óseo en cada una de las vértebras desde C2 hasta T1 y desde T12 hasta S1. En el segundo se valora la columna lumbar anteroposterior y lateral, la columna cervical lateral, las caderas y las articulaciones sacroilíacas, puntuando según la presencia de los ítems anteriores.

Resonancia magnética sacroilíaca

Se debe realizar en caso de duda en la radiología simple o en pacientes con alta sospecha clínica, pero sin sacroilítis radiológica. El seguimiento del paciente con SpA debe ser indefinido. En 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 ⁷¹.

2.2.17. Diagnóstico diferencial

Las condiciones que causan dolor lumbar y espinal crónico pueden presentarse de manera similar a la espondiloartritis, además el diagnóstico diferencial debe realizarse con todas aquellas enfermedades que pueden cursar con oligoartritis de miembros inferiores o dactilitis, principalmente. Las principales entidades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de SpA incluyen:

Hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH): se confunde comúnmente con SpA porque la apariencia radiográfica de la columna puede parecerse a los cambios

observados en SpA, con osteofitos grandes. Sin embargo, a diferencia de los pacientes con SpA, las articulaciones SI generalmente están intactas, las articulaciones apofisarias no están anquilosadas, se produce una formación exuberante de osteofitos y calcificación fluida, al menos cuatro cuerpos vertebrales contiguos están típicamente osificados y la altura del disco se mantiene. También puede haber afectación extraespinal con hiperostosis en la región del olécranon, la rótula, el calcáneo, el hombro y el acetábulo.

Fibromialgia: puede estar asociada con el dolor de espalda, como un componente del dolor crónico generalizado, y los puntos sensibles dolorosos pueden imitar algunos de los hallazgos de la entesitis. Sin embargo, el patrón de dolor no es típico de SpA, los puntos sensibles de la fibromialgia generalmente se pueden distinguir de la entesitis con un examen musculoesquelético completo, y los pacientes con fibromialgia carecen de los cambios en las imágenes o la respuesta de fase aguda elevada de SpA. Además, la respuesta a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos se observa con poca frecuencia o solo es modesta cuando está presente, a diferencia de la buena respuesta típica de muchos pacientes con SpA.¹²⁰

Osteítis condensans ilii: este suele ser un diagnóstico radiológico que se observa de manera incidental o durante una evaluación de un dolor lumbar o pélvico posiblemente no relacionado. A veces se confunde con sacroilitis. Los hallazgos radiográficos muestran un patrón típico de esclerosis que a menudo se limita al lado ilíaco de la articulación SI, pero también se puede encontrar en otras partes. Las articulaciones SI no muestran erosiones o fusión, pero los pacientes, especialmente las mujeres que han dado a luz, pueden tener dolor de espalda crónico por razones mecánicas. El edema de la médula ósea subcondral puede estar presente, especialmente en la enfermedad temprana.¹²¹

Osteocondrosis erosiva lumbar y nódulos de Schmorl: ocurre como consecuencia de la enfermedad degenerativa del disco, puede causar dolor de espalda junto con cambios en las imágenes de la columna lumbar que se asemejan a la espondilodiscitis en pacientes con SpA. La osteocondrosis erosiva se puede distinguir de SpA por los hallazgos característicos de la resonancia magnética, la falta de otras características

típicas de la SpA y los hallazgos de imágenes normales de las articulaciones SI. Otra entidad que puede verse en la radiografía, los nódulos de Schmorl, suele ser asintomático y, de manera similar, carecería de otras características de SpA y no está asociado con anomalías de la articulación sacroilíaca.¹²²

Artritis reumatoide: aunque no es la forma de presentación habitual, la AR puede comenzar como un mono/oligoartritis de miembros inferiores. Se debe realizar la determinación del factor reumatoide y de los antipéptido cíclico citrulinados en caso de duda, ya que estos anticuerpos no están presentes en la SpA.

Artrosis: es frecuente la artrosis de rodillas, que puede provocar una monoartritis persistente. El análisis del líquido articular, que presentará características mecánicas, puede ayudar a aclarar el diagnóstico. Por otro lado, en ocasiones es difícil diferenciar las alteraciones radiológicas de la artrosis nodular de manos en las interfalángicas distales con las que aparecen en la Artritis Psoriasica.

Gota: es consecuencia del depósito de cristales de urato monosódico en las articulaciones y tendones de forma secundaria a una hiperuricemia persistente. Clínicamente se suele presentar como una monoartritis aguda, habitualmente de rodillas, tarso y metatarsofalángicas. De nuevo el análisis del líquido articular ayudará al diagnóstico, ya que estos cristales se pueden visualizar mediante el microscopio de luz polarizada.

Otras causas de dactilitis

La dactilitis que aparece en la sarcoidosis y en la tuberculosis es indistinguible de la que presentan las SpA. La historia clínica y las diferentes pruebas complementarias ayudarán al diagnóstico diferencial en cada caso.

2.2.18. Tratamiento

Este contenido será enfocado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal se compone de dos trastornos principales: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) tienen sistema de la clasificación de leve, moderada y severas y dependiendo

de la característica clínica se tiene estipulado un esquema de tratamiento para cada grado.

Los ensayos clínicos de CU a menudo usan sistemas de clasificación formales para describir la actividad de la enfermedad. La gravedad de la CU generalmente se clasifica como enfermedad leve, moderada o grave; sin embargo, la definición de actividad de la enfermedad de leve a moderada puede variar en la literatura según el índice o puntaje específico que se utilice.¹²³

Las siguientes definiciones pueden ser utilizadas en caso de colitis ulcerosa ¹²⁴:

- Leve: los pacientes tienen ≤ 4 deposiciones por día con o sin pequeñas cantidades de sangre, sin signos de toxicidad sistémica (p. ej., sin taquicardia) y una proteína C reactiva y/o velocidad de sedimentación de eritrocitos normales. El dolor abdominal cólico leve, el tenesmo y los períodos de estreñimiento también son comunes.

- Moderado: pueden tener heces blandas y sanguinolentas frecuentes (de cuatro a seis por día), anemia leve que no requiere transfusiones de sangre (hemoglobina >10 g/dl) y dolor abdominal que no es intenso. Los pacientes tienen signos mínimos o nulos de toxicidad sistémica. Por lo general, se mantiene una nutrición adecuada.

- Grave: pacientes con una enfermedad clínica grave suelen tener heces sueltas y sanguinolentas frecuentes (≥ 6 por día) con calambres intensos y evidencia de toxicidad sistémica demostrada por fiebre (temperatura $\geq 37,8$ °C), taquicardia (frecuencia cardíaca ≥ 90 latidos por minuto), anemia (hemoglobina <10 g/dl) y/o CRP o ESR elevados. Los pacientes pueden tener pérdida de peso.

El objetivo del tratamiento para los pacientes con CU activa es lograr la remisión (remisión endoscópica y clínica) demostrando la cicatrización completa de la mucosa. Aunque los objetivos del tratamiento de la CU son la mejoría sintomática (es decir, la resolución de la diarrea y el sangrado) y la cicatrización endoscópica, la mejoría histológica está emergiendo como un componente importante de la remisión de la enfermedad.

Para casos de CU leves a moderados¹²⁴:

Mesalamina tópica: como tratamiento de primera línea para inducir la remisión en pacientes de bajo riesgo con proctitis ulcerosa o proctosigmoiditis de leve a moderada.

Glucocorticoides tópicos: los pacientes que no pueden tolerar la mesalamina tópica pero que pueden usar la terapia rectal se tratan con glucocorticoides tópicos y la formulación depende de la extensión de la enfermedad.

Agentes orales de 5-ASA: los pacientes que no quieren o no pueden tolerar los medicamentos tópicos pueden tratarse con un medicamento oral de 5-ASA. Dosis altas de mesalamina (es decir, >3 gramos al día), mientras que la sulfasalazina es una opción alternativa, especialmente en pacientes con artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal.

Budesonide multimatriz (MMX): para los pacientes que no responden a una combinación de 5-ASA oral y mesalamina tópica (o glucocorticoides tópicos), se puede agregar budesonide MMX al régimen existente. Se administra budesonida MMX en una dosis de 9 mg diarios durante ocho semanas y luego la detenemos sin disminución.

Prednisona : para los pacientes cuyos síntomas no mejoran con budesonida MMX, se inicia una terapia sistémica con glucocorticoides con prednisona. La prednisona oral se inicia con una dosis de 40 mg diarios para disminuir dosis después de una semana de terapia de dosis alta. Por lo general, se disminuye la prednisona de 5 mg o 10 mg semanalmente durante una duración total de cuatro a ocho semanas de tratamiento. Para los pacientes que han sido tratados con glucocorticoides durante más de tres meses, puede ser necesaria una disminución más lenta para evitar la insuficiencia suprarrenal.¹²³

Para casos de CU graves, refractarios o dependiente de glucocorticoides¹²⁴:

La selección de la terapia de inducción para pacientes con CU moderada a grave tiene en cuenta varios factores, incluidas las preferencias del paciente, las características del paciente (p. ej., edad), el riesgo de eventos adversos (p. ej., infección, malignidad), el uso de otros medicamentos, la terapia previa para UC, accesibilidad a un centro de infusión, cumplimiento del paciente y cobertura de los costos de medicamentos por parte

de los pagadores. El plan de terapia de mantenimiento a largo plazo también se tiene en cuenta al elegir un régimen de inducción, por lo cual cada paciente se individualiza.

Anti-factor de necrosis tumoral (TNF): la terapia con TNF con o sin un inmunomodulador (p. ej., azatioprina o metotrexato) se usa para inducir la remisión en pacientes con CU de moderada a grave. El marco de tiempo esperado para una respuesta clínica varía desde unos pocos días hasta ocho semanas.

La monoterapia anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab) también es eficaz para inducir la remisión en pacientes con CU.¹²⁴

Vedolizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, desarrollado como una antiintegrina selectiva del intestino dirigida específicamente a la integrina alfa-4-beta-7 en el tracto gastrointestinal. Vedolizumab no suele asociarse con inmunosupresión sistémica porque interfiere con el tráfico de linfocitos limitado al tracto gastrointestinal por lo que se prefiere en pacientes mayores de 65 años.¹²⁵

Ustekinumab: (un anticuerpo anti-interleucina 12/23) fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para el tratamiento de la CU moderada a grave en 2019. Ustekinumab se puede usar como terapia biológica de primera línea para algunos pacientes (p. ej., aquellos que no han respondido a otras terapias [es decir, mesalamina y/o glucocorticoides y/o inmunosupresores]); sin embargo, no se requiere la falta de respuesta a un agente anti-TNF antes de usar ustekinumab.

La mayoría de los pacientes que no responden a la terapia biológica inicial y que tienen inflamación activa (confirmada por endoscopia) en ausencia de infección, se combina un agente alternativo de una clase biológica diferente o una molécula pequeña.¹²⁶

Inhibidores de la cinasa de Janus (JAK): dos inhibidores orales de JAK (tofacitinib y upadacitinib) están aprobado para el tratamiento de adultos con CU de moderada a grave que no han respondido o son intolerantes a la terapia basada en agentes anti-TNF. El inicio de acción de los inhibidores de JAK varía mucho y hay que tener en cuenta antecedentes de trombosis, riesgo cardiovascular y dislipidemia sobre todo en tofacitinib.^{127, 128,130}

Ozanimod: es un modulador oral del receptor de esfingosina-1-fosfato, e casos de CU de moderada a grave. No requiere el fracaso previo de inmunosupresores, glucocorticoides, productos biológicos u otras moléculas pequeñas. Los datos sugieren que la mayoría de los pacientes tienen una mejoría sintomática (menos deposiciones, menos sangrado rectal) dentro de las dos semanas posteriores al inicio de la terapia.¹²⁹

Glucocorticoides intravenosos: algunos pacientes que no responden a los glucocorticoides orales (p. ej., 40 a 60 mg de prednisona por día) dentro de una a cuatro semanas de iniciar la terapia pueden responder a los glucocorticoides intravenosos.¹²⁴

Cirugía: pacientes que tienen síntomas persistentes (o dependencia de glucocorticoides) a pesar del tratamiento médico o que no toleran el régimen farmacológico debido a los efectos adversos son candidatos para la cirugía. El tratamiento quirúrgico de la CU, incluidos los procedimientos específicos (p. ej., proctocolectomía total con anastomosis del reservorio ileoanal).¹²⁴

En los os ensayos clínicos de la enfermedad de Crohn suelen utilizar sistemas de clasificación formales para describir la actividad de la enfermedad. Dos sistemas comúnmente utilizados son el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) y el índice de Harvey-Bradshaw (HBI), que es un derivado simplificado del CDAI. Estos sistemas de calificación de la actividad de la enfermedad de Crohn se basan en síntomas subjetivos.^{131,}

En la práctica clínica, se utilizan más:¹³²

Remisión clínica (CDAI <150) – Estos pacientes son asintomáticos y sin secuelas inflamatorias sintomáticas. Este estado se logra de forma espontánea o después de una intervención médica o quirúrgica. Los pacientes que requieren glucocorticoides para permanecer asintomáticos no se consideran en remisión, pero se los denomina "dependientes de esteroides".

- Enfermedad de Crohn leve (CDAI 150-220): estos pacientes suelen ser ambulatorios y toleran una dieta oral. Tienen una pérdida de peso <10 por ciento y no presentan síntomas de enfermedad sistémica como fiebre, taquicardia, sensibilidad abdominal y no presentan signos ni síntomas de obstrucción.

- Enfermedad de Crohn de moderada a grave (CDAI 220-450): este grupo comprende pacientes que han fracasado en el tratamiento de la enfermedad de leve a moderada o aquellos pacientes con síntomas prominentes como fiebre, pérdida de peso, dolor y sensibilidad abdominal, náuseas o vómitos intermitentes o anemia.

- Enfermedad grave fulminante (CDAI >450) – Pacientes con síntomas persistentes a pesar de los glucocorticoides o agentes biológicos (infliximab , adalimumab , certolizumab pegol , natalizumab , vedolizumab o ustekinumab) como pacientes ambulatorios, o personas que presentan fiebre alta, vómitos persistentes, obstrucción intestinal, signos peritoneales, caquexia o evidencia de un absceso.

Además de los parámetros clínicos, la Asociación Estadounidense de Gastroenterología (AGA) clasifica a los pacientes en una categoría de riesgo bajo o moderado/alto mediante la evaluación del estado inflamatorio con las siguientes pruebas¹³³:

- Evaluación endoscópica de ulceraciones y estenosis de la mucosa y extensión de la enfermedad

- Parámetros de laboratorio: proteína C reactiva y/o calprotectina fecal

- Presencia o ausencia de afectación digestiva alta

El objetivo del tratamiento para los pacientes con enfermedad de Crohn es lograr la remisión (remisión endoscópica, histológica y clínica) demostrando la cicatrización completa de la mucosa.

Budesonida: con cubierta entérica como tratamiento de primera línea para inducir la remisión en pacientes de bajo riesgo con enfermedad de Crohn levemente activa del íleon y colon proximal. La budesonida de liberación ileal controlada es un corticoesteroide con un alto metabolismo hepático de primer paso.¹³²

Prednisona: los glucocorticoides orales (prednisona y prednisolona) son alternativas como terapia inicial para pacientes con enfermedad de Crohn leve que afecta el íleon y/o el colon proximal. La prednisona se puede administrar a pacientes de bajo riesgo que no responden a la budesonida; sin embargo, los pacientes que responden inicialmente a los glucocorticoides orales pero que no pueden tolerar la disminución gradual de la

prednisona ya no se consideran de bajo riesgo y deben reasignarse a la categoría de riesgo moderado/alto.¹³².

5-aminosalicilatos: el uso es controvertido y está limitado a pacientes con enfermedad de Crohn leve con afectación ileocolónica limitada que prefieren evitar los glucocorticoides. Para tales pacientes, es adecuado un agente oral de 5-ASA de liberación lenta, como la mesalamina.¹³²

Inmunomodulador: azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato. Por lo general, estos agentes se reservan para pacientes con enfermedad de moderada a grave y pacientes con enfermedad de Crohn leve que se vuelven dependientes de los glucocorticoides.¹³².

Elección del agente anti-TNF están aprobadas para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en adultos en los Estados Unidos: infliximab, adalimumab y certolizumab pegol (no aprobado en Europa)¹³².

Ustekinumab: es un anticuerpo anti-IL 12/23 que fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para su uso en adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave. Ustekinumab se usa para el tratamiento de pacientes que nunca han recibido productos biológicos o que han fracasado con la terapia estándar.¹³²

Vedolizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la integrina alfa-4-beta-7. Las reacciones adversas incluyen dolor de cabeza, artralgias y nasofaringitis. A menudo se usa como terapia de primera línea para pacientes mayores de 60 años o para aquellos que tienen antecedentes de malignidad o complicaciones infecciosas. ¹³²

Risankizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la subunidad p19 de IL-23. Risankizumab fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Crohn de moderada a grave. Otras indicaciones para risankizumab incluyen psoriasis y artritis psoriásica.¹³⁴.

Natalizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la integrina alfa-4. Actúa bloqueando la migración de leucocitos a los sitios de inflamación. Si bien es

eficaz en la inducción de la remisión en la EC, su uso es limitado debido a su asociación con eventos adversos graves, incluida la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Glucocorticoides por vía intravenosa a los pacientes hospitalizados por una exacerbación de la EII. Se puede utilizar 60 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día, si no hay contraindicaciones, como una infección relacionada con el intestino.¹³²

Solo hay información limitada de ensayos aleatorios para guiar las decisiones de tratamiento para la artritis asociada con la EII; la mayor parte de la información disponible proviene de pequeñas series de casos. Algunos agentes, en particular la sulfasalazina, la azatioprina, la 6-mercaptopurina, el MTX, los glucocorticoides y los inhibidores del factor de necrosis tumoral, pueden ser útiles para la inflamación tanto intestinal como articular.

La enfermedad axial asociada con la EII se trata con el mismo enfoque que para otras formas de SpA axial (p. ej., espondilitis anquilosante, SpA axial no radiográfica o SpA asociada con artritis psoriásica). El objetivo del tratamiento de la afectación espinal y sacroilíaca es el control de los síntomas, al igual que para la artritis periférica.

En pacientes cuyos síntomas axiales no están bien controlados con AINES, con una reducción sustancial del dolor de espalda inflamatorio y la rigidez, se le coloca un inhibidor de TNF de anticuerpos monoclonales (p. ej., infliximab, adalimumab, certolizumab pegol o golimumab), como en pacientes con artritis periférica resistente a FARME no biológicos o con enfermedad grave.

El etanercept, a pesar de la eficacia en SpA, secukinumab, un anticuerpo monoclonal anti-interleucina (17A, no ha demostrado su eficacia en la enfermedad de Crohn; por lo tanto, se debe intentar al menos dos inhibidores del TNF antes de considerar un ensayo de secukinumab en la enfermedad axial refractaria, y esta decisión debe ser discutida conjuntamente por el reumatólogo y el gastroenterólogo.^{132,135}

2.3. Contextualización

2.3.1. Reseña del sector

La ciudad colonial es el lugar donde empezó la historia del nuevo mundo. Se encuentra ubicado a un lado de la desembocadura del río Ozama. Fue fundada por Bartolomé Colon el 5 de agosto de 1498 y trasladada en el 1502 por Nicolás de Ovando, fue además la primera ciudad a la que la Corona Española otorgo la Carta Real y sede central de la administración del nuevo mundo.

El Hospital Padre Billini se encuentra en la dirección calle ley peter care Santomé 155 en la ciudad de Santo Domingo, República Dominicana, como se puede ver en el mapa que le muestra cómo llegar a la empresa. El teléfono principal de Hospital Padre Billini es 809-221-8272.



Fig. Tomado de Google Maps

2.3.2. Reseña institucional

El Hospital Docente Padre Billini es una institución de servicios médicos fundada por el presbítero Francisco Xavier Billini el 19 de junio del año de 1879. En su larga

trayectoria como hospital de servicios públicos ha contado y cuenta con profesionales especializados tanto en el país como en el extranjero cumpliendo con el objetivo desde su fundación de ofrecer servicios médicos de alta calidad.

Hoy, el Hospital Docente Padre Billini, cuenta con una moderna reconstrucción, con adecuaciones actualizadas, quedando solamente como recuerdo histórico de su fundación la Capilla de San Andrés, a pesar de haber sido construidos en el XVI. Las adecuaciones a través del tiempo y en el siglo pasado y la modernización del edificio y los servicios hospitalarios, cambiaron completamente el aspecto exterior e interior de los antiguos muros originales, los que se esconden en el interior de los modernos revoques.

Tanto la capilla como el edificio hospitalario fueron iniciados después de la salida de Fray Nicolás de Ovando de la isla. El hospital se construyó en el 1562 al lado de la Capilla del Deán Duque de Rivera. Hospital e iglesia fueron quemados y saqueados por el corsario Francis Drake en el año 1586. Algunos siglos después se reconstruyó el hospital cual fuera casa de corrección y sostén a las mujeres con necesidad. Sirvió como puesto de guardia y de cárceles, hasta que en 1879 el canónico Francisco Xavier Billini, convirtió el hospital en casa de beneficencia y reedificó la capilla, que ahora exhibe una sobria fachada, del siglo XVIII.

En ella se encuentran sepultados los restos del hombre que con tanto mérito gobernó la ciudad: Doctor Pedro Antonio Delgado. Durante su larga trayectoria el hospital ha contado con el apoyo y la confianza de los pacientes provenientes de todas partes del país y que lo han escogido como el centro de su preferencia.

Como parte de la tradición en la formación de médicos especialistas en diversos campos de la medicina, desde el año 2013 hasta la fecha, el hospital cuenta con una residencia de reumatología en donde se forman reumatólogos capacitados, entrenados en base a los avances y actualizaciones continuas del Colegio Americano de Reumatología ACR y de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR); al mismo tiempo que realizará un período de formación académica internacional en centros de reconocimiento mundial de la reumatología.

2.4. Aspecto Social

La población a estudiar es de nivel escasos recursos económicos, que acuden al servicio de reumatología procedente de todas las regiones del país. Son pacientes a partir de los 16 años de edad, sin distinción de sexo, condición socioeconómica y nacionalidad.

2.5. Marco espacial.

El Hospital Docente Padre Billini se encuentra delimitado, al Norte, por la calle arzobispo Noel; al Sur, por la calle Padre Billini; al Este, por la calle Sánchez, y al Oeste, por la calle Santomé de la zona Colonial en el Distrito Nacional y pertenece al área V de salud de la región metropolitana.

3. Capítulo 3: Diseño metodológico

3.1. Contexto

Tanto en la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerativa, es común la aparición de manifestaciones musculoesqueléticas entre las cuales se encuentran las reumáticas bajo el nombre de espondiloartritis, pudiendo afectar del 2 al 46 por ciento de los pacientes con EII. ^{1,2}

Las SpA comparten ciertas características clínicas, pero con diferentes presentación en cada una de ellas; las más importantes son: entesitis, compromiso del esqueleto axial, artritis predominante en los miembros inferiores, dactilitis, tendencia a la asociación familiar, hallazgos radiológicos y la relación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. ^{2,4,6}

La característica histopatológica fundamental de las SpA es la entesitis, dada por el compromiso inflamatorio de las entesis.

La ecoografía es el examen útil para la evaluación de la entesis y sirve como un método de valoración de actividad de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de espondiloartritis con manifestaciones periféricas y sus diferentes asociaciones causales.

Este estudio busca clasificar vía ecográfica las diferentes alteraciones en las entesis de los pacientes con EII de los pacientes del Hospital Docente Padre Billini en un período comprendido entre julio del 2019 y marzo del 2020

Modalidad del proyecto

El presente estudio está diseñado bajo la modalidad de proyecto de evaluación, este detalla con precisión y claridad el plan de investigación, con el fin de observar los hallazgos ecográficos en las entesis de los pacientes con EII con el fin de valorar daño estructural en las misma y la posible asociación clínica o subclínica con espondiloartritis.

3.2. Tipo de estudio

Esta investigación es un estudio prospectivo, longitudinal y analítico en el cual se determinará las alteraciones de entesis evaluadas por ecografías de los pacientes con diagnóstico previo de enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Docente Padre Billini. El estudio tiene carácter prospectivo porque la información de la población sujeta a estudio fue obtenida a través del tiempo. Es longitudinal debido a que los datos de las variables de estudio fueron obtenidos en diferentes períodos y es analítico porque intenta establecer relaciones entre determinadas variables, de manera que puedan ser probadas las hipótesis de estudio.

3.3. Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo y subtipo	Escala
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo, contando desde su nacimiento hasta el tiempo en que se realizó el estudio	Cuantitativa discreta	Colocar rango 18-29 30 – 49 50-59 60 o mas
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente que determina el género al que pertenece un individuo	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Diagnóstico	Procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier estado patológico o de salud	Cualitativa nominal	Enfermedad de Crohn Colitis Ulcerosa
Tratamiento	Es el conjunto de medios de cualquier clase (higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos o físicos) cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de las enfermedades o síntomas	Cualitativa nominal	AINEs FAME Biológicos
Manifestaciones clínicas	Relación que existe entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad o síndrome.	Cualitativa nominal	Lumbalgia inflamatoria Artritis periférica Dolor en entesis Limitación funcional
Grosor del tendón	Tamaño en milímetros evaluados vía ecográfica del tendón calcáneo y fascia plantar	Cuantitativa	Tendón calcáneo >7mm 4-6.9mm <3.9mm Fascia plantar >3 mm <2.9mm

Power Doppler	Cambio de la frecuencia de sonido recibida respecto a la emitida evaluado vía ecográfica de los tendones tendón calcáneo, fascia plantar, supra e infrapartelar	Cualitativa	PD positivo PD negativo
Entesofito	Formación de hueso nuevo en las zonas de inserción de ligamentos, tendones o cápsula articular evaluado vía ecográfica de los tendones tendón calcáneo, fascia plantar, supra e infrapartelar	Cualitativa	Presente o ausente
Cambios de ecogenidad	Cambios en la intensidad del brillo de una imagen obtenida en ecografía de los tendones tendón calcáneo, fascia plantar, supra e infrapartelar	Cualitativa	Presente o ausente

3.4. Métodos y técnicas de investigación

Estudio prospectivo, longitudinal y analítico en el cual se determinará la asociación entre los hallazgos ecográficos asociados a espondiloartritis y el diagnóstico previo de enfermedad inflamatoria intestinal de los pacientes del Hospital Docente Padre Billini. Para obtener dicha información se seleccionaron pacientes ya diagnosticados con enfermedad de Crohn o Colitis ulcerosa del departamento de gastroenterología del Hospital Docente Padre Billini. Los dieciocho candidatos serán entrevistados de manera directa, tallados, pesados y se le realizará ecografía de entesis calcánea, fascia plantar y tendones supra e infrapatelar por miembros capacitados del departamento de reumatología del Hospital Docente Padre Billini donde se valorará el grosor, la presencia de entesofitos, power doppler y cambios de ecogenicidad de estas estructuras.

3.5. Instrumento de recolección de datos

La recolección de datos se realizó mediante la aplicación de un formulario de preguntas con respuestas numéricas, dicotómicas y politómicas; estructurado con el propósito de responder y alcanzar las metas propuestas en los objetivos generales y específicos de esta investigación a partir de las variables utilizadas en la misma, así como la medición de la estatura, el peso y la realización de ecografía de entesis de los pacientes de gastroenterología con diagnóstico de EII y colectado por el personal de reumatología del Hospital Docente Padre Billini.

3.6. Selección de Población y Muestra

3.6.1. Población

La conformará los pacientes con diagnóstico de EII del servicio de gastroenterología del HDPB y que accedan realizarse la ecografía en el servicio de reumatología en el período de estudio.

3.6.2. Muestra

La conformará el cien por ciento de la población.

3.6.3. Criterios de inclusión

- Paciente con diagnóstico establecidos de CU o EC activos o remisión de la enfermedad del HDPB.
- Pacientes en terapia biológica o con tratamiento con inmunomoduladores para su patología de base del HDPB.
- Pacientes que acepten realizarse la ecografía de entesis del HDPB.

3.6.4. Criterios de exclusión

- Paciente con diagnóstico establecidos de espondiloartritis además de CU o EC.
- Pacientes que no pertenezcan a la unidad de Gastroenterología del HDPB.
- Pacientes que no acepten realizarse la ecografía de entesis.

3.7. Procedimientos para el procesamiento y análisis de datos

La información fue recolectada mediante la entrevista y llenado de cuestionario de los pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal del HDPB. Los hallazgos ecográficos se obtuvieron a través de la ecografía bilateral de ambos tendones calcáneos, fascia plantar y la inserción del tendón del cuádriceps la misma se realizará por un reumatólogo con entrenamiento en ecografía musculoesquelética (USM). Un equipo de ultrasonido SIEMENS modelo Acuson X150 con transductor de 13 MHz se utilizó en el estudio.

El análisis descriptivo se realizará mediante el uso de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas. Para la prueba de hipótesis, la asociación de las variables categóricas, el análisis de fiabilidad de la prueba y tabulación de las variables, se utilizaron los siguientes análisis y programa estadístico:

- Prueba de Chi cuadrado
- Análisis de fiabilidad con el modelo Alfa de Cronbach
- Programa estadístico IBM SPSS Statistics (v20.x86)

3.8. Consideraciones éticas

La presente investigación será ejecutada con apego a lo dispuesto en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación y a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). El protocolo de estudio será sometido a la revisión del comité de ética, así como a la

Capítulo 4: Resultados

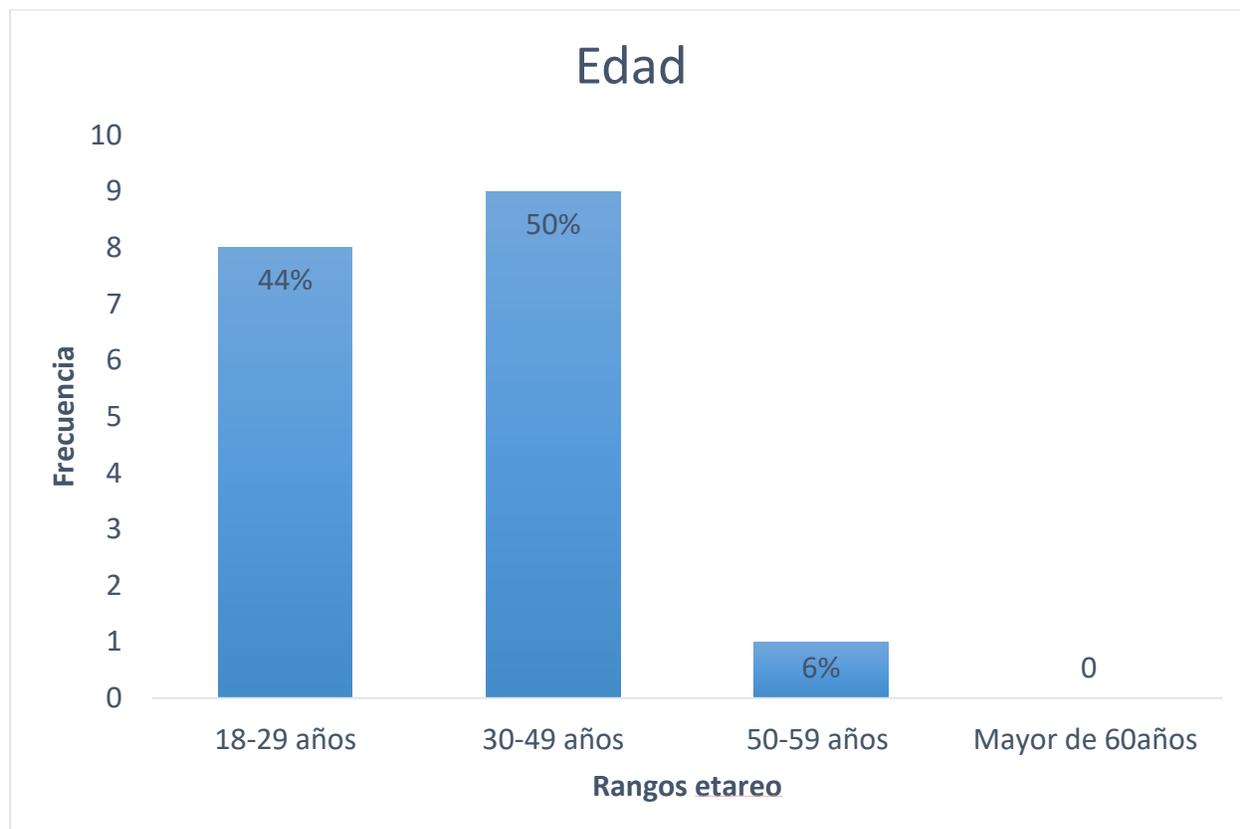


Gráfico No 1. Porcentaje según rangos de edad en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal del servicio de Gastroenterología del HDPB en el período julio 2019-marzo 2020. Fuente: tabla I, anexo II.

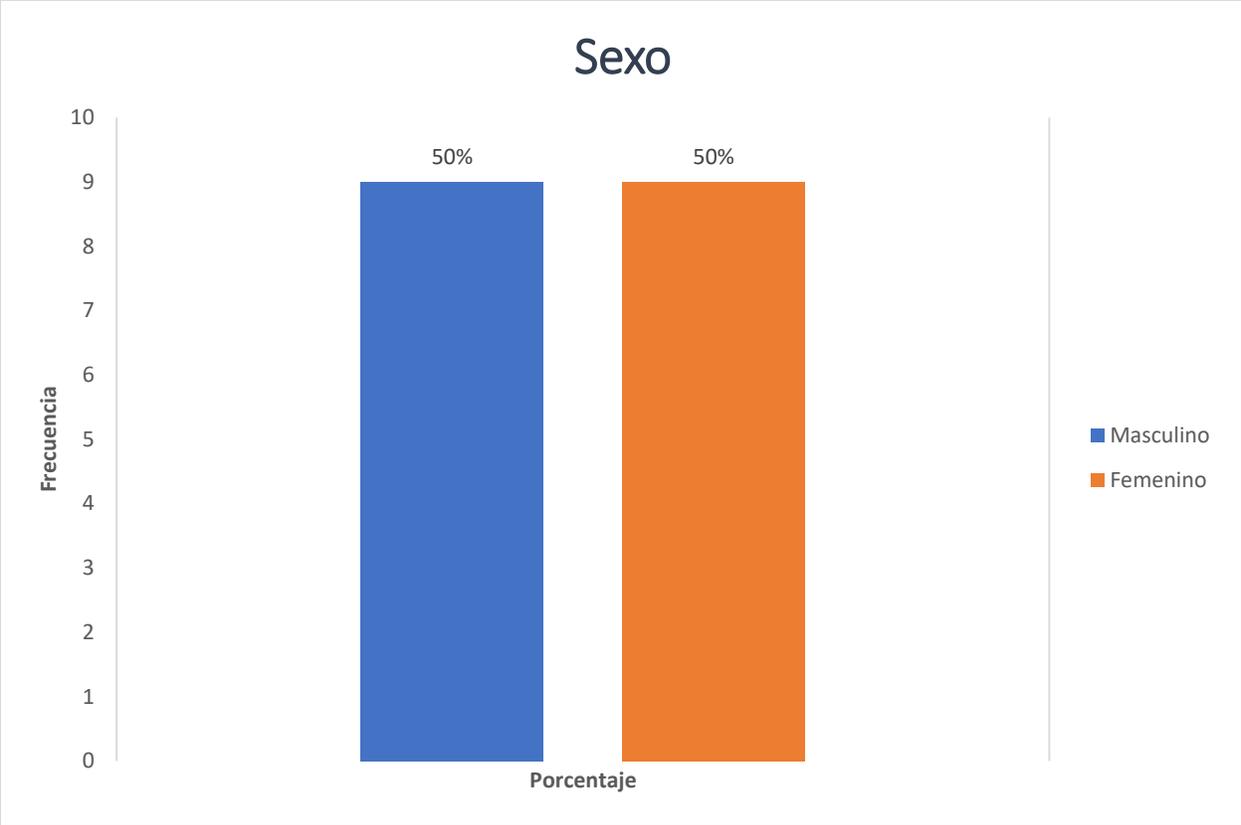


Gráfico No. 2. Distribución según sexo en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal del servicio de gastroenterología del HDPB en el período julio 2019-marzo 2020. Fuente: tabla II, anexo II.

FRECUENCIA DE ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA

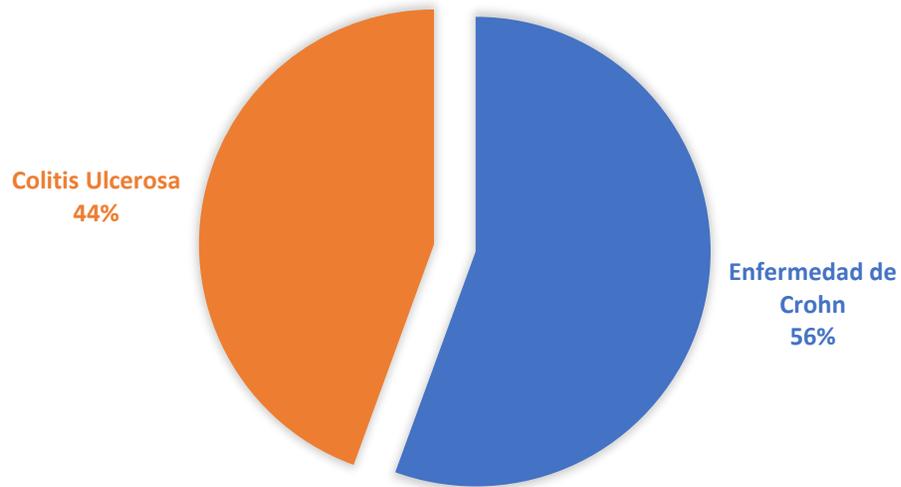


Gráfico No. 3. Distribución según el diagnóstico en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal del servicio de gastroenterología del HDPB en el período julio 2019-marzo 2020. Fuente: tabla III, anexo II.

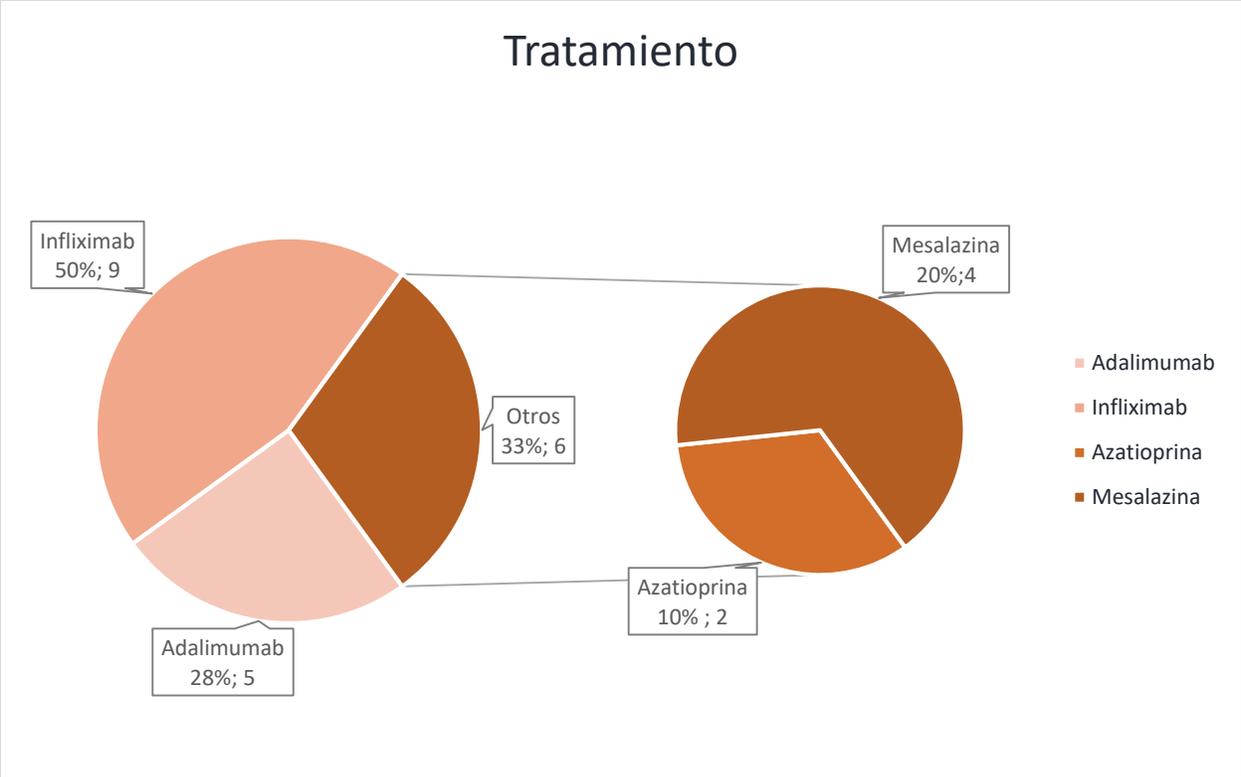


Gráfico No. 4. Tratamientos utilizados por los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal del servicio de gastroenterología del HDPB en el período julio 2019- marzo 2020. Fuente: tabla IV, anexo II.

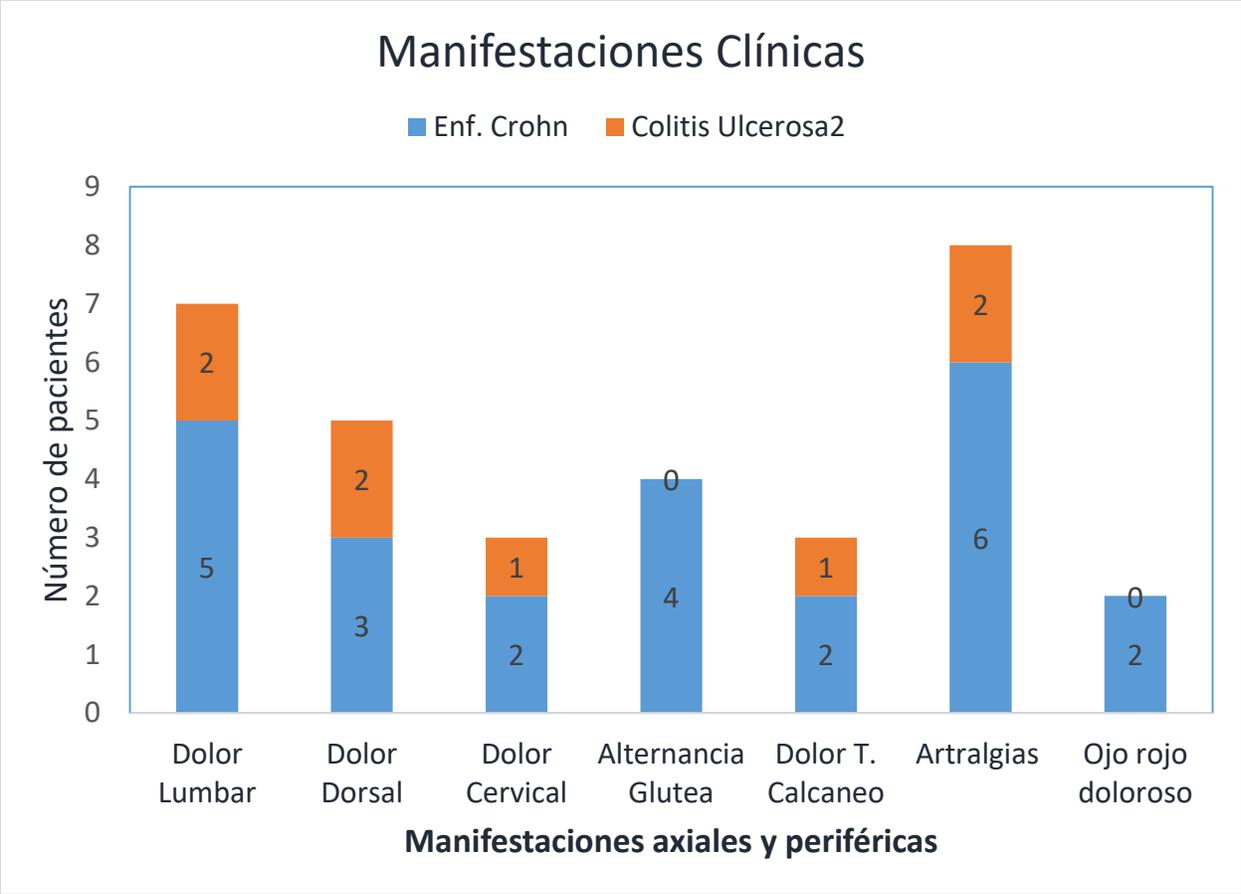


Gráfico No. 5. Manifestaciones clínicas de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal del servicio de Gastroenterología del HDPB en el período julio 2019-marzo 2020. Fuente: tabla III y V, anexo II.

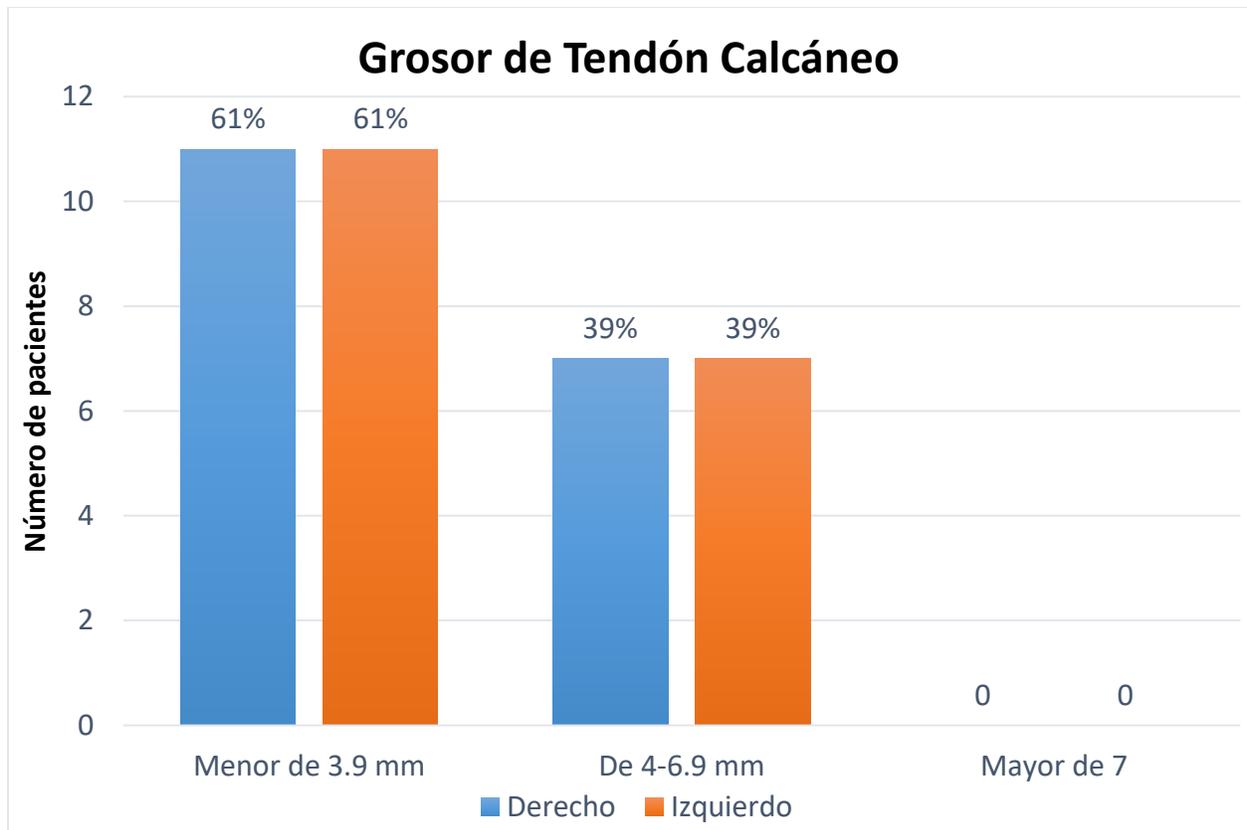


Gráfico No. 6. Aumento del grosor del calcáneo en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal del servicio de Gastroenterología del HDPB en el período julio 2019-marzo 2020. Fuente: tabla VI, anexo II.

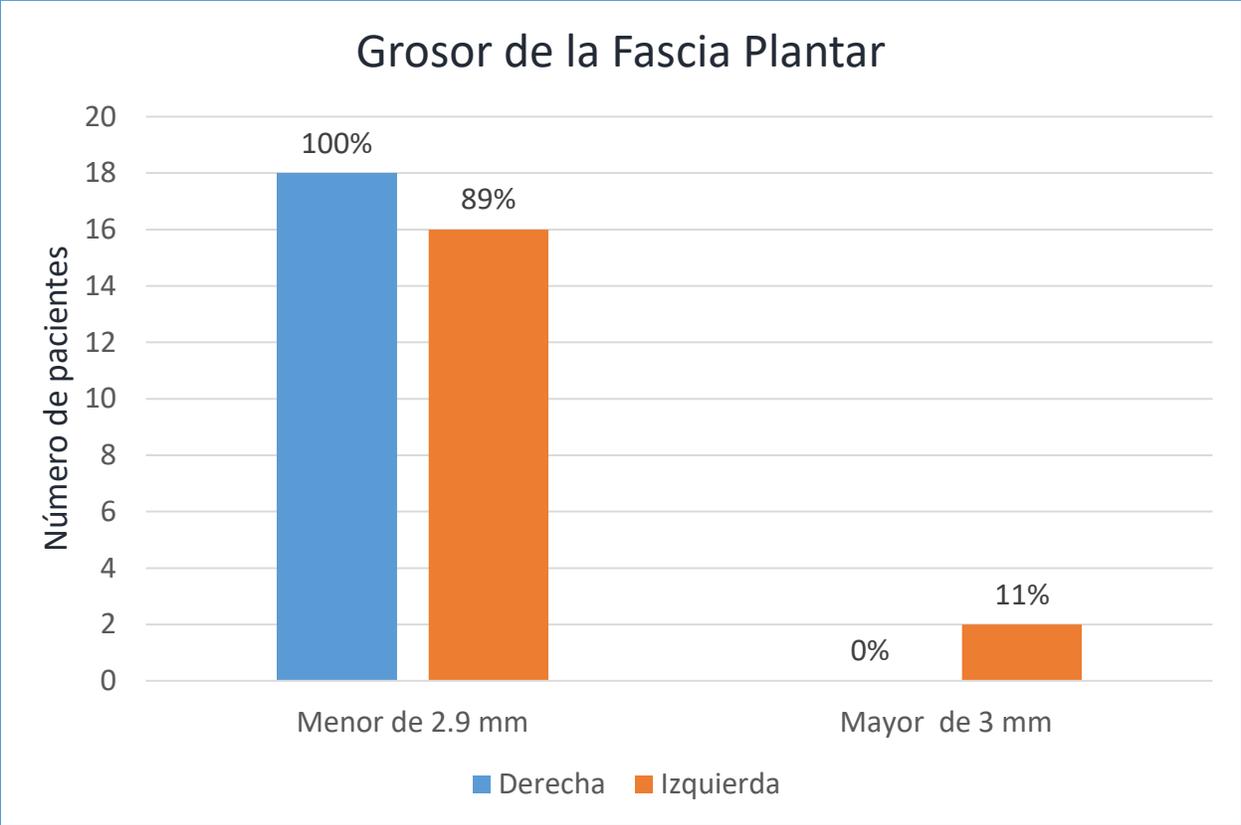


Gráfico No. 7. Aumento de tamaño Fascia plantar en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal del servicio de Gastroenterología del HDPB en el período julio 2019-marzo 2020. Fuente: tabla VII, anexo II.

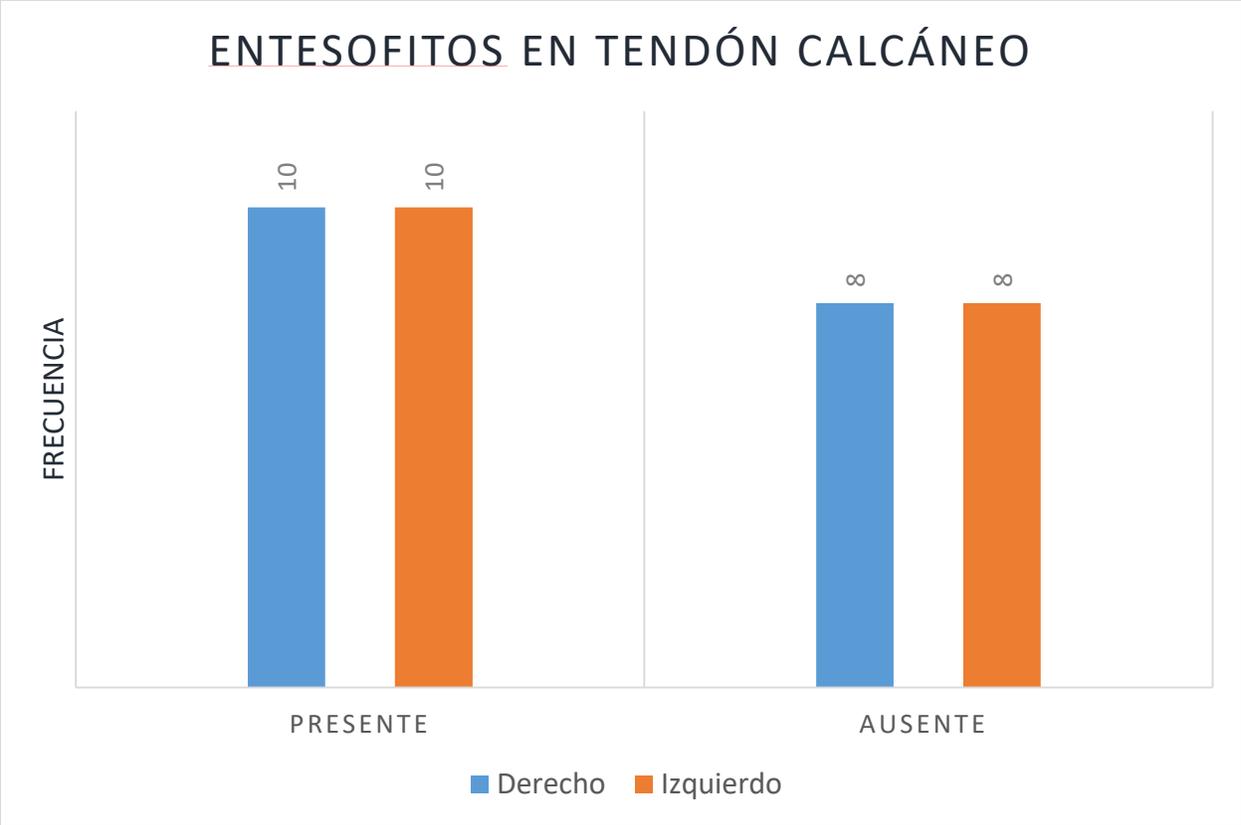
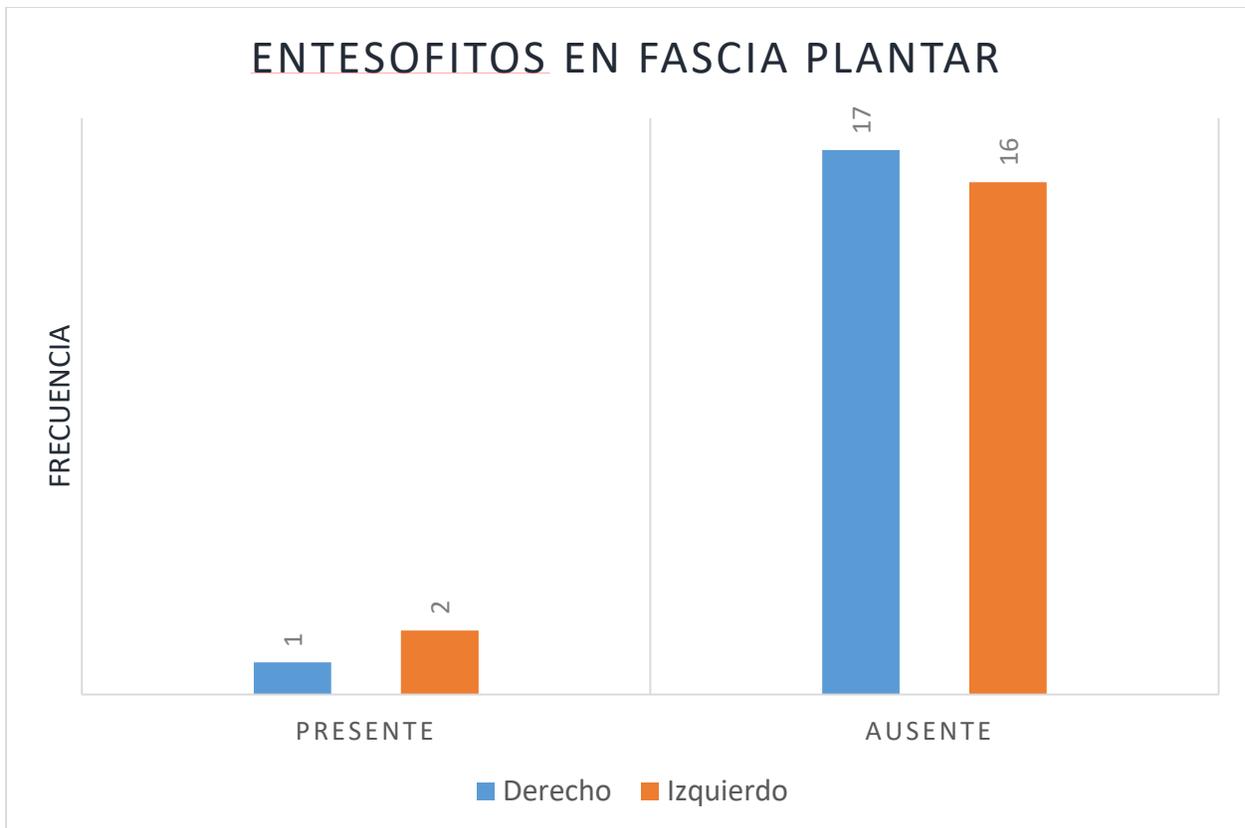


Gráfico No. 8. Entesofitos en tendón calcáneo en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal del servicio de Gastroenterología del HDPB en el período julio 2019-marzo 2020. Fuente: tabla VIII, anexo II.



No. 9. Entesofitos fascia plantar en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal del servicio de gastroenterología del HDPB en el período julio 2019-marzo 2020. Fuente: tabla IX, anexo II.

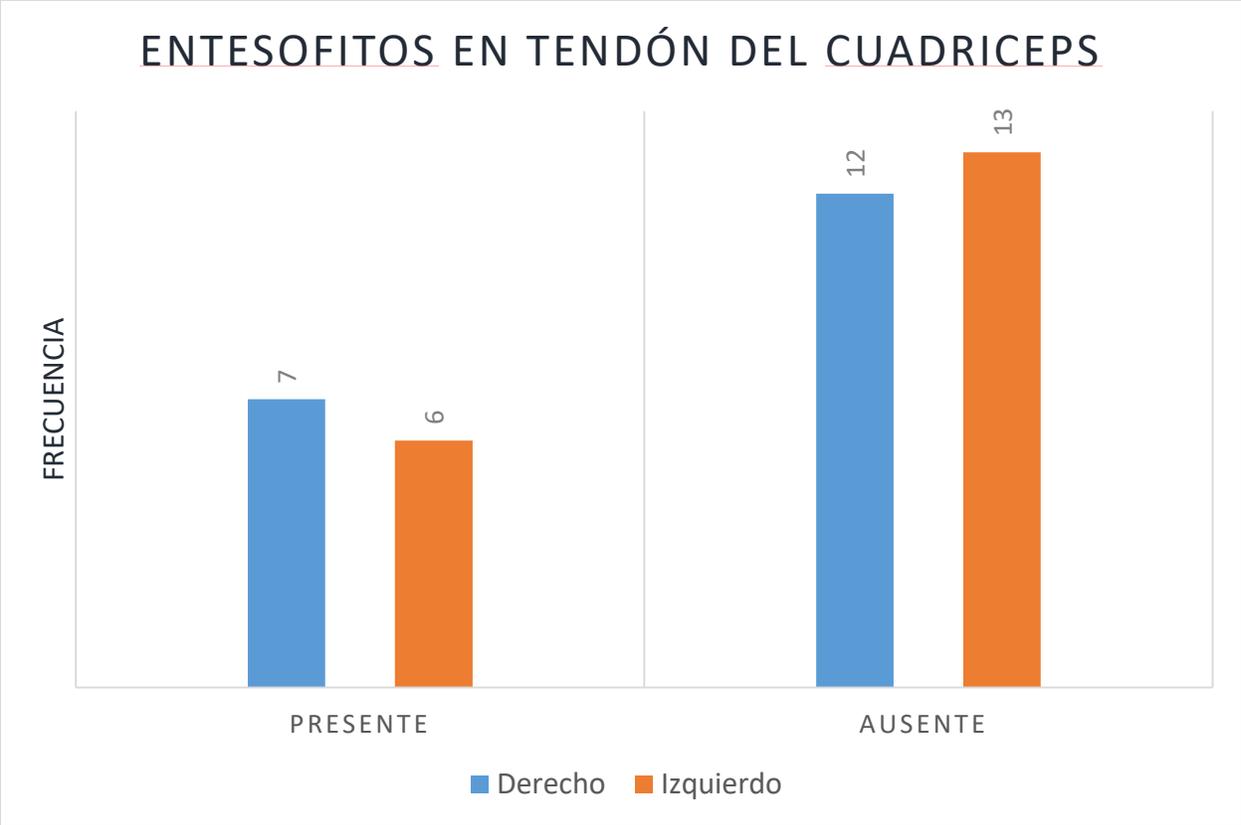


Gráfico No. 10. Entesofitos cuádriceps en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal del servicio de Gastroenterología del HDPB en el período julio 2019-marzo 2020. Fuente: tabla X, anexo II.

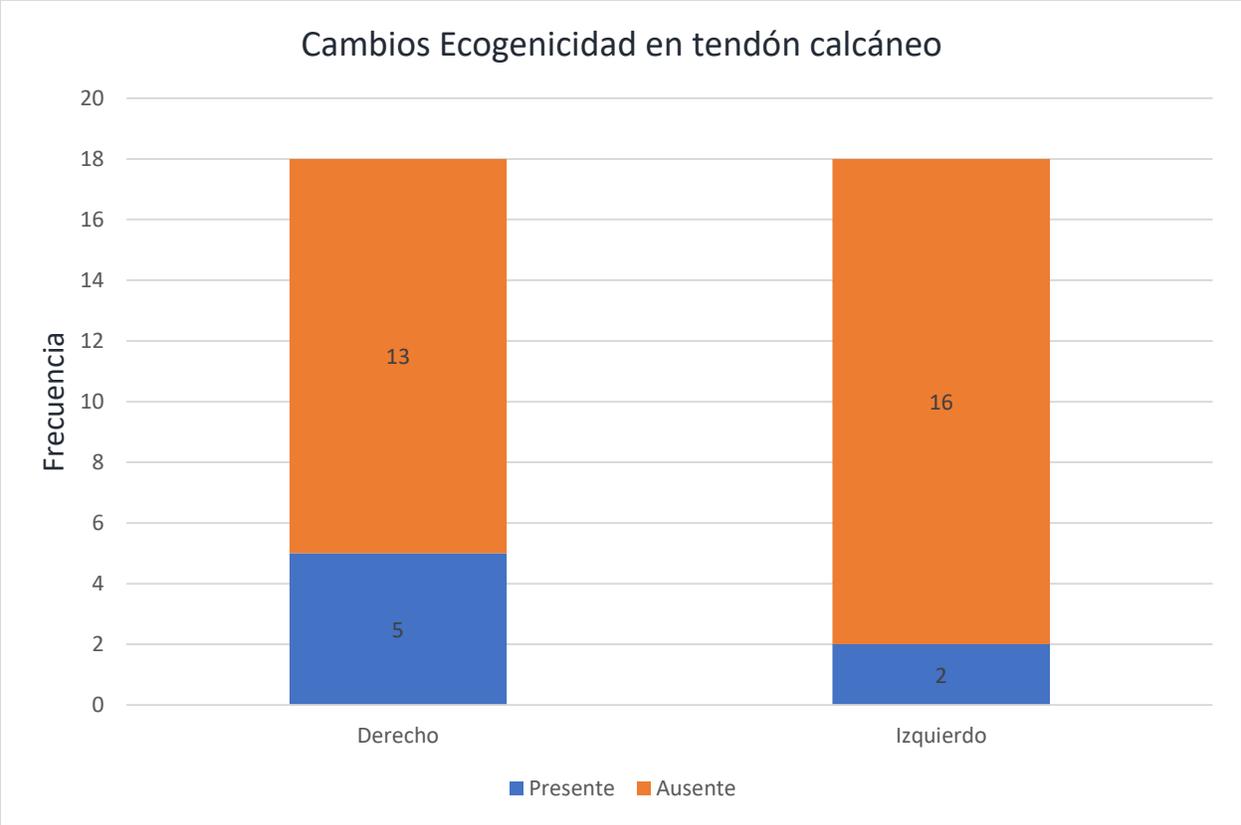


Gráfico No. 11. Cambios de ecogenicidad en tendón calcáneo en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal del servicio de Gastroenterología del HDPB en el período julio 2019-marzo 2020. Fuente: tabla XI, anexo II.

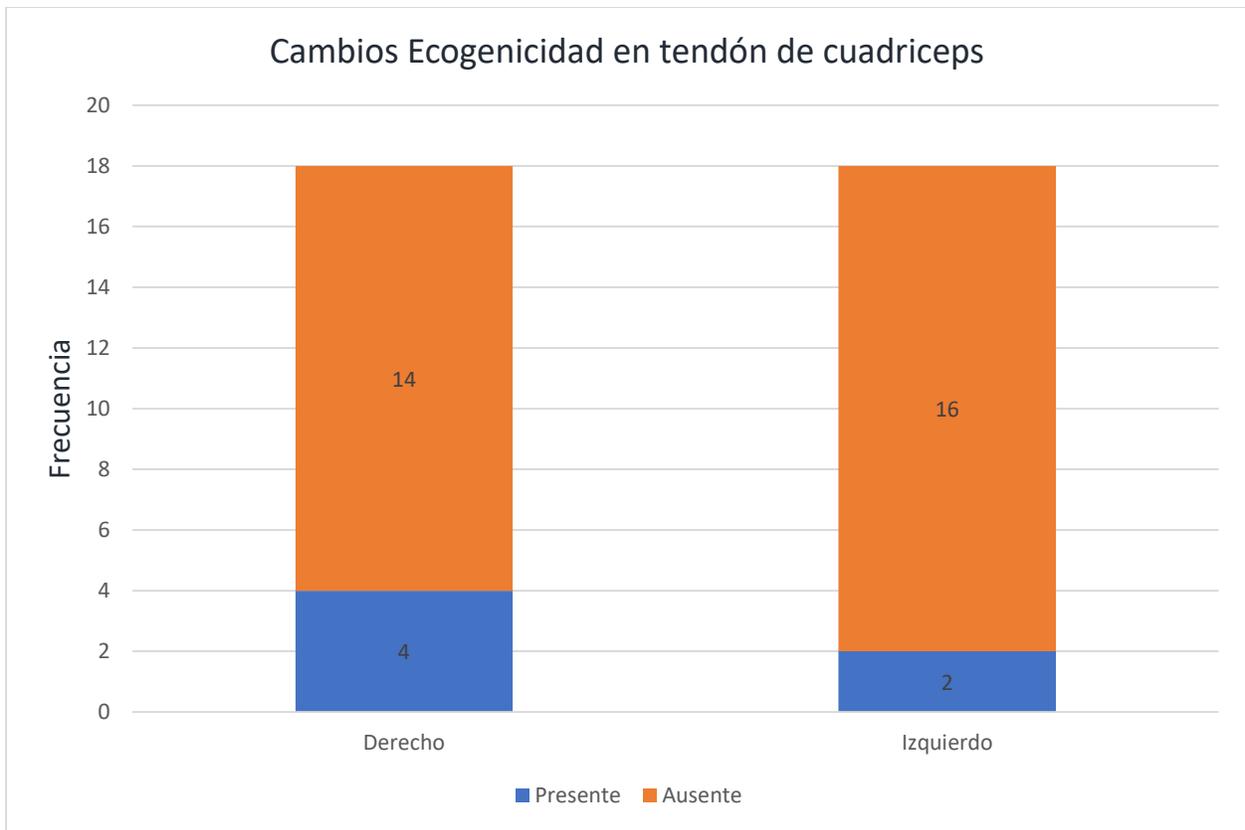


Gráfico No. 12. Cambios de ecogenicidad en tendón del cuádriceps en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal del servicio de gastroenterología del HDPB en el período julio 2019-marzo 2020. Fuente: tabla XII, anexo II.

Capítulo 5. Discusión

Este estudio consta con los hallazgos ecográficos en entesis de pacientes con Enfermedad Inflamatoria intestinal, con la finalidad de tener una fuente de información ya que en nuestro medio solo existen estudios que recogen los hallazgos de la principales entesis de pacientes con espondiloartritis pero no que recoge los hallazgos de estas entesis en pacientes con EII con o sin artropatía asociada.

Un estudio parecido a este, fue realizado por Jiménez y colaboradores (RD 2019) un trabajo prospectivo, longitudinal y analítico con el objetivo de determinar la asociación entre los hallazgos ecográficos de entesopatía en pacientes con espondiloartritis y controles sanos del servicio de reumatología del Hospital Docente Padre Billini, a los cuales se le realizó la ecografía del tendón del calcáneo bilateral y tomaron como valor límite de grosor del mismo 4 cms. De una población de 100 pacientes, 50 estaban diagnosticados con espondiloartritis. El hallazgo ecográfico del tendón del calcáneo más frecuente para el grupo de SpA fue aumento del tamaño del tendón 48% seguido de la presencia de entesofito e irregularidad en un 28%.¹³⁶ De manera similar en nuestro estudio un 39 % de los participantes presentaron un tendón calcáneo mayor a 4mm por ecografía y un 56% presentó entesofito a la evaluación de este mismo tendón.

En el 2017 se hizo una revisión sistemática de la *Prevalencia e incidencia de espondiloartritis axial y periférica en la enfermedad inflamatoria intestinal* por Karreman y colaboradores, donde se incluyeron un total de 71 estudios que informaron sobre la prevalencia de sacroilitis, espondilitis anquilosante, artritis, entesitis y dactilitis, concluyeron que la espondiloartritis se presenta hasta en un 13% de los pacientes con EII. La espondilitis anquilosante es la menos frecuente (3 %), seguida de la sacroilitis (10 %) y la artritis periférica (13 %).²⁷

En cuanto a los resultados en el presente estudio, la edad media de los 18 pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal estudiados correspondió a 34.8 años con un rango 18-59 años. Nuestros resultados contrastan con los de Sommerfleck y colaboradores; ya que el análisis de las edades de ese estudio está entre 20-60 años el de mayor frecuencia, se incluyeron 95 pacientes, 39,9% eran de sexo masculino. La edad

mediana fue de 37 años y la mediana de tiempo de evolución de la EII fue de 6 años. Se completó un cuestionario registrando datos demográficos y clínicos de la EII.

En lo referente al tipo de terapia biológica utilizada, nuestro estudio presento una mayor frecuencia en el uso de Infliximab con un 50 por ciento de la población estudiada, seguido por Adalimumab para un 28 por ciento, en contraste con el estudio realizado en Buenos Aires por Sommerfleck y colaboradores donde refieren que las terapias biológicas más utilizada por su población con EII fue Adalimumab.

Dentro de las manifestaciones clínicas de nuestro estudio, las más frecuentes en orden de mayor a menor fueron las artralgias con un 44 por ciento seguida por dolor lumbar con 38.5 por ciento, talalgia 16.5%, similar con el estudio realizado por Schneeberger y colaboradores donde lo más frecuente fueron lumbalgia inflamatoria 44,2%, artritis periférica 27,4%, talalgia 24,2%, dactilitis 13,7%.

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio se pudo valorar la frecuencia de las lesiones estructurales en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, correspondiente a un 44 por ciento para el tendón calcáneo derecho e izquierdo, levemente por debajo de los hallazgos de Jiménez y col. en el grupo de SpA.

Capítulo 6. Recomendaciones

Luego de analizar los resultados obtenidos en este estudio, sugerimos las siguientes recomendaciones:

1. Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, iniciar la creación de programas de educación constantes con el propósito de evitar las complicaciones asociadas a las Enfermedades Inflamatoria Intestinal.
2. A la Unidad de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, aunar esfuerzo con la unidad de Gastroenterología para la valoración de los pacientes con EII, para evitar sesgos diagnósticos y complicaciones músculos-esqueléticas en dichos pacientes.

3. A la unidad de Gastroenterología del Hospital Docente Padre Billini, realizar protocolos para la detección y hallazgos precoz de complicaciones músculos esqueléticas y así referir oportunamente a estos pacientes.
4. Utilizar los conceptos y resultados emitidos en este estudio como una fuente de información, como pie para ampliar investigaciones en el grupo de pacientes y así mejorar las estadísticas de establecidas hasta el momento.
5. A los pacientes se les recomienda su asistencia de forma regular a sus consultas de seguimiento a fin de poder monitorizar su patología y las posibles complicaciones, así como también monitorizar los posibles efectos que puedan causar los fármacos que utilizan.

Referencias Bibliográficas

Referencias Bibliográficas

1. Kelly OB, Li N, Smith M, Chan J, Inman RD, Silverberg MS. The Prevalence and Clinical Associations of Subclinical Sacroiliitis in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 May 4;25(6):1066-1071. doi: 10.1093/ibd/izy339. PMID: 30428061.
2. Maren C. Karreman (2016). The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. Pag.199
3. Khan MA, Ball EJ. Genetic aspects of ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16: 675-690.
4. Moll JM, Haslock I, Macrae I F, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1974;53:343-364.
5. Maren C. Karreman, Jolanda J. Luime, Johanna MW Hazes, Angelique EAM Weel, Prevalencia e incidencia de la espondiloartritis axial y periférica en la enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión sistemática y metanálisis, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volumen 11, Número 5, 1 de mayo de 2017, páginas 631–642,
6. van der Linden S, van der Heijde DM. Clinical and epidemiologic aspects of ankylosing spondylitis and spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 269-274.
7. Oyvind P, Bjørn M, Aksel O and Jan T,. (2019). Study of the Prevalence of Iron Deficiency in Patients With Chronic Inflammatory Bowel Disease. *Case Medical Research*. pag.29 (3) 511-515;
8. Al-Jarallah K, Shehab D, Al-Attiyah R et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in inflammatory bowel disease and related arthritis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1655–62
9. Bruyn, G. A., Iagnocco, A., Naredo, E., Balint, P. V., Gutierrez, M., Hammer, H. B., D'Agostino, M. A. *The Journal of Rheumatology* (2019). OMERACT Definitions for

Ultrasonographic Pathology and Elementary Lesions Of Rheumatic Disorders Fifteen Years On *jrheum*.181095. doi:10.3899/*jrheum*.181095

10. Wordsworth P. Arthritis and inflammatory bowel disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;2(2):87

11. Sanz Sanz, J., Juanola Roura, X., Seoane-Mato, D., Montoro, M., & Gomollón, F. (2018). Criterios de cribado de enfermedad inflamatoria intestinal y espondiloartritis para derivación de pacientes entre Reumatología y Gastroenterología. *Gastroenterología y Hepatología*, 41(1), 54–62. doi:10.1016/j.gastrohep.2017.03.012

12. Maren C. Karreman, Jolanda J. Luime, Johanna M. W. Hazes, Angelique E. A. M. Weel, The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 11, Issue 5, 1 May 2017, Pages 631–642

13. López-Medina C, Moltó A, Dougados M. Peripheral Manifestations in Spondyloarthritis and their Effect: An Ancillary Analysis of the ASAS-COMOSPA Study. *J Rheumatol* 2020; 47:211

14. Rufai A, Ralphs JR, Benjamin M. Structure and histopathology of the insertional region of the human Achilles tendon. *J Orthop Res* 1995; 13:585-593..

15. Benjamin M, Ralphs JR. Fibrocartilage in tendons and ligaments-an adaptation to compressive load. *J Anat* 1998; 193:481-494.

16. Tam, L.-S., Gu, J., & Yu, D. (2010). Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(7), 399–405. doi:10.1038/nrrheum.2010.79

17. Claudepierre P, Voisin MC. The entheses: histology, pathology, and pathophysiology. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 32-37.

18. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:127-132.

19. Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol* 2002; 29:1236-1243.
20. Burgos-Vargas R, Pineda C. New clinical and radiographic features of the seronegative spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3:562-574.
21. De Miguel E, Cobo T, Munoz-Fernandez S, Naredo E, Uson J, Acebes JC, et al. Validity of enthesis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:169-174.
22. Falsetti P, Acciai C, Lenzi L, Frediani B. Ultrasound of enthesopathy in rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2009; 19:103-113.
23. D'Agostino MA. Ultrasound imaging in spondylo-arthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Oct; 24(5):693-700
24. Maksymowych W P. Progress in spondylarthritis. *Spondyloarthritis: lessons from imaging. Arthritis Res Ther* 2009; 11:222. Rheumatological complications of GI disorders.
25. Harbord Annese V Vavricka SR et al.; Organización Europea de Crohn y Colitis El primer consenso europeo basado en la evidencia sobre las manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal. *J Crohns Colitis*. (2016); 10: 239-54
26. Malaty HM, Lo GH, Hou JK. Characterization and prevalence of spondyloarthritis and peripheral arthritis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017 Sep 27;10:259-263. doi: 10.2147/CEG.S136383. PMID: 29026327; PMCID: PMC5627736.
27. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017 May 1;11(5):631-642. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw199. PMID: 28453761.
28. Falsetti P, Acciai C, Lenzi L, Frediani B. Ultrasound of enthesopathy in rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2009; 19:103-113.

29. D'Agostino MA. Ultrasound imaging in spondylo-arthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010 Oct; 24(5):693-700
30. Maksymowych W P. Progress in spondylarthritis. *Spondyloarthritis: lessons from imaging. Arthritis Res Ther* 2009; 11:222.
31. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 905-910.
32. Lehtinen A, Taavitsainen M, Leirisalo-Repo M. Sonographic analysis of enthesopathy in the lower extremities of patients with spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12:143-148.
33. Kelly S, Taylor P, Pitzalis C. Ultrasound imaging in spondyloarthropathies: from imaging to diagnostic intervention. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:408-415.
34. M. Cristina Mata Arnaiz, Eugenio de Miguel Mendieta. Utilidad de la ecografía en la evaluación de las entesis periféricas en las espondiloartritis” *Reumatol Clin* 2014;10:113-9 - Vol. 10 Núm.2
35. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:437-45.
36. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K, et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61(6):534-7.
37. Alcalde M, Acebes JC, Cruz M, González-Hombrado L, Herrero-Beaumont G, Sánchez-Peranute O. A Sonographic Enthesitic Index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1015-9.
38. Aydin SZ, Castillo-Gallego C, Ash ZR, Marzo-Ortega H, Emery P, Wakefield RJ, et al. Ultrasonographic assessment of nail in psoriatic disease shows a link between onychopathy and distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy. *Dermatology.* 2012; 225(3):231-5.

39. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al.; OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005; 32(12):2485-7.
40. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(2):523-33
41. Milutinovic S, Radunovic G, Veljkovic K, Zlatanovic M, Zlatkovic Svenda M, Perovic Radak M, et al. Development of ultrasound enthesitis score to identify patients with enthesitis having spondyloarthritis: prospective, double-blinded, controlled study. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Sep 7.
42. Eder L, Jayakar J, Thavaneswaran A, Haddad A, Chandran V, Salonen D, et al. Is the MAdrid Sonographic Enthesitis Index useful for differentiating psoriatic arthritis from psoriasis alone and healthy controls? *J Rheumatol.* 2014; 41(3):466-72
43. Ruta S, Gutierrez M, Pena C, Garcia M, Arturi A, Filippucci E, et al. Prevalence of subclinical enthesopathy in patients with spondyloarthropathy: an ultrasound study. *J Clin Rheumatol* 2011; 17(1):18-22
44. Classification of spondyloarthropathies. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weissman MH, editores. *Rheumatology.* Edinburgh: Mosby (Elsevier); 2003. p. 1149-51)
45. Axial spondyloarthritis. V, Navarro-Compán, Sepriano. B, El-Zorkany. D van der Heijde D. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(12):1511. Epub 2021 Oct 6.
46. Axial spondyloarthritis: concept, construct, classification and implications for therapy. PC, Robinson PC. S. van der Linder. WJ Khan MA, Taylor WJ. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(2):109. Epub 2020 Dec 23.
47. Clinical Manifestations and Diagnosis of Axial Spondyloarthritis. JA, Walsh. M, Magrey. *J Clin Rheumatol.* 2021;27(8):e547.

48. Peripheral spondyloarthritis: a neglected entity-state of the art. P, Carron. AS, De Craemer. F, Van den Bosch. RMD Open. 2020;6(1)
49. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. Annals of the Rheumatic Diseases 2009;68:ii1-ii44.
50. Global prevalence of ankylosing spondylitis. LE, Dean. GT, Jones. AG MacDonald. C, Downham. RD,, Sturrock, GJ, Macfarlane. .Rheumatology (Oxford). 2014 Apr;53(4):650-7. Epub 2013 Dec 9.
51. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. V, Strand. SA, Rao. AC, Shillington. MA, Cifaldi. MA, McGuire. EM, Ruderman EM. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(8):1299.
52. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. G, Bakland. HC, Nossent. Curr Rheumatol Rep. 2013 Sep;15(9):351
53. Clinical Manifestations and Diagnosis of Axial Spondyloarthritis. Walsh JA, Magrey M. J Clin Rheumatol. 2021;27(8):e547
54. Peripheral spondyloarthritis: a neglected entity-state of the art. Carron P, De Craemer AS, Van den Bosch F. RMD Open. 2020;6(1)
55. Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype?. Baeten D, Breban M, Lories R, Schett G, Sieper J. Arthritis Rheum. 2013;65(1):12.
56. Bowel inflammation and the spondyloarthropathies. De Keyser F, Elewaut D, De Vos M, De Vlam K, Cuvelier C, Mielants H, Veys EM. Rheum Dis Clin North Am. 1998;24(4):785.
57. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, Glorieus E, Peeters H, Mielants H, De Vos M, Cuvelier C, Elewaut D. Ann Rheum Dis. 2013 Mar;72(3):414-7. Epub 2012 Nov 8.

58. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A, Paolinelli R, Hot E, Di Sabatino A, Caprioli F, Bottiglieri L, Oldani A, Viale G, Penna G, Dejana E, Rescigno M. *Science*. 2015;350(6262):830
59. The evidence for microbiome manipulation in inflammatory arthritis. Jethwa H, Abraham S. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1452
60. Mucosal inflammation in spondylarthritides: past, present, and future. Van Praet L, Van den Bosch F, Mielants H, Elewaut D. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(5):409
61. Association of variants at 1q32 and STAT3 with ankylosing spondylitis suggests genetic overlap with Crohn's disease. Danoy P, Pryce K, Hadler J, Bradbury LA, Farrar C, Pointon J, Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium, Ward M, Weisman M, Reveille JD, Wordsworth BP, Stone MA, Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, Maksymowych WP, Rahman P, Gladman D, Inman RD, Brown MA. *PLoS Genet*. 2010;6(12):e1001195. Epub 2010 Dec 2.
62. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(1):13. Epub 2017 May 31
63. Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):51. Epub 2017 Mar 8.
64. Cytokines IL-17 and IL-22 in the host response to infection. Valeri M, Raffatellu M. *Pathog Dis*. 2016;74(9) Epub 2016 Dec 2.
65. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? Mauro D, Thomas R, Guggino G, Lories R, Brown MA, Ciccia F. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(7):387. Epub 2021 Jun 10
66. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis. Cambr el, Gaublomme D, Burssens A, Jacques P, Schryvers N, De Muynck A, Meuris L,. *Nat Commun*. 2018;9(1):4613. Epub 2018 Nov 5.
67. The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. Taurog JD. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2478.

68. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(11):883
69. Genetics of spondyloarthritis--beyond the MHC. Reveille JD. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 May;8(5):296-304. Epub 2012 Apr 10
70. Structural and dynamic features of HLA-B27 subtypes. Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, Schmieder P. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Jul;25(4):411-8.
71. HLA-B27 and antigen presentation: at the crossroads between immune defense and autoimmunity. Sorrentino R, Böckmann RA, Fiorillo MT. *Mol Immunol*. 2014 Jan;57(1):22-7. Epub 2013 Jul 31
72. The enigmatic role of HLA-B*27 in spondyloarthritis pathogenesis. Navid F, Holt V, Colbert RA. *Semin Immunopathol*. 2021;43(2):235. Epub 2021 Jan 22
73. HLA Alleles Associated With Risk of Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis Influence the Gut Microbiome. Asquith M, Sternes PR, Costello ME, Karstens L. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1642. Epub 2019 Aug 12
74. HLA risk alleles and gut microbiome in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Xu H, Yin J. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(6):101499. Epub 2020 Apr 9.
75. Shotgun metagenomics reveals an enrichment of potentially cross-reactive bacterial epitopes in ankylosing spondylitis patients, as well as the effects of TNFi therapy upon microbiome composition. Yin J, Sternes PR, Wang M, Song J, Morrison M. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):132. Epub 2019 Oct 29.
76. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM. *Nat Genet*. 2010;42(2):123. Epub 2010 Jan 10.
77. A genome-wide association study in Han Chinese identifies new susceptibility loci for ankylosing spondylitis. Lin Z, Bei JX, Shen M, Li Q, Liao Z. *Nat Genet*. 2011;44(1):73. Epub 2011 Dec 4.

78. Genetics of ankylosing spondylitis--insights into pathogenesis. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(2):81. Epub 2015 Oct 6.
79. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, Haroon N. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(6):359. Epub 2017 Apr 27.
80. Aberrant antigen processing and presentation: Key pathogenic factors leading to immune activation in Ankylosing spondylitis. Nakamura A, Boroojeni SF, Haroon N. *Semin Immunopathol*. 2021;43(2):245. Epub 2021 Feb 2.
81. Genetics of spondyloarthritis--beyond the MHC. Reveille JD. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 May;8(5):296-304. Epub 2012 Apr 10.
82. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC. *Nat Genet*. 2013 Jul;45(7):730-8. Epub 2013 Jun 09
83. Genome-wide association studies in Crohn's disease: past, present and future. Verstockt B, Smith KG, Lee JC. *Clin Transl Immunol* 2018; 7:e1001.
84. The ties that bind: skin, gut and spondyloarthritis. Gracey E, Dumas E, Yerushalmi M, Qaiyum Z, Inman RD, Elewaut D. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Jan;31(1):62-69.
85. Mechanism of New Bone Formation in Axial Spondyloarthritis. Poddubnyy D, Sieper J. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(9):55.
86. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RG. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):93
87. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, McGonagle D. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(12):731.

88. Axial spondyloarthritis. Sieper J, Poddubnyy D. *Lancet*. 2017;390(10089):73. Epub 2017 Jan 20.
89. Exploring IL-17 in spondyloarthritis for development of novel treatments and biomarkers. Groen SS, Sinkeviciute D, Bay-Jensen AC, Thudium CS, Karsdal MA, Thomsen SF, Schett G, Nielsen SH. *Autoimmun Rev*. 2021;20(3):102760. Epub 2021 Jan 22
90. Effects of the IL-23-IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. Gravallesse EM, Schett G. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(11):631
91. HLA-B27-mediated activation of TNAP phosphatase promotes pathogenic syndesmophyte formation in ankylosing spondylitis. Liu CH, Raj S, Chen CH, Hung KH, Chou CT, Chen IH, Chien JT, Lin IY, Yang SY, Angata T, Tsai WC, Wei JC, Tzeng IS, Hung SC, Lin KI. *J Clin Invest*. 2019;129(12):5357.
92. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009; 68:784.
93. López-Medina C, Molto A, Sieper J, et al. Prevalence and distribution of peripheral musculoskeletal manifestations in spondyloarthritis including psoriatic arthritis: results of the worldwide, cross-sectional ASAS-PerSpA study. *RMD Open* 2021; 7.
94. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006; 54:569.
95. López-Medina C, Castro-Villegas MC, Collantes-Estévez E. Hip and Shoulder Involvement and Their Management in Axial Spondyloarthritis: a Current Review. *Curr Rheumatol Rep* 2020; 22:53.
96. Mielants H, Van den Bosch F. Extra-articular manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27:S56.

97. Gossec L, Dougados M, D'Agostino MA, Fautrel B. Fatigue in early axial spondyloarthritis. Results from the French DESIR cohort. *Joint Bone Spine* 2016; 83:427.
98. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:65.
99. Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1373.
100. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:487.
101. Pérez Alamino R, Maldonado Cocco JA, Citera G, et al. Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Rheumatol* 2011; 38:1656.
102. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18:196.
103. Stolwijk C, Pierik M, Landewé R, et al. Prevalence of self-reported spondyloarthritis features in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 2013; 27:199.
104. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:451.
105. Bandinelli F, Terenzi R, Giovannini L, et al. Occult radiological sacroiliac abnormalities in patients with inflammatory bowel disease who do not present signs or symptoms of axial spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32:949.
106. Wordsworth P. Arthritis and inflammatory bowel disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2:87.

107. Fomberstein B, Yerra N, Pitchumoni CS. Rheumatological complications of GI disorders. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1090.
108. Wright GC, Kaine J, Deodhar A. Understanding differences between men and women with axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50:687.
109. Ciurea A, Scherer A, Exer P, et al. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65:3096.
110. Omar A, Sari I, Bedaiwi M, et al. Analysis of dedicated sacroiliac views to improve reliability of conventional pelvic radiographs. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56:1740.
111. Narváez JA, Hernández-Gañán J, Isern J, Sánchez-Fernández JJ. Enfermedades reumatológicas en la columna vertebral: diagnóstico radiológico. *Radiología*. 2016;58:35-49.
112. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1327-39.
113. Naredo E, Iagnocco A. One year in review: ultrasound in arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(1):1-10
114. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1958.
115. Arnbak B, Grethe Jurik A, Hørslev-Petersen K, et al. Associations between spondyloarthritis features and magnetic resonance imaging findings: A cross-sectional analysis of 1,020 patients with persistent low back pain. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68:892.
116. Song IH, Carrasco-Fernández J, Rudwaleit M, Sieper J. El valor diagnóstico de la gammagrafía en la evaluación de la sacroilitis en la espondilitis anquilosante: una investigación bibliográfica sistemática. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1535.

117. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8
118. Barrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994; 21(12):2286-91.
119. Calin A, Jones SD, Garrett SL, Kennedy LG. Bath ankylosing spondylitis functional index. *Br J Rheumatol.* 1995;34(8):793-4.
120. Mease PJ, Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(4):304
121. Ma L, Gao Z, Zhong Y, Meng Q, Osteitis condensans ilii may demonstrate bone marrow edema on sacroiliac joint magnetic resonance imaging. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):299. Epub 2017 Jul 5.
122. Mattei TA, Rehman AA. Schmorl's nodes: current pathophysiological, diagnostic, and therapeutic paradigms. *Neurosurg Rev.* 2014 Jan;37(1):39-46. Epub 2013 Aug 18.
123. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, Falck-Ytter C, Falck-Ytter Y, Cross RK, American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee; Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2019;156(3):748. Epub 2018 Dec 18.
124. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, AGA Institute Clinical Guidelines Committee. Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1450. Epub 2020 Jan 13.
125. Lau MS, Tsai HH. Review of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(1):107.
126. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761044s003lbl.pdf (Accessed on September 1, 2022).

127. Vermeire. Upadacitinib Therapy Reduces Ulcerative Colitis Symptoms as Early. *J Crohns Colitis*. 2022;16(S1):i087.
128. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W, Higgins PDR, Woodworth DA, Zhang H, Friedman GS, Lawendy N, Quirk D, Nduaka CI. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):139. Epub 2018 Sep 10.
129. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, Ghosh S, Petersen A, Hua SY, Lee JH, Charles L, Chitkara D, Usiskin K, Colombel JF, Laine L, Danese S. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1280.
130. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113. Epub 2022 May 26
131. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(4):357. Epub 2010 Jan 2.
132. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481. Epub 2018 Mar 27.
133. Sandborn WJ. Crohn's disease evaluation and treatment: clinical decision tool. *Gastroenterology*. 2014;147(3):702. Epub 2014 Jul 18
134. Eken A, Singh AK, Oukka M. Interleukin 23 in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(3):587.
135. Baraliakos X, Deodhar A. Unanswered questions in the management of axial spondyloarthritis: an opinion piece. *Clin Rheumatol*. 2014 Oct;33(10):1359-65.

136-Jiménez Candelaria R. (2019) hallazgos ecográficos de enteropatía en pacientes con espondiloartritis y controles sanos del servicio de reumatología del hospital docente padre billini tesis, santo domingo, república dominicana Edición Republica Dominicana.

Cronograma:

Variables	Tiempo: 2019-2022
Redacción del título	Julio 2019
Revisión bibliográfica	Julio 2019
Esquema del ante proyecto	Octubre 2019
Objetivos de la investigación	Julio 2019
Justificación	Julio 2019
Elaboración del marco teórico	Diciembre 2020
Elaboración del instrumento	Julio 2019
Recolección de datos	Julio 2019- marzo 2020
Procesamiento y análisis de datos	Junio 2022
Redacción del trabajo final	Agosto 2022
Presentación definitiva	Octubre 2022
Encuadernación	Octubre 2022

Presupuesto:

Actividades	Descripciones	Costo RD\$
Impresión de anteproyecto	Imprimir anteproyecto con fin de aprobación	\$ 1800
Transporte	Gasolina	\$ 5,000
Impresión de cuestionario	Imprimir instrumento con fin de recolección de datos	\$ 700
Impresión de trabajo final	Imprimir tesis y empastar	\$ 4,500
Material gastable	Papel bond, calculadora, resaltadores, lapiceros	\$ 1,500
Total		\$ 43,500

Apéndice

Anexos: Formulario de recolección de datos

Protocolo Enfermedad Inflamatoria intestinal/ Entesitis calcáneo

Número del participante: _____

Siglas del Nombre del participante: _____

Numero de contacto: 1) _____ 2) _____

Edad: años **Sexo:** F M **Raza:** Afrocaribeño

Diagnóstico: A) Colitis ulcerosa B) Enfermedad de Crohn

Tratamiento que recibe actualmente

Manifestaciones clínicas:

- A) Dolor en región lumbar
- B) Dolor en región dorsal
- C) Dolor en región cervical
- D) Dolor alternante glúteo
- E) Dolor en la parte posterior del tobillo
- F) Dedo en salchicha
- G) Artralgias (hombros, codos, manos, rodillas, pies)
- H) Ojo rojo doloroso

Cita de ecografía de tendón calcáneo

D /M /A Hora:

Hallazgos en ecografía lado derecho

Hallazgos	tendón calcáneo	Fascia plantar	Tendón de cuádriceps	Tendón patelar
Grosor (mm)				
PD (+ o -)				
Entesofitos (si o no)				
Cambios de ecogenisidad				

Hallazgos en ecografía lado izquierdo

Hallazgos	tendón calcáneo	Fascia plantar	Tendón de cuádriceps	Tendón patelar
Grosor (mm)				
PD (+ o-)				
Entesofitos (si o no)				
Cambios de ecogenisidad				

Anexo 2: Tablas de distribución de frecuencias y porcentajes

Tabla I. Gráfico No.1.

Rango Según Edad

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido				
18-29	8	44	44	44
30-49	9	50	50	94
50-59	1	6	6	100
>60	0	0	0	100
Total	18	100.0	100.0	

Tabla II. Gráfico No.2. Porcentaje según el sexo.

Porcentaje Según el Sexo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido				
Masculino	9	50.0	50.0	50.0
Femenino	9	50.0	50.0	100.0
Total	18	100.0	100.0	

Tabla III. Gráfico No.3. Frecuencia de Enfermedad de Crohn Y Colitis Ulcerosa.

Paciente diagnosticado con enfermedad de Crohn y colitis Ulcerosa

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado

Válido	Colitis Ulcerativa	10	56	56	56
	Enfermedad de Crohn	8	44	44	100.0
	Total	18	100.0	100.0	

Tabla IV. Gráfico No.4. Tratamiento

		Tratamiento			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Adalimumab	5	25	25	25
	Infliximab	9	45	45	70
	Mesalazina	4	20	20	90
	Azatioprina	2	10	10	100
	Total	20	100.0	100.0	

Tabla V. Gráfico No.5. Manifestaciones Clínicas

		Manifestaciones Clínicas		
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Dolor Lumbar	7	38.5	38.5
	Dolor Dorsal	5	27.5	27.5
	Dolor Cervical	3	16.5	16.5
	Dolor Alternante glúteo	4	22	22
	Dolor en la parte posterior del tobillo	3	16.5	16
	Dactilitis	0	0	0
	Artralgias	8	44	44
	Ojo Rojo Doloroso	2	11	11

Tabla VI. Gráfico No.6. Grosor del calcáneo derecho e izquierdo

Grosor Tendón Calcáneo Derecho					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	>7	0	0	0	0
	4-6-9 mm	7	39	39	39
	<3.9 mm	11	61	61	100.0
	Total	18	100.0	100.0	

Grosor Tendón Calcáneo Izquierdo					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	>7mm	0	0	0	0
	4-6.9 mm	7	39	39	39
	<3.9 mm	11	61	61	100.0
	Total	18	100.0	100.0	

Tabla VII. Gráfico No.7. Aumento Fascia Plantar

Grosor Fascia Plantar Derecha					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	> 3mm	0	0	0	0
	<2.9 mm	18	100	100	100.0
	Total	18	100.0	100.0	

Grosor Fascia Plantar Izquierda					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	>3mm	2	11	11	11

<2.9 mm	16	89	89	100.0
Total	18	100.0	100.0	

Tabla VIII. Gráfico No.8. Entesofitos en tendón Calcáneo

Entesofitos Calcáneo Derecho

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Presente	10	56	56	56
	Ausente	8	44	44	100.0
	Total	18	100.0	100.0	

Entesofitos en Calcáneo Izquierdo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Presente	10	56	56	56
	Ausente	8	44	44	100.0
	Total	18	100.0	100.0	

Tabla IX. Gráfico No.9. Entesofitos en Fascia Plantar Derecha

Entesofitos en Fascia Plantar Derecha

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Presente	1	6	6	6
	Ausente	17	94	94	100.0
	Total	18	100.0	100.0	

Entesofitos Fascia Plantar Izquierda

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Presente	2	11	11	11
	Ausente	16	80	89	100.0

Total	18	100.0	
-------	----	-------	--

Tabla X. Gráfico No.10. Entesofitos en Cuádriceps

Entesofitos Cuádriceps Derecho

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Presente	7	39	39	39
Ausente	11	61	61	100.0
Total	18	100.0	100.0	

Entesofitos Cuádriceps Izquierdo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Presente	6	33	33	33
Ausente	12	67	67	100.0
Total	18	100.0	100.0	

Tabla XI. Gráfico No.11. Cambios Ecogenicidad en tendón calcáneo

Cambios Ecogenicidad de tendón calcáneo Derecho

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Presente	5	28	28	28
Ausente	13	72	72	100.0
Total	18	100.0	100.0	

Cambios Ecogenicidad de tendón calcáneo Izquierdo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Presente	2	11	11	11
Ausente	16	89	89	100.0

Total	18	100.0	100.0
-------	----	-------	-------

Tabla XII. Gráfico No.12. Cambios Ecogenicidad en tendón del cuádriceps

Cambios Ecogenicidad Cuádriceps Derecho

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Presente	4	23	23	23
	Ausente	14	77	77	100.0
	Total	18	100.0	100.0	

Cambios Ecogenicidad Cuádriceps Izquierdo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Presente	2	11	11	11
	Ausente	16	89	89	100.0
	Total	18	100.0	100.0	