

CAPÍTULO 1: Situación y epidemiología de la espondiloartritis axial en Argentina

CHAPTER 1: Situation and epidemiology of axial spondyloarthritis in Argentina

Emilce E Schneeberger¹, Gustavo Citera¹, Enrique R Soriano²

¹ Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: espondiloartritis; espondilitis anquilosante; EspAax radiográfica; Argentina.

Key words: spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; radiographic axSpA; Argentina.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 Sup. 1 (3-12)

INTRODUCCIÓN

La espondiloartritis (EspA) incluye un grupo de enfermedades que comparten ciertas características clínicas, serológicas y genéticas pero que son fenotípicamente diferentes. La EspA puede tener afectación predominante periférica (p) o predominante axial (ax). La espondilitis anquilosante (EA) hoy se aconseja denominarla EspAax radiográfica (EspAax-r), es el prototipo de EspAax. La EspAax afecta preferentemente a adultos jóvenes entre los 20 y 45 años, comprometiendo generalmente las articulaciones sacroilíacas, extendiéndose al raquis y tejidos blandos paravertebrales¹.

El síntoma cardinal de la EspAax es el dolor lumbar inflamatorio (DLI). Una variedad de criterios ha sido desarrollada para clasificar el DLI con una sensibilidad y especificidad semejantes²⁻⁵. Las principales características del DLI son: edad de inicio antes de los 40-45 años, comienzo insidioso, mejoría con el ejercicio, su asociación con rigidez matinal y una duración ≥ 3 meses. En el contexto de una campaña de concientización para la detección de EspAax en Argentina, en el cual se evaluaron 80 pacientes < 50 años con dolor lumbar crónico (≥ 3 meses), de ellos 40 cumplían criterios de

DLI y 9 pacientes (22,5%) cumplieron criterios de EspAax (7 EA y 2 EspAax-nr)⁶.

Sin embargo, cuando se considera solamente “dolor lumbar crónico”, no necesariamente inflamatorio, la prevalencia de EspAax suele ser menor. Tal es el caso de un estudio de un hospital universitario de nuestro país, en el cual la prevalencia de EspAax en pacientes menores de 45 años que padecían dolor lumbar crónico fue de 5,78% (IC 95% 4,2-7,4), correspondiendo 2,76% (IC 95% 1,6-3,9) a EA y 3,02% (IC 95% 1,8-4,2) a EspAax no radiográfica (EspAax-nr). Interesantemente, el 41,6% de los pacientes con EspAax-nr (10/24) no había sido diagnosticado⁷.

Recientemente, Schneeberger et al. realizaron un estudio para estimar la prevalencia de EspAax diagnosticada en Argentina y analizaron las características sociodemográficas y clínicas de esta enfermedad, estratificando estos resultados según las 23 provincias. Se convocaron a todos los reumatólogos del país que asisten pacientes adultos. Se calculó el número de pacientes con EspAax identificados divididos por la población adulta según los datos provisorios del último Censo Nacional

(18/5/22) Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Un total de 694/781 (88,9%) reumatólogos aceptaron participar del estudio. La población adulta total de Argentina fue de 31.621.696 habitantes y 4093 pacientes con EspAax fueron registrados, correspondiendo a una prevalencia del 0,013%.

La distribución geográfica de la prevalencia de EspAax fue desde 0,036% en Tierra del Fuego a 0,002% en Jujuy. La edad promedio de los pacientes fue de 49,6 años ($\pm 13,9$) y el 58,3% pertenecía al sexo masculino. El tiempo mediano de evolución de la EspAax fue de 11 años (RIC 5-18) y la demora mediana al diagnóstico de 2 años (RIC 1-6), y el 62% de los pacientes fue clasificado como EspAax-r⁸.

El espectro de la EspAax incluye dos entidades: la EspAax no radiográfica (-nr) que se define por la ausencia de sacroileítis (SI) y la EspAax radiográfica, usualmente llamada espondilitis anquilosante (EA).

La EA se clasifica a través de los criterios de New York modificados (NYM), que además de los criterios clínicos (DLI, etc.) requiere de la presencia *sine qua non* de un grado de sacroileítis avanzado grado 2 bilateral (esclerosis y/o erosiones), 3 (ensanchamiento, pinzamiento, puentes óseos) o 4 unilateral (fusión)⁹. Utilizando estos criterios en la Sección de Reumatología del Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP) en 2008, la demora mediana al diagnóstico en 86 pacientes con EA fue de 6,2 años (RIC 2-13.5) (información no publicada).

Más recientemente, en el Hospital Italiano de Buenos Aires, se comprobó luego de evaluar 796 pacientes consecutivos que concurren a la guardia o por demanda espontánea por dolor lumbar de características inflamatorias, una demora mediana en el diagnóstico de EA de 4,9 años (RIC 2,8-7,6)⁷. Probablemente parte de esta demora se deba a la lenta progresión radiográfica de esta enfermedad. Datos de la cohorte alemana *German Spondyloarthritis Inception Cohort* (GESPIC) informan una progresión de EspAax-nr a EA de casi 12% en 2 años¹⁰. También, la progresión radiográfica ha sido estudiada en la cohorte francesa *DEvenir des Spondyloarthrites Indifférenciées Récentes* (DESIR) mostrando una progresión a EA menor de tan solo 5,1% a 5 años¹¹. Una revisión sistemática de la literatura (RSL) y metaanálisis que incluyó 16 estudios

identificó una progresión a EA de 40% a 10 años¹².

En 2009 surgieron los criterios ASAS para EspAax que se aplican en pacientes con dolor lumbar crónico (≥ 3 meses) y edad de inicio de ese dolor en menores de 45 años de edad, e incorporan la posibilidad de la detección precoz de la SI a través de la resonancia magnética (RM) mediante la visualización de edema de la médula ósea como una señal hiperintensa en secuencia de supresión de grasa (STIR) e hipointensa en secuencia T1 (1 lesión en dos cortes consecutivos o 2 lesiones en cortes diferentes), o de SI radiográfica por criterios NYM más 1 rasgo de EspA o la presencia del HLA-B27 más dos rasgos de EspA, permite la clasificación de pacientes con una sensibilidad y especificidad superior al 80%¹³. Previamente al desarrollo de estos criterios, los pacientes que no podían clasificarse como EA, se denominaban como EspAax indiferenciada, pero actualmente quienes cumplen criterios ASAS y no criterios NYM se clasifican como EspAax-nr. Los criterios ASAS 2009 permitieron en parte reducir el retraso en el diagnóstico en pacientes con EspAax; en 190 pacientes de la cohorte Estudio de eSpondiloartritis AXial Irep Argentina (ESPAXIA), la demora diagnóstica mediana en 2014 se redujo sustancialmente a 3,5 años (RIC 1-11) (información no publicada).

Varios grupos han estudiado las similitudes y diferencias entre la EA y la EspAax-nr. Las principales diferencias radican en que en la EA predominan los varones en una relación 2-3:1, sin embargo, en la EspAax-nr la frecuencia entre los sexos sería similar o con ligero predominio femenino. La frecuencia de la positividad del HLA-B27 es mayor en la EA (90% vs. 70%). Los pacientes con EA tendrían niveles mayores de proteína C reactiva (PCR) y mayor número de lesiones activas en la RM. En la EA el curso de la enfermedad es persistente, mientras que en la EspAax-nr hasta un tercio de los pacientes resuelve sus síntomas espontáneamente¹⁴⁻¹⁸. Sin embargo, la mayoría de ellos coincide que la carga de la enfermedad en ambas entidades es similar¹⁹. En la cohorte ESPAXIA las características entre 172 pacientes con EA y 18 pacientes con EspAax-nr fueron similares a excepción que los EA tenían menor frecuencia de entesitis (27% vs. 55%; $p=0,03$) y mayor limitación de la movilidad axial (*Bath Ankylosing*

Spondylitis Metrology Index [BASMI] $X_{3,9\pm 2,5}$ vs. $X_{0,9\pm 0,9}$; $p=0,01$) y peor calidad de vida (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* [ASQoL] m 7 RIC: 2-11 vs. m 4,3 RIC: 0,75-7,25; $p=0,03$)²⁰.

Evolución y pronóstico de la enfermedad

La EspAax afecta a personas en la etapa más productiva de su vida y por lo tanto tiene un importante impacto laboral, social y económico para los pacientes. La frecuencia de discapacidad laboral en 61 pacientes con EA de la cohorte ESPAXIA fue del 26,2%, significativamente superior a los controles ($n=89$) de la población general apareados por sexo y edad ($p=0,0001$). Además, la sobrevivencia laboral fue significativamente menor en los pacientes versus los controles (X) 58 años DS: 54-61 vs. X_{66} años DS: 63-68; $p=0,001$). Las principales variables asociadas en forma independiente al desempleo fueron: la depresión (OR: 20; IC 95% 1,69-258; $p=0,001$), la actividad de la enfermedad (OR: 1,05, IC 95% 1-1,1; $p=0,01$) y la edad (OR: 1,1, IC 95% 1,02-1,21; $p=0,01$)²¹. Esta situación conduce a un aumento sustancial de los costos indirectos relacionados con la falta de productividad, como se demostró en un estudio de la cohorte ESPAXIA en 2010²².

Un estudio multicéntrico del grupo de estudio de la Sociedad Argentina de Reumatología (GESAR) de EspAax, en 129 pacientes también comprobó que la pérdida de la productividad laboral medida a través del cuestionario *Work Productivity and Activity Impairment Spondyloarthritis* (WPAI-SpA) fue del 30% y se asoció con la actividad de la enfermedad, el estado de salud, la calidad de vida y la capacidad funcional. Una mejor función física se relacionó en forma independiente con una mayor probabilidad de mantener a los pacientes con EspAax empleados²³.

Es fundamental controlar la actividad de la enfermedad en estos pacientes ya que la misma demostró ser el principal determinante de la discapacidad funcional en estos pacientes (β 0,628; $p=0,0001$)²⁴. En un reciente análisis longitudinal de la cohorte ESPAXIA, en 185 pacientes con EspAax que contaban con un número ≥ 2 visitas, mediante un modelo autoregresivo de ecuaciones de estimación generalizadas, ajustando por edad, sexo, movilidad espinal y uso de AINEs, un aumento de 1 unidad del índice compuesto

Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) condujo a un aumento de 0,48 unidades del *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) (β 0,48 IC 95% 0,39-0,57) y la presencia de artritis periférica a un aumento de 0,44 unidades del BASFI (β 0,44 IC 95% 0,08-0,8)²⁵. Además, se ha demostrado que la actividad de la enfermedad tiene una relación longitudinal positiva con la progresión radiográfica^{26,27}. En 184 pacientes con EA de la cohorte *Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study* (OASIS) con un seguimiento a 12 años se observó por un aumento de 1 unidad de ASDAS, un aumento de 0,72 unidades del *modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score* (mSASSS)²⁶.

La mortalidad en EA es mayor a la población general. En el registro nacional de pacientes de Suecia se observaron 496 muertes en 8600 pacientes con EA, comparado con 1533 muertes en 40460 controles machedados del registro censal (HR: 1,60 IC 95% 1,44 - 1,77). Y los principales predictores de mortalidad fueron: menor nivel educativo, comorbilidades (diabetes, infecciones, enfermedades cardiovasculares, pulmonares y malignas) y reemplazo de cadera previo²⁸. En Argentina, la mortalidad fue del 7,1% en 127 pacientes con EA en un período de seguimiento de 10 años (2000-2010). La sobrevivencia mediana estimada desde el diagnóstico de EA fue de 39 años (RIC 34-50) y la sobrevivencia mediana acumulada de 76 años (RIC 74-85). La enfermedad cardiovascular fue la causa más frecuente de muerte (5/9 pacientes). Los pacientes que fallecieron tuvieron mayor edad y mayor tiempo de evolución de la EA que los pacientes que no fallecieron (X 68,1 \pm 12,4 años vs. X 46,4 \pm 15,1 años; $p=0,0001$ y X 33 \pm 13,7 años vs. X 12 \pm 10,7 años; $p=0,001$, respectivamente), mayor frecuencia de cirugías (3/5 [60%] vs. 5/105 [4,76%]; $p=0,002$) y síndrome de cauda equina (3/6 [50%] vs. 2/116 [1,72%]; $p=0,001$)²⁹.

Factores de riesgo

La susceptibilidad genética para el desarrollo de la EspAax corresponde al 80-90%. Sin lugar a dudas, el más importante factor de riesgo genético en EspAax es el HLA-B27, que contribuye en aproximadamente un 30% a la heredabilidad de esta enfermedad. Otros loci genéticos no

HLA también han sido asociados con EspAax, principalmente los polimorfismos de la aminopeptidasa del retículo endoplásmico (ERAP) y del receptor de la interleuquina (IL)-23³⁰.

Tres hipótesis intentan explicar la intervención del gen del B27 en la fisiopatogenia de la enfermedad. Una de ellas es la hipótesis del “péptido artritogénico” que propone que el HLA-B27 podría estar involucrado en la presentación de péptidos de antígenos microbianos o autoantígenos a las células T CD8. Otra hipótesis es la de “homodímeros de cadenas pesadas libres” que propone que en pacientes con EspAax, el HLA-B27 sería prono a formar homodímeros de cadena pesada sobre la superficie celular sin la presencia de la β 2 microglobulina; consecuentemente, las células T CD8 no se activarían y, en cambio, habría una activación directa peptídica-independiente de las células natural killer (NK) y de las células T CD4 a través de receptores tipo inmunoglobulina de células killer (KIRs). Por último, la hipótesis del “mal plegamiento” del HLA-B27 conduciría a una “respuesta de proteína mal plegada” o estrés endoplásmico, induciendo así la producción de altos niveles de IL-23 por parte de las células mieloides mediante la activación de los “patrones de reconocimiento del receptor”³¹⁻³⁴ (Figura).

La frecuencia del HLA-B27 en la población general es variable a través del mundo y determina, en gran parte, la prevalencia de la EspAax. Las más altas frecuencias corresponden a los nativos originarios como los Pawaia en Papua Nueva Guinea (53%), los Haida de British Columbia, Canadá y Alaska (50%) y los Chukotka Eskimos en Rusia Oriental (40%). Y las más bajas a Arabia (3%) y Japón (1%) y la región subsahariana en África³⁵⁻³⁷.

En América Latina, la prevalencia del HLA-B27 en EA ronda del 20 al 90%, lo que refleja la amplia heterogeneidad étnica subyacente en la composición de la población³⁸. En Argentina, algunos estudios demostraron que la prevalencia de este alelo se distribuye de manera desigual a lo largo de su extenso territorio. Citera G, et al. informaron una prevalencia de HLA-B27 del 90,4% en un solo centro de Buenos Aires en pacientes con EA vs. 5,2% en controles de la población general (OR: 171.5 IC 95% 53-549; $p=1 \times 10^{-30}$)³⁹. Por otro lado, un estudio multicéntrico

del Consorcio de Espondiloartritis Temprana (CONEART) encontró una prevalencia de B27 notablemente menor en pacientes con EspAax (55%)⁴⁰. Y en un estudio más reciente la frecuencia HLA-B27 en 68 pacientes con EspAax fue del 43% vs. 9% en controles (OR: 7.7 IC 95% 2,8-24; $p<0,001$)⁴¹.

Además, también se han identificado otros alelos HLA clase I (B7 CREG, B40, B60, B39, B15, B38, B52 y E), clase II (DR1, DR4, DR8, DR12 y DR13) y clase III (TNF 238/308) asociados con la EA. Y especialmente en Argentina, el HLA-DR1 mostró una frecuencia mayor en pacientes con EA (59,6% vs. 20%, OR: 6.1 IC 95% 3-12; $p=1 \times 10^{-5}$) y el TNF-308 (94% vs. 81%, OR: 3.96, IC 95% 1,14-13,79; $p=0,02$)³⁹.

Entre los factores de riesgo medioambientales, el tabaquismo se ha asociado con aumento de riesgo de EspAax. Un estudio de Noruega de casos y controles reportó dos veces más riesgo en los tabaquistas comparados con aquellos que nunca fumaron⁴². El humo del cigarrillo tiene muchos componentes químicos, los cuales pueden influir sobre el sistema inmune directa o indirectamente, y también pueden modificar el microbioma oral. El tabaco también se ha relacionado a peores desenlaces de la enfermedad (mayor BASDAI, BASFI, fatiga, ansiedad, depresión y progresión radiográfica) y mayor probabilidad a desarrollar psoriasis OR 1,6 (IC 95% 1,1-2,3)⁴³⁻⁵⁰.

Mc Gonagle et al. propusieron que el estrés biomecánico y la respuesta inmune innata pueden conducir al desarrollo de entesitis en pacientes en EA⁵¹. Esta hipótesis fue confirmada a través de un modelo murino mediante la observación en ratones transgénicos para TNF(Δ ARE), en los cuales la ausencia de carga en las patas traseras previno la aparición de entesitis del tendón de Aquiles⁵².

El rol de la dieta y el microbioma en la patogénesis de la enfermedad no es claro. En contraste a la artritis reactiva (ARe), la cual es desencadenada por patógenos específicos como Salmonella, Shigella o Yersinia; en el contexto de la EspAax, un agente infeccioso disparador no ha sido identificado. Aunque pequeñas variaciones en la diversidad del microbioma intestinal (tales como la presencia de *Lachnospiraceae* y *Bacteroidaceae* y decremento en el número de *Ruminococcaceae* y *Rikenellaceae*) podrían

jugar un rol clave en la patogénesis. En adición, el daño en la piel inducido por la psoriasis y de la mucosa intestinal por la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) facilita la exposición a patógenos⁵³.

Por último, si bien la evidencia es controvertida, Zhao et al. mostraron que el alcohol se asoció a menor actividad de la enfermedad y mejor capacidad funcional. El alcohol suprime la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF y la IL6. El vino es rico en polifenoles anti-inflamatorios como el resveratrol⁵⁴.

Prevalencia e incidencia de la espondiloartritis axial

La prevalencia de EspAax varía del 0,1% al 1,4% en todo el mundo. Este amplio rango puede explicarse principalmente por la prevalencia del alelo HLA-B27, que difiere entre las diferentes áreas geográficas⁵⁵.

Una RSL, de 36 estudios elegibles, mostró que la prevalencia media de EA varía según las diferentes regiones geográficas⁵⁶. Stolwijk et al. mostraron resultados similares en su metaanálisis, en el cual la prevalencia de EA fue mayor en estudios de Europa (0,25%; IC 95%: 0,18-0,33) y América del Norte (0,20%; IC 95%: 0,10-0,34) en comparación con América del Sur/ América Latina, que fue del 0,14% (IC 95%: 0,02-0,34) y en África subsahariana que fue 0,02% (IC 95%: 0,001-0,21)⁵⁷.

Una publicación sobre la epidemiología de la EspA en América Latina recopiló un total de once estudios (7 de México, 2 de Colombia, 1 de Cuba y 1 de Venezuela) que determinan la prevalencia de EspAax. La mayoría de ellos utilizaron los criterios de Nueva York modificados (NYm) para su inclusión, excepto uno que considera los criterios de EspAax ASAS 2009⁵⁸.

Desafortunadamente, en Argentina tenemos poca información sobre la prevalencia de EspAax en la población general. Menos de una decena de estudios evaluaron la incidencia de la EA y la misma osciló desde 10.64 casos /100000 personas año en Noruega a 0.48 casos /100000 personas año en Japón⁵⁵.

Influencia del género en pacientes con espondiloartritis axial

Un metaanálisis que incluyó 42 estudios mostró un mayor retraso en el diagnóstico de la EspAax en las mujeres comparado a los

varones (8,8 vs. 6,5 años, respectivamente; $p < 0,01$)⁵⁹. Si bien en este estudio no hubo diferencias significativas en los síntomas entre ambos sexos, una razón posible de esta diferencia en la demora en el diagnóstico es que los hombres presentan compromiso radiográfico más severo y mayor progresión del daño estructural (medido por los índices *Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index* [BASRI] y mSASSS), incluyendo el desarrollo de sindesmofitos; mientras que las mujeres tienen una menor y más lenta progresión radiográfica y esto en algunos casos podría dificultar el diagnóstico. Sin embargo, las mujeres suelen tener mayor actividad de la enfermedad⁶⁰. Otra explicación posible es que los varones son más frecuentemente HLA-B27 positivos⁶¹.

Un estudio de la cohorte ESPAXIA, en 249 pacientes con EspAax coincide con estos resultados, ya que el género femenino se asoció de manera independiente con el mayor nivel de actividad de la enfermedad (ASDAS-ERS β 0,59 IC 95% 0,17-1,01; $p < 0,01$ y BASDAI β 0,84 IC9 5% 0,08-1,60; $p < 0,03$) y peor calidad de vida (ASQoL β 1,78 IC 95% 0,34-3,25; $p < 0,02$) y el género masculino con mayor limitación de la movilidad axial (BASMI β 0,75 IC 95% 0,18 a 1,33; $p = 0,01$)⁶².

Interesantemente, algunos estudios detectaron diferencias en los niveles de citoquinas inflamatorias: las mujeres presentaron mayores niveles de IL-6 y los varones de tumor necrosis factor alpha (TNF α), IL-17 e IL-18^{63,64}. No hay resultados concluyentes en cuanto a la influencia de las hormonas sexuales, estrógenos y testosterona.

Aunque los resultados son conflictivos, las pacientes mujeres suelen tener más frecuentemente entesitis, EII y psoriasis, mientras que los pacientes varones tienen más frecuentemente uveítis anterior aguda (UAA)⁶⁵⁻⁶⁹.

Finalmente, varios estudios informaron que las mujeres tienen significativamente menor respuesta al tratamiento con inhibidores (i) del TNF (TNFi); este hallazgo podría estar relacionado con la menor respuesta que exhiben estos agentes en pacientes con alto índice de masa corporal (IMC). El sexo femenino en general, tiene mayor proporción de tejido graso que el sexo masculino⁷⁰.

Impacto de las manifestaciones extra musculoesqueléticas y las comorbilidades

Una RSL, en 156 artículos seleccionados reportó la prevalencia de las manifestaciones extra musculoesqueléticas (MEME) en EA. La mayor frecuencia correspondió a la UAA con 25,8% (IC 95% 24,1%-27,6%), seguida por la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) 9,3% (IC 95% 8,1%-10,6%) y por la psoriasis 6,8% (IC 95% 6,1%-7,7%)⁶⁵.

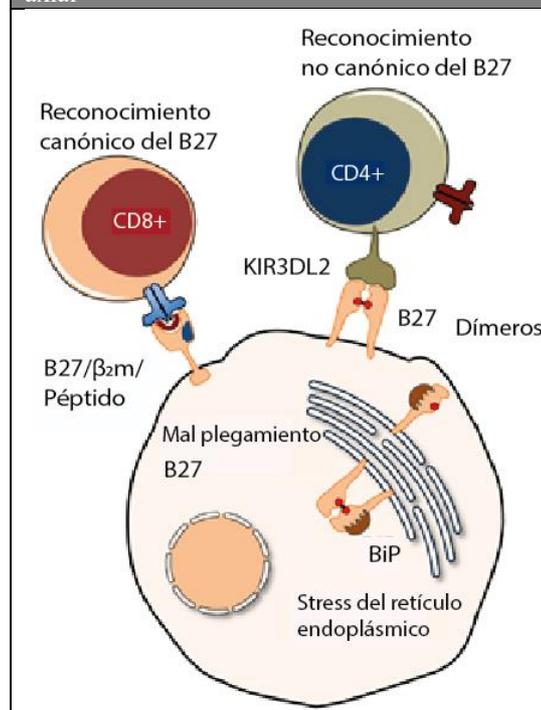
Datos de nuestro país informan una frecuencia de UAA del 26% (60/231 pacientes con EspAax). La presencia de UAA se asoció independientemente con la positividad del B27 (OR: 2.7, IC 95% 1,4-5,2; p=0,003) y con el tiempo de evolución de la enfermedad (OR: 1.027, IC 95% 1,002-1,053; p=0,03)⁷¹.

Con respecto a la EII, se estima que el 5-10% de pacientes durante el curso de la EspAax desarrollan EII y hasta un 70% puede tener inflamación intestinal subclínica⁷². Por otro lado, en 95 pacientes con EII, 72 con colitis ulcerosa, 21 con enfermedad de Crohn y 2 con enfermedad indiferenciada, se observó una alta frecuencia de DLI (44,2%), artritis (27,4%), dactilitis (13,7%) y entesitis (11,9%)⁷³.

Otro punto a considerar son las comorbilidades asociadas a EspAax. Un metaanálisis determinó que la falla cardíaca y la depresión son significativamente más frecuentes que en la población control (OR: 1,84 y OR: 1,8, respectivamente), y la presencia de comorbilidades se asoció a peores desenlaces, menor productividad laboral y respuesta al tratamiento y mayor mortalidad⁷⁴. Las comorbilidades más frecuentemente reportadas en EspAax son: hipertensión arterial (HTA), depresión, enfermedad pulmonar crónica, diabetes, arritmias cardíacas, hipotiroidismo, obesidad, osteoporosis y enfermedad hepática^{75,76}. En la cohorte argentina ESPAXIA, el 61,2% de los pacientes con EspAax presentaba al menos una comorbilidad. La HTA fue la comorbilidad más frecuente, coincidiendo con la mayoría de los estudios. La frecuencia de litiasis renal (LR) fue alta de 11,6%, francamente superior a la prevalencia de LR de la población general estimada en 3,96%. Y la presencia de 3 o más comorbilidades se asoció con mayor edad, mayor tiempo de evolución, mayor actividad de la enfermedad, peor estatus funcional y calidad de vida⁷⁷.

En un estudio del IREP, la enfermedad cardiovascular establecida en 44 pacientes con EA fue superior (13,6%) comparado con 44 controles de la población general apareados por sexo y edad. También el riesgo cardiovascular a 10 años >20% según el *score de Framingham/Adult Treatment Panel (ATP) III* fue superior en los pacientes con EA vs. controles (13,6% vs. 4,5%, respectivamente). Aquellos pacientes que tenían alta actividad de la enfermedad (BASDAI ≥ 4) tuvieron un riesgo mayor que los pacientes con un BASDAI <4 (19% vs. 8,7%). Cabe aclarar que estas diferencias no alcanzaron significancia estadística y probablemente esto se deba al bajo número de pacientes estudiados (error tipo 2)⁷⁸. También se detectó en 71 pacientes con EspAax que tienen significativamente mayor frecuencia de depresión (PHQ 9 ≥ 5 45% vs. 18,3%, p=0,001) y trastornos de sueño (escala de Pittsburg ≥ 5 64,6% vs. 40,8; p=0,0001) que 71 controles apareados por sexo y edad⁷⁹. Por último, la hipoacusia sensorial en la franja etaria de 45-55 años fue significativamente mayor en pacientes con EA (n=20) de 87% vs. controles (n=28) de 20% (p=0,03)⁸⁰.

Figura: Hipótesis sobre la intervención del gen del B27 en la fisiopatogenia de la espondililitis axial



$\beta 2m$: beta 2 microglobulina; KIR: receptores tipo inmunoglobulina de células killer; BiP: immunoglobulin binding protein

CONCLUSIONES

Si bien la EspAax no es una enfermedad altamente prevalente, afecta a personas jóvenes en la etapa más productiva de su vida y esto determina un importante impacto para el individuo y para la sociedad. La mayor actividad de la enfermedad es el principal condicionante del deterioro de la capacidad funcional, la calidad de vida y la progresión del daño radiográfico. Dado que existe una injustificada demora en el diagnóstico de esta entidad, se deben extremar los recaudos para el reconocimiento temprano de la misma e iniciar un tratamiento adecuado que impida o limite las consecuencias antes mencionadas.

Dada la variabilidad en la susceptibilidad genética en las diferentes poblaciones, es muy importante contar con datos locales sobre la prevalencia y las características de esta enfermedad, para trazar políticas sanitarias correctas para su detección y manejo temprano.

En nuestro país contamos con instrumentos validados para un adecuado control de la

actividad, capacidad funcional y calidad de vida de los pacientes con EspAax, que le permiten al reumatólogo un control objetivo y adecuado de la enfermedad.

De igual manera, los reumatólogos están cada vez más entrenados en el reconocimiento temprano de las alteraciones en la RM y en la interpretación de los hallazgos genéticos y clínicos de los pacientes con EspAax-nr, por lo cual debemos incentivar y educar a otros colegas derivadores como ortopedistas, o médicos generales para la derivación temprana de pacientes con dolor lumbar y alta sospecha de esta enfermedad.

El estudio en general de la EspAax en nuestro país nos permitió una mejor caracterización de la misma y un manejo más apropiado. Resulta de suma importancia continuar con la investigación en profundidad de esta patología para conocer con mejor detalle su prevalencia e incidencia, así como su evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maldonado Cocco JA, et al. Reumatología. 1ª ed. Ediciones Azzurras, 2010. Capítulo 31 y 32. Pág 435-40.
2. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1218-27.
3. Sieper J, D van der Heijde, R Landewé, J Brandt, R Burgos-Vagas, E Collantes-Estevez, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):784-8.
4. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ, et al. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA.* 1977;237(24):2613-4.
5. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):569-78.
6. Schneeberger EE, Citera G, Buschiazzo E, Cayetti A, Zamora N, Sommeffleck FD, et al. Impact of an awareness campaign for the detection of axial spondyloarthritis in patients with inflammatory back pain. *J Rheumatol Arthritis Dis* 2017;2(4). doi: 10.15226/2475-4676/2/1/00112.
7. Tobar Jaramillo MA, Marin Zucaro N, Rosa J, Marin J, Acosta Felquer ML, Ferreyra L, et al. Prevalence of axial spondyloarthritis among young people consulting because of chronic low back pain in a university hospital Argentina. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):759-60.# POS0984.
8. Schneeberger E, Citera G, Soriano E, Gentiletti J, Somma L, Carlevaris L, et al. Prevalencia de espondiloartritis axial diagnosticada en Argentina (Estudio PRESPAX). Congreso Argentino de Reumatología (2023). Posters. *Rev Arg Reumatol* 2023; 34(Sup1):22-90. <https://doi.org/10.47196/rar.v34iSup1.760>.
9. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8.
10. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1369-74.
11. Dougados M, Sepriano A, Molto A, van Lunteren M, Ramiro S, de Hooge M, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1823-8.

12. Xia Q, Fan D, Yang X, Li X, Zhang X, Wang M, et al. Progression rate of ankylosing spondylitis in patients with undifferentiated spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5960.
13. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
14. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):717-27.
15. Dougados M, d'Agostino M-A, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine*. 2011;78(6):598-603.
16. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res*. 2012;64(9):1415-22.
17. Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, et al. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3096-106.
18. van der Berg R, de Hooge M, van Gaalen F, Reijnierse M, Huizinga T, van der Heijde D, et al. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8): 1492-9.
19. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Bukowski JF, Valluri S, et al. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):556-62.
20. Zamora N, Betancur G, Lizarraga A, Orozco MC, Sommerfleck F, Schneeberger EE, et al. Diferencias sociodemográficas y clínicas entre pacientes con espondiloartritis axial y espondilitis anquilosante. *Rev Arg Reumatol* 2014;25:70(Congreso)#132.
21. Marengo F, Schneeberger EE, Citera G, Maldonado Cocco JA. Work Status Among Patients With Ankylosing Spondylitis in Argentina. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(5):273-7.
22. Marengo F, Schneeberger EE, Chichotky Y, Maldonado Cocco JA, Citera G. Impacto socioeconómico en pacientes con espondilitis anquilosante en Argentina. *Rev Arg Reumatol*. 2010; 21(2): 30-8.
23. Airoidi C, Martire MV, Girard Bosch P, Benegas M, Duarte V, Cosentino C. Participación laboral en espondiloartritis axial radiográfica y no radiográfica. *Rev Arg Reumatol* 2021;32(4):12-20.
24. Marengo F, Schneeberger EE, Gagliardi S, Maldonado Cocco JA, Citera G. Determinantes de discapacidad funcional en pacientes con espondilitis anquilosante en Argentina. *Rev Arg Reumatol*. 2009;20(3):20-5.
25. Capelusnik D, Ramiro S, Schneeberger EE, Citera G. Peripheral arthritis and higher disease activity lead to more functional impairment in axial spondyloarthritis: Longitudinal analysis from ESPAXIA. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(3):553-8.
26. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1455-61.
27. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2114-8.
28. Exarchou S, Lie E, Lindström U, Askling J, Forsblad-d'Elia H, Turesson C, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1466-72.
29. Buschiazzo EA, Schneeberger EE, Sommerfleck FA, Ledesma C, Citera G. Mortality in patients with ankylosing spondylitis in Argentina. *Clin Rheumatol*. 2016;35(9):2229-33.
30. Smith JA, Colbert RA. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheum*. 2014;66(2):231-41.
31. Hermann E, Yu DT, Meyer zum Büschenfelde KH, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet*. 1993;342(8872):646-50.
32. Kollnberger S, Bird L, Sun M-Y, Retiere C, Braud VM, McMichael A, et al. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2972-82.
33. Austin RC. The unfolded protein response in health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(9):2279-87.

34. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2009;60(9):2633-43.
35. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2012;38(3):441-76.
36. Gofton JP, Chalmers A, Price GE, Reeve CE. HL-A 27 and ankylosing spondylitis in B.C. Indians. *J Rheumatol.* 1984;11(5):572-3.
37. Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol.* 2001;28(3):554-9.
38. Citera G, Bautista-Molano W, Peláez-Ballestas I, Azevedo VF, Perich RA, Méndez-Rodríguez JA, et al. Prevalence, demographics, and clinical characteristics of Latin American patients with spondyloarthritis. *Adv Rheumatol.* 2021;61(1):2.
39. Citera G, Schneeberger EE, Maldonado Cocco JA, Anaya J-M. Caracterización inmunogenética de pacientes con espondilitis anquilosante en Argentina. *Rev Arg Reumatol.* 2009;20(3):26-33.
40. Colombres F, Berman A, Bellomio V, Berman H, Spindler A, Spindler W, et al. Antígeno leucocitario humano (HLA) B27 y otras variantes alélicas del locus B en pacientes con Espondiloartritis temprana en Argentina. *Rev Argent Reumatol.* 2014;25(5):22.
41. García-Salinas R, Ruta S, Torres Chichande J, Magri S. The Role of HLA-B27 in Argentinian Axial Spondyloarthritis Patients. *J Clin Rheumatol.* 2022;28(2):e619-22.
42. Videm V, Cortes A, Thomas R, Brown MA. Current smoking is associated with incident ankylosing spondylitis – the HUNT population-based Norwegian health study. *J Rheumatol* 2014;41(10):2041-8.
43. Zhao S, Jones GT, Macfarlane GJ, Hughes DM, Dean LE, Moots RJ, et al. Associations between smoking and extra-axial manifestations and disease severity in axial spondyloarthritis: results from the BSR Biologics Register for Ankylosing Spondylitis (BSRBR-AS). *Rheumatology.* 2019;58(5):811-9.
44. Kaut IK, Abourazzak FE, Jamila E, Sènamì FA, Diketa D, Taoufik H. Axial Spondyloarthritis and Cigarette Smoking. *Open Rheumatol J.* 2017;11:53-61.
45. Wendling D, Guillot X, Gossec L, Prati C, Saraux A, Dougados M. Remission is related to CRP and smoking in early axial spondyloarthritis. The DESIR cohort. *Joint Bone Spine* 2017;84(4):473-6.
46. Ciurea A, Scherer A, Weber U, Exer P, Bernhard J, Tamborrini G, et al. Impaired response to treatment with tumour necrosis factor α inhibitors in smokers with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(3):532-9.
47. Grintborg B, Højgaard P, Hetland ML, Krogh NS, Kollerup G, Jensen J, et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(4):659-68.
48. Dougados M, Demattei C, van den Berg R, Vo Hoang V, Thevenin F, Reijniers M, et al. Rate and Predisposing Factors for Sacroiliac Joint Radiographic Progression After a Two-Year Follow-up Period in Recent-Onset Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(8):1904-13.
49. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64(5):1388-98.
50. Ramiro S, Landewé R, van Tubergen A, Boonen A, Stolwijk C, Dougados M, et al. Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis. *RMD Open* 2015;1(1):e000153.
51. McGonagle D, Stockwin I, Isaacs J, Emery P. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J Rheumatol* 2001;28(10):2155-9.
52. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis* 2014;73(2):437-45.
53. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis--insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12(2):81-91.
54. Zhao S, Thong d, Duffield SJ, Hughes D, Goodson NJ. Alcohol and disease activity in axial spondyloarthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2018;38(3):375-81.
55. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2012;38(3):441-76.
56. Dean LE, Jones GT, Mac Donald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):650-7.

57. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global prevalence of spondyloarthritis. A systematic review and meta-regression analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9):1320-31.
58. Citera G, Bautista-Molano W, Peláez-Ballestas I, Azevedo VF, Perich RA, Méndez-Rodríguez JA, et al. Prevalence, demographics, and clinical characteristics of Latin American patients with spondyloarthritis. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):2.
59. Jovaní V, Blasco-Blasco M, Ruiz-Cantero MT, Pascual E. Understanding How the Diagnostic Delay of Spondyloarthritis Differs Between Women and Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Rheumatol* 2017;44(2):174-83.
60. de Jong HMY, Paramarta JE, de Winter J, Baeten D, van de Sande M. Differences between females and males in axial spondyloarthritis: data from a real-life cross-sectional cohort. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(1):28-32.
61. Ortolan A, van Lunteren M, Ramiro S, Ramonda R, Landewé RBM, Dagfinrud H, et al. Are gender-specific approaches needed in diagnosing early axial spondyloarthritis? Data from the SPondyloArthritis Caught Early cohort. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):218.
62. Reyes C, Capelusnik D, Giorgis P, Perandones M, Ezquer A, Rosemffet M, et al. ¿Tiene el género influencia en los resultados de las medidas de evaluación en espondiloartritis axial? *Rev Arg Reumatol*. 2021;32(congreso):10-11.#96.
63. Huang WN, Tso TK, Kuo Y-Ch, Tsay GJ. Distinct impacts of syndesmophyte formation on male and female patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(2):163-8.
64. Gracey E, Yao Y, Green B, Qaiyum Z, Baglaenko Y, Lin A, et al. Sexual dimorphism in the Th17 signature of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):679-89.
65. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):65-73.
66. Zarco P, González CM, Rodríguez de la Serna A, Peiró E, Mateo I, Linares L, et al. Extra-articular disease in patients with spondyloarthritis. Baseline characteristics of the spondyloarthritis cohort of the AQUILES study. *Reumatol Clin*. 2015;11(2):83-9.
67. Mitulescu TC, Popescu C, Naie A, Predețeanu D, Popescu V, Alexandrescu C, et al. Acute anterior uveitis and other extra-articular manifestations of spondyloarthritis. *J Med Life*. 2015;8(3):319-25.
68. Webers C, Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, Landewé R, van der Heijde D, et al. Gender-attributable differences in outcome of ankylosing spondylitis: long-term results from the Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(3):419-28.
69. Braakenburg AM, de Valk HW, de Boer J, Rothova A, et al. Human leukocyte antigen-B27-associated uveitis: long-term follow-up and gender differences. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(3):472-9.
70. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Current Rheumatology Reports* 2018;20(6):35.
71. Capelusnik D, Schneeberger EE, Cavalieri M, Campusano RR, Orozco MC, Sommerfleck FA. Uveitis, the Most Faithful Partner of Axial Spondyloarthritis. *Ann Arth Clin Rheum* 2020;3:1-5.
72. van Praet L, van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):414-7.
73. Sommerfleck FA, Schneeberger EE, Suárez Lissi MA, Chiardola F, Sambuelli A, Marconi O, et al. Manifestaciones reumatológicas y sistémicas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Argent Reumatol* 2002;13(Supl 1):26.
74. Zhao SS, Robertson S, Reich T, Harrison NL, Moos RJ, Goodson NJ. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl4):iv47-iv57.
75. Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, Marschall U, Haibel H, Sieper J, et al. The prevalence and impact of comorbidities on patients with axial spondyloarthritis: results from a nationwide population-based study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):210.
76. Zhao SS, Radner H, Siebert S, Duffield SJ, Thong D, Hughes DM. Comorbidity burden in axial spondyloarthritis: a cluster analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1746-54.
77. Sommerfleck FA, Schneeberger EE, Citera G. Comorbidities in Argentine patients with axial spondyloarthritis: Is nephrolithiasis associated with this disease? *Eur J Rheumatol*. 2018;5(3):169-72.
78. Kirmayr K, Schneeberger EE, Arturi P, Quevedo S, Maldonado Cocco JA, Citera G. Riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con espondilitis anquilosante. *Rev Arg Reumatol*. 2012;23(4):18-24.
79. Lizarraga A, Schneeberger EE, Cavallieri M, Campusano Rolon R, Betancur G, Orozco MC, et al. Trastornos de sueño en pacientes con espondiloartritis axial. *Rev Arg Reumatol*. 2016;27(Congreso):30.#9
80. Casellini C, Citera G, Rosemffet M, Ruggeri S, Saviotti A, Maldonado Cocco JA. Audiovestibular disorders in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(2):81-5.