

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Caracterización de las espondiloartropatías y determinación de factores de mal pronóstico en una población de pacientes colombianos

John Darío Londoño P<sup>1</sup>., Luis Alonso González<sup>2</sup>, Luis Alberto Ramírez<sup>3</sup>, Pedro Santos<sup>4</sup>, Mabel Ávila<sup>5</sup>, Ana María Santos<sup>6</sup>, Consuelo Romero<sup>7</sup>, Rafael Raúl Valle<sup>8</sup>

## Resumen:

**Objetivo:** caracterizar desde el punto de vista clínico y de HLA un población colombiana con diagnóstico de SpA y establecer que factores de la enfermedad pueden estar relacionados con una progresión a AS en el tiempo.

**Material y métodos:** se incluyeron un total de 139 pacientes que consultaron en forma consecutiva al servicio de Reumatología del Hospital Militar Central entre enero del 2000 y septiembre del 2004, con diagnóstico establecido de SpA (SSSG): 55 AS, 49 u-SpA, 22 Are y 13 APs. Para la recolección de la información y el seguimiento de los pacientes se observaron las recomendaciones de ASAS. El 70% (97) fueron hombres con una relación de 3:1 con

respecto a las mujeres. La edad fue 35.3±12.6 años (34.2±13.3.4 AS, 34.8±10.4 u-SpA, 29.7±8.4 Are, 51,6 ±11 APs). Tiempo de evolución de la enfermedad fue 8.5±9.2 años (11.7±9.8 AS, 6.9±8.0 u-SpA, 2.6±3.6 Are, 10.5±11.6 APs). El antecedente familiar fue 30/167 (18%): 25% AS, 11.5 u-SpA, 10% Are, 25% APs. El antecedente de uveítis 12/167 (7.2%): 14.5 AS y 4.2% u-SpA.

Las características al inicio de la enfermedad:

La edad de inicio de la enfermedad fue 26.8 ± 10 para todo el grupo. 22.4 ± 7.2‡ AS, 27.8 ± 8 u-SpA, 27.1 ± 7.1 Are, 41.1 ± 15.7 APs. La duración del primer episodio de artritis fue 3.3 ± 3.8 para todo el grupo. 4.2 ± 5.2 para la AS, 2.9 ± 2.7 para las u-SpA, 2.5 ± 2.1 para Are y 3.4 ± 3.4 para APs. La duración del primer episodio de dolor espinal al inicio de la enfermedad fue 5.8±6.3 pra todo el grupo, 8.1 ± 7.9 ¶ \* para AS, 4.9 ± 5 para u-SpA, 3.4 ± 2.6 para Are, 3.2 ± 2.3 para APs. (¶ ANOVA P < 0.05\*AS vs u-SpAp < 0.025,‡ AS vs u-SpA p < 0.000; EA vs. grupo total p = 0.05)

Un total de 51 (29 u-SpA y 22 Are) pacientes iniciaron la enfermedad después del año 2000 y fueron seguidos de manera regular: 11 paciente

- 1 Servicio de Reumatología, Clínica Universitaria Teletón. Jefe del Departamento Médico, Universidad de la Sabana.
- 2 Médico Internista, Universidad de Antioquia. Residente de Reumatología, Universidad de Antioquia, Medellín.
- 3 Médico Internista y Reumatólogo. Jefe de la sección de Reumatología, Universidad de Antioquia, Medellín.
- 4 Medicina Interna y Reumatología, Clínica Misael Pastrana, Compensar.
- 5 Bacteriología, Maestría en Ciencias Biomédicas, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada.
- 6 Bacteriología, Maestría en Epidemiología, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada.
- 7 Bacteriología, Maestría en Ciencias Biomédicas, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada.
- 8 Medicina Interna y Reumatología, Jefe del Servicio de Reumatología e Inmunología Clínica, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada. Director Científico Salud Reinun.

Recibido para publicación: junio 30/05  
Aceptado en forma revisada: agosto 26/05

evolucionaron a AS (5 u-SpA y 6 Are) en un periodo de  $3.53 \pm 0.9$  años, 10 (77%) fueron hombres, 10 (77%) fueron B-27 +, la edad de inicio de la enfermedad fue  $19.7 \pm 3.5$  años, la duración del primer episodio de artritis fue  $3,2 \pm 1,4$  meses, dolor de columna  $8,7 \pm 2,8$  meses, entesopatía  $5,1 \pm 2,3$  meses.

**Conclusión:** en población colombiana y al parecer en población latino americana la edad de inicio, el sexo y la duración de los síntomas al inicio de la enfermedad determina la evolución a largo plazo.

**Palabras clave:** espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, artritis reactivas, espondiloartropatías indiferenciadas, artritis psoriásica.

#### Summary

**Purpose:** to characterized a group of Colombian patients with diagnosis of Spondyloarthritis (SpA) and establish the factors related with progression to Ankylosing Spondylitis (AS) in patients with recent diagnosis

**Methods:** a total of 139 consecutive (January 2000 to September 2004) patients with diagnosis of SpA (ESSG): 55 AS, 49 with undifferentiated SpA (u-SpA), 22 with Reactive Arthritis (ReA) and 13 with Psoriatic arthritis (PsA), were evaluated following the ASAS recommendations. The mean duration of disease was  $8,5 \pm 9,2$  years. A familial history of SpA was registered in 18%: 25% AS, 11.5 u-SpA, 10% ReA, 25% PsA. Uveitis was noticed in 7.2%: 14.5% in AS and 4.2% in u-SpA. Clinical characteristics at onset were different among SpA subgroups.

The Age of onset of disease (years) was  $26.8 \pm 10$  for all group and  $22.4 \pm 7.2$  AS,  $27.8 \pm 8$  u-SpA,  $27.1 \pm 7.1$  Are,  $41.1 \pm 15.7$  APs. Duration of arthritis at first episode o disease was  $3.3 \pm 3.8$  for all group and  $4.2 \pm 5.2$  for AS,  $2.9 \pm 2.7$  for u-SpA,  $2.5 \pm 2.1$  for Are and  $3.4 \pm 3.4$  for APs. The Spinal Pain Duration at the first episode of disease was  $5.8 \pm 6.3$  for all group,  $8.1 \pm 7.9$  ¶ \* for AS,  $4.9 \pm 5$  for u-SpA,  $3.4 \pm 2.6$  for Are,  $3.2 \pm 2.3$  for APs (¶ ANOVA P < 0.05\* AS vs u-SpA, p < 0.025; ‡ AS vs u-SpA p < 0.000; AS vs. total group p = 0.05).

A total of 51 (29 u-SpA and 22 Are) patients began the illness after 2000 and they were followed by regular schedule: 11 patient progress to AS (5 u-SpA and 6 Are) in a period of  $3.53 \pm 0.9$  year, 10 (77%) of them were men, 10 (77%) were HLA-B27 positive, the age of onset of the disease was  $19.7 \pm 3.5$  years, the duration of the first arthritis episode was  $3,2 \pm 1,4$  months, spinal pain  $8,7 \pm 2,8$  months, entesopatía  $5,1 \pm 2,3$  months.

**Conclusion:** our results indicate that demographic and clinical characteristic at onset (age, sex, duration of symptoms) may determine evolution over the time (prognosis) in patients with SpA.

**Key words:** spondyloarthropathies, ankylosing spondilitis, reactive arthritis, undifferentiated spondyloarthropathies, psoriatic arthritis.

## Introducción

Las espondiloartropatías (SpA) son un grupo heterogéneo de enfermedades reumatológicas crónicas e inflamatorias, que comparten diferentes manifestaciones clínicas, radiológicas, asociación con el HLA-B27 y una alta tendencia familiar<sup>1</sup>. De este grupo de enfermedades hacen parte: la Espondilitis Anquilosante (AS) –la cual es la forma más típica de las espondiloartropatías (SpA)–, la artritis reactiva (Are), la espondiloartropatía psoriásica (APs), las formas asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa) y unas formas no definidas, que se han denominado Espondiloartropatías indiferenciadas (u-SpA)<sup>2-4</sup>. Su presentación clínica se caracteriza por compromiso del esqueleto axial, articular periférico, entesopatías y manifestaciones extraarticulares<sup>5</sup>. El subtipo de enfermedad y la evolución en el tiempo han sido tradicionalmente relacionados con diferentes factores como la raza, el sexo, la edad y la asociación con el HLA-B27<sup>6-10</sup>.

Algunas características del comienzo de la enfermedad como la edad al inicio, la duración de los síntomas del primer episodio y el sexo, entre otros, pueden determinar la expresión clínica y la evolución de las SpA. En general los hombres presentan formas más severas, con mayor compromiso axial, mientras que las mujeres presentan más compromiso articular periférico y menos sacroileítis<sup>11</sup>. Las for-

mas de inicio juvenil de la AS se caracterizan por compromiso de caderas con rápida destrucción articular<sup>12</sup>, y es considerada como un factor de pobre pronóstico a largo plazo. Otros marcadores de severidad de la enfermedad son: la velocidad de sedimentación > 30 mm/hora, pobre eficacia de los antiinflamatorios no esteroideos, limitación de los movimientos de la columna lumbar, dactilitis, oligoartritis e inicio = 16 años<sup>13</sup>.

Existe una susceptibilidad genética para el desarrollo de la enfermedad dada por una fuerte asociación con el HLA-B27, particularmente en la AS, en la cual aproximadamente el 90% de los pacientes son positivos para este alelo<sup>14</sup>. Los pacientes con SpA y B27 positivos presentan síntomas articulares más severos y prolongados, mayor compromiso axial y de caderas, de manifestaciones extraarticulares como uveítis y afección cardíaca.

El objetivo de este estudio fue el de caracterizar de manera amplia una población colombiana de pacientes con SpA para la identificación de similitudes o diferencias con lo descrito en otras poblaciones latinoamericanas y la identificación de factores de mal pronóstico en enfermos colombianos que puedan tener influencia en el resultado final de la enfermedad.

## Materiales y métodos

Realizamos un análisis retrospectivo-prospectivo (1996-2000, 2001-2004) de 139 pacientes con diagnóstico de SpA, evaluados por la clínica de espondiloartropatías del servicio de Reumatología del Hospital Militar Central de Santa Fe de Bogotá; de este grupo 55 pacientes se clasificaron como AS de acuerdo con los criterios modificados de Nueva York<sup>16</sup>, 49 como u-SpA según los criterios del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías (ESSG)<sup>17</sup>, 22 tuvieron diagnóstico de Are según la propuesta para el diagnóstico realizada en el tercer taller internacional sobre Are en Berlín<sup>18</sup>, y 13 presentaron APs en presencia de artritis inflamatoria (axial y/o periférica), psoriasis, entesopatía, factor reumatoide negativo y hallazgos radiológicos propios de la enfermedad<sup>19</sup>. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, dada su baja frecuencia en nuestra población (1 de 140).

Para la evaluación inicial y el seguimiento se utilizó una metodología y un formulario estructurado previamente validados en pacientes mexicanos con SpA, en el cual se recoge información demográfica, clínica, y paraclínica relacionada con la enfermedad. Se utilizaron las medidas recomendadas por ASAS para la evaluación, seguimiento y recolección de los expedientes clínicos. De cada paciente se obtuvieron datos relacionados con el inicio de la enfermedad y el estado actual de la misma, la presencia de manifestaciones extraarticulares y los antecedentes familiares relacionados con SpA. La actividad de la enfermedad se evaluó mediante el BASDAI<sup>20</sup> y el compromiso funcional por el BASFI<sup>21</sup>. Al examen físico se evaluó el número de articulaciones inflamadas, el número de entesis dolorosas, la presencia de dolor a la compresión de las articulaciones sacroiliacas, la distancia occipucio-pared, la expansibilidad torácica, la prueba de Schober y la presencia de dactilitis.

La evaluación radiológica de las articulaciones sacroiliacas se hizo mediante la proyección anteroposterior de pelvis por dos observadores ciegos (radiólogo y reumatólogo) expertos en AS y su interpretación se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la Conferencia de Nueva York para estudios en Poblaciones<sup>22</sup>. La tipificación del HLA-B27 se realizó mediante ensayo de microlinfo-toxicidad mediada por complemento en células mononucleares, utilizando células T purificadas para detectar antígenos del HLA de clase I, por una bacterióloga experta; para ello, se utilizó suero anti-HLA tamizado en nuestro laboratorio.

Para el análisis estadístico, se construyeron bases de datos en Excel 7.0, las cuales fueron sometidas a revisión y depuración continua. Para la producción de información se utilizó el paquete estadístico SPSS 8.0 para Windows. Para la presentación de las variables continuas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión; la comparación entre los grupos se realizó mediante la prueba de ANOVA y T-Student, de acuerdo al número de grupos. Las variables categóricas fueron presentadas mediante gráficas de frecuencias y tablas de contingencia; para la comparación entre grupos se utilizó la prueba de chi cuadrado y la corrección exacta de Fisher si fuera necesario. Se consideró un nivel de  $p < 0.05$  a dos

**Tabla 1.** Datos demográficos de 139 pacientes con espondiloartropatía EAS\*

Variable	N (%)	P
Pacientes N (%)	139 (100)	
EA	55 (39.6)	
EASi	49 (35.3)	
ARe	22 (15.8)	
APs	13 (9.4)	
Sexo: H/M (%)	97/42 (69.8/30.2)	
EA	40/15 (72.7/27.3)	NS
EASi	32/17 (65.3/34.7)	NS
ARe	17/5 (77.3/22.7)	NS
APs	8/5 (61.5/38.5)	NS
Edad (años X ± DE)	35.3 ± 12.6	
EA	34.2 ± 13.3	NS
EASi	34.8 ± 10.4	NS
ARe	29.7 ± 8.4	<0.000
APs	51.6 ± 11	<0.000
Evolución de la enfermedad (años X ± DE)	8.5 ± 9.2	
EA	11.7 ± 9.8*†	<0.000
EASi	6.9 ± 8	NS
ARe	2.6 ± 3.6	0.000
APs	10.5 ± 11.6	0.000
Retraso del diagnóstico (años X ± DE)	4.8 ± 7.5	
EA	6.4 ± 7.8	0.037
EASi	4.8 ± 7.4	NS
ARe	1.2 ± 3.3	<0.000
APs	3.8 ± 10.4	<0.000
Historia familiar de EAS	25/ 139 (18)	
EA	14 / 55(25)	NS
EASi	6 / 49(11.5)	NS
ARe	2 / 22(10)	NS
APs	3 / 13 (25)	NS
Historia de uveítis	10/138 (7.2)	
EA	8 /55 (14.5)	NS
EASi	2 / 48 (4.2)	NS
ARe	0	
APs	0	
Positividad del HLA-B27	83/139 (60)	
EA	48/55 (87)‡	NS
EASi	19/49 (39)	NS
ARe	13/22 (59)	NS
APs	3/13 (23)	NS

\* EA (Espondilitis anquilosante), EASi (Espondiloartropatía indiferenciada), ARe (Artritis reactiva), APs (Artritis psoriásica).

† EA vs grupo total

‡ EA vs EASi p = 0.005

colas para el significado estadístico con intervalos de confianza del 95%.

El presente protocolo contó con la aprobación del comité de ética médica del Hospital Militar Central y de la oficina de investigación de la Universidad Militar Nueva Granada.

## Resultados

### Hallazgos demográficos

Se analizaron 139 pacientes con diagnóstico de SpA, de los cuales 55 (39.6%) tenían AS, 49 (35.3%) u-SpA, 22 (15.8%) Are y 13 (9.4%) Aps. La relación hombre:mujer en el grupo total fue de 2.3:1.9 (70%) hombres y 42 mujeres (30%). La distribución por sexo en cada grupo fue: AS 40 hombres (73%) y 15 mujeres (27%), con una relación H:M de 3:1; u-SpA 32 hombres (65%) y 17 mujeres (35%), y una relación H:M de 2:1; Are, 17 hombres (77%) y 5 mujeres (22%), y una relación H:M de 3.5: 1; APs, 8 hombres (62%) y 5 mujeres (38 %), con una relación H:M de 1.5:1. La edad actual de todos los pacientes fue de

35.3 ± 12.6 años, mientras que la edad actual de los pacientes con AS fue de 34.2 ± 13.3 años, u-SpA 34.8 ± 10.4 años, Are 29.7 ± 8.4 años ( $p < 0.000$ ) y APs 51.6 ± 11 años ( $p < 0.000$ ) (Tabla 1).

El tiempo de evolución de la enfermedad en el grupo total fue de 8.5 ± 9.2 años, en los pacientes con AS 11.7 ± 9.8 años ( $p < 0.000$ ), en u-SpA de 6.9 ± 8 años, en Are de 2.65 ± 3.6 años ( $p < 0.000$ ) y en APs de 10.5 ± 11.6 años ( $p < 0.000$ ). El antecedente familiar de SpA se presentó en el 18% del total del grupo de pacientes: 25% en EA, 25% en APs, 11.5% en u-SpA y 10% en Are. El antecedente de uveítis anterior estuvo presente en 10 pacientes (7.2%), 8 (14.5%) de los cuales tenían AS y los 2 (4.2%) restantes u-SpA. El HLA-B27 estuvo presente en el 60% en todos los pacientes; el 87% para AS, 59% para la Are, 39% para la u-SpA y el 23% de los casos de APs. El tiempo de retraso en el diagnóstico de la enfermedad fue de 4.8 ± 7.5 años en el grupo total, en AS 6.4 ± 7.8 años ( $p = 0.037$ ), en u-SpA de 4.8 ± 7.4 años, en Are 1.2 ± 3.3 años ( $p < 0.000$ ) y en APs de 3.8 ± 10.4 años ( $p < 0.000$ ) (Tabla 1).

**Tabla 2.** Edad de inicio y duración del primer episodio de la enfermedad.

Variable	Espondilitis anquilosante (N = 55)	Espondiloartropatía indiferenciada (N = 49)	Artritis reactiva (N = 22)	Artritis Psoriásica (N = 13)	Todo el grupo (N = 139)
Edad de inicio (años)	22.4 ± 7.2‡	27.8 ± 8	27.1 ± 7.1	41.1 ± 15.7	26.8 ± 10
Artritis periférica Duración (meses)	4.2 ± 5.2 (39)	2.9 ± 2.7 (36)	2.5 ± 2.1 (22)	3.4 ± 3.4 (10)	3.3 ± 3.8 (107)
Dolor espinal Duración (meses)	8.1 ± 7.9 ¶*	4.9 ± 5 (42)	3.4 ± 2.6 19	3.2 ± 2.3 (11)	5.8 ± 6.3 (123)
Entesitis Duración (meses)	5.4 ± 5.8 (48)	3.7 ± 4.2 (41)	3.8 ± 3.1 (18)	2.7 ± 1.3 (12)	4.3 ± 4.7 (119)
Dolor glúteo Duración (meses)	5.3 ± 6.5 (30)	3.9 ± 5.8 (26)	4.6 ± 4.8 (10)	2.2 ± 1.3 (5)	4.8 ± 5.8 (71)

¶ ANOVA  $P < 0.05$

\*EA vs. EASi  $p < 0.025$

‡ EA vs. EASi  $p < 0.000$ ; EA vs. grupo total  $p = 0.05$

**Tabla 3.** Frecuencia del síntoma inicial en las Espondiloartropatías.

Síntoma	EA N = 55 (%)	EASI N = 49 (%)	Are N = 22 (%)	APs N = 13 (%)	Total N = 139 (%)
Artritis	18 (32.7)	10 (20.4)	19 (86.4%)	6 (46.2)	53 (38.1%)
Dolor de columna	23 (41.8)	21 (42.9)		5 (38.5)	49 (35.3)
Entesopatía	4 (7.3)	6 (12.2)			10 (7.2)
Varios síntomas iniciales	10 (18.2)	12 (24.5)	3 (13.6)	2 (15.4)	27 (19.4)
Total	55 (100)	49 (100)	22 (100)	13 (100)	139 (100)

**Tabla 4.** Manifestaciones clínicas durante la evolución de la enfermedad.

Síntoma	Espondilitis anquilosante N = 55 (%)	Espondiloartropatía indiferenciada N = 49 (%)	Artritis Reactiva N = 22 (%)	Artritis psoriásica N = 13 (%)	Grupo total N = 139 (%)
Artritis periférica	39 (70.9)	35 (71.4)	22 (100)	10 (76.9)	106 (76.3)
Dolor de columna	51 (92.7)	42 (85.7)	19 (86.4)	11 (84.6)	123 (88.5)
Entesopatía	49 (89.1)	41 (83.7)	18 (81.8)	12 (92.3)	120 (86.3)
Dolor glúteo	31 (56.4)	27 (55.1)	10 (45.5)	5 (38.5)	73 (52.5)

### Manifestaciones clínicas al inicio y durante la evolución de la enfermedad

Los pacientes con diagnóstico de AS fueron más jóvenes al inicio de la enfermedad que los demás subgrupos. En los 139 pacientes con diagnóstico de SpA la edad de comienzo de los síntomas fue de  $26.8 \pm 10$  años;  $22.4 \pm 7.2$  años en AS ( $p = 0.05$ ),  $27.8 \pm 8$  años en u-SpA,  $27.1 \pm 7.1$  en Are y  $41.5 \pm 15.7$  en APs (Tabla 2).

La duración del primer episodio de enfermedad fue mayor en los pacientes con AS. El dolor espinal inflamatorio fue de  $8.1 \pm 7.9$  meses en la AS,  $4.9 \pm 5$  meses en la u-SpA,  $3.4 \pm 2.6$  meses en Are y  $3.4 \pm 3.4$  meses en APs. Con respecto al grupo total la duración del primer episodio de dolor espinal fue estadística y significativamente mayor ( $p < 0.05$ ). El primer episodio de artritis periférica tuvo una mayor duración en AS ( $4.2 \pm 5.2$  meses) que en u-SpA ( $2.9$

$\pm 2.7$  meses), en Are ( $2.5 \pm 2.1$  meses) y que en APs ( $3.2 \pm 2.3$  meses). De igual manera, el primer episodio de entesopatía fue más prolongado en AS ( $5.4 \pm 5.8$  meses) que en u-SpA ( $3.7 \pm 4.2$  meses), en Are ( $3.8 \pm 3.1$  meses) y que en APs ( $2.7 \pm 1.3$  meses). El primer episodio de dolor glúteo también fue de mayor duración en AS ( $5.3 \pm 6.5$  meses), mientras que en u-SpA fue de  $3.9 \pm 5.8$  meses, en Are  $3.8 \pm 3.1$  meses y en APs  $2.7 \pm 1.3$  meses (Tabla 2).

En los pacientes con AS, el síntoma inicial más frecuente fue el dolor inflamatorio de columna (41.8%), seguido de artritis (32.7%) y con menor frecuencia la entesopatía (7.3%). En los pacientes con u-SpA el dolor de columna también fue el síntoma inicial de mayor frecuencia (42.9%), seguido de artritis (20.4%) y entesopatía (12.2%). En los pacientes con Are, la artritis periférica fue la manifestación inicial más común (86.4%) ( $p = 0.03$ ) y en APs, la artritis periférica (46.2%) y el dolor inflamatorio de

**Tabla 5.** Marcadores de actividad de la enfermedad en el momento de la evaluación

	<b>Espondilitis anquilosante N = 55 (%)</b>	<b>Espondiloartropatía indiferenciada N = 49 (%)</b>	<b>Artritis reactiva N = 22 (%)</b>	<b>Artritis psoriásica N = 13 (%)</b>	<b>Grupo total N = 139 (%)</b>
Cuenta de articulaciones inflamadas X ± DE	2.4 ± 1.2	2.3 ± 1.2	4.9 ± 8.4	4.0 ± 2.7	3.3 ± 4.8
Cuenta de entesis dolorosas X ± DE	4.3 ± 3.0	4.1 ± 2.9	6.3 ± 5.6	4.7 ± 4.7	4.5 ± 3.5
Expansión torácica (cms) X ± DE	3.7 ± 1.0	4.2 ± 5.7	4.1 ± 1.2	4.0 ± 1.0	4.0 ± 3.7
Prueba de Schober (cms) X ± DE	3.6 ± 1.5 *	4.4 ± 1.0	4.2 ± 1.0	4.2 ± 0.9	4.0 ± 1.3
Distancia occipucio-pared (cms) X ± DE	1.2 ± 3.3 ‡	0.04 ± 0.1	0	0	0.5 ± 2.1
BASDAI X ± DE	5.2 ± 2.6	5.3 ± 2.5	4.8 ± 3.0	5.8 ± 2.3	5.3 ± 2.6
BASFI X ± DE	4.9 ± 2.6	4.7 ± 2.5	5.3 ± 3.0	4.6 ± 2.3	4.9 ± 2.6
Dolor (escala visual análoga) X ± DE	5.1 ± 2.8	4.8 ± 3.3	4.9 ± 3.7	5.3 ± 3.6	5.0 ± 3.2
Actividad de la enfermedad (escala visual análoga) X±DE	5.9 ± 2.8	5.6 ± 2.8	5.9 ± 3.4	6.6 ± 2.2	5.9 ± 2.9
Dactilitis N (%)	8 (14.5)	4 (8.2)	3 (13.6)	2 (15.4)	17 (12.2)
Sacroiliacas dolorosas N (%)	36 (65.5)	28 (57.1)	11 (50)	5 (38.5)	80 (57.6)

\*ANOVA p = 0.012.

‡ ANOVA p = 0.019.

columna (38.5%). Un grupo importante de pacientes debutó con un brote de enfermedad con una mezcla de síntomas osteo-músculo-articulares y compromiso sistémico dado por síntomas constitucionales asociados como fiebre, pérdida de peso, astenia, adinamia, entre otros. Para la AS esta presentación correspondió a 10 pacientes (18.2%), 12 para la u-SpA (24.5%), 3 para Are (13.6%) y 2 (15.4%) para la APs (Tabla 3).

Las manifestaciones músculo-esqueléticas de mayor frecuencia en los 139 pacientes durante la evolución de la enfermedad fueron el dolor inflamatorio de columna (88.5%) y la entesitis (86.3%), mientras que el 76.3% de los pacientes presenta-

ron artritis periférica y el 52.5% dolor glúteo. El dolor de columna fue la manifestación clínica más frecuente en los pacientes con AS (92.7%) y u-SpA (85.7%), seguido por la entesopatía en el 89.1% y 83.7% de los pacientes respectivamente. El 100% de los pacientes con Are presentaron artritis periférica, mientras que su frecuencia fue similar en los pacientes con AS (70.9%), u-SpA (71.4%) y APs (76.9%) (Tabla 4).

#### **Marcadores de actividad de la enfermedad en el momento de la evaluación (Tabla 5)**

Los pacientes con Are tuvieron un mayor número de articulaciones inflamadas y entesis dolorosas que los demás subgrupos, pero no hubo una dife-

**Tabla 6.** Características clínicas en pacientes colombianos con espondiloartropatías (n = 139).

Variable	EA (n = 55)	EASND (n = 49)	ARe (n = 22)	APs (n = 13)	Total (n = 139)
Sexo (M/F)	40/15	32/17	17/5	8/5	97/42
Edad de inicio (años; X ± DE)	22.4 ± 7.2	27.8 ± 8	27.1 ± 7.1	41.1 ± 15.7	26.8 ± 10
Evolución (años; X ± DE)	11.7 ± 9.8	6.9 ± 8	2.6 ± 3.6	10.5 ± 11.6	8.5 ± 9.2
Dolor espinal	92.7%	85.7%	86.4%	84.6%	88.5%
Duración primer episodio (meses; X ± DE)	8.1 ± 7.9	4.9 ± 5	3.4 ± 2.6	3.2 ± 2.3	5.8 ± 6.3
Artritis periférica	70.9%	71.4%	100%	76.9%	76.3%
Duración primer episodio (meses; X ± DE)	4.2 ± 5.2	2.9 ± 2.7	2.5 ± 2.1	3.4 ± 3.4	3.3 ± 3.8
Entesopatía	89.1%	83.7%	81.8%	92.3%	86.3%
Duración primer episodio (meses; X ± DE)	5.4 ± 5.8	3.7 ± 4.2	3.8 ± 3.1	2.7 ± 1.3	4.3 ± 4.7
Dolor glúteo	56.4%	55.1%	45.5%	38.5%	52.5%
Duración primer episodio (meses; X ± DE)	5.3 ± 6.5	3.9 ± 5.8	4.6 ± 4.8	2.2 ± 1.3	4.8 ± 5.8

**Tabla 7.** Tipificación del HLA-B27, B15, B14. Discriminados por enfermedad.

HLA	EA	EASI	ARE	APS	TOTAL
Tipificados	55	49	22	13	139
B27	48	19	13	3	83
Tipificados	37	29	19	9	94
B15	7	10	3	1	21
B14	4	2	3	0	9

rencia estadística; por su parte los pacientes con AS tuvieron con mayor frecuencia dolor de las articulaciones sacroilíacas (65.5%). Los pacientes con AS tuvieron una mayor distancia occipucio-pared: 1,2 ± 3.3 cms (p = 0.019); Schober: 3.6 ± 1.5 cms (p=0.012). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en los marcadores de actividad (BASDAI), de función física (BASFI),

el dolor de columna (EVA), la actividad de la enfermedad por el enfermo o el examinador (Tabla 5).

#### Tipificación del HLA

El HLA-B27 fue positivo en 83 (60%) de los 139 pacientes. La discriminación de acuerdo a la enfermedad fue: en el grupo de AS 48/55 (87%), u-SpA 19/49 (39%), Are 13/22 (59%), APs 3/13 (23%). Dado que el HLA-B15 y B-14 han sido relacionados con las SpA, se estableció su frecuencia en un grupo importante de los pacientes. El HLA-B15 estuvo presente en 21 (22%) de los 94 que se estudiaron y su discriminación fue: 7/37 (18%) en AS, 10/29 (35%) en u-SpA, 3/19 (16%) en Are, y 1/9 (11%) en Aps. La distribución del HLA-B14 en el grupo de pacientes estudiados fue de 9/94 (10%) distribuidos así: 4/37 (11%) en AS, 2/29 (7%) en u-SpA, 3/19 (16%) en Are, 0/9 en APs. De la comparación con la población general, tomados como controles individuos sanos que

**Tabla 8.** Asociación HLA-B27, B15, B14. y enfermedad. Comparado con población sana Programa de Donantes de Órganos Hospital Militar Central.

HLA	EA	EASI	Are	APs	Total
B27	X <sup>2</sup> 49.986 <b>P=0.0000</b>	X <sup>2</sup> 24.698 <b>P=0.000</b>	X <sup>2</sup> 44.98 <b>P=0.0000</b>	X <sup>2</sup> 5.662 <b>P=0.017</b>	X <sup>2</sup> 78.760 <b>P=0.000</b>
B15	X <sup>2</sup> 0.358 P=0.549	X <sup>2</sup> 24.806 <b>P=0.028</b>	X <sup>2</sup> 0.002 P=0.968	X <sup>2</sup> 0.128 P=0.720	X <sup>2</sup> 2.107 P=0.147
B14	0.056 0.954	0.0000 0.984	0.236 0.627	0.095 0.759	0.012 0.913

acuden al programa de transplante del hospital, se encontró una fuerte asociación estadística del HLA-B27 con todas las formas de SpA con un valor de  $\div 2$  de 49.986 para la AS. En el análisis del HLA-B15 solo se encontró asociación estadísticamente significativa con las u-SpA con un valor de  $\div 2 = 24.806$  con  $p=0.028$  (Tablas 6, 7 y 8).

#### Seguimiento de pacientes desde el inicio de la enfermedad

Del seguimiento de 51 pacientes que iniciaron la enfermedad después del año 2000, 11 (22%) evolucionaron hacia AS: 6 con un diagnóstico inicial de Are y 5 con u-SpA. Este grupo de pacientes se caracterizó por un inicio joven de su enfermedad  $20 \pm 1.69$  años, 8 (73%) fueron hombres. El síntoma inicial fue artritis en 7 (63%) seguidos por 4 (36%) como dolor de columna. En el segundo episodio de enfermedad el dolor de columna predominó: 6 (54%) comparados con 2 (18%) que lo hicieron con artritis. El HLA-B27 fue positivo en 9 (81%) y se caracterizó por episodios prolongados (meses) de síntomas al inicio de la enfermedad: artritis 3.26, dolor de columna 8.73, entesopatía 5.1. El promedio de tiempo en el que se estableció el diagnóstico de AS fue de 3.9 años. Dos de estos pacientes presentaron durante su evolución episodios de uveítis.

#### Discusión

Las EAS constituyen un grupo de enfermedades que hasta el momento en poblaciones latinoa-

mericanas han sido pobremente estudiadas. Existe poca información de las características más importantes en cuanto la forma de presentación clínica, el inicio de la enfermedad y factores de mal pronóstico relacionadas con las SpA a excepción de México y Brasil. Muchos factores justifican lo anterior: la falsa creencia de una baja prevalencia en mestizos, la identificación del cuadro clínico de todas las SpA con las formas más severas como la AS con su presentación radiológica característica en caña de bambú y la reducida posibilidad del uso regular de la resonancia nuclear magnética y la tomografía computada de las articulaciones sacroiliacas como método diagnóstico en las etapas iniciales de la enfermedad. El presente estudio pretendió la caracterización de un grupo importante de pacientes colombianos con SpA, información que puede ayudar al conocimiento de la presentación y evolución en el tiempo de las EAS en nuestro medio.

Dadas las diferencias genéticas, ambientales y socioculturales en nuestras poblaciones, se hace necesario el estudio del comportamiento SpA en nuestro continente. En el presente trabajo se utilizaron los mismos instrumentos de evaluación y de recolección de la información, previamente estructurados y validados en un grupo de pacientes mexicanos del D.F. (Hospital General de México y el Instituto Nacional de la Nutrición) entre los años 1998 y 2000. Lo que permite describir y comparar, con una metodología uniforme, el comportamiento de las SpA en pacientes de México y Colombia.

Los hallazgos obtenidos al analizar el grupo de pacientes colombianos en cuanto a la edad de comienzo de la enfermedad y la severidad al inicio de la misma, dado por la intensidad y la duración de los síntomas en el primer “ataque” de enfermedad, permite establecer un patrón de presentación que podría condicionar la evolución en el tiempo entre aquellos pacientes con formas más graves de SpA como lo son las AS, con formas tradicionalmente de mejor pronóstico como las Are y un subgrupo con características intermedias como lo son las u-SpA. La AS se caracteriza por una edad de inicio más temprano:  $22.4 \pm 7.2$  años con respecto a  $27.8 \pm 8$  y  $27.1 \pm 7$  años de los subgrupos U-SpA y Are.

Al analizar la severidad de los síntomas al inicio, es posible definir un patrón más grave de la enfermedad, con la misma tendencia que la edad de presentación. Si bien no se puede establecer una diferencia clara entre la presentación de los síntomas iniciales en cuanto la frecuencia en el dolor lumbar inflamatorio, la artritis y la entesopatía, entre la AS y las u-SpA, la duración del primer episodio sí parece marcar prototipos de pacientes que podrían determinar la evolución en el tiempo de estos subgrupos de enfermedad. La mayor diferencia parecer estar en el dolor lumbar inflamatorio ( $8.1 \pm 7.9$  meses para SA y  $4.9 \pm 5$  meses para u-SpA y  $3.4 \pm 2.6$  meses en Are) y en la artritis periférica ( $4.2 \pm 5.2$  meses para la AS,  $2.9 \pm 2.7$  meses para la u-SpA y  $2.5 \pm 2.1$  meses para la Are), con una tendencia igual en la presentación de la entesopatía y el dolor glúteo alternante. Si bien por definición la Are y la APs no ofrecen dificultad en el diagnóstico, pues las caracterizan eventos como condición *sine qua non*: antecedente de infección o la presencia de Psoriasis en la piel, la edad de inicio y la severidad al comienzo parecerían ser una herramienta útil en la práctica clínica para establecer diferencias desde el mismo inicio, entre aquellos pacientes con mayor probabilidad de evolucionar en el tiempo a estados más severos de enfermedad, y que podrían beneficiarse de tratamientos de mayor impacto clínico y programas de terapia física más intensos que mantengan la capacidad funcional de estos individuos.

El sexo parece marcar una tendencia que podría ser útil en la diferenciación de formas más graves como la AS: la relación hombre mujer fue de 3:1

con respecto a 2:1 en las u-SpA. Esta tendencia debe ser analizada con cuidado en nuestros pacientes al establecer la naturaleza militar de la población del hospital en la que se desarrolló el presente estudio. Una mayor frecuencia del sexo masculino en las formas más severas debe ser evaluada en grupos abiertos de población.

Llama la atención la misma tendencia en cuanto el inicio y la severidad de la enfermedad en otras poblaciones mestizas de Latinoamérica. De la información disponible en la población mestiza mexicana se establece que la AS, la forma más severa de enfermedad, ha sido asociada con el predominio en el sexo masculino, relación hombre:mujer de 4:1, una edad más temprana al inicio de los síntomas ( $17 \pm 7.7$  años) y una mayor duración de los síntomas en el primer episodio de enfermedad, mientras que la Are, una forma menos severa, no tiene predilección por el sexo, con una relación hombre:mujer de 1:1, una mayor edad al inicio de los síntomas ( $26.6 \pm 10.7$  años) y una menor duración de los síntomas músculo-esqueléticos iniciales; la u-SpA, por su parte, tiene un cuadro clínico cuya forma de comienzo es intermedia entre las dos anteriores, se caracteriza por una menor proporción en cuanto a la relación hombre:mujer (2:1), con edad de inicio ( $22.1 \pm 9.4$  años) y duración del primer episodio de enfermedad intermedia entre las dos anteriores<sup>23</sup>.

Sampaio-Barros y cols. en Brasil, en un estudio retrospectivo de 147 pacientes con EA, encontraron un mayor predominio en el sexo masculino (relación H:M de 5:1), con compromiso axial que fue más severo en hombres que en mujeres, especialmente en la columna cervical, torácica y en las caderas, mientras que las mujeres tuvieron una enfermedad más leve con mayor compromiso esternoclavicular<sup>24</sup>.

De otra parte, las SpA y particularmente la AS, son raras en la población negra africana, tienen un comportamiento menos agresivo, un inicio más tardío, una menor prevalencia de uveítis y presentan una menor agregación familiar<sup>25</sup>. Esta asociación es difícil de establecer en nuestra población por el poco porcentaje de pacientes de raza negra en la cohorte analizada, pero el impacto de la carga genética en el mestizo latinoamericano, (mezcla del amerindio con la población negra africana y la blanca española que

llegaron en el siglo XVI a nuestro continente) podría influir en la prevalencia y la evolución de las SpA en nuestra región.

Existe una susceptibilidad genética para el desarrollo de la enfermedad dada por una fuerte asociación con el HLA-B27, particularmente en la AS, en la cual aproximadamente el 90% de los pacientes son positivos para este alelo<sup>24</sup>. Los pacientes con SpA B27 positivos presentan síntomas articulares más severos y prolongados, mayor grado de sacroileítis y espondilitis, mayor compromiso de cadera y de manifestaciones extraarticulares como uveítis anterior aguda, insuficiencia aórtica y bloqueo cardíaco que aquellos que no tienen este gen. De igual manera, los pacientes que son HLA-B27 positivos desarrollan la enfermedad a una edad más temprana y presentan una mayor tendencia familiar<sup>10, 27-29</sup>. Llama la atención la similitud de los datos obtenidos en nuestra población con los de la población mestiza mexicana y la participación de otros alelos además del HLA-B27 en las SpA y específicamente del HLA-B15 en las formas u-SpA. En pacientes mexicanos con u-SpA, además de una alta frecuencia de HLA-B27, se encontró un aumento en la frecuencia del HLA-DR1 y HLA -B15, independiente de la relación con el HLA-B27. Los pacientes portadores del alelo HLA-B15 tuvieron una edad mayor al inicio de la enfermedad y formas clínicas menos severas. Por su parte, la asociación del HLA-B27 fue de OR: IC 95%: 41.1 en EA, 20.9 en u-SpA y 27.2 en Are<sup>10</sup>. Es interesante esta asociación del B-15 y los enfermos latinoamericanos, lo que hace necesarios más estudios que permitan establecer claramente cuál es el impacto en la predisposición de la enfermedad y cuál en la forma de evolución de la misma.

Estudios realizados en Latinoamérica (Colombia y México) han establecido que el subgrupo de u-SpA parece ser la forma más frecuente de presentación; en un grupo de 172 pacientes mexicanos con SpA, 83 (48%) tuvieron diagnóstico de u-SpA, 64 (37.2%) de AS y 25 (14.5%) Are<sup>10</sup>. Por otra parte, la u-SpA fue la forma más frecuente en 148 pacientes colombianos, presentándose en 62 (42%)<sup>29</sup>. Estos datos contrastan con los hallazgos encontrados en nuestro estudio; probablemente esto se deba a un mayor tiempo de seguimiento de nuestros pacientes, lo cual permite observar que aquellos que inicialmente se

consideraban como u-SpA posteriormente evolucionaron a AS.

Cuando se analizó el retraso en el diagnóstico de la enfermedad, el lapso fue de  $4.8 \pm 7.5$  años en el grupo total de pacientes, siendo mayor en AS con  $6.4 \pm 7.8$  años, mientras que en u-SpA fue de  $4.8 \pm 7.4$  años y en Are de  $1.2 \pm 3.3$  años. En la literatura se ha reportado que el diagnóstico de AS se puede retrasar de 8 a 11 años luego del inicio de los síntomas, especialmente cuando el cuadro clínico es incompleto o durante los estadios tempranos de la enfermedad donde no hay una evidencia radiológica de sacroiliítis; de otra parte, las manifestaciones radiológicas pueden cursar con una progresión más lenta en las mujeres y en las formas de AS con HLA-B27 negativo el inicio de los síntomas se presenta a una edad mayor que en los casos asociados con HLA-B27 positivo: estos factores pueden explicar la demora en el diagnóstico de estas enfermedades<sup>30-33</sup>.

La historia familiar, un fuerte factor de riesgo de SpA, se presentó en el 18% del grupo total de pacientes, siendo esta mayor en AS y APs, en un 25% cada subgrupo; estos hallazgos son similares a los descritos en la literatura. La positividad para el HLA-B27 contribuye en el antecedente familiar; entre un 10 y un 30% de los parientes en primer grado HLA-B27 positivos presentan signos y síntomas de espondilitis anquilosante<sup>34</sup>. Calin *et al.* reportaron en un estudio de 282 parientes en primer grado de pacientes con AS, la presencia de dolor espinal inflamatorio en 107 individuos (38%)<sup>35</sup>. Sampaio-Barros *et al.* encontraron que el 14.3% de una población de 147 pacientes brasileños con SA tenían un antecedente familiar de la enfermedad<sup>24</sup>. Aproximadamente el 40% de los pacientes con psoriasis o APs tienen antecedente familiar de estos desórdenes en parientes de primer grado<sup>36</sup>. La historia familiar en espondiloartropatía psoriásica en una serie de 70 pacientes fue positiva en el 18%; del total de pacientes, 5 de 24 HLA-B27 positivos (20%) tenían historia familiar positiva y 8 de 46 HLA-B27 negativos (17%) tenían antecedentes familiares<sup>37</sup>.

En este estudio 10 (7.2%) de 139 pacientes presentaron uveítis anterior, 8 de ellos con AS (14.5%) y 2 (4.5%) con u-SpA. La mayor frecuencia de uveítis anterior en AS refleja una mayor severidad y una mayor frecuencia de HLA-B27 (87%) en este

subgrupo. En el grupo total encontramos que el 60% eran HLA-B27 positivos. Sampaio-Barros encontró que el 14.3% de 147 pacientes con AS presentaban uveítis anterior, una frecuencia similar a la encontrada en nuestro estudio<sup>24</sup>. La probabilidad de uveítis anterior en pacientes con SpA ha sido reportada de la siguiente manera: 25-40% en AS, 12-37% en Are, 7-16% en APs y 2-9% en enfermedad inflamatoria intestinal<sup>38-40</sup>.

De acuerdo a los hallazgos encontrados, podemos concluir que en la fase inicial de las SpA, la edad de inicio de los síntomas, la duración del primer episodio de la enfermedad y la presencia de uveítis anterior aguda parecen determinar evolución posterior, siendo la AS una forma más severa de la enfermedad, mientras que la Are cursa con una menor duración de los síntomas axiales y de la artritis periférica; por su parte, la u-SpA se caracteriza por una duración intermedia de los síntomas axiales y de la artritis periférica.

## Referencias

- Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 896-907.
- Dougados M, Van de Heijde D. Ankylosing spondylitis: how should the disease be assessed? *Bailliere's Clin Rheumatol* 2002; 16: 605-618.
- Yu DTY, Fan PT. Reiter's syndrome, undifferentiated spondyloarthropathy, and reactive arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2005: 1142-1154.
- Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Ankylosing Spondylitis. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Science 2005; 1125-1141.
- Dougados M, Hochberg MC. Why is the concept of spondyloarthropathies important? *Bailliere's Clin Rheumatol* 2002; 16: 495-505.
- Khan MA. An overview of clinical spectrum and heterogeneity of spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 1-10.
- Lau CS, Burgos-Vargas R, Louthrenoo W, Yin Mok M, Wordsworth P, Yu Zeng Q. Features of spondyloarthritis around the world. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 753-770.
- Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA B27 negative vs positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 61-66.
- Londoño J., Pacheco-Tena C., Cardiel C. H., Burgos-Vargas R. Age at Onset and Gender Determine the Duration of Symptoms in the Initial Episode of Disease and Subsequent Diagnosis in Patients with Spondyloarthropathies (Spa). *Arthritis Rheum* 1999; 42, S376: 1829.
- Vargas-Alarcón G, Londoño JD, Hernández-Pacheco G, Pacheco-Tena C, Castillo E, Cardiel MH, Granados J, Burgos-Vargas R. Effect of HLA-B and HLA-DR genes on susceptibility to and severity of spondyloarthropathies in Mexican patients. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 714-717.
- Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing Spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl III): iii8-iii18.
- Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vásquez-Mellado J. Juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 569-598.
- Amor B, Silva Santos R, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994; 21: 1883-1887.
- Khan MA, Kellner H. Immunogenetics of spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 837-864.
- Khan MA. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (suppl. 28): S6-S10.
- Van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-368.
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-1227.
- Kingsley G, Sieper J. Third international workshop on reactive arthritis. An overview. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 564-570.
- Espinoza LR, Berman A, Vasey FB, et al. Psoriatic arthritis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1034-1040.
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy G, 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: 2286-2291.
- Calin A, Garret S, Whitelock H, Kennedy G, O'Hea J, Malloire P, Jenkinson T. A new approach to functional ability in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281-2285.
- Bennett PH, Burch TA. Population studies of the rheumatic disease. Amsterdam: *Excerpta Medica Foundation*; 1968: 456-457.
- Londoño J., Pacheco-Tena C., Cardiel C. H., Burgos-Vargas R. Age at Onset and Gender Determine the Duration of Symptoms in the Initial Episode of Disease and Subsequent Diagnosis in Patients with Spondyloarthropathies (Spa). *Arthritis Rheum* 1999; 42, S376: 1829.
- Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MHS, Marques-Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol* 2001; 28: 560-565.
- Lau CS, Burgos-Vargas R, Louthrenoo W, Yin Mok M, Wordsworth P, Yu Zeng Q. Features of spondyloarthritis around the world. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 753-770.
- Khan MA. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (suppl. 28): S6-S10.

27. Khan MA. Anquilosing Spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl II): iii3-7.
28. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 909-912.
29. Ávila M, Gómez P, Londoño J, Ríos R, Santos AM, Romero C, Vélez P, Valle R. HLA typing in colombian patients with seronegative spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1998; 25 (Suppl 52): 62.
30. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA B27 negative vs positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 61-66.
31. Valle R, Londoño JD, Vélez P, Ávila M, Iglesias A, Cuellar M, Espinoza L. Outcome of patients with undifferentiated seronegative spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1997; 40: S1388.
32. Kidd BL, Cawley MI. Delay in diagnosis of spondyloarthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 230-232.
33. Khan MA, van der Linden S, Kushner I, Valkenburg HA, Cats A. Spondylitic disease without radiographic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA B27 positive ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 40-43.
34. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jonh BM, et al. The risk of developing ankilosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 241-249.
35. Trabace S, Cappellaci S, Ciccarrone P, et al. Psoriatic arthritis: a clinical, radiological and genetic study of 58 italian patients. *Acta Derm Venereol Suppl (Stock)* 1994; 106: 69-70.
36. Calin A, Marder A, Becks E, et al. Genetic differences between B27 positive patients with ankylosing spondylitis and B27 positive healthy controls. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1460-1464.
37. Gladman, DD, Anhorn, KA, Schachter, RK, Mervart, H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 586.
38. Queiro R, Sarasqueta C, Belzunegui J, González C, Figueroa M, Torre-Alonso JC. Psoriatic spondyloarthropathy: a comparative study between HLA-B27 positive and HLA-B27 negative disease. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31: 413-418.
39. Bañares A, Hernández-Gracia C, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 771-784.
40. Pras E, Neumann R, Zandman-Goddard G, Levy Y, Assia EI, Shoenfeld Y, Langevitz P. Intraocular inflammation in autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 602-660.

ADPOSTAL