

## CAPÍTULO 3: Manifestaciones clínicas axiales y periféricas de las espondiloartritis axiales

### CHAPTER 3: Axial and peripheral clinical manifestations of axial spondyloarthritis

Romina Nieto<sup>1,2</sup>, Hernán Maldonado-Ficco<sup>3</sup>, Pamela Giorgis<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hospital Escuela Eva Perón, Rosario, Santa Fe, Argentina

<sup>2</sup> Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (GO-CREAR), Grupo Oroño, Rosario, Santa Fe, Argentina

<sup>3</sup> Hospital San Antonio de Padua, Río Cuarto, Córdoba, Argentina

<sup>4</sup> Centro de Investigaciones Médicas Tucumán, Tucumán, Argentina

**Palabras clave:** espondiloartritis axial; manifestaciones; artritis periférica; entesitis.

**Key words:** axial spondyloarthritis; demonstrations; peripheral arthritis; enthesitis

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (23-30)

#### INTRODUCCIÓN

La espondiloartritis (EspA) puede presentarse con afectación predominantemente axial o periférica denominándose EspA axial (EspAax) o EspA periférica (EspAp), respectivamente. La EspAax afecta principalmente a las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral<sup>1-2</sup>, siendo la espondilitis anquilosante (EA) o EspAax radiográfica (EspAax-r) el prototipo de estas enfermedades.

Resulta dificultoso establecer la prevalencia debido a la heterogeneidad étnica de la población, la falta de viabilidad de aplicar los criterios actuales (pruebas de HLA-B27 y los estudios de imágenes, como la radiografía pélvica y la resonancia magnética) y la naturaleza transitoria de algunos síntomas de EspA (artritis periférica y entesitis)<sup>3</sup>.

Según la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (2009-2010) se estimó que la prevalencia de EspAax varía del 0,9% al 1,4% en la población adulta en los Estados Unidos<sup>4</sup>. En América Latina, a través de una revisión de la literatura, se determinó la prevalencia de EspA y sus subtipos, la cual que varió de 0,28 a 0,9% (EspA), 0,02 a 0,8% (EA), 0,2 a 0,9%

(EspAax) y 0,004 a 0,08% (artritis psoriásica-APs)<sup>5</sup>.

Hasta hace muy poco tiempo, carecíamos de datos sobre la prevalencia de la EspAax en nuestro país. Schneeberger et al. realizaron un estudio para estimar la prevalencia, las características sociodemográficas y clínicas en Argentina. Se convocaron a todos los reumatólogos del país que asisten pacientes adultos. Un total de 694/781 (88,9%) reumatólogos aceptaron participar del estudio y 4093 pacientes con EspAax fueron registrados, correspondiendo a una prevalencia del 0,013%, siendo de las más bajas reportadas en el mundo<sup>6</sup>.

Los pacientes comúnmente presentan dolor lumbar y/o cervical de tipo inflamatorio que inicia antes de los 45 años. Los rasgos característicos del dolor inflamatorio incluyen: cronicidad (>3 meses), comienzo insidioso, mejoría con el ejercicio, aparición nocturna con mejoría al despertar y empeoramiento con el reposo<sup>4,7</sup>. Existen distintos criterios para el dolor lumbar inflamatorio (Cuadros 1, 2 y 3), los cuales tienen un rendimiento similar y todos pueden ser usados en la práctica clínica

diaria<sup>8</sup>. La sensibilidad relativamente alta de estos criterios (aproximadamente 70%-95%) entre pacientes en riesgo (dolor lumbar y/o cervical >3 meses con edad de inicio <45 años) los hace útiles en la detección de EspA<sup>4,9-11</sup>.

Ciertos genes se asocian con la susceptibilidad a padecer la enfermedad como el HLA-B27. En un estudio argentino, Citera et al. confirmaron dicha asociación con la enfermedad (90,4% vs. 5,2%, con OR: 171,5; p=1x10<sup>-30</sup>). El subtipo más frecuente tanto en

pacientes como en controles fue el B27\*05 (85%). La comparación entre los alelos clase II evidenció una mayor frecuencia del HLA-DR1 (59,6% vs. 20%, OR: 6,1, p=1x10<sup>-5</sup>). El genotipo TNF -308 GA fue un factor de riesgo (94% vs. 81%, OR: 3,96, p=0,02), mientras que el genotipo -238 GA fue protector (53% vs. 76%, OR: 0,19, p>0,0001). El alelo IL1β-511C se asoció con la EA (66% vs. 53%, OR: 1,74, p=0,03)<sup>12</sup>.

**Cuadro 1: Dolor lumbar inflamatorio (DLI) según expertos ASAS<sup>6</sup> para aplicar en pacientes con dolor de espalda crónico (3 meses).**

- Edad de inicio < 40 años
- Comienzo insidioso
- Mejora con el ejercicio
- Sin mejoría con el reposo
- Dolor nocturno (con mejoría al levantarse)

*Los criterios se cumplen si al menos cuatro de cinco parámetros están presentes.*

**Cuadro 2: Criterios de Calin<sup>13</sup> para dolor lumbar inflamatorio.**

- Edad de inicio < 40 años
- Dolor de espalda > 3 meses
- Comienzo insidioso
- Asociado con rigidez matinal
- Mejora con el ejercicio

*Los criterios de Calin se cumplen si al menos cuatro de cinco parámetros están presentes.*

**Cuadro 3: Criterios de Berlín<sup>14</sup> para dolor lumbar inflamatorio para aplicar en pacientes con dolor lumbar crónico (3 meses).**

- Rigidez matinal > 30 min
- Mejoría con ejercicio, pero no con reposo
- Despertar en la segunda mitad de la noche por dolor de espalda
- Dolor de glúteos alternante

*Los criterios se cumplen si al menos dos de los cuatro parámetros están presentes.*

### Artritis periférica

Sabemos que la EspA afecta principalmente el esqueleto axial y las articulaciones sacroilíacas. Sin embargo, dentro del cuadro clínico, los pacientes con EspA también pueden presentar síntomas periféricos como artritis, entesitis y dactilitis, así como manifestaciones extraarticulares (psoriasis, uveítis y enfermedad inflamatoria intestinal)<sup>15</sup>. El compromiso articular periférico en la EspA se presenta habitualmente como una afectación de grandes articulaciones, a predominio de extremidades inferiores. Esta manifestación clínica suele ser asimétrica y de inicio

subagudo con excepción de la APs, en la que se puede presentar cualquier patrón articular. Con respecto a las dactilitis, aunque no exclusiva, es característica de la EspA. Se ocasionan por tumefacción de la vaina flexora de los dedos de las manos o de los pies y puede acompañarse o no de sinovitis, entesitis y tumefacción de partes blandas.

En un metaanálisis se observó que este compromiso periférico (artritis, entesitis, dactilitis) y extraarticular (uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal) era igualmente frecuente en la espondilitis anquilosante (EA) y en la EspA axial no radiográfica (EspA-nr), a excepción de la

uveítis que predomina en pacientes con EA. En este estudio se observó una prevalencia de la artritis periférica del 22,9% en las EA y de 25,2% en las EspA-nr. En cambio, la prevalencia de la dactilitis se evidenció en el 5,6% de las EA y en el 5,2% de las EspA-nr<sup>16</sup>.

En el Registro Corrona se observó una frecuencia ligeramente mayor de compromiso periférico entre los pacientes con EspA-nr en comparación con los pacientes con EA. Además, se evidenció que los pacientes con EA tenían un recuento medio de articulaciones dolorosas significativamente mayor ( $p=0,001$ ), aunque el recuento medio de articulaciones inflamadas era similar entre ambos grupos ( $p=0,31$ )<sup>17</sup>.

Los pacientes con manifestaciones periféricas pueden presentarse en todo el espectro de las EspA, y cumplir fácilmente los criterios de más de una enfermedad al mismo tiempo o alternativamente. Del mismo modo, aquellos con un diagnóstico asociado a la EspA, caracterizado por la afectación periférica, pueden presentar también síntomas axiales. En distintos estudios se ha demostrado que la distribución de las manifestaciones periféricas de la EspA puede diferir entre zonas geográficas. Se observó, por ejemplo, que la prevalencia de artritis periférica en pacientes latinoamericanos es mayor que en Europa y que la afectación periférica en Asia es más baja que en otras regiones<sup>18-20</sup>.

En el estudio ASAS-COMOSPA, de un total de 2.562 pacientes evaluados, un 64,3% presentó al menos una manifestación periférica durante el curso de su enfermedad. La manifestación periférica más frecuentemente reportada fue la artritis periférica (51,5%), seguida por las entesitis que se registraron en el 37,8% de los pacientes, y de la dactilitis en el 15,6%. Entre los pacientes que referían artritis periférica en el ingreso al estudio, la presentación fue más frecuentemente la oligoarticular (40,2%) que poliarticular (16%). La presencia de artritis periférica se asoció con una edad  $\geq 43$  años (OR 1,44; IC 95%: 1,24-1,67), residencia en países sudamericanos (OR 1,97, IC 95% 1,51-2,58), HLA-B27 negativo (OR 1,29; IC 95%: 1,11-1,50), ausencia de EII (OR 1,89; IC 95%: 1,55-2,33), entesitis (OR 2,48; IC 95%: 2,13-2,88), dactilitis (OR 6,56, IC 95% 4,90-8,84), psoriasis (OR 4,20, IC 95% 3,22-5,50), antecedentes familiares de psoriasis (OR 1,44,

IC 95% 1,13-1,82), no fumadores (OR 1,41, IC 95%: 1,21-1,64) y no consumo de alcohol (OR 1,36; IC 95%: 1,17-1,58). En cuanto a los “*patient-reported outcomes*” (PRO), se observó que la presencia de cualquier manifestación periférica se asoció con niveles más elevados en todos los cuestionarios, en comparación con los pacientes sin estas manifestaciones<sup>21</sup>.

Un estudio multinacional recientemente publicado (ASAS-PerSpA study)<sup>22</sup> examinó las manifestaciones musculoesqueléticas periféricas en pacientes con diagnóstico del espectro global de las EspA (EspAax, APs, EspAp, enfermedad inflamatoria intestinal asociada a EspA (EII-EspA), artritis reactiva (ARe) o EspA juvenil (Juv-EspA). Allí se observó una alta prevalencia de manifestaciones periféricas (66%) en estos pacientes. La manifestación periférica más frecuente fue la enfermedad articular periférica (57%) y la prevalencia fue similar tanto en la APs como en la EspAp (91% y 95%, respectivamente). Al igual que estudios previos, se reportó una mayor prevalencia de artritis periférica y entesitis en pacientes de América Latina en comparación con los de Europa y Oriente Medio. Según el tipo de presentación, se informó un 12% como una afectación monoarticular, 44% oligoarticular y 44% poliarticular. Esta distribución varió entre los distintos diagnósticos; la afectación poliarticular predominó en pacientes con APs, mientras que la afectación oligoarticular y monoarticular fue más frecuente en los pacientes con EspAax. En este estudio, solo el 39% de los pacientes presentó afectación de las grandes articulaciones de las extremidades inferiores, principalmente en aquellos con APs, ARe y EII-EspA. Sin embargo, los pacientes con APs tenían afectación predominante de las pequeñas articulaciones de las extremidades superiores.

La afectación de las caderas es una característica clásica en los pacientes con enfermedad axial más grave, lo que llevó a Amor et al. a considerar la afectación de la cadera como un criterio de gravedad de la EspA<sup>23</sup>. Estos hallazgos dieron lugar a la hipótesis de que las caderas junto con los hombros deberían considerarse “articulaciones primordiales” que se comportan de forma más similar a la columna vertebral que otras articulaciones periféricas<sup>24</sup>. En el estudio ASAS-PerSpA se observó

alrededor de un 34% de afectación de las articulaciones primordiales en el pasado, especialmente en los participantes asiáticos, con una mayor prevalencia se encontró en pacientes con Juv-EspA. La artritis del mediopié (tarsitis) es una afectación grave de los pies en los jóvenes con EspA, especialmente en la población mexicana<sup>21</sup>.

En el estudio de Citera et al.<sup>5</sup> se evaluaron las características demográficas y clínicas de los pacientes latinoamericanos con EspA. Allí se observó que los rangos de prevalencia de las manifestaciones mostraban una considerable variabilidad. Las manifestaciones más frecuentemente reportadas fueron: las entesitis (24 publicaciones), la dactilitis (17 publicaciones), el dolor lumbar inflamatorio (15 publicaciones) y la artritis periférica (14 publicaciones). Sin embargo, la aparición de las manifestaciones articulares difirió sustancialmente de un estudio a otro, oscilando entre el 42% y el 79% para la artritis de las extremidades inferiores, y entre el 9% y el 100% para la artritis axial, encontrando un rango más amplio de afectación articular (9-100%) y dactilitis (8-52%) que en otros reportes.

Con respecto a la relación entre la positividad del HLA-B27 y el desarrollo de manifestaciones clínicas, Jung et al., en un pequeño trabajo, observaron que la artritis periférica fue más frecuente entre los pacientes HLA-B27 negativos<sup>25</sup>. En el mismo sentido, en la cohorte de DESIR se encontró una diferencia en frecuencia estadísticamente significativa en relación a la presencia de artritis periférica entre los pacientes HLA-B27 positivos vs. negativos (53,9 vs. 67,3%;  $p=0,001$ ), en cambio, no se encontró relación entre la presencia del HLA-B27 y la dactilitis (13,4% vs. 15,4%;  $p=0,48$ )<sup>26</sup>. Por otro lado, es importante remarcar que aproximadamente entre un 30-50% de los pacientes con EspA tienen una afectación tanto axial como periférica. Esta combinación contribuye significativamente a la actividad general de la enfermedad y se ha asociado con una mayor actividad de la enfermedad en comparación con la EspAax pura y con la EspAp, medido por EVA del paciente y del médico, BASDAI y ASDAS-PCR<sup>27</sup>.

La exploración física de estos pacientes debe incluir, al menos, 44 articulaciones. En el caso de la APs se recomienda la exploración

de 68 articulaciones incluyendo las interfalángicas distales. Como mencionamos, la afectación de las caderas afecta el pronóstico de la EspA, por lo cual es necesaria esta evaluación. La distancia intermaleolar refleja, junto con las rotaciones, el grado de afectación de las caderas. Para evaluar la dactilitis, el seguimiento consiste en la presencia/ausencia de tumefacción y, en ocasiones, la severidad del dolor y la tumefacción y su carácter agudo/crónico.

### Entesitis

La entesitis se define como la inflamación del tendón, ligamento y cápsula articular en la inserción del hueso y se considera una característica patológica y clínica distintiva de la EspA.

La entesitis es una manifestación común de la EspA y se observa con una frecuencia similar en EspAax y APs en una variedad de sitios periféricos y axiales<sup>17,28</sup>. Aunque la prevalencia informada de entesitis en EspAax varía mucho entre los estudios según los factores como el tipo de estudio, la población investigada y el método de evaluación utilizado, los datos de registros y cohortes de observación sugieren que aproximadamente del 30% al 50% de los pacientes con EspAax presentan entesitis clínica<sup>16-17,29-30</sup>. Se asocian con mayor actividad de la enfermedad, dolor y peor calidad de vida, como así también a menor movilidad espinal y mayor deterioro laboral y de la actividad en pacientes con EspAax<sup>31,32</sup>. En pacientes con EspAax, múltiples entesitis pueden inflamarse incluyendo aquellas en articulaciones sacroilíacas, tórax y columna, que, en comparación con otras articulaciones, tienen muchos más sitios de inserción<sup>33</sup>. Una proporción significativa de pacientes con EspAax también presentan entesitis periférica<sup>17</sup>.

Existe cierta evidencia de que la entesitis clínica podría ser más común en EspAax temprana<sup>17</sup>, a pesar de un metaanálisis de 2016 que sugiere que no hay una diferencia significativa en la prevalencia de la entesitis clínica en la EspAax no radiográfica y la EA<sup>16</sup>. Los datos del registro US Corrona muestran una prevalencia significativamente mayor de entesitis clínica en EspAax-nr vs. EA (47,4% vs. 29%;  $p<0,001$ )<sup>17</sup>. En el mismo registro, la entesitis clínica se observó con mayor frecuencia en pacientes con APs con

afectación axial que en los que no la tenían (30,7 % vs. 19,2 %;  $p < 0,001$ )<sup>34</sup>, aunque un estudio observacional demostró resultados contradictorios<sup>27</sup>.

Los sitios entésicos más frecuentemente afectados clínicamente incluyen la fascia plantar, el tendón de Aquiles y la inserción del tendón del supraespinoso, aunque este último puede ser difícil de evaluar debido a su estrecha yuxtaposición a la cavidad del hombro<sup>30,35</sup>.

La entesitis tiene un papel central en la fisiopatología de la EspAax. En individuos sanos, el dolor en el sitio de inserción de los tendones en el hueso relacionado con el uso excesivo se considera una respuesta fisiológica normal a la sobrecarga mecánica. También se observan a menudo cambios inflamatorios aumentados dentro del tejido blando entésico, así como daño estructural en las estructuras óseas adyacentes en respuesta a la edad, índice de masa corporal aumentado y actividad física<sup>36</sup>. Si bien estos cambios suelen ser asintomáticos y no sugestivos de una enfermedad, son exagerados en pacientes con EspA y existe una asociación epidemiológica reconocida entre antecedentes de trauma o estrés mecánico repetido y desarrollo de entesitis asociada con la APs<sup>37</sup>. La entesitis puede resultar de factores estresantes inflamatorios mecánicos o de otro tipo (p. ej., infección) que inflama crónicamente las entesis en individuos genéticamente susceptibles<sup>38</sup>. La entesitis periférica en pacientes con APs se ha asociado con la presencia del antígeno leucocitario humano (HLA)-B\*27<sup>39</sup>, lo que sugiere una predisposición genética para esta manifestación de la enfermedad. Se ha planteado la hipótesis de que los pacientes con EspA tienen un umbral más bajo para desencadenar entesitis, lo que les permite desarrollarse con poca o ninguna fuerza mecánica<sup>38</sup>. La inflamación en otras entesis funcionales, incluidas las del ojo, el pulmón y la raíz aórtica, también son comunes en la EspAax y explican algunas de las manifestaciones extraarticulares de la enfermedad, como la uveítis, la fibrosis pulmonar y la enfermedad de la raíz aórtica<sup>40</sup>.

La fisiopatología de la entesitis en las EspA se conceptualiza en relación con una respuesta anormal al estrés biomecánico que conduce a una respuesta inflamatoria innata. Los modelos animales y las observaciones clínicas

empíricas sugieren que la prostaglandina E2 y las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina (IL) 17A, que son producidas por células inmunitarias residentes, incluidas las células T gamma delta y células linfoides innatas tipo 3, pueden ser importantes<sup>38,41</sup>. Esta respuesta puede verse amplificada por el reclutamiento de células inmunitarias adicionales, como las células T natural killer, las células T asociadas a la mucosa, las células T CD8+ productoras de IL-17 y las células Th17, que impulsan la liberación adicional de citoquinas inflamatorias como IL-17A, TNF- $\alpha$ , e IL-22 e IL-23<sup>38,41</sup>. La desregulación de la cascada de citocinas puede impulsar a la posterior formación de hueso nuevo que es característica de la EspAax a través de la activación y proliferación de células madre mesenquimales, pero esta teoría sigue siendo bastante rudimentaria y se necesitan datos que la confirmen<sup>38,41,42</sup>.

Con respecto al daño radiográfico, la presencia de entesitis periférica puede ser predictiva de daño estructural espinal en EspAax. Aunque los datos de la cohorte francesa DESIR no mostraron asociación entre la entesitis periférica por ultrasonido y la actividad de la enfermedad, la PCR, la presencia de lesiones inflamatorias en la resonancia magnética de articulaciones sacroilíacas y de columna en pacientes con EspAax temprana, sí se observó que la presencia de entesofitos periféricos en el ultrasonido se asoció fuertemente con la presencia de sindesmofitos axiales, lo que sugiere que los entesofitos pueden ser un marcador de la gravedad de la enfermedad en pacientes con EspAax<sup>43</sup>.

Un estudio multicéntrico de casos y controles encontró que los pacientes con EA tenían puntajes de entesofito de Aquiles por ultrasonido más altos que los controles sanos (significativo en hombres, pero no en mujeres), y que los puntajes de entesofito se correlacionaron con la presencia y el número de sindesmofitos<sup>44</sup>. Otro estudio transversal encontró una asociación entre la entesitis evaluada mediante el índice de entesitis por ultrasonografía de Madrid y el daño articular periférico y axial en pacientes con APs<sup>45</sup>. En un estudio más reciente con ultrasonido, las puntuaciones de entesitis periférica y el daño entésico se correlacionaron con el daño radiológico espinal; esta asociación fue más

fuerte en pacientes con APs vs EA<sup>46</sup>. El análisis multivariado encontró que la entesitis periférica predijo daño espinal en estos pacientes con EspA independientemente de su subtipo<sup>46</sup>.

Se han descripto diferentes índices clínicos para la evaluación de las entesitis, entre ellos: el *Mander/Newcastle Entesitis Index* (MEI),

*Maastricht Ankylosing Spondylitis Entesitis Score* (MASES), *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* (SPARCC) *Index*, *Berlin* (Major) *Entesitis Index*, *Leeds Entesitis index* (LEI), University of California, San Francisco (UCSF) *Entesitis Index*, los cuales se desarrollarán en el capítulo 6.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ceribelli A, Motta F, Vecellio M, Isailovic N, Ciccia F, Selmi C. Clinical Trials Supporting the Role of the IL-17/IL-23 Axis in Axial Spondyloarthritis. *Front Immunol*. 2021;12:622770.
2. Danve A, Deodhar A. Axial spondyloarthritis in the USA: diagnostic challenges and missed opportunities. *Clin Rheumatol*. 2019;38(3):625-634
3. Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis in North America. *Am J Med Sci*. 2011;341(4):284-6.
4. Walsh JA, Magrey M. Clinical manifestations and diagnosis of axial spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(8):e547-e560.
5. Citera G, Bautista-Molano W, Peláez-Ballestas I, Azevedo VF, Perich RA, Méndez-Rodríguez JA, Cutri MS, Borlenghi CE. Prevalence, demographics, and clinical characteristics of Latin American patients with spondyloarthritis. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):2.
6. 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.
7. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, 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.
8. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 ;68 Suppl 2:ii1-44.
9. Sieper J, Srinivasan S, Zamani O, Mielants H, Choquette D, Pavelka K, et al. Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1621-7.
10. Solmaz D, Akar S, Soysal O, Akkoc Y, Can G, Gerdan V, et al. Performance of different criteria sets for inflammatory back pain in patients with axial spondyloarthritis with and without radiographic sacroiliitis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(10):1475-9.
11. Poddubnyy D, Callhoff J, Spiller I, Listing J, Braun J, Sieper J, Rudwaleit M. Diagnostic accuracy of inflammatory back pain for axial spondyloarthritis in rheumatological care. *RMD Open*. 2018;4(2):e000825.
12. Citera G, Maldonado Cocco J, Anaya JM. Caracterización inmunogenética de pacientes con espondilitis anquilosante en Argentina. *Rev argent reumatol*, 2009. 20(3):26-33.
13. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1977;237(24):2613-4.
14. 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.
15. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25-31.
16. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):196.
17. Mease PJ, Heijde DV, Karki C, Palmer JB, Liu M, Pandurengan R, et al. Characterization of Patients With Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in the US-Based Corrona Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(11):1661-1670.
18. Benegas M, Muñoz-Gomariz E, Font P, Burgos-Vargas R, Chaves J, Palleiro D, et al. RESPONDIA group; ASPECT study group; REGISPONSER study group. Comparison of the clinical expression of patients with ankylosing spondylitis from Europe and Latin America. *J Rheumatol*. 2012;39(12):2315-20.
19. Bautista-Molano W, Landewé R, Burgos-Vargas R, Maldonado-Cocco J, Moltó A, van den Bosch F, et al. Prevalence of Comorbidities and Risk Factors for Comorbidities in Patients with Spondyloarthritis in Latin America: A Comparative Study with the General Population and Data from the ASAS-COMOSPA Study. *J Rheumatol*. 2018;45(2):206-212.

20. Kishimoto M, Yoshida K, Ichikawa N, Inoue H, Kaneko Y, Kawasaki T, et al. Clinical characteristics of patients with spondyloarthritis in Japan in comparison with other regions of the world. *J Rheumatol*. 2019;46(8):896-903.
21. López-Medina C, Moltó A, Dougados M. Peripheral manifestations in spondyloarthritis and their effect. An ancillary analysis of the ASAS-COMOSPA study. *J Rheumatol*. 2020;47(2):211-217.
22. López-Medina C, Molto A, Sieper J, Duruöz T, Kiltz U, Elzorkany B, et al. Prevalence and distribution of peripheral musculoskeletal manifestations in spondyloarthritis including psoriatic arthritis: results of the worldwide, cross-sectional ASAS-PerSpA study. *RMD Open*. 2021;7(1):e001450.
23. Amor B, et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1994. 21(10): p. 1883-7.
24. Vander Cruyssen B, Vastesaeger N, Collantes-Estévez E. Hip disease in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(4):448-54.
25. Jung JH, Bang CH, Seok H, Choi SJ, Song GG. Clinical findings of ankylosing spondylitis with and without human leukocyte antigen (HLA)-B27 and HLA-B51. *Ann Acad Med Singap*. 2019;48(10):321-329.
26. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1930-6.
27. 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.
28. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. Clinical characteristics, disease activity, and patient-reported outcomes in psoriatic arthritis patients with dactylitis or entesitis. Results from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1692-1699.
29. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort. Incidence, prevalence, characteristics, and outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(4):574.
30. Rezvani A, Bodur H, Ataman S, Kaya T, Buğdaycı DS, Demir SE, et al. Correlations among enthesitis, clinical, radiographic and quality of life parameters in patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2014;24(4):651-6.
31. Mease PJ, Liu M, Rebello S, Hua W, McLean RR, Yi E, et al. Characterization of patients with axial spondyloarthritis by enthesitis presence. Data from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(7):449-456.
32. Strand V, Deodhar A, Conaghan PG, et al. Assessing the humanistic and economic burden of enthesitis among patients with peripheral and axial spondyloarthritis: results from a multinational real world survey database. *Arthritis Rheumatol* 2019;71 Abstract 630.
33. Braun J, Khan MA, Sieper J. Enthesitis and ankylosis in spondyloarthropathy: what is the target of the immune response? *Ann Rheum Dis*. 2000;59(12):985-94.
34. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, Kavanaugh A, Pandurengan R, Ritchlin CT, et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis. Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1389-1396.
35. Nadon V, Moltó A, Etcheto A, Bessette L, Michou L, D'Agostino MA, et al. Clinical peripheral enthesitis in the DESIR prospective longitudinal axial spondyloarthritis cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(4):561-565.
36. Bakirci S, Solmaz D, Stephenson W, Eder L, Roth J, Aydin SZ. Enteseal changes in response to age, body mass index, and physical activity. An ultrasound study in healthy people. *J Rheumatol*. 2020;47(7):968-972.
37. Eder L, Law T, Chandran V, Shanmugarajah S, Shen H, Rosen CF, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(8):1091-7.
38. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(12):731-741.
39. Polachek A, Cook R, Chandran V, Abji F, Gladman D, Eder L. The association between HLA genetic susceptibility markers and sonographic enthesitis in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):625.
40. Watad A, Bridgwood C, Russell T, Marzo-Ortega H, Cuthbert R, McGonagle D. The early phases of ankylosing spondylitis: emerging insights from clinical and basic science. *Front Immunol*. 2018;9:2668.
41. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):e12.
42. Gravallese EM, Schett G. Effects of the IL-23-IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(11):631-640.
43. Ruysen-Witrand A, Jamard B, Cantagrel A, Nigon D, Loeuille D, Degboe Y, et al. Relationships between ultrasound enthesitis, disease activity and axial radiographic structural changes in patients with early spondyloarthritis: data from DESIR cohort. *RMD Open*. 2017;3(2):e000482.

44. Aydin SZ, Can M, Alibaz-Oner F, Keser G, Kurum E, Inal V, et al. A relationship between spinal new bone formation in ankylosing spondylitis and the sonographically determined Achilles tendon enthesophytes. *Rheumatol Int.* 2016;36(3):397-404.
45. Polachek A, Cook R, Chandran V, Gladman DD, Eder L. The association between sonographic enthesitis and radiographic damage in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):20.
46. Solmaz D, Bakirci S, Jibri Z, Sampaio M, Karsh J, Aydin SZ. Psoriasis is an independent risk factor for enthesal damage in axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(1):42-47.