

**FRECUENCIA DE SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES
EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS**

**Yuri Tatiana Jiménez Naranjo
Saida Milena Casas Rico**

**Universidad el bosque
Facultad de medicina
Pregrado en medicina
Bogotá D.C
2021**

**FRECUENCIA DE SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES
EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS**

**Saida Milena Casas Rico
Yuri Tatiana Jiménez Naranjo**

**Directores:
Dra. Ma. Consuelo Romero, PhD
Dr. Wilson Bautista Molano, MD, PhD**

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Médico Cirujano

**Universidad el bosque
Facultad de medicina
Pregrado en medicina
Bogotá D.C
2021**



La Universidad EL BOSQUE no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos

En primer lugar deseamos expresar nuestro agradecimiento a los directores de esta tesis Dra. Maria Consuelo Romero, MSc, PhD. y Dr. Wilson Bautista Molano, MD, PhD por ser nuestros guías, por su paciencia, sus buenos consejos, el apoyo y en especial por su dedicación. Así mismo agradecemos a nuestra institución Universidad el Bosque por brindarnos la oportunidad de realizar este proyecto y darnos las herramientas para culminar. Por último agradecer a Colciencias por permitarnos participar en este gran proyecto que nos ha ayudado a nuestra formación profesional.

Dedicatoria

Le dedicamos este proyecto a nuestros padres porque gracias a ellos estamos cumpliendo nuestras metas y porque sin su apoyo este sueño no podría ser posible gracias por siempre estar con nosotras.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| Agradecimientos | 4 |
| Dedicatoria | 5 |
| Siglas | 10 |
| Glosaria de términos | 11 |
| Planteamiento del problema | 12 |
| Pregunta de investigación | 14 |
| Justificación | 15 |
| Objetivo | 18 |
| General: | 18 |
| Específicos: | 18 |
| Estado del arte | 19 |
| Marco Teórico | 28 |
| Etiología | 29 |
| Criterios diagnósticos de EA | 30 |
| Relación con compromiso intestinal: | 32 |
| Detección de síntomas gastrointestinales | 35 |
| Evaluación de la actividad de la Enfermedad: | 37 |
| Materiales y métodos | 38 |
| Universo o población de referencia: | 38 |
| Criterios de Inclusión: | 38 |
| Criterios de Exclusión: | 39 |
| Cálculo del tamaño de Muestra: | 39 |
| Variables a medir: | 40 |
| Procedimiento recolección de datos: | 44 |
| Instrumentos o herramientas: | 44 |
| Procedimientos de Laboratorio: | 45 |
| Análisis de los datos | 46 |
| Consideraciones éticas: | 46 |
| Resultados | 47 |
| Características sociodemográficas de los pacientes con EspA | 47 |
| Características clínicas y paraclínicas de los pacientes con EspA | 48 |
| Frecuencia de síntomas gastrointestinales en pacientes con EspA | 52 |
| Distribución de síntomas gastrointestinales en pacientes con EspA según edad: | 55 |

| | |
|--|----|
| Distribución de síntomas gastrointestinales en pacientes con EspA según género: | 56 |
| Distribución de síntomas gastrointestinales en pacientes con EspA según subtipo: | 57 |
| | 58 |
| Discusión | 59 |
| Conclusión | 66 |
| Referencias bibliográficas: | 67 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Criterios modificados de New York | 27 |
| Tabla 2. Criterios de cribado de enfermedad inflamatoria intestinal en espondiloartritis | 34 |
| Tabla 3. Características sociodemográficas en 74 pacientes con EspA | 45 |
| Tabla 4. Características clínicas de los 74 pacientes con EspA | 46 |
| Tabla 5. Índices clínicos de actividad y función en 74 pacientes con EspA | 47 |
| Tabla 6. Parámetros de laboratorio en 74 pacientes con EspA | 48 |
| Tabla 7. Síntomas gastrointestinales en 74 pacientes con EspA | 50 |
| Tabla 8. Síntomas gastrointestinales en 74 pacientes con EspA según edad | 51 |
| Tabla 9. Síntomas gastrointestinales según género en 74 pacientes con EspA | 56 |
| Tabla 10. Distribución de síntomas gastrointestinales en 74 pacientes con EspA según subtipo | 53 |
| Tabla 11. Distribución de síntomas gastrointestinales en 74 pacientes según clasificación ASAS | 58 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Características clínicas de los 74 pacientes con EspA | 37 |
| Figura 2. Frecuencia de síntomas gastrointestinales en 74 pacientes con EspA | 52 |

ÍNDICE DE ANEXOS

| | |
|---|----|
| Anexo 1. Formato de criterios de exclusión | 74 |
| Anexo 2. Formato de la recolección de datos pacientes con EAS | 75 |
| Anexo 3. Consentimiento informado | 76 |
| Anexo 4. Aprobación | 78 |

Siglas

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Artritis psoriásica (APs)

Artritis reactiva (ARe)

Colitis ulcerosa (CU)

Cuestionario de síntomas inflamatorios intestinales de Dudley (DISQ),

Enfermedad de úlcera péptica (PUD)

Enfermedad de Crohn (EC)

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Enfermedades gastrointestinales (GI)

Eritrosedimentación (VSG)

Esofagitis por reflujo (ERGE)

Espondilitis anquilosante (EA)

Espondiloartritis (EspA)

Espondiloartritis axial(EspAax)

Espondiloartritis indiferenciada (uEspA)

Índice de actividad de la enfermedad (BASDAI)

Índice funcional de espondilitis anquilosante (BASFI)

Proteína C-reactiva (PCR)

Síndrome de intestino irritable (SII)

Sujetos sanos (HS)

Glosaria de términos

- Bandera roja: es sintomatología gástrica que nos hace sospechar de la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Disbiosis: desequilibrio de la microbiota intestinal normal
- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): es una manifestación extra-articular
- Espondiloartritis (EspA): es un grupo de enfermedades crónicas inflamatorias que comparten características radiológicas e inmuno-patogénicas
- Extra-articular: manifestación inflamatoria de los tejidos blandos
- Índice de actividad de la enfermedad (BASDAI): cuestionario de 6 preguntas que evalúa la conducta patológica de la enfermedad
- Índice funcional de espondilitis anquilosante (BASFI): es una escala que determina la limitación funcional en pacientes con Espondilitis
- Inflamación: es la respuesta del sistema inmunológico mediada por células y sustancias químicas
- Microbiota gastrointestinal: conjunto de bacterias que viven en el intestino manteniendo una relación de simbiótica de tipo comensal y de mutualismo

Planteamiento del problema

La espondiloartritis (EspA) es un grupo de enfermedades crónicas inflamatorias que comparten características radiológicas e inmuno-patogénicas incluyendo los siguientes subtipos: espondilitis anquilosante (EA), artritis reactiva (ARe), artritis psoriásica (APs), enfermedad inflamatoria intestinal asociada con artropatía y EspA indiferenciada (uEspA) (1). Afectan principalmente ligamentos y tendones produciendo entesitis, en cuanto al esqueleto axial perjudica las articulaciones sacroilíacas y de extremidades, de la misma manera se altera el intestino, piel, ojos y válvula aórtica (2).

La principal manifestación de esta patología es la inflamación aguda o crónica de la membrana sinovial, asociada con cambios posteriores de proliferación ósea en la entesis de las articulaciones sacroilíacas, intervertebrales, inter-apofisiarias y sitios periféricos lo que se manifiesta con dolor y rigidez en la columna lumbar y dolor interglúteo (3). Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan manifestaciones extra articulares, como iritis episódica (40%), psoriasis (16%), uveítis anterior aguda en 11% y enfermedad inflamatoria intestinal (10%) (3, 43).

Pacientes con EspA han reportado compromiso de la mucosa intestinal en la evolución de la enfermedad, encontrando que en el sistema inmune de la mucosa gastrointestinal en las placas de Peyer, se genera una cantidad significativa de células plasmáticas que producen dímeros de IgA por la activación de antígenos intestinales. Lo anterior se postula que puede causar el proceso inflamatorio en el tracto gastrointestinal, probablemente asociado a la alteración de la mucosa intestinal. Sin embargo, hasta el momento existe escasa evidencia en relación con esta asociación (1,4).

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una manifestación extra-articular en EspA. Alrededor del 5% al 10% de los pacientes con EspA desarrollan EII durante el curso de la enfermedad. De igual forma, se ha encontrado una estrecha relación del proceso inflamatorio articular con la cronicidad de la inflamación intestinal (1). Los principales síntomas que presentan son: dolor

abdominal, distensión abdominal, rectorragia, diarrea de aproximadamente 3 semanas de duración y pérdida de peso. Varios estudios han propuesto evaluar a los pacientes con EspA utilizando un algoritmo para búsqueda activa de sangrado rectal, diarrea crónica, enfermedad perianal, dolor abdominal crónico, anemia por deficiencia de hierro, fiebre y pérdida de peso inexplicable. Lo anterior con el fin de tener un diagnóstico de inflamación intestinal temprano e instaurar un tratamiento oportuno. (1,7).

Otros síntomas que se pueden presentar son úlceras orales y disfagia. Esta última, rara vez está presente y puede indicar la presencia de afectación severa de la columna cervical por sindesmofitos y/u osteofitos (7). Existe un grupo importante de pacientes que presentan síntomas gastrointestinales inespecíficos que pueden presentar inflamación intestinal subclínica y que se documentan a través de hallazgos endoscópicos e histológicos (1). Se ha encontrado una asociación entre la inflamación intestinal subclínica y las anomalías como resultado de estudios por la tomografía computarizada. Lo anterior podría sugerir que la inflamación intestinal puede desempeñar un papel patogénico en los cambios de la articulación sacroilíaca (8).

La evaluación de síntomas gastrointestinales permitiría identificar pacientes que pueden beneficiarse de evaluación endoscópica e histológica y mejorar el manejo clínico integral por varias especialidades. El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia de los principales síntomas gastrointestinales en los pacientes con EspA con el propósito de realizar un abordaje integral de estos pacientes. Los síntomas a evaluar son los siguientes: distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, presencia de sangre en las heces y pérdida de peso.

Es importante en pacientes con EspA en la práctica clínica realizar una búsqueda activa de síntomas gastrointestinales. El interrogatorio completo e integral puede derivar en el adecuado estudio y manejo de las comorbilidades gastrointestinales para establecer una remisión e intervención oportuna.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de síntomas gastrointestinales en un grupo de pacientes con espondiloartritis (EspA) sin diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ?

Justificación

EspA es un grupo de enfermedades reumatológicas inflamatorias crónicas que presentan manifestaciones gastrointestinales entre un 21 y 30%, sucede en población genéticamente susceptible desarrollándose por factores epigenéticos lo que origina una respuesta de inflamación y producción de anticuerpos en la mucosa intestinal (1, 2).

Las alteraciones en la microbiota gastrointestinal se han relacionado con varios subtipos de EspA, donde se afecta el sistema digestivo presentándose más comúnmente como EII (9). Se ha encontrado que la prevalencia de EspA en la población caucásica es de 0.5% a 2%, con una variación significativa en todo el mundo (7). Los pacientes con síntomas gastrointestinales inespecíficos pueden presentar inflamación subclínica que pasa desapercibida (9). Esto ha sido evaluado por la asociación de la artritis inflamatoria por medio de estudios genéticos de microbioma intestinal y epidemiológicos que demuestran una prevalencia significativa de enfermedad inflamatoria intestinal en la EspA y viceversa (7).

En Colombia existe información acerca del comportamiento de esta patología. Uno de estos estudios realizado en el Hospital Militar Central, evaluaron 139 pacientes con diagnóstico de EspA en el cual encontraron que los hombres de 45 años son los que presentan mayor compromiso articular, también evidenciaron que el 60% de los enfermos colombianos presentan una forma no definida de la enfermedad de EspA previamente descrita (10).

Otro estudio hecho en el Hospital Pablo Tobón Uribe, en Medellín encontraron que existe una población significativa de pacientes con EspA la cual de 71 pacientes, 45 (63%) fueron hombres y 26 (37%) mujeres, la edad en la que más se presenta esta patología es de 42 años y por último encontraron que “ La distribución con respecto al tipo de EspA: 31 (43%) espondilitis anquilosante (EA), 20 (29%) EspA indiferenciada, 13 (18%) artritis psoriásica (APs), 4 (5%) artritis reactiva (ARe) y 3 (4%) EspA asociada a enfermedad inflamatoria intestinal. “(11).

Un estudio que se realizó en una clínica ambulatoria especializada en reumatología investigó la mejor forma de clasificación de EspA donde se analizaron 581 pacientes entre el 2002 al 2010 con diagnóstico clínico de EspA. Concluyó que los criterios de ASAS son más sensibles para clasificar a los pacientes con EspA. Se logró clasificar 81% de los participantes estudiados en EspA axial (44%) y EspA periférico (37%), también se evidenció que se tenía una mayor presencia de manifestaciones periféricas en EspA, alta frecuencia de artritis 66% y entesitis 47% especialmente en miembros inferiores (12).

En EspA, el compromiso extra-articular difiere porque algunos pacientes tienen síntomas gastrointestinales mínimos mientras que otros sufren una enfermedad generalizada y agresiva que puede conducir a discapacidad, suelen presentar diarrea frecuente y grave o heces con sangre (13).

Los reportes describen que los síntomas gastrointestinales tanto en el grupo general como en los diferentes subtipos de EspA permiten establecer manejos específicos que mejoren el desenlace clínico y calidad de vida de estos pacientes (11). En la práctica clínica puede ser útil definir algunos síntomas considerados como “bandera roja” que podrían ayudar a los médicos a hacer un diagnóstico y/o sospechar EspA asociada a la EII. Desde la perspectiva reumatológica, los siguientes hallazgos pueden guiar al médico hacia la referencia a gastroenterología para estudiar al paciente de forma integral: historia familiar de EII, síntomas clínicos (diarrea crónica y / o sangrado rectal, dolor abdominal, pérdida de peso y / o fiebre persistente), presencia o historia de enfermedad perianal previa y anemia (14).

Se recomienda el enfoque multidisciplinario entre gastroenterólogos y reumatólogos para el manejo correcto de pacientes con EspA en quienes de manera temprana puedan presentar síntomas asociados a enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (14).

Por lo tanto, es importante determinar la frecuencia y los síntomas gastrointestinales que se manifiestan en este grupo de pacientes y por cada uno de los subtipos. De igual forma es relevante

determinar si hay asociación entre la presencia de los síntomas gastrointestinales en relación con el género y edad. Lo anterior con el fin de generar un manejo temprano adecuado y poder establecer medidas de manejo que repercutirán en la calidad de vida de estos pacientes. Este estudio hace parte del “Cambios en la mucosa colónica y oral y su asociación con manifestaciones clínicas y con los niveles de SIgA: Un estudio transversal en pacientes con EspA con síntomas y/o anticuerpos asociados a trastornos gastrointestinales” Investigador Principal Ma. Consuelo Romero S, MSc, PhD.

Objetivo

General:

- Establecer la frecuencia de síntomas gastrointestinales en un grupo de pacientes con diagnóstico de EspA.

Específicos:

- Analizar la frecuencia de síntomas gastrointestinales tales como distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, sangre en heces y pérdida de peso, en un grupo de pacientes con EspA.
- Determinar si existe asociación entre la edad y la presencia de síntomas gastrointestinales en pacientes con EspA.
- Describir los síntomas según el género en pacientes con diagnóstico de EspA.
- Determinar cuáles son los síntomas gastrointestinales más frecuentes según los diferentes subtipos de EspA.

Estado del arte

La descripción de síntomas gastrointestinales en pacientes con EspA sin diagnóstico de EII es limitada. En el estudio de la Dra Romero C y coautores, en el 2017 investigaron la asociación de síntomas gastrointestinales, anticuerpos y la conducta de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de EspA comparándolo con un grupo de sujetos sanos (HS) y otro de pacientes con diagnóstico de EII. Los grupos estuvieron distribuidos así: 102 pacientes con EspA, 29 pacientes con EII y 117 HS (1).

Además, de la evaluación clínica se midieron niveles séricos de anticuerpos como: anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (anti-tTG), Anticuerpos Anti-Péptidos Deaminados de Gliadina (anti-DGP) y anticuerpos antinucleares, (ANA) (1).

Se evaluó la presencia de síntomas preguntando de manera dirigida y por medio del historial médico se confirmó la información sobre los síntomas gastrointestinales como: “diarrea (definida como más de tres deposiciones por día), heces con mucosidad, hematoquecia, número de heces por día, dolor abdominal, distensión abdominal, intolerancias alimentarias y pérdida de peso” (1).

Como resultado encontraron que los principales síntomas gastrointestinales fueron: distensión abdominal (54.9%), dolor abdominal (54.9%), diarrea (34.3%), heces con sangre (14.7%), moco en las heces (20.6%) y pérdida de peso (28.4%). Se encontró intolerancia alimentaria múltiple en el 33.4% de los pacientes, seguida de intolerancia a los lácteos (11.8%), proteína vegetal (7.8%) e intolerancia a la proteína animal (4.9%) (1).

Al comparar los síntomas gastrointestinales, se observaron diferencias significativas para la presencia de dolor abdominal ($p=0.012$) entre pacientes diagnosticados con EspA (54.3%) y los que tenían EII (27.5%). Al analizar por subtipos de EspA, el 71% de los pacientes con artritis reactiva mostraron una presencia predominante de moco ($p=0.019$), y se detectó una mayor pérdida de peso en el 34,5% de los pacientes que en los otros subtipos de EspA (1).

Los resultados mostraron una mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales en pacientes con EspA activa que en aquellos con enfermedad inactiva, los datos mostraron que posiblemente la inflamación del tracto gastrointestinal puede correlacionarse con una enfermedad más grave. Además, se pudo evidenciar que hay diferencias en la presentación de síntomas gástricos según los subtipos de EspA y se ha sugerido que la heterogeneidad de las molestias gastrointestinales en pacientes con EspA puede explicarse por factores genéticos. Finalmente, se observó una asociación estadística entre una mayor actividad de la enfermedad con diarrea, dolor abdominal y distensión abdominal (1).

Otro estudio realizado por Stebbings S y colaboradores en el año 2012 con 67 pacientes con EspA donde para determinar la actividad de la enfermedad utilizaron el índice clínico denominado BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) el cual es una variable continua que valora la conducta clínica de la patología por medio de un auto-cuestionario de 6 preguntas(15).

Todos los participantes, incluidos 32 controles sanos y 29 pacientes con enfermedad de Crohn (EC), completaron el índice DISQ- Cuestionario de Síntomas Inflamatorios Intestinales de Dudley como un cuestionario potencialmente apropiado para evaluar los síntomas intestinales en EspA y una evaluación de la forma y frecuencia de las heces(15).

Los pacientes con EspA completaron el DISQ en las semanas 0 y 16 para evaluar la fiabilidad test-retest del cuestionario en EspA. Los participantes con EC y controles sanos completaron el DISQ en una sola ocasión al inicio del estudio. Los resultados mostraron que los pacientes con EspA experimentan una gama significativamente mayor de síntomas intestinales adversos que las personas sanas. Predomina una mayor frecuencia de deposiciones sueltas en comparación con los controles sanos lo que nos da una certeza de los síntomas intestinales adversos. La valoración de la sintomatología intestinal en pacientes con EspA se ve obstaculizada por la falta de un cuestionario validado específicamente para este propósito (15).

En el año 2011 Sundström B, y sus colaboradores estudiaron la presencia de síntomas gastrointestinales y su relación con la dieta de los pacientes solo con diagnóstico de EA sin diagnóstico de EII. También estudiaron la relación entre la dieta y la actividad de la enfermedad porque estos pacientes no presentan aparentemente los síntomas de enfermedades inflamatorias del intestino, como diarrea frecuente y grave o heces con sangre (13).

En el estudio participaron Ciento sesenta y cinco personas diagnosticadas con EA de las cuales fueron 130 hombres, y 35 mujeres que se encontraban entre los 18 a 70 años, diagnosticados entre el 2002 al 2007. El diagnóstico de EA se verificó de acuerdo con los criterios modificados de Nueva York, por medio de un examen médico y exámenes de rayos X. Se les realizó un auto-cuestionario que tenía preguntas sobre datos demográficos, medicamentos, dieta, problemas gastrointestinales, capacidad funcional y actividad de la enfermedad (13).

Los hábitos alimentarios se evaluaron mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de alimentos (FFQ) que contenía ejemplos ilustrativos de tamaños de porciones en de verduras, carne, pescado, arroz, pasta o papas y preguntado la frecuencia al día del consumo de alimentos (13).

Por último se preguntó el tipo de medicamentos que consumía y la frecuencia de estos para controlar su EA. Para poder evaluar los síntomas gástricos se preguntó "¿Tiene problemas con las heces duras o el estreñimiento?" "¿Tiene problemas con la presencia de diarrea?" y "¿Tiene problemas con dolor de abdominal u otro dolor gastrointestinal?" "Las respuestas a estas preguntas tienen cinco opciones que iban desde no / nunca hasta varias veces al día " (13).

Finalmente la actividad de la enfermedad se evaluó utilizando Índice de actividad de la enfermedad BASDAI y índice funcional de espondilitis anquilosante (BASFI) que expresan los valores calculados por escalas en relación a la actividad de la enfermedad y la capacidad funcional dada la información el paciente solo 111 paciente participaron en el estudio los otros fueron excluidos por no completar los cuestionarios. Se encontró que 7 pacientes generaban artralgia agravada o síntomas de EA asociados con la ingesta de verduras, frutas o alimentos ricos en harina pero el estudio no mostró una relación con la ingesta alimentaria y la actividad de la enfermedad (13).

Un total de 30 (27%) pacientes presentan síntomas gástricos como dolor gastrointestinal y heces sueltas cuando consumen lácteos, verduras, frutas y alimentos ricos en harina. En la encuesta el 30% de los pacientes presentaba dolor abdominal dos al mes y el 14% presentaba dolor abdominal al menos 2 veces por semana (13).

Un 50% de los pacientes presenta diarrea 2 veces al mes y un 18% tiene diarrea 2 veces a la semana. También se encontró que 22% presenta estreñimiento 2 veces al mes, esto ocurría en los pacientes independientemente del consumo de AINES que hacen los pacientes (13).

Los pacientes que tenían dolor gastrointestinal dos veces al mes presentan una mayor actividad de la enfermedad. Encontraron asociada la actividad de la enfermedad con el consumo de vegetales generando dolor gastrointestinal y notaron que la presencia de síntomas gastrointestinales principalmente heces sueltas y dolor gastrointestinal es Importante en pacientes con EA (13).

Finalmente, encontraron que los pacientes cuando suspendían el uso de AINE o quienes no utilizaban estos medicamentos en el tratamiento, los síntomas gástricos ocurría con la misma frecuencia por lo que se concluye que los síntomas gastrointestinales son independientes del uso de AINE y que la presencia de síntomas gastrointestinales principalmente diarrea y dolor gastrointestinal es Importante en pacientes con EA (13).

En un estudio realizado en Italia en el año 2019 seleccionaron los pacientes en base a la presencia de algunos Indicadores clínicos - definidos por "*banderas rojas*" (14, 16).

Se consideraron como "*bandera roja*" para sospecha de EII en pacientes con EspA: la presencia de dolor abdominal de más de 3 semanas, diarrea crónica, sangrado rectal, antecedente familiar de EII, fiebre persistente, anemia, pérdida de peso, haber tenido o tener fístula o absceso perianal. Con estos criterios pudieron realizar un nuevo diagnóstico de EspA enteropática en 13 pacientes (12,9%) incluidos 4 pacientes que presentaban "*bandera roja*" para EII (14, 16).

El diagnóstico se realizó principalmente en los pacientes que se quejaban de dolor abdominal crónico como conclusión llegaron a que la presencia de "*bandera roja*" parece puede ser muy útil en la identificación de EII en pacientes con EspA (14, 16).

Por otro lado, un estudio realizado en el año 2016 evaluó la asociación entre artritis psoriásica (APs) y enfermedades gastrointestinales (GI) donde estudiaron 3161 pacientes seleccionados al azar por medio de una base de datos mantenida por Clalit Health Services (CHS) de Israel (17).

Los pacientes diagnosticados con APs por un reumatólogo o con este diagnóstico anotado en su historia clínica entre enero de 2002 y diciembre de 2013 fueron incluidos en la cohorte.

Los pacientes se distribuyeron en 3 agrupaciones diferentes según el consumo de AINES, administraron 1–2 preparaciones que contenían esteroides por año y 3 o más preparaciones que contenían esteroides por año (17).

Se realizaron análisis de asociación entre la severidad de la enfermedad y la comorbilidad gastrointestinal comparando la proporción de morbilidades gastrointestinales en 665 pacientes con APs que nunca fueron tratados con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS) no biológicos y biológicos y 2496 pacientes tratados con DMARDS. Como resultado no encontraron diferencias significativas entre estos grupos y los síntomas (17).

En la literatura que revisaron encontraron que la APs tiene una afectación gastrointestinal en forma de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn en un 5 a 10%. Por lo que se llegó a la conclusión de que hay una relación entre enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, y una menor relación con la presencia de comorbilidades gastrointestinales comunes: síndrome de intestino irritable (SII), enfermedad celíaca, enfermedad de úlcera péptica (PUD), esofagitis por reflujo (ERGE) (17).

En el año 2018 el Dr Liron realiza una recopilación literaria de como la EspA puede afectar el sistema digestivo y el hígado, en donde se encontro que la manifestación más común es EII, donde

se encuentra afectado el tracto gastrointestinal con ulceraciones (58). En las revisiones sobre disbiosis, hay una asociación entre patología intestinal y artritis por lo que se sugiere que los médicos deben buscar enfermedad gastrointestinal en pacientes con EspA (58).

Mediante la revisión de literatura ellos hallaron que la EII es la manifestación GI más frecuente descrita en los pacientes diagnosticados con EspA. Describieron en América del Norte la prevalencia de aproximadamente 0,5% y como manifestaciones principales la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) (58).

En la revisión realizada encontraron investigaciones que estudiaban al mismo tiempo la EspA y artritis asociada a enteropatía. Uno de estos estudios fue realizado en Italia donde determinaron que se presenta la EspA en un 1,06% y la EII en 0,09% (58). El otro estudio fue en Suecia donde la prevalencia fue de 0,5% y 0,02%, respectivamente. (58).

El Dr Liron con su investigación sobre síntomas gástricos en EspA determina que hay prevalencia de 7% de EII en pacientes con diagnóstico de EspA (58). También noto que la presencia de lesión tipo inflamatorio se presentaba en el 65% de las biopsias realizadas a los pacientes con EspA, por lo que aclara que no se puede evaluar la inflamación subclínica de tipo asintomática (58).

El doctor referencia la aparición de úlceras orales como síntoma gástrico en EspA en pacientes que presenten EC al igual que aquellos que tienen ARe y relaciona la disfagia con daño severo de la columna cervical (58).

El Dr Francesco Ciccia en año 2016 estudio la inflamación intestinal subclínica en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) por desarrollarse en el 10% de los pacientes y por que se describe en un 60% de los pacientes con EspA (59). El describe como una de las causas de la inflamación intestinal subclínica la respuesta inmunitaria dada por disbiosis (59). En la recopilación literaria nombran como principal inflamación intestinal la EC por que distintos estudios encontraron alteración en la microbiota intestinal a expensas de patógenos oportunistas (59).

La alteración de la microbiota intestinal normal conocida como disbiosis, alteración de tipo funcional de la relación entre bacterias intestinales y la inmunodeficiencia del huésped para regular la microbiota intestinal. Por estimulación antigénica se activan las células T efectoras que producen a su vez la inflamación intestinal (59).

Con la revisión literaria el Dr Ciccia encontró que se presentan cambios de el microbioma intestinal en los diferentes tipos de EspA por una disminución de bacterias específicas como las *Faecalibacterium prausnitzii* y *Lachnospiraceae* y el aumento de Bifidobacterias, por lo que concluye la importancia de la disbiosis intestinal en la EspA (59). También por medios de estos estudios se mostró que hay una acumulación de interleucinas en las lesiones que se genera por la disbiosis aumentando la inflamación de la mucosa intestinal (59).

La Dra. Palm en Noruega realizó un seguimiento de 6 años a 406 pacientes con diagnóstico de EII donde se estudió la aparición de EspA que fueron registrados por el departamento de gastroenterología, utilizando la endoscopia para diagnóstico de afectación de la enfermedad en el colon (60).

Para determinar la presencia de EC se utilizaron criterios clínicos típicos como dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso, los otros criterios utilizados fueron endoscópicos, radiológicos, histológicos (60). El diagnóstico de CU se realizó con al menos 3 criterios entre los cuales están como criterios rectorragia, diarrea persistente y heces purulentas, también utilizaron criterios endoscópicos y biopsias compatible con CU y por último para el diagnóstico de EspA siguió estrictamente los criterios modificados de New York; la EspA indiferenciada se diagnóstico por criterios del European spondyloarthritis Study Group (60).

Encontraron que el 3,7 de los pacientes estudiados desarrollaron EA y que la duración de EII influye en la prevalencia de EA (60). Gracias a este estudio se logró evidenciar un incidencia de EA mayor en hombres que en mujeres (60). Los estudios donde se realiza ileocolonoscópicos a los

participantes con diagnóstico de EspA muestran lesiones parecidas a las que se encuentran en EC (60). En la literatura revisada por la Dra. Palm el 6% de pacientes de EspA que no presentan ninguna característica o criterio de EII desarrollan entre los 5 a 9 después la EII, esto lo correlacionan ellos con su estudio ya que los pacientes, presentaron EA primero que los síntomas de la EII en todos los pacientes con CU y en un 50% de los pacientes con EC (60).

Dra. Arvikar realizó una búsqueda bibliográfica en inglés utilizando los términos de búsqueda específicos y revisó cada artículo donde encontró que la EII es común en artropatías de tipo periférico y axial, pero que estas dos la artropatía periférica es la que mayor presencia de EII tiene. También que las artropatías asociadas a EII de resolución con el tratamiento, pero la terapia de inhibición del TNF mostró mejoría en artritis asociada con la EII.(61)

Todo lo anterior pone de manifiesto la importancia y el interés de profundizar en establecer la frecuencia en un nuevo grupo de pacientes Colombianos con diagnóstico de EspA sin EII para permitir una remisión temprana a gastroenterología lo cual mejora la calidad de vida de estos pacientes.

Marco Teórico

A continuación se describe la enfermedad de EspA, sus características, etiología, sintomatología, criterios de diagnóstico tanto clínico como de laboratorio y su relación con problemas gástricos.

EspA son, un conjunto de patologías articulares inflamatorias crónicas que tienen similares características inflamatorias que afectan de manera progresiva, sistémica, e incapacitante las articulaciones sacroilíacas, columna lumbar y principalmente el esqueleto axial. Se caracteriza por inflamación crónica con dolor y rigidez progresiva que involucra a los sitios de inserción de los ligamentos, músculos, fascias o cápsulas de un segmento óseo (19,20,).

EspA comprenden un grupo de patologías interrelacionadas descritos como entidad nosológica desde los años 60 y 70 en la cual se han identificado varios subtipos: espondilitis anquilosante (EA), EspA asociada con enfermedad inflamatoria intestinal, artritis psoriásica (APs), artritis reactiva (ARe) y EspA indiferenciada (19).

En esta enfermedad se genera un proceso inflamatorio que compromete las articulaciones sacroilíacas y los cuerpos vertebrales los cuales se ven afectados por daño fibrótico u osificaciones que se unen entre las articulaciones. Se presenta entonces un proceso inflamatorio subagudo o crónico acompañado de edema, y posteriormente se da la neoformación de tejido óseo que llena los espacios erosionados y conforman uniones entre estructuras óseas hacia los ligamentos creando una nueva entesis (22,26).

EspAax (con compromiso axial) inicia desde una edad temprana, esto generalmente tiene un impacto en la salud y bienestar que se asocia con un riesgo significativo de limitar la productividad laboral a lo largo de la vida (3). La clínica de la enfermedad es importante por las implicaciones relacionadas con el daño estructural debido a que puede manifestarse con intervalos de exacerbaciones espontáneas (23,33). El daño estructural en las articulaciones sacroilíacas podría tener

un impacto en la movilidad espinal y la función física en pacientes con EspAax ,independientemente del curso de la enfermedad y la afectación de la columna vertebral (23).

El síntoma principal que caracteriza la EspA por ser una patología inflamatoria crónica que afecta predominantemente el esqueleto axial es el dolor lumbar, el cual es de características crónicas y se acompaña de dolor glúteo en las articulaciones sacro ilíacas asociada con rigidez matinal superior a 30 minutos los cuales debutan y se prolongan alrededor de semanas a meses. El dolor lumbar inflamatorio se caracteriza por incrementarse en periodos de reposo y disminuir en períodos de actividad (20, 24).

Otras manifestaciones músculo esqueléticas como artritis, entesitis y dactilitis asociado a manifestaciones extra articulares como uveítis anterior, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) son características de EspA. (20). La actividad de la enfermedad en pacientes con EspA es ampliamente heterogénea, es decir, algunos pacientes tienen síntomas mínimos mientras que otros sufren una enfermedad generalizada y progresiva que puede llevar rápidamente a importante limitación funcional y discapacidad (13).

Etiología

La etiología de EspA es multifactorial, encontramos principalmente el componente genético y los desencadenantes ambientales. En relación con el factor de riesgo genético, la posibilidad de heredar la enfermedad puede variar de porcentaje (33). El factor genético más importante es el HLA-B27 el cual se encuentra en un 80-95% en la población que presenta sintomatología. El antígeno HLA-B27 hace parte del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, éste presenta los péptidos a los linfocitos T y así poder activar la respuesta inmune, produciendo daño tisular e inflamación (25). Los factores genéticos también parecen desempeñar un papel en la expresión de la enfermedad en la EspA, ya que los estudios transversales han demostrado que la gravedad de la enfermedad y el daño

radiológico parecen ser heredable (34). Con relación a los desencadenantes ambientales, se enfatiza en el papel de las infecciones y el desequilibrio de la microbiota intestinal (9).

Criterios diagnósticos de EA

El diagnóstico para EA se realiza basándose en los criterios modificados de New York de 1984 donde aún son utilizados en estudios clínicos y práctica diaria . Estos criterios son los siguientes (30,31):

1. Criterios clínicos:

- a) Dolor en la parte baja de la espalda y rigidez durante más de tres meses, que mejora con el ejercicio y no mejora con el reposo.
- b) Limitación de movimientos de la columna lumbar en ambos planos, sagital y frontal.
- c) Limitación de la expansión torácica respecto de valores normales corregidos para edad y sexo.

2. Criterio radiológico

Sacroilitis mayor o igual de grado 2 o sacroilitis grados 3 y 4 unilateral.

B. Clasificación:

- 1. Espondilitis anquilosante definida si el criterio radiológico se asocia al menos a un criterio clínico.
- 2. Espondilitis anquilosante probable si:
 - a) Hay tres criterios clínicos.
 - b) Existe el criterio radiológico sin ningún signo o síntoma que satisfaga los criterios clínicos (deben considerarse otras causas de sacroilitis).

Katz, Jason N., Chetan B. Patel, and M. Kamran Aslam. *Manual Parkland de diagnóstico y tratamiento*. Editorial El Manual Moderno, 2007. (30)

Tabla 1. Criterios modificados de New York

Estos criterios de diagnóstico no son aplicables en todos los casos en especial cuando los signos radiográficos característicos de la sacroilitis no son visibles en resonancia magnética. Teniendo en cuenta lo anterior, se generó el concepto de EspAax que incluye pacientes con y sin daño radiográfico (20).

Con base en lo anterior se generaron nuevos criterios de clasificación de ASAS que permiten un diagnóstico más temprano de EspAax no-radiográfica, en comparación con los criterios de Nueva York modificados anteriormente descritos, en los que se requerían observar cambios radiológicos en la articulación sacro ilíaca (30).

Los criterios ASAS permiten clasificar por medio de su sintomatología la población diagnosticada con EspA. Se utilizan para clasificar pacientes con predominio de síntomas axiales y fueron publicados en el año 2009 . *“Los criterios ASAS fueron validados en un estudio internacional de cohortes, con una sensibilidad y especificidad del 82,9 y 84,4%, respectivamente”*(26).

Estos criterios se dividen en 2 componentes uno imagenológico y otro clínico que se aplican a pacientes menores de 45 años con presencia de dolor lumbar bajo por más de 3 meses (26). El componente imagenológico por radiografía simple o resonancia magnética nuclear debe evidenciar la presencia de sacroileítis con presencia de uno o más criterios clínicos de EspA(26).

Los criterios utilizados para la EspA periféricos clasificados por la ASAS son:

- ≥ 1 criterios de :
 - Psoriasis
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
 - Infección previa
 - Presencia de HLA-B27
 - Uveítis
 - Sacroileítis (confirmado con imágenes diagnosticas como RM)
- ≥ 2 criterios de :
 - Entesitis
 - Dactilitis
 - IBP

- Historia familiar de EspA positiva (29)

La proteína C-reactiva, el HLA-B27 y la eritrosedimentación (VSG) son exámenes de extensión para ayuda del diagnóstico sin embargo presentan una baja especificidad(4).

También podemos encontrar datos radiográficos como lo serían las radiografías simples donde se evidenciará la sacroilitis en etapas avanzadas puesto que en etapas tempranas no es detectada por este examen(26).

Relación con compromiso intestinal:

Se describe una relación entre inflamación articular periférica e inflamación intestinal en pacientes genéticamente predispuestos después de una infección intestinal bacteriana, como *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella* y *Campylobacter jejuni* donde el proceso articular inflamatorio se genera aproximadamente 3 a 4 semanas después de la infección. El riesgo del desarrollo de esta inflamación está asociado genéticamente por el antígeno leucocitario humano HLA-B27, aunque otros genes adicionales contribuyen a incrementar este riesgo (6,33).

Se describen dos tipos de inflamación intestinal por sus características morfológicas, la aguda y la crónica, pero no tiene que ver con la duración de la enfermedad. En la aguda la mucosa está bien conservada, hay una infiltración polimorfonuclear de las vellosidades ileales, formación de abscesos en las criptas y un gran número de células inflamatorias (granulocitos, linfocitos y células plasmáticas) en la lámina propia (6,33).

En la crónica la arquitectura de la mucosa está alterada, las vellosidades son irregulares, romas y fusionadas; las criptas están distorsionadas y la lámina propia es edematosa e infiltrada por células linfoides. Las lesiones del tipo crónico se asocian con signos radiológicos más avanzados de sacroilitis, espondilitis y con artritis periférica más destructiva (29,33).

Alrededor del 50% de las personas con las EspA desarrollan manifestaciones asociadas tales como: iritis episódica (40%), psoriasis (16%) y enfermedad inflamatoria intestinal (10%) (3). Sin embargo, entre las personas con dolor de espalda crónico, la prevalencia de EspAax puede llegar a ser del 5% (3).

Aproximadamente el 50-60% de los pacientes con EspA tienen cambios histológicos causada por una respuesta inflamatoria en la mucosa intestinal que se parece a los de la enfermedad de Crohn temprana (13). Una de las manifestaciones con más frecuencia que se presentan son las patologías gastrointestinales que corresponden entre el 21 y el 30% (1).

Se cree que hay un vínculo entre la inflamación intestinal y la inflamación de las articulaciones ya que cuando la hay actividad de la enfermedad de EspA también se presentan síntomas intestinales, lo cual se ha descrito previamente en estudios ileocolonoscópicos y por la observación de artritis reactiva después de ileocolitis enteropatógena (15).

Aunque el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es medicamento utilizado para tratar y aliviar el dolor y la inflamación, es común en pacientes con EspA y podrían causar síntomas gástricos, los síntomas ocurren en los pacientes independientemente de su uso. En este estudio los autores demostraron que el uso de AINE no tuvo influencia en los síntomas gástricos ya que los pacientes con síntomas gástricos simplemente evitan el consumo de AINE (13).

Una alta proporción de pacientes con síntomas gastrointestinales no específicos pueden tener inflamación intestinal subclínica que pueden estar relacionadas con alteraciones en el microbioma del tracto gastrointestinal, siendo las bacterias un componente clave en el desarrollo de la función de barrera de la mucosa y en las respuestas inmunes innatas y adaptativas (18).

Existe evidencia que indica que la inflamación crónica del intestino puede desencadenar un afectación en estructuras músculo esqueléticas. Además, se ha demostrado que la inflamación crónica

del intestino y las manifestaciones leves de heces de consistencia blandas o acuosas aumenta el riesgo de evolución a EspA en pacientes con EII (1).

Las manifestaciones gastrointestinales pueden no estar claramente identificadas en el entorno clínico, pero sí se han encontrado antígenos bacterianos a nivel articular que podrían estar comprometidas. Se ha propuesto que los macrófagos que han fagocitado bacterias migran a la articulación. También se han podido identificar antígenos de tipo intestinal en plasma sanguíneo (4).

Los síntomas gastrointestinales en EspA se relacionan con una alteración de la comunidad microbiana (1,9). La no función inmune asociada con la microbiota de la mucosa intestinal está dada por el aumento bacteriano, la permeabilidad de los complejos inmunológicos, la deficiencia de IL-6 y el TNF-alfa y la capacidad de permeabilidad de las bacterias (1). Lo anterior nos da como resultado el aumento de la permeabilidad intestinal y niveles anormales de bacterias en el medio, lo cual genera el incremento de componentes bacterianos pro-inflamatorios que estimulan una respuesta inmune patológica.(1)

La desregulación de la barrera epitelial intestinal posiblemente modulada por la intestinal y especialmente en pacientes HLA-B27 (+), modula la inflamación local y sistémica que se ha postulado como el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad (28). Se ha sugerido que la estructura tridimensional de HLA B27 puede ser modificada por péptidos o por homocisteína, creando así nuevos epítomos que son reconocidos por los anticuerpos y las células T de algunos pacientes con SpA (27,32). Los pacientes con enfermedad activa tienen mayores niveles de autoanticuerpos gastrointestinales que personas sanas e incluso que pacientes con EII. Todos los factores anteriormente mencionados pueden estar generando los síntomas gastrointestinales en los pacientes con EspA(1).

Detección de síntomas gastrointestinales

Se ha encontrado que la EII es la manifestación más frecuente en los pacientes con EspA, produciendo síntomas como diarrea frecuente y grave o heces con sangre. En un estudio se reportan datos donde se demuestra que la inflamación del tracto gastrointestinal puede correlacionarse con mayor actividad de la enfermedad, el 30% de los pacientes que presentaban dolor gastrointestinal tenían una actividad de la enfermedad significativamente más alta y como síntomas gastrointestinales informaron presentar diarrea, dolor y distensión abdominales(1).

El 27% de pacientes con EspA que participaron en un estudio donde investigaban la relación entre la dieta, la actividad de la enfermedad y la presencia de síntomas gastrointestinales, han reportado tener dolor gastrointestinal y/o heces líquidas cuando consumen un alimento en particular-Los alimentos que causan estos síntomas fueron productos lácteos, verduras/frutas, alimentos grasos y alimentos ricos en harinas. La identificación de estos alimentos muestra similitudes notables con las reportadas para empeorar los síntomas gastrointestinales entre los pacientes con EII (1,13).

La correlación más significativa entre la dieta y cualquier problema gastrointestinal fue el dolor gástrico y el consumo de verduras por contener altas cantidades de oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables, tienen una absorción inadecuada y permite que estos alimentos lleguen al íleon distal y al colon donde afectan la flora intestinal, generando los síntomas de un intestino irritable (13).

Es importante saber que para reducir la progresión de la enfermedad intestinal en pacientes con EspA se debe realizar un diagnóstico precoz de EII ya que esto genera síntomas severos que afectan la vida y cuando se diagnostica tardíamente la respuesta al tratamiento puede ser menos efectiva (36) el problema es que no hay criterios aprobados para realizar el diagnóstico. En los países bajos se utilizó el Cuestionario de síntomas inflamatorios intestinales de Dudley (DISQ), que es un auto-cuestionario que evalúa los síntomas intestinales en pacientes con EspA (37). Este cuestionario se

creó para valorar los síntomas intestinales como una medida de autoinforme, el cual consta de 15 preguntas divididas en sintomatología articular e intestinal, cada una calificada en una escala del 0 a 4 (16).

Un estudio describe que el “31% de los participantes con EspA obtuvieron un puntaje ≥ 11 en el DISQ, lo que quiere decir que se presentan síntomas intestinales que afecta su diario vivir y el 7,8% obtuvo un puntaje ≥ 19 compatible con síntomas de EII activa”(37).

El Dr Sanz Sanzn y colaboradores en el año 2017 realizaron un análisis de DISQ, calprotectina fecal y la frecuencia de heces en pacientes con EspA, donde se encontró que estos pacientes presentan síntomas intestinales de severidad comparados con los controles sanos (37). Los pacientes con EspA presentan una mayor frecuencia de deposiciones blandas en comparación a la población sana, lo que confirma sintomatología gastrointestinal en estos pacientes (16).

Se describe que el reumatólogo debe mirar la historial familiar de EII, preguntar por síntomas clínicos como: diarrea crónica, sangrado rectal, dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre persistente, la presencia o antecedentes de enfermedad perianal y anemia para poder derivar al gastroenterólogo y realizar un tratamiento adecuado y oportuno (37).

En un trabajo realizado el cual se basó en revisión sistemática de literatura del DISQ y experiencia científica, propone criterios para realizar pruebas diagnósticas de EII en pacientes con EspA con el objetivo de proporcionar un diagnóstico rápido y un tratamiento íntegro (37).

Los criterios que plantea el comité científico del estudio “Criterios de cribado de enfermedad inflamatoria intestinal y espondiloartritis para derivación de pacientes entre Reumatología y Gastroenterología” (37) fundamentados en la revisión literaria y en la experiencia de especialistas, son (37):

Criterios mayores

- Rectorragia, salvo que la semiología hemorroidal sea evidente y haya hemorroides en la exploración física.
- Diarrea crónica (más de 4 semanas de evolución) de características orgánicas.
- Enfermedad perianal.

Criterios menores

- Dolor abdominal crónico (más de 4 semanas de evolución; persistente o recidivante).
- Anemia ferropénica o ferropenia.
- Manifestaciones extraintestinales.
- Fiebre o febrícula, sin focalidad aparente y de más de una semana de duración.
- Pérdida de peso no explicable.
- Antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal.

Sanz Sanz J, Juanola Roura X. Criterios de cribado de enfermedad inflamatoria intestinal y espondiloartritis para derivación de pacientes entre Reumatología y Gastroenterología. 2018 (37)

Tabla 2. Criterios de cribado de enfermedad inflamatoria intestinal en espondiloartritis

“Recomiendan que se derive al gastroenterólogo si se cumple UNO de los criterios mayores o al menos dos de los criterios menores”(37).

Evaluación de la actividad de la Enfermedad:

Se evalúa el compromiso reumático por medio del índice BASDAI el cual presenta 6 ítems y será resuelto por el paciente, este deberá contestar por medio de una escala de 1 a 10 según el grado de severidad de la sintomatología, también se utilizan las escalas ASDAS-PCR y ASDAS-VSG que tiene 4 ítems y un 5 ítem que será el resultado de laboratorio de la PCR o VSG dependiendo del paciente. Igualmente se evaluará por el índice de BASFI el grado de funcionalidad de los individuos (38, 39).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en un grupo de pacientes colombianos con diagnóstico de EspA según los criterios europeos de clasificación de ASAS que además presenten síntomas relacionados a trastornos gastrointestinales y/o anticuerpos positivos asociados con diagnósticos de enfermedades gastrointestinales. El criterio es paciente con dolor de espalda crónico con inicio antes de los 45 años en con presencia de sacroilitis más una manifestación típica de EspA o un paciente con HLA-B27 con dos manifestaciones típicas de EspA (20).

Se determinaron las frecuencias absolutas y relativas para diagnóstico clínico de EspA y la presencia de síntomas gastrointestinales y serológicos. Se evaluaron asociaciones entre presencia de cada síntoma y edad y género de los pacientes con EspA.

Universo o población de referencia:

Se invitó a participar a pacientes de los centros reumatológicos propuestos en el Hospital Militar, clínicos IPS y Fundación Instituto de Reumatología Fernando Chalem con diagnóstico de EspA, quienes serán evaluados en primera instancia por reumatología y posteriormente por el servicio de gastroenterología aplicándose un cuestionario de síntomas asociados a trastornos gastrointestinales con una tasa de participación del 80% (6).

Criterios de Inclusión:

- Individuos con diagnóstico de EspA que cumplan los criterios de clasificación del grupo europeo ASAS.
- Individuos colombianos con más de 18 años, que voluntariamente ingresen al estudio con previo consentimiento informado.

Criterios de Exclusión:

Mujeres en embarazo o lactancia, uso de tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses, antecedentes de infección en último mes, diagnóstico de enfermedad autoinmune, diagnóstico en curso o previo de neoplasia, diagnóstico de inmunodeficiencia, compromiso de páncreas o hígado, diabetes diagnosticada, pacientes que estén recibiendo como tratamiento esteroide sistémico en el momento de la toma de la muestra.

Cálculo del tamaño de Muestra:

Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico por conveniencia. Considerando el tamaño de la población no conocido, una proporción de síntoma como el dolor abdominal en un 56%, una amplitud del intervalo de confianza igual al doble del error aceptado del 20% y un nivel de confianza del 95%, determinándose como muestra 74 sujetos con diagnóstico establecido de EspA (20).

Variables a medir:

| Variables generales | | | |
|-----------------------------|--|---|---------------------------|
| Variable | Definición conceptual de la variable | Definición operacional | Escala de Medición |
| Edad | Es el tiempo de vida de una persona. Hace referencia desde el nacimiento hasta la edad cumplida en años el día de la visita médica | Dada en años y se determina desde el año de nacimiento hasta el día de la visita médica | Cuantitativa |
| Género | Fenotipo masculino o femenino del paciente. Se establece en la consulta médica | Referido en masculino o femenino | Cualitativa |
| Variables clínicas | | | |
| Variable | Definición conceptual de la variable | Definición operacional | Escala de Medición |
| Dolor abdominal | Síntoma tipo cólico y con intensidad variable según hábito intestinal y/o flatos | Se expresa como presente o ausente | Cualitativo |
| Diarrea | Deposiciones de muy blandas a líquidas posprandiales por más de 3 meses, con pujo y tenesmo. | Expresado como presente o ausente | Cualitativo |
| Distensión abdominal | Sensación de presión abdominal elevada y volumen | Se expresa como presente o ausente | Cualitativo |

| | | | |
|-------------------------------------|--|--|--|
| Sangrado en las deposiciones | presencia de sangre visible en las heces | Expresado como presente o ausente | Cualitativo |
| Moco | presencia de moco visible en las heces del pacientes | Se expresa como presente o ausente | Cualitativo |
| Úlceras | Úlceras: llaga en la mucosa | Expresado como positivo o negativo | Cualitativa |
| Peso | Hace referencia a la medida en kilogramos (Kg) específico del cuerpo, se determina en ayunas el día de la toma de laboratorios sanguíneos, | El día de la toma de la muestra laboratorios sanguíneos se pesa al paciente usando una báscula para adulto calibrada. Se retira la mayor cantidad de ropa posible. La persona se coloca en la báscula con los pies paralelos en el centro, de frente al examinador, debe estar en posición Erguida, y mirando al frente, sin moverse y cuerpo en posición anatómica Se expresa en kilogramos (kg) | Cuantitativa |
| Fatiga | Sensación de falta de energía, agotamiento o de cansancio. | Se expresa como presente o ausente | Cualitativa |
| Dolor lumbar crónico | Dolor lumbar ausente de características del dolor lumbar inflamatorio. | expresado como presente o ausente | Cualitativa Nominal 0: NO 1: SI |

| | | | |
|----------------------------------|--|------------------------------------|--|
| Dolor inflamatorio lumbar | <p>Dolor lumbar de mas de 90 dias tenga 4/5 de los siguientes:</p> <p>1.Mejoria con el ejercicio (OR 23.1)</p> <p>2. Dolor en la noche con mejoría la levantarse (OR 20.4)</p> <p>3. Inicio insidioso (OR 12.7)</p> <p>4. Edad de inicio < 40 años (OR 9.9)</p> <p>5. No mejoría con el reposo (OR 7.7)</p> | Se expresa como presente o ausente | |
| Artritis | inflamación de las membranas sinoviales crónicas diagnosticada por Reumatólogo | Se expresa como presente o ausente | <p>Cualitativa Nominal</p> <p>0: NO</p> <p>1: SI</p> |
| Entesitis | Inflamación en la unión del hueso y el tendón , músculos o ligamentos diagnosticado por Reumatología | Se expresa como presente o ausente | <p>Cualitativa Nominal</p> <p>0: NO</p> <p>1: SI</p> |
| Dactilitis | Inflamación de parte distal del miembro superior o inferior diagnosticada por reumatología | Se expresa como presente o ausente | <p>Cualitativa Nominal</p> <p>0: NO</p> <p>1: SI</p> |
| Uveítis | Proceso inflamatorio de la úvea, diagnosticado por un Oftalmólogo | Se expresa como presente o ausente | <p>Cualitativa Nominal</p> <p>0: NO</p> <p>1: SI</p> |
| Psoriasis | Psoriasis diagnosticada por un Dermatólogo | Se expresa como presente o ausente | <p>Cualitativa Nominal</p> <p>0: NO</p> <p>1: SI</p> |

| | | | |
|--|---|------------------------------------|---|
| Tiempo de evolución de síntomas | Tiempo en meses desde la aparición de los síntomas osteomusculares y la fecha de evaluación en el estudio | Se expresa en meses | Discreta Cuantitativa |
| EspAax | Grupo de enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas e inmunológicas asociadas a artropatías Afectan primordialmente la columna vertebral | Se expresa como presente o ausente | Cualitativa Nominal 0: NO 1: SI |
| EspAp | Es un grupo de enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas e inmunológicas asociadas a artropatías afectan primordialmente las articulaciones periféricas | Se expresa como presente o ausente | Cualitativa Nominal 0: NO 1: SI |
| VARIABLES DE ESCALAS | | | |
| Variable | Definición conceptual de la variable | Definición operacional | Escala de Medición |
| ASDAS | Escala de valoración de la actividad inflamatoria en las espondiloartritis en el que se combina y pondera variables clínicas junto con variables biológicas como PCR y VSG | Se expresa como variable continua | Discreta Cuantitativa |
| BASDAI | Instrumento sintético más utilizado para valorar la actividad clínica de la enfermedad. Abarca dominios de fatiga o cansancio, dolor vertebral, dolor o tumefacción en las articulaciones periféricas, dolor entesopático, y la | Se expresa como variable continua | Discreta Cuantitativa |

| | gravedad y duración de la rigidez matinal | | |
|---------------------------------|---|--|---|
| VARIABLES DE LABORATORIO | | | |
| Variable | Definición conceptual de la variable | Definición operacional | Escala de Medición |
| HLA B 27 | HLA-B27 es una proteína específica conocida como antígeno leucocitario humano o HLA (por sus siglas en inglés) presente en la superficie de las células | Se expresa como presente o ausente | Cualitativa Nominal 0: NO 1: SI |
| PCR | Proteína C reactiva | Se expresa como valor en mg/L Considerado elevado por encima de 3 | Discreta Cuantitativa |
| VSG | Velocidad de sedimentación globular | Se expresa como valor en mm/hora Considerado elevado por encima de 20 | Discreta Cuantitativa |

Procedimiento recolección de datos:

A todo paciente con diagnóstico de EspA se le tomarán los criterios de exclusión y demográficos.

Si presenta alguno de estos criterios es excluido (Anexo 1).

Instrumentos o herramientas:

A todo paciente con diagnóstico de EspA se le tomaron los datos de la presencia de síntomas gastrointestinales en el momento de ingreso al estudio (Anexo 2).

Procedimientos de Laboratorio:

Para la medición en suero de la PCR ultrasensible: (Immulinite 1000, Siemens®) Se utilizó como metodología la técnica de quimioluminiscencia, la cual se fundamenta como la emisión de luz asociada con la disipación de la energía con una sustancia electrónicamente excitada. Si se obtiene estímulo de los electrones la luz pasa de un estado normal, generando como consecuencia energética luz. El resultado final es expresado en mg/L.

Medición velocidad de sedimentación Globular:

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es un análisis de sangre que puede revelar actividad inflamatoria en los pacientes evaluados. Se tomó sangre en tubo con anticoagulante EDTA del cual se tomó una muestra y se depositó en otro tubo alto y delgado, los glóbulos rojos (eritrocitos) gradualmente se asientan en el fondo. La inflamación puede hacer que las células se aglomeren. Debido a que estas aglomeraciones son más densas que las células individuales, se asientan en el fondo más rápidamente. La determinación de la VSG se realizó por la técnica automatizada de fotometría capilar cuantitativa en mm/hora indicando cuantos milímetros cúbicos se sedimentaron los glóbulos rojos durante esa hora.

Determinación de HLA B 27 por biología molecular:

Personal de laboratorio tomó una muestra de sangre con anticoagulante EDTA. El tubo se centrifugó por 10 minutos a 2500 revoluciones y se tomó de la capa de leucocitos una gota la cual se depositó sobre un papel de nitrocelulosa para enviarse a realizar por tecnología de secuenciación en USA: Secuenciación Illumina / PacBio para este análisis se tuvieron en cuenta el segundo y tercer exón. Resultados reportados con seis dígitos (incluyendo alelos nulos). Define si el individuo tiene o no el alelo HLA B27.

Análisis de los datos

Se realizó Chi² (X^2) y test exacto de Fisher para el análisis de variables categóricas demográficas, clínicas reumatológicas, gastroenterológicas y serológicas. Se obtuvieron las medidas de tendencia central y dispersión (mediana y RIQ, promedio y DS) para las variables de actividad gástrica y reumatológica. La asociación de estas variables gastrointestinales con los diferentes subtipos de espondiloartritis con respecto se evaluó por medio de prueba T-test. A todas las variables cuantitativas se les realizó prueba de normalidad para su asociación. Todos los análisis se realizaron por SPSS V24 para Windows. Considerándose las diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0.05$.

Consideraciones éticas:

El proyecto describe una investigación científica en seres humanos que tuvo en cuenta la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

Este protocolo se deriva del proyecto Marco aprobado por la Convocatoria de Salud Colciencias 2017. Cuyo nombre es: “Cambios en la mucosa colónica y oral y su asociación con manifestaciones clínicas y con los niveles de SIgA: Un estudio transversal en pacientes con EspA con síntomas y/o anticuerpos asociados a trastornos gastrointestinales”. Su investigador Principal es Ma. Consuelo Romero Sánchez.

Para este protocolo se tuvo en cuenta los artículos de la resolución anteriormente mencionada que hacen alusión en el capítulo I de los aspectos éticos de la investigación en humanos y por las características del estudio lo clasifican como riesgo mayor que el mínimo (toma de colonoscopia), es por eso que todo participante voluntario firmó un consentimiento informado previamente aprobado antes de iniciar el estudio (Anexo #-3).

El estudio tiene aval del comité de ética del Hospital Militar central soportado por el acta 09 del 5 de mayo de 2017. (anexo #4).

Adicionalmente se cumplirá con respetar la dignidad de los sujetos participantes del estudio que deseen ingresar voluntariamente, protegiendo sus derechos y su bienestar.

Resultados

Características sociodemográficas de los pacientes con EspA

Este estudio incluyó 74 pacientes con diagnóstico de EspA: 60.8% del género masculino y 39.2% femenino , con un promedio de edad de 44.83 años (DE±11,5) en un rango de 24-79 años y un IMC considerado normal (menor de 25) de 39.2 % , en sobrepeso (25-29) 51.4% y obesidad (> 30) en el 9.5%.El consumo de cigarrillo en los pacientes en el momento de la toma de la muestra fue de 6.8% , el antecedente de consumo de cigarrillo del 36.5% y en total la exposición al cigarrillo fue del 17.6%. La actividad de este grupo de pacientes estuvo distribuida: Con dedicación al hogar en un 16.2%, mantenían trabajo independiente el 24.3%, empleados un 40.5%, pensionados en el 14.9% y estudiantes 4.1%. Respectivamente. Ver tabla 3.

Tabla 3. Características sociodemográficas en 74 pacientes con EspA

| | Pacientes de EspA | |
|-------------|--------------------------|-------------|
| Edad | Media± DS | 44,8 ± 11,5 |
| | 35 años | 21,6% |
| | 35-50 años | 45,9% |
| | >50 años | 32,4% |
| Sexo | Masculino | 60,8% |

| | | |
|---|---------------|-------|
| | Femenino | 39,2% |
| Consumo de tabaco actual | Positivo | 6,8% |
| Consumo de tabaco pasada | Positivo | 36,5% |
| Exposición al humo de cigarrillo | Positivo | 17,6% |
| Economía | Hogar | 16,2% |
| | Independiente | 24,3% |
| | Empleado | 40,5% |
| | Pensionado | 14,9% |
| | Estudiante | 4,1% |
| Índice de masa corporal | Normal | 39,2% |
| | Sobrepeso | 51,4% |
| | Obesidad | 9,5% |

Características clínicas y paraclínicas de los pacientes con EspA

En los 74 pacientes estudiados se presentó el diagnóstico de EA en 87,8%. En segundo lugar el EspA con 8,1%. En tercer lugar se presentó la APs en un 4,1%. Según la clasificación de ASAS se encontró que el mayor número de pacientes fue clasificado con compromiso axial en un 85,1% y con compromiso periférico un 14.9%. Finalmente, en un 62.2% de pacientes se presentó de manera simultánea compromiso axial y periférico.

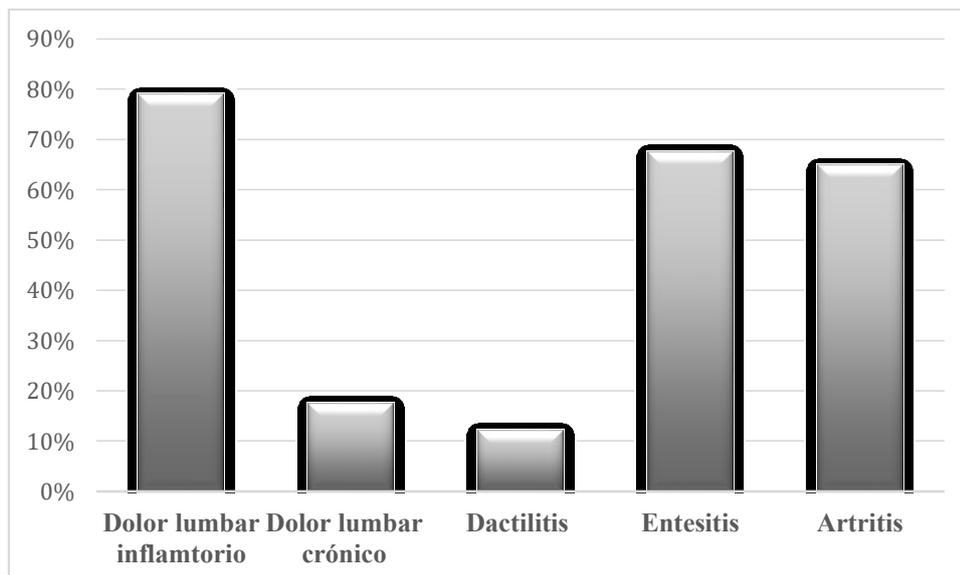
Dentro de los síntomas de tipo osteomuscular tenemos que en un 79,7% de los pacientes presentaron dolor lumbar inflamatorio, entesitis (67,6%), artritis (64,9%), dolor lumbar mecánico (17,6%), dactilitis (12,2%) y antecedente de infección en un 4,1%. Respectivamente. Figura 1.

Según el tipo de tratamiento el 67,6% de los pacientes recibían tratamiento biológico y en un 32,4% con tratamiento convencional. Respectivamente. ver tabla 4. figura 1.

Tabla 4. Características clínicas de los 74 pacientes con EspA

| Pacientes de EspA | | |
|---------------------------------|--------------|-------------------|
| | | Porcentaje |
| Diagnóstico Actual | EA | 87,8% |
| | uEspA | 8,1% |
| | APs | 4,1% |
| Asas Axial | Si | 85,1% |
| Asas Periférico | Si | 14,9% |
| ASAS Axial Y Periférico | Si | 62,2% |
| Manifestaciones clínicas | | |
| Antecedente de infección | SI | 4,1% |
| Dolor Lumbar Inflamatorio | SI | 79,7% |
| Dolor Lumbar crónico | SI | 17,6% |
| Dactilitis | SI | 12,2% |
| Entesitis | SI | 67,6% |
| Artritis | SI | 64,9% |
| Tipo De Tratamiento | convencional | 32,4% |
| | biológico | 67,6% |

Figura 1. Características clínicas de los 74 pacientes con EspA



La evaluación de la actividad de la enfermedad reportaba según el índice de BASDAI ≥ 4 considerado en el 50% con una media de 4,32 (DE \pm 2,52); para el índice de BASFI ≥ 4 de un 48,6% con una media de 4,06 (DE \pm 2,85). Según el índice de ASDAS-PCR $\geq 2,1$ en un 60,8% ASDAS-PCR $\geq 3,5$ en un 10,8. Finalmente para el índice ASDAS-VSG $\geq 2,1$: 67,6% y ASDAS-VSG $\geq 3,5$: 21,6% . ver tabla 5

Tabla 5. Índices clínicos de actividad y función en 74 pacientes con EspA

| ÍNDICES CLÍNICOS | | Pacientes de EspA |
|------------------|----------------|-------------------|
| | | Porcentaje |
| BASFI Σ | Inactivo <4 | 50,0% |
| | Activo >4 | 48,6% |
| | media \pm DS | 4,06 \pm 2,8 |
| BASDAI Σ | Inactivo <4 | 48,6% |
| | Activo >4 | 50,0% |
| | media \pm DS | 4,3 \pm 2,5 |

| | | |
|--|-------------------------|-------|
| ASDAS PCR 2,1 [£] | Inactivo < 2.1 | 36,5% |
| | Moderada/muy Alta >2.1 | 60,8% |
| ASDAS PCR 3.5 [£] | Inactivo/Moderada < 3.5 | 86,5% |
| | Alta/Muy Alta >3.5 | 10,8% |
| ASDAS VSG 2.1 [£] | Inactivo < 2.1 | 29,7% |
| | Moderada/muy Alta >2.1 | 67,6% |
| ASDAS VSG 3.5 [£] | Inactivo/Moderada < 3.5 | 75,7% |
| | Alta/Muy Alta >3.5 | 21,6% |
| <u>Σ= análisis con 1 dato perdido, £=análisis con 2 datos perdidos</u> | | |

Dentro de los marcadores serológicos usados como parámetros para evaluar la actividad de la enfermedad se encontraron niveles de PCR incrementados mayor de 3 mg/dL en el 12,2% (9 pacientes) y mayores a 9 mg/dL en un 4,1%, quedando como negativos en un 82.4% con una media de 1,84 (DE±3,0).

Para la VSG, valores mayores a 20 mm/hr se encontraron en un 25,7% con una media de 13,91 (DE±11,4); El alelo HLA-B27 estuvo presente en 43,2%. Ver tabla 6.

Tabla 6. Parámetros de laboratorio en 74 pacientes con EspA

| ÍNDICES DE LABORATORIO | | Pacientes de EspA |
|--|---------------|-------------------|
| | | Porcentaje |
| Proteína C Reactiva (mg/dl) ^Σ | Negativo | 82,4% |
| | Positivo | 12,2% |
| | Positivo Alto | 4,1% |
| | Media ± DS | 1,8 ± 3,0 |
| Velocidad de Sedimentación Globular | ≤20 | 73,0% |

| | | |
|---------------------------------------|------------|-------------|
| (mm/hr) ^Σ | >20 | 25,7% |
| | Media ± DS | 13,9 ± 11,4 |
| HLA B27 | Ausencia | 56,8% |
| | Presencia | 43,2% |
| <u>Σ= análisis con 1 dato perdido</u> | | |

Frecuencia de síntomas gastrointestinales en pacientes con EspA

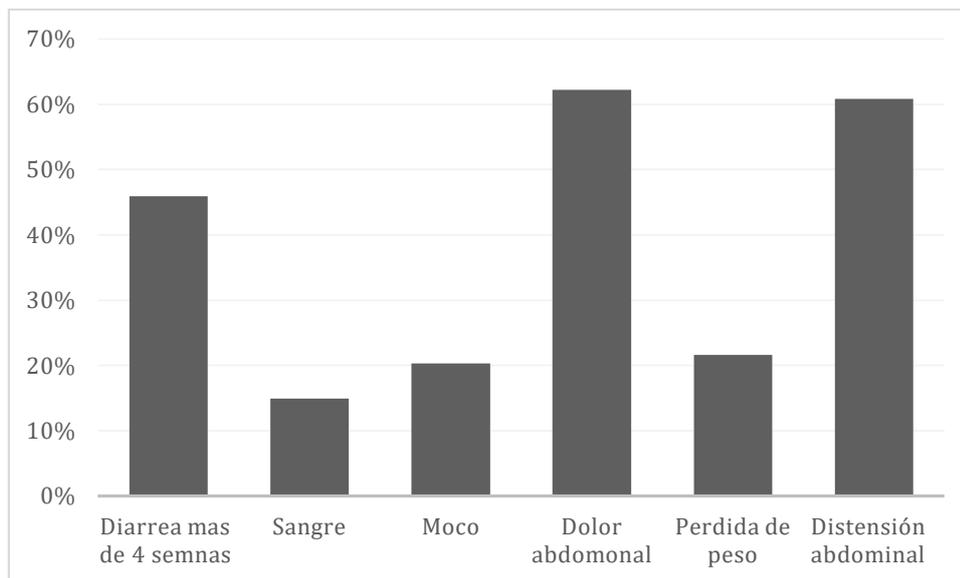
Por otro lado, la frecuencia de síntomas gastrointestinales en el grupo de pacientes con diagnóstico de EspA fue de 73.0 % descritos de la siguiente manera: dolor abdominal en un 62,2% seguido de distensión abdominal en un 60.8%, diarrea en las últimas 4 semanas en un 45,9% de los pacientes y manifestaron pérdida de peso en los últimos 2 meses en un 21,6%, además, la presencia de moco en heces se presentó en el 20,3% y por último la presencia de sangre en heces solo la manifestó el 14,9% de los pacientes estudiados. Gráfica 2. ver tabla 7

Figura 2. Frecuencia de síntomas gastrointestinales en 74 pacientes con EspA

A.

| Diarrea últimas 4 semanas | Sangre | Moco | dolor abdominal | Pérdida de peso | Distensión abdominal |
|---------------------------|--------|-------|-----------------|-----------------|----------------------|
| 34 | 11 | 15 | 46 | 16 | 45 |
| 45,9% | 14,9% | 20,3% | 62,2% | 21,6% | 60,8% |

B.



También se consultó la frecuencia en las deposiciones que presentaban estos pacientes con predominio de una deposición al día en un 60,8%, seguido de tres deposiciones diarias 12,2%. La fatiga como un síntoma sistémico asociado a la enfermedad se encontró presente en un 58,1% de los pacientes. ver tabla 7

Al indagar por la dieta en este grupo de pacientes, el tipo de alimentación en su mayoría fue omnívoros en 97,3% mientras que vegetarianos es de 1,4% y vegetarianos estrictos (veganos) de 1,4%. Se observó en el 59,5% de los participantes malestar al consumir algún alimento en especial informaron por lácteos y derivados en 29,7%, seguido de granos 18,9%, fruta 10,8%, carne 8,1% entre otros. Ver tabla 7

Tabla 7. Síntomas gastrointestinales en 74 pacientes con EspA

| | | Pacientes de EspA |
|-----------------------------|--------------|--------------------------|
| | | Porcentaje |
| Tipo de Alimentación | Omnívoros | 97,3% |
| | Vegetarianos | 1,4% |

| | | |
|---|------------------------|-------|
| | Vegetarianos estrictos | 1,4% |
| Más de 2 síntomas Gastrointestinales | Si | 73,0% |
| Diarrea últimas 4 semanas | Si | 45,9% |
| Número de deposiciones al día | 0 | 4,1% |
| | 1 | 60,8% |
| | 2 | 10,8% |
| | 3 | 12,2% |
| | 4 | 8,1% |
| | 5 | 1,4% |
| | 8 | 2,7% |
| Sangre | Si | 14,9% |
| Moco | Si | 20,3% |
| Dolor abdominal | Si | 62,2% |
| Pérdida de peso | Si | 21,6% |
| Distensión abdominal | Si | 60,8% |
| Fatiga^Ω | Si | 58,1% |
| Intolerancia de alimentos | Si | 59,5% |
| Frutas | Si | 10,8% |
| Verduras | Si | 4,1% |
| Granos | Si | 18,9% |
| Carnes | Si | 8,1% |
| Lácteos y derivados | Si | 29,7% |
| Grasas | Si | 6,8% |
| Otros | Si | 10,8% |
| No identifica | Si | 5,4% |
| <i>^Ω hace referencia a un síntoma sistémico asociado</i> | | |



Distribución de síntomas gastrointestinales en pacientes con EspA según edad:

Los pacientes estudiados tenían un rango de edad de 28 a 74 años por lo que se dividió en tres grupos de rangos de edad para evaluar la presencia de síntomas gastrointestinales, los que son menores de 35 años, de 35 a 50 años y mayores de 50 años. En este estudio al comparar la presencia de diarrea en las últimas 4 semanas se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,037$) con predominio en el rango de edad entre 35 a 50 años. Para los demás síntomas gastrointestinales no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Ver tabla 8.

Tabla 8. Síntomas gastrointestinales en 74 pacientes con EspA según edad

| | | Grupos etarios | | | | Promedio de edad | | |
|---|----|----------------|------------|----------|---------|------------------|------|---------|
| | | 35 años | 35-50 años | >50 años | | | | |
| | | % | % | % | Valor p | Media | DS | Valor p |
| Más de dos síntomas gastrointestinales | Si | 81,3% | 67,6% | 75,0% | 0,578 | | | |
| Diarrea en las últimas 4 semanas | Si | 50,0% | 58,8% | 25,0% | 0,037 | 42,4 | 10,9 | 0,1 |
| Sangre | Si | 6,3% | 20,6% | 12,5% | 0,382 | 44,4 | 6,5 | 0,906 |
| Moco | Si | 25,0% | 11,8% | 29,2% | 0,232 | 46,0 | 13,6 | 0,648 |
| Dolor abdominal | Si | 68,8% | 58,8% | 62,5% | 0,796 | 44,2 | 12,1 | 0,557 |
| Pérdida de peso | Si | 25,0% | 17,6% | 25,0% | 0,746 | 46,1 | 13,7 | 0,618 |

| | | | | | | | | |
|-----------------------------|----|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
| Distensión abdominal | Si | 81,3% | 52,9% | 58,3% | 0,153 | 43,7 | 11,54 | 0,319 |
|-----------------------------|----|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|

Distribución de síntomas gastrointestinales en pacientes con EspA según género:

El grupo de participantes estaba formado por 74 individuos de los cuales 45 eran hombres y 29 mujeres. Se encontró la presencia de más de 2 síntomas gastrointestinales en el 68,9% de los hombres y en mujeres de un 79,3%, para la presencia de diarrea en las últimas 4 semanas para hombres es de 44,4% y en mujeres de 48,3%. La presencia de sangre en heces fue de hombres 13,3% mujeres 17,2% mientras que la presencia de moco en mujeres es de 13,8% y hombres de 24,4%, se determinó la pérdida de peso en hombres de 20% y en las mujeres de 24.1%. De manera importante el sexo se asoció de manera estadísticamente significativa para dolor abdominal en las mujeres 79,3% ($p=0.026$) y distensión abdominal 75,9% ($p=0.050$). No hubo valor significativo en la demás sintomatología. Ver tabla 9

Tabla 9. Síntomas gastrointestinales según género en 74 pacientes con EspA

| | | Sexo | | |
|---|----|------------|------------|---------|
| | | Masculino | Femenino | |
| | | Porcentaje | Porcentaje | Valor p |
| Más de 2 síntomas Gastrointestinales | Si | 68,9% | 79,3% | 0,324 |
| Diarrea más 4 semanas | Si | 44,4% | 48,3% | 0,746 |
| Sangre | Si | 13,3% | 17,2% | 0,645 |
| Moco | Si | 24,4% | 13,8% | 0,265 |
| Dolor abdominal | Si | 51,1% | 79,3% | 0,026 |

| | | | | |
|-----------------------------|----|-------|-------|-------|
| | | | | |
| Pérdida de peso | Si | 20,0% | 24,1% | 0,672 |
| Distensión abdominal | Si | 51,1% | 75,9% | 0,050 |

Distribución de síntomas gastrointestinales en pacientes con EspA según subtipo:

En cuanto a la distribución de los síntomas gastrointestinales en los pacientes que fueron diagnosticados con EspA y según los subtipos principales se evidenció en EA (n=65) la presencia de más de 2 síntomas gastrointestinales para un 70,8% con predominio de distensión abdominal en un 60,0%, seguido de dolor abdominal en un 58.5% y diarrea en un 44,6%,

En el subtipo que corresponde a las formas indiferenciadas constituido por 6 pacientes presentó principalmente distensión abdominal en un 66.7%, seguido de dolor abdominal en un 83,3% y diarrea en un 50,0%.

Finalmente en los 3 pacientes con diagnóstico de APs todos presentaron más de dos síntomas gastrointestinales predominando la presencia de sangre en las heces, distensión abdominal, dolor abdominal y diarrea con un 66,7% de frecuencia. Ver tabla 10.

Según la clasificación ASAS se encontró la presencia de más de dos síntomas gastrointestinales en la forma Axial en un 69,8% y en la forma periférica en un 90,9 %. Solo se encontró diferencias significativas para la presencia de dolor abdominal (p=0,044), predominando en las formas periféricas ver tabla 11

Tabla 10. Distribución de síntomas gastrointestinales en 74 pacientes con EspA según subtipo

| | | | | |
|--|---------------------------|--------------|------------|--|
| | DIAGNÓSTICO ACTUAL | | | |
| | EA | uEspA | APs | |

| | | % | % | % | Valor p |
|-----------------------------|----|-------|-------|--------|---------|
| SÍNTOMAS >=2 | Si | 70,8% | 83,3% | 100,0% | 0,450 |
| Diarrea +4 semanas | Si | 44,6% | 50,0% | 66,7% | 0,739 |
| Sangre | Si | 12,3% | 16,7% | 66,7% | 0,056 |
| Moco | Si | 20,0% | 16,7% | 33,3% | 0,840 |
| Dolor abdominal | Si | 58,5% | 83,3% | 100,0% | 0,188 |
| Pérdida de peso | Si | 21,5% | 16,7% | 33,3% | 0,848 |
| Distensión abdominal | Si | 60,0% | 66,7% | 66,7% | 0,929 |

EA: Espondiloartritis anquilosante, uEspA: Espondiloartritis indiferenciada APs: Artritis psoriásica

Tabla 11. Distribución de síntomas gastrointestinales en 74 pacientes según clasificación ASAS

| | | <i>ASAS AXIAL</i> | <i>ASAS Periférico</i> | |
|---|----|-----------------------|----------------------------|----------------|
| | | Presencia | Presencia | Valor p |
| | | % | % | |
| Más de dos síntomas gastrointestinales | SI | 69,8% | 90,9% | 0,147 |
| Diarrea en las últimas 4 semanas | SI | 42,9% | 63,6% | 0,202 |
| Sangre | SI | 11,1% | 36,4% | 0,052 |
| Moco | SI | 19,0% | 27,3% | 0,531 |
| Dolor abdominal | SI | 57,1% | 90,9% | 0,044 |

| | | | | |
|-----------------------------|----|-------|-------|-------|
| | | | | |
| Pérdida de peso | SI | 19,0% | 36,4% | 0,198 |
| Distensión abdominal | SI | 58,7% | 72,7% | 0,380 |

Discusión

Las espondiloartritis (EspA) son un grupo de enfermedades crónicas inflamatorias que comparten características clínicas articulares junto con manifestaciones extra-articulares, que afectan de manera progresiva y sistémica a los individuos con esta condición (1, 18). La EspA incluye los siguientes subtipos: espondilitis anquilosante (EA), artritis reactiva (ARe), artritis psoriásica (APs), enfermedad inflamatoria intestinal asociada con artropatía y EspA indiferenciada (uEspA) (1).

Es importante detectar los síntomas extraarticulares en los pacientes que han sido diagnosticados con algún tipo de EspA por lo que se sugiere hacer exploraciones sistemáticas de sus signos y sintomatología incluso en aquellos pacientes que se encuentran asintomáticos (40).

Las EspA con frecuencia presentan manifestaciones extraarticulares, como compromiso ocular, lesiones mucocutáneas, psoriasis y manifestaciones intestinales, las cuales hacen parte de los criterios de clasificación de EspA donde se evidencia con más frecuencia en estos pacientes la afectación intestinal. (41,42). De forma adicional se asocia con comorbilidades como enfermedad cardiovascular, renal. En relación con el compromiso gastrointestinal, su detección temprana es importante para la toma de decisiones clínicas y definir el tratamiento y seguimiento (41). La uveítis anterior afecta principalmente a los pacientes que presentan manifestaciones intestinales, entre más exposición a la enfermedad, se prolonga la afectación y el riesgo dado que en EspA la microbiota intestinal genera una inflamación ocular mediada por la inmunidad innata asociada a la IL-23 que se encuentran tanto en el intestino como en úvea anterior (42,43,44).

Mientras que las manifestaciones de tipo axial en EspA prevalece la inflamación de las articulaciones sacroilíacas que se manifiesta como lumbalgia crónica. Los síntomas que predominan en EspA periférica son la artritis, la entesitis y la dactilitis (45).

En el estudio de George E Fragoulis se demostró que la dactilitis está en un menor porcentaje en pacientes con diagnóstico EspA sin EII en comparación con los que sí presentan EII, mientras que la entesitis se encontraba en mayor prevalencia en pacientes con EspA sin EII (42).

La literatura nombrada en el estudio del Dr. Daniel Wendling hace referencia a que la artritis enteropática genera un bajo porcentaje de entesitis mientras que el estudio de ellos muestra es una relación con uveítis y en menor proporción con la APs, también encontraron la entesitis, uveítis y dactilitis están presentes en mayor porcentaje en los tipos de EspA que en EII EspA (46).

El Dr Srilakshn encontró que la uveítis se presenta dependiendo el subtipo de SpA en EA un 33%, APs en 6-9%, ARe 25%, uEspA 13% y EII 2-5% se pudo notar que la presencia de HLA-B27 positivo está relacionado con mayor tiempo duración de la enfermedad (43). otro estudio que habla de literatura dice que se puede llegar a presentar en 20% EA en pacientes con diagnóstico de artritis reactiva en un periodo de tiempo 10 a 20 años (40).

Los resultados de nuestro estudio demostraron una alta frecuencia de síntomas gastrointestinales en este grupo de pacientes con un 73%. Predominado en el género femenino (79,3%), el dolor abdominal y distensión abdominal y con mayor presencia en aquellos pacientes con compromiso periférico.

Salas-Cuestas reporta que el 69% de pacientes con EspA presenta síntomas gastrointestinales, datos similar al observado en este estudio (73%), y en concordancia los síntomas más frecuentes reportados fueron distensión abdominal, dolor abdominal y más de dos deposiciones por día.(4). De forma similar con el estudio de Romero C y colaboradores, en el 2017 quienes mostraron una mayor

frecuencia de síntomas gastrointestinales en pacientes con EspA activa que en aquellos con enfermedad inactiva concluyendo que posiblemente la inflamación del tracto gastrointestinal puede correlacionarse con una mayor severidad de la enfermedad, lo cual evidencia además la presencia de inflamación intestinal crónica o diarrea en los pacientes que tienden a presentar una evolución de la EA (1).

Igualmente a lo encontrado en este grupo de pacientes, Romero C y colaboradores describieron los síntomas gastrointestinales en 103 pacientes con EspA sin diagnóstico de EII en un porcentaje de: distensión abdominal (54,9%), dolor abdominal (54,9%), diarrea (34,3%), heces con sangre (14,7%), moco en las heces (20,6%) y pérdida de peso (28,4%) (1).

En Turquía Orhan Sezgin evidencio en una población mayores de 18 años durante un periodo de 9 meses los síntomas gástricos más frecuentes defecación anormal (33,5%), ruidos abdominales (24,2%), distensión abdominal (22,2%) y dolor abdominal (16,2%)(35), sin embargo, las frecuencias encontradas por nuestra investigación son mayores.

La prevalencia de síntomas gastrointestinales en mujeres en las poblaciones en general es mayor. Un estudio en Turquía reveló que los síntomas gastrointestinales son muy comunes en un 70% y que fueron significativamente más prevalentes en mujeres que en hombres (47). En Colombia se realizó un estudio por el Dr Fernandez y col donde se estableció una prevalencia de EII 86 casos por cada 100.000 habitantes con una prevalencia en las mujeres del 58% ,la proporción de pacientes con EII con compromiso articular asociado se presenta en el 3,77% de los cuales el 64% son mujeres(48). Otro estudio realizado en EEUU demostró que las mujeres con comorbilidades asociadas tenían más probabilidades de tener síntomas gastrointestinales tales como reflujo, dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea y estreñimiento. (49) De manera similar nuestros resultados mostraron una mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales en mujeres con diagnóstico de EspA con una prevalencia estadísticamente significativa para dolor abdominal 79,3% y distensión abdominal 75,9%. Por lo

cual el género podría considerarse un factor importante para el desarrollo de trastornos gastrointestinales.

En el estudio del Dr. Sundström B y col en el año 2011 lograron evidenciar que el 27% de los pacientes con EA al consumir lácteos, verduras, frutas y alimentos ricos en carbohidratos referían problemas de tipo gastrointestinal, predominantemente representado por dolor abdominal al menos 2 veces por semana como máximo y dos veces al mes como mínimo en un porcentaje del 14 al 30 por ciento respectivamente (13). El estudio de Romero C y colaboradores encontraron intolerancia múltiple a los alimentos 33,4%, predominando la intolerancia a los lácteos 11,8%, proteína vegetal 7,8% e intolerancia a la proteína animal 4,9%(1).

Los resultados encontrados en los pacientes evaluados demostraron igualmente intolerancia a los alimentos pero con mayores frecuencias. Un 59,5% de los participantes manifestaron presencia de malestar al consumir algún alimento, siendo discriminado en lácteos y derivados en un 29,7%, seguido de granos 18,9%, fruta 10,8%, carne 8,1% entre otros. Con los resultados de estudios anteriores y el nuestro se evidencia una frecuencia importante de intolerancia a los alimentos en pacientes con EspA lo cual sugiere la importancia de derivación a asesoría nutricional e impactar favorablemente su calidad de vida.

Las costumbres alimentarias son importantes debido a que participan en procesos biológicos y hay una relación entre la nutrición y el desarrollo en enfermedades inflamatorias crónicas(50).

Los estudios han demostrado que las reacciones alérgicas son capaces de alterar la microbiota intestinal por lo que se puede desencadenar algún tipo de EspA. una de las hipótesis que describen es que las carnes rojas presentan galactosa- α -1,3-galactosa (α -Gal) como principal alérgeno y la unión de anticuerpo con este alérgeno activa el sistema de complemento y a los macrofagos lo que es un efecto proinflamatorio que contribuye a el desarrollo y progresión de EspA (51). Se ha

evidenciado que las grasas saturadas también son capaces de estimular macrofagos y sustancias proinflamatorias como las TNF-alfa, IL-6 e IL-8 y generando mayor estado proinflamatorio(50).

“La malabsorción de lactosa puede ser secundaria a afecciones adquiridas que incluyen sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, enteritis infecciosa o daño a la mucosa debido a enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, medicamentos, cirugía gastrointestinal, síndrome del intestino o enteritis por radiación lo que conduce a la reducción de la capacidad de absorción o la regulación negativa de la expresión de lactasa en el intestino delgado” (52).

En la revisión que realizó Tatiana V. Macfarlane y colaboradores encontraron que la exclusión de lácteos en la dieta de pacientes con EspA presenta una mejoría del 52% de los participantes de los cuales 62% suspendió el tratamiento farmacológico con AINE. En su estudio evidenciaron que la alta ingesta de alimentos procesados como granos refinados, carnes rojas y lácteos entre otros se asocian con mayor riesgo de artritis reumatoide (53.)

La intolerancia a los granos puede inducir a la alergia alimentaria por lo que el consumo diario de granos contribuye a la manifestación de inflamación crónica, dado que las células inmunes se activan continuamente, una respuesta inflamatoria puede volverse autosustentable y crónica, esto va generar aumento crónico en la permeabilidad intestinal por lo que va ver una interacción de las células inmunes con antígenos microbianos y dietéticos generando un reacción cruzada que altera la tolerancia en las personas susceptibles lo que puede a llegar a provocar enfermedades autoinmunes(54).

En un estudio Colombiano se encontró que la mayor incidencia de problemas gástricos se encuentra desde los 30 años con un máximo de 70 a 74 años lo que está dada por el aumento de la expectativa de vida aumentado la duración de esta condición (48). En este estudio la presencia de diarrea en las últimas 4 semanas tiene una mayor prevalencia en el rango de edad de 35 a 50 años.

Para los demás síntomas gastrointestinales no se encontró una diferencia. En concordancia con el estudio anterior podemos evidenciar que se presentan manifestaciones gastrointestinales después de los 30 años.

La EspA como sabemos presenta afectación axial, periférica y extraarticular por lo que se clasifica en dos grupos ASAS AXIAL y ASAS Periférico, para clasificar a un paciente se evalúa la presencia o ausencia de dolor lumbar , pero lo que se ha podido evidenciar es que esta clasificación tiene un problema y es que se clasifican a los paciente con dolor de espalda como ASAS AXIAL a pesar de que puedan presentar manifestaciones con predominio periférico y se ha encontrado que por esta razón aproximadamente el 30% de los pacientes con EspA tienen afectación tanto axial como periférica (55).

Encontramos que la forma Axial presenta más de dos síntomas gastrointestinales en un 69,8% y en la forma periférica en un 90,9 %. Con una diferencia significativa para la presencia de dolor abdominal ($p=0,044$), predominando en las formas periféricas. El estudio del Dr. Maren C. Karreman donde se realizó la recopilación de varios estudios describe que la prevalencia de EA, sacroileítis y artritis periférica es mayor en los pacientes que presentan EII. Encontraron que la prevalencia combinada de artritis periférica es de 13%, la entesitis presenta un rango de 1% a 54% y la dactilitis del 5% (45) mientras que en nuestro estudio evidenció estas manifestaciones en 64,9, 67,6% y 12,2% respectivamente.

Se evidencio en estudio C Romero y colaboradores que hay diferencias en la presentación de síntomas gástricos al analizar por subtipos de EspA, el 71% de los pacientes con ARe mostraron una presencia predominante de moco, y se detectó una mayor pérdida de peso en el 34,5% de los pacientes que en los otros subtipos de EspA (1).

En la literatura se encontró que la APs tiene una afectación gastrointestinal en forma de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn en un 5 a 10% (17). Nuestro estudio evidenció que en APs son quienes presentaron más de dos síntomas gastrointestinales predominó la presencia de sangre en las heces, distensión abdominal, dolor abdominal y diarrea todos con un 66.7%. Lo que debe considerarse en la derivación oportuna a gastroenterología.

Finalmente, la investigación de la Dra Manasson describe qué alteración en la microbiota intestinal es un factor de riesgo para el desarrollo de EspA en combinación de exposición a patógenos y la susceptibilidad genética, además comprobó que pacientes con ARe tienen una disminución en microbiota intestinal normal (56). Se conoce que hay una relación entre la inflamación del intestino y las articulaciones en pacientes con EspA que se vincula a factores predisponentes y a la inflamación intestinal aguda por infección bacteriana que promueve a los macrófagos a que se dirigen a las articulaciones y a las células de Paneth que se encuentran el intestino a producir IL-23 causante de la inflamación, esto genera un factor de riesgo para presentar cronicidad para enfermedad intestinal y articular en la EspA(57). Personas que no presentan algún tipo de susceptibilidad genética resuelve rápidamente, mientras que en pacientes con factores genéticos que afecten el retículo endoplasmático, la autofagia o la señalización de citocinas, no serán competentes para dar resolución de la inflamación aguda por lo cual pasará a volverse crónica.(57)

La fase crónica presenta una respuesta estromal que produce una inflamación independiente y duradera (57).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones y fortalezas. Al ser un estudio transversal no permite realizar el seguimiento gastrointestinal de los pacientes. Sin embargo, nos permite la detección temprana de este grupo especial de pacientes quienes deberán ser redireccionados a gastroenterología

y nutrición. Igualmente nos indica que se debe seguir insistiendo en establecer un manejo interdisciplinario, permitiendo mejorar su calidad de vida.

Es importante dar a conocer que nuestro proyecto forma parte de un macroproyecto: *Cambios en la mucosa colónica y oral y su asociación a manifestaciones clínicas y los niveles de SigA: Un estudio transversal en pacientes con espondiloartritis con síntomas gastrointestinales o anticuerpos asociados a trastornos gastrointestinales* financiado por el Ministerio de Ciencia y Tecnología-convocatoria de Salud 2017 y se reunirán todos los resultados obtenidos además de la evaluación de colonoscopia, histología y microbioma de estos pacientes.

Conclusión

Este estudio reporta una alta frecuencia de síntomas gastrointestinales e intolerancia alimentaria en individuos con diagnóstico de EspA, manifestándose con dolor y distensión abdominal. Este hallazgo fue más predominante en el género femenino y en aquellos pacientes con compromiso periférico. Lo anterior permitiría identificar un perfil de paciente con una expresión de enfermedad y

de compromiso intestinal importante que puede representar un impacto en la calidad de vida. Dadas las implicaciones en el tratamiento y el seguimiento de los pacientes, es importante que los reumatólogos profundicen en la anamnesis acerca de estos síntomas intestinales con énfasis en estas manifestaciones extra-articulares. Lo anterior permitiría optimizar la oportuna derivación a asesoría nutricional y valoración por gastroenterología identificando aquellos pacientes que se podrían beneficiar de evaluación endoscópica. Este tipo de estrategias permitirá identificar de forma temprana el posible compromiso intestinal e impactar favorablemente en la calidad de vida y en la progresión de la enfermedad. El manejo de pacientes con manifestaciones extra-articulares de EspA, requiere la participación y coordinación de varias especialidades.

Referencias bibliográficas:

1. Romero-Sánchez C, Bautista-Molano W, Parra V, et al. Gastrointestinal Symptoms and Elevated Levels of Anti-*Saccharomyces cerevisiae* Antibodies Are Associated with Higher Disease Activity in Colombian Patients with Spondyloarthritis. *Int J Rheumatol.* 2017;2017:4029584. doi:10.1155/2017/4029584
2. Muhammad Asim Khan. *Ankylosing Spondylitis*. Oxford University Press; 2009. Accessed August 31, 2020. <https://search.ebscohost.com.ezproxy.unbosque.edu.co/login.aspx?direct=true&db=e000xww&AN=315352&lang=en&scope=site>
3. Martindale J, Shukla R, Goodacre J. The impact of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis on work productivity. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(3):512-523. doi:10.1016/j.berh.2015.04.002
4. Salas-Cuestas F, Bautista-Molano W, Bello-Gualtero JM, et al. Higher Levels of Secretory IgA Are Associated with Low Disease Activity Index in Patients with Reactive Arthritis and Undifferentiated Spondyloarthritis. *Front Immunol.* 2017;8:476. Published 2017 Apr 27. doi:10.3389/fimmu.2017.00476
5. Stolwijk, Carmen et al. "The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 74,7 (2015): 1373-8. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205253

6. Jacques P, Van Praet L, Carron P, Van den Bosch F, Elewaut D. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):569-582. doi:10.1016/j.rdc.2012.08.012
7. Caplan L, Kuhn KA. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(1):153-164. doi:10.1016/j.rdc.2017.09.004
8. Bjarnason I, Helgason KO, Geirsson AJ, et al. Subclinical intestinal inflammation and sacroiliac changes in relatives of patients with ankylosing spondylitis. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1598-1605. doi:10.1053/j.gastro.2003.08.03
9. Costello ME, Robinson PC, Benham H, Brown MA. The intestinal microbiome in human disease and how it relates to arthritis and spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(2):202-212. doi:10.1016/j.berh.2015.08.001
10. Londono JD, Gonzalez LA, Ramirez LA, Santos AM, Santos P, Valle RR, et al. Caracterización de las espondiloartropatías y determinación de factores de mal pronóstico en una población de pacientes colombianos. *Rev Col Reum* 2005;12:195-207.
11. Márquez J, Pinto LF, Candia DL, et al. Espondiloartritis en el Hospital Pablo Tobón Uribe. Descripción de una cohorte / Hospital Pablo Tobón Uribe-Spondyloarthropathies. A cohort description. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2010;17(2):80-85.
12. Bautista-Molano W, Landewé RB, Londoño J, Romero-Sanchez C, Valle-Oñate R, van der Heijde D. Analysis and performance of various classification criteria sets in a Colombian cohort of patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(7):1759-1767. doi:10.1007/s10067-016-3184-2
13. Sundström B, Wållberg-Jonsson S, Johansson G. Diet, disease activity, and gastrointestinal symptoms in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(1):71-76. doi:10.1007/s10067-010-1625-x
14. Felice C, Leccese P, Scudeller L, et al. Red flags for appropriate referral to the gastroenterologist and the rheumatologist of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Clin Exp Immunol*. 2019;196(1):123-138. doi:10.1111/cei.13246
15. Stebbings S, Jenks K, Treharne GJ, et al. Validation of the Dudley Inflammatory Bowel Symptom Questionnaire for the assessment of bowel symptoms in axial SpA: prevalence of clinically relevant bowel symptoms and association with disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):858-865. doi:10.1093/rheumatology/ker359
16. Lorenzetti R, Scolieri P, Guarini A, et al. Integrated gastroenterology and rheumatology ambulatory: an innovative approach for enteropathic spondyloarthritis early diagnosis. *Ann Ist Super Sanita*. 2019;55(3):246-248. doi:10.4415/ANN_19_03_08
17. Zohar A, Cohen AD, Bitterman H, et al. Gastrointestinal comorbidities in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(11):2679-2684. doi:10.1007/s10067-016-3374-y

18. Segata N, Haake SK, Mannon P, et al. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol.* 2012;13(6):R42. Published 2012 Jun 14. doi:10.1186/gb-2012-13-6-r42
19. Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(5):687-702. doi:10.1016/j.berh.2014.10.018
20. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection [published correction appears in *Ann Rheum Dis.* 2019 Jun;78(6):e59]. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-783. doi:10.1136/ard.2009.108233
21. Sanhueza Z. A, Prieto R. JC, Weisz C. J, et al. Espondiloartritis anquilosante: revisión de hallazgos imagenológicos en la columna. *Revista Chilena de Radiología.* 2016;22(4):171-183. doi:10.1016/j.rchira.2016.11.004.
22. Nauque, N., Núñez, G. M., & Palacios, J. L. Espondilitis anquilosante y desestabilización lumbar degenerativa. *Mediciencias UTA*,2018;(2(4), 21-25. doi:10.31243/mdc.uta.v2i4.134.2018
23. Protopopov M, Sieper J, Haibel H, Listing J, Rudwaleit M, Poddubnyy D. Relevance of structural damage in the sacroiliac joints for the functional status and spinal mobility in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):240. Published 2017 Oct 24. doi:10.1186/s13075-017-1453-3
24. Orlando A, Renna S, Perricone G, Cottone M. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol.* 2009;15(20):2443-2448. doi:10.3748/wjg.15.2443
25. Castro-Santos P, Gutiérrez MA, Díaz-Peña R. Genética, HLA-B27 y espondilitis anquilosante: 40 años [Genetics of ankylosing spondylitis]. *Rev Med Chil.* 2014;142(9):1165-1173. doi:10.4067/S0034-98872014000900011
26. Banegas Illescas ME, López Menéndez C, Rozas Rodríguez ML, Fernández Quintero RM. Nuevos criterios ASAS para el diagnóstico de espondiloartritis. Diagnóstico de sacroileítis por resonancia magnética. *Radiologia.* 2014;56(1):7-15. doi:10.1016/j.rx.2013.05.004
27. Ringrose JH. HLA-B27 associated spondyloarthropathy, an autoimmune disease based on crossreactivity between bacteria and HLA-B27?. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(10):598-610. doi:10.1136/ard.58.10.598
28. Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(4):319-325. doi:10.1097/BOR.0000000000000187
29. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou C T, Dougados M,. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for

peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2011;70(1):25-31. doi:10.1136/ard.2010.133645

30. Katz, Jason N., Chetan B. Patel, and M. Kamran Aslam. *Manual Parkland de diagnóstico y tratamiento*. Editorial El Manual Moderno, 2007.

31. Henk Simon Goei, Malcolm M. Steven, Sjef M. Van Der Linden, Arnold Cats, evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the rome, new york and modified new york criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis, *rheumatology*, Volume 24, Issue 3, August 1985, Pages 242–249, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/24.3.242>

32. Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Sarzi-Puttini P. Chapter 19 - Spondyloarthritis and Gastrointestinal Involvement. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. 2017;13:349-361. doi:10.1016/B978-0-444-63707-9.00019-2.

33. González-Rodríguez M, de Jesús Guerra-Soto A, Corona-Sánchez EG, Rocha-Muñoz AD, Díaz-González EV, González-López L. Espondilitis anquilosante. Conceptos generales. *El Residente* 2013;8(3):106-113.

34. Chandran V, Rahman P. Update on the genetics of spondyloarthritis--ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(5):579-588. doi:10.1016/j.berh.2010.05.006

35. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-991. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770

36. Olivieri I, Cantini F, Castiglione F, et al. Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(8):822-830. doi:10.1016/j.autrev.2014.04.003

37. Sanz Sanz J, Juanola Roura X, Seoane-Mato D, Montoro M, Gomollón F. Criterios de cribado de enfermedad inflamatoria intestinal y espondiloartritis para derivación de pacientes entre Reumatología y Gastroenterología. *Reumatología Clínica*. 2018;14(2):68-74. doi:10.1016/j.reuma.2017.07.001.

38. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-2291.

39. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):18-24. doi:10.1136/ard.2008.094870

40. Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med*. 2011;22(6):554-560. doi:10.1016/j.ejim.2011.06.006

41. Zarco P, González CM, Rodríguez de la Serna A, et al. Manifestaciones extraarticulares en pacientes con espondiloartritis. Características basales de la cohorte de

pacientes con espondiloartritis del estudio AQUILES. *Reumatologia Clinica*. 2015;11(2):83-89. doi:10.1016/j.reuma.2014.04.003

42. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol*. 2019;25(18):2162-2176. doi:10.3748/wjg.v25.i18.2162

43. Sharma SM, Jackson D. Uveitis and spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(6):846-862. doi:10.1016/j.berh.2018.08.002

44. Varkas G, Vastesaegeer N, Cypers H, et al. Association of Inflammatory Bowel Disease and Acute Anterior Uveitis, but Not Psoriasis, With Disease Duration in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results From Two Belgian Nationwide Axial Spondyloarthritis Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(10):1588-1596. doi:10.1002/art.40551

45. 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;11(5):631-642. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw199

46. Wendling D, Guillot X, Prati C, et al. Effect of Gut Involvement in Patients with High Probability of Early Spondyloarthritis: Data from the DESIR Cohort. *J Rheumatol*. 2020;47(3):349-353. doi:10.3899/jrheum.181326

47. Sezgin O, Akpınar H, Özer B, Törüner M, Bal K, Bor S. Population-based assessment of gastrointestinal symptoms and diseases: Cappadocia Cohort, Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(12):1009-1020. doi:10.5152/tjg.2019.19882

48. Fernández-Ávila DG, Bernal-Macías S, Parra-Izquierdo V, Rincón-Riaño DN, Gutiérrez JM, Rosselli D. Prevalencia en Colombia de la enfermedad inflamatoria intestinal y el compromiso articular asociado, según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2020;27(1):3-8. doi:10.1016/j.rcreu.2019.10.006.

49. Almario CV, Ballal ML, Chey WD, et al. Burden of Gastrointestinal Symptoms in the United States: Results of a Nationally Representative Survey of Over 71,000 Americans. *The American Journal of Gastroenterology*. 2018 Nov;113(11):1701-1710. DOI: 10.1038/s41395-018-0256-8.

50. Soleimanifar N, Nicknam MH, Bidad K, et al. Effect of food intake and ambient air pollution exposure on ankylosing spondylitis disease activity. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):9. Published 2019 Feb 18. doi:10.1186/s42358-019-0051-2

51. Niu Q, Wei W, Huang Z, Zhang J, Yang B, Wang L. Association between food allergy and ankylosing spondylitis: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(6):e14421. doi:10.1097/MD.00000000000014421

52. Misselwitz, Benjamin y col. "Malabsorción e intolerancia a la lactosa: patogénesis, diagnóstico y tratamiento". *United European Gastroenterology Journal*. 2013 (1): 151-159, doi:10.1177/2050640613484463 .

53. Macfarlane TV, Abbood HM, Pathan E, Gordon K, Hinz J, Macfarlane GJ. Relationship between diet and ankylosing spondylitis: A systematic review. *Eur J Rheumatol*. 2018;5(1):45-52. doi:10.5152/eurjrheum.2017.16103
54. Punder K, Pruimboom L. The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients*. 2013;5(3):771-787. Published 2013 Mar 12. doi:10.3390/nu5030771
55. de Winter JJ, Paramarta JE, de Jong HM, van de Sande MG, Baeten DL. Peripheral disease contributes significantly to the level of disease activity in axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2019;5(1):e000802. Published 2019 Jan 11. doi:10.1136/rmdopen-2018-000802
56. Manasson J, Shen N, Garcia Ferrer HR, et al. Gut Microbiota Perturbations in Reactive Arthritis and Postinfectious Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(2):242-254. doi:10.1002/art.40359
57. Van Praet L, Jacques P, Van den Bosch F, Elewaut D. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(5):288-295. Published 2012 Apr 17. doi:10.1038/nrrheum.2012.42
58. Caplan L, Kuhn KA. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 Feb;44(1):153-164. doi: 10.1016/j.rdc.2017.09.004. PMID: 29149924.
59. Ciccia F, Rizzo A, Triolo G. Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Jan;28(1):89-96. doi: 10.1097/BOR.0000000000000239. PMID: 26599385.
60. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol*. 2002 Mar;29(3):511-5. PMID: 11908564.
61. Arvikar, S. L., & Fisher, M. C. (2011). Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Current reviews in musculoskeletal medicine*, 4(3), 123–131. doi.org/10.1007/s12178-011-9085-8