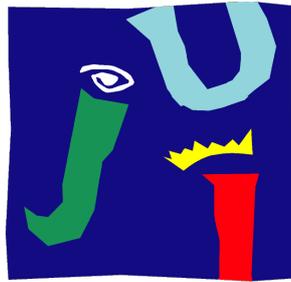


TRABAJO FINAL DE GRADO:

**Estudio de las manifestaciones
extraarticulares en pacientes con
Espondiloartritis en el Área de
Salud de la Plana**



GRADO EN MEDICINA
Universitat Jaume I

Alumna: María D. Lis Sancerni

Dirección: Ana Victoria Carro Martínez
*Facultativo Especialista en Reumatología
Hospital de la Plana
Doctora en Medicina y Cirugía*



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: "Estudio de las manifestaciones extraarticulares en pacientes con Espondiloartritis en el área de Salud de la Plana"

ALUMNO/A: María Dolores Cis Sanemí

DNI: 29217350-J

PROFESOR/A TUTOR/A: Ana Victoria Carro Martínez

Fdo (Tutor/a): 

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

RESUMEN

Objetivos: La uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal son las manifestaciones extraarticulares que más frecuentemente se asocian a las Espondiloartropatías (EsA). Este trabajo pretende describir las características de los pacientes con EsA del Área de Salud de la Plana, su epidemiología y observar las asociaciones entre diferentes componentes de la enfermedad.

Metodología: Se trata de un estudio observacional retrospectivo. Las variables a estudio han sido género, edad, diagnóstico de espondiloartritis, presencia/ausencia de manifestación extraarticular y HLA-B27. Los datos se han analizado mediante tests paramétricos y no paramétricos.

Resultados: Se incluyeron 112 pacientes clasificados como Artritis Psoriásica (62) o Espondilitis Anquilosante (52). La distribución de pacientes diagnosticados de EsA en función del sexo muestra que hay 66 varones frente a 46 mujeres. La manifestación extraarticular más frecuente fue la psoriasis (50%), seguida de uveítis (8,92%) y enfermedad inflamatoria intestinal (5,35%). Se realizó un análisis de cluster que mostró 3 grupos de pacientes, obteniéndose mayor incidencia de psoriasis en varones con HLA-B27+ y diagnóstico de APs.

Conclusión: Las EsA presentan un predominio masculino frente al femenino. La manifestación extraarticular más frecuente es la psoriasis (50%). La uveítis se asocia con mucha frecuencia al diagnóstico de EA y la presencia de HLA-B27 positivo.

Palabras clave: Espondiloartritis, manifestaciones extraarticulares, uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, epidemiología.

ABSTRACT

Objectives: Uveitis, psoriasis and inflammatory bowel disease are the extra-articular manifestations most frequently associated with Spondyloarthropathies (SpA). This paper aims to describe the characteristics of patients with EsA in the “área de Salud de la Plana”, its epidemiology and observe the associations between different measures of the disease.

Methodology: A retrospective observational study was performed. The variables studied were gender, age, diagnosis of spondyloarthritis, presence/absence of extra-articular manifestations and HLA-B27. The data were analyzed using parametric and non-parametric tests.

Results: A total of 112 patients were included, classified as Psoriatic Arthritis (60) or Ankylosing Spondylitis (52). The distribution of patients diagnosed with EsA according to gender shows that there are 66 male versus 46 female. The most frequent extra-articular manifestation was psoriasis (50%), followed by uveitis (8.92%) and inflammatory bowel disease (5.35%). A cluster analysis was performed and it showed 3 groups of patients, obtaining a higher incidence of psoriasis in men with HLA-B27+ and diagnosis of PsA.

Conclusion: SpAs shows a predominance of male versus female. The most frequent extra-articular manifestation is psoriasis (50%). Uveitis is often associated with the diagnosis of AS and the presence of HLA-B27 positive.

Keywords: Spondyloarthritis, extra-articular manifestations, uveitis, inflammatory bowel disease, psoriasis, epidemiology.

EXTENDED SUMMARY

Spondyloarthritis (SpA) are a group of rheumatic diseases characterized by an inflammation of the sacroiliac joints, spine and extremities. SpAs include the diagnoses of Ankylosing Spondylitis (AS), Psoriatic Arthritis (PsA), Reactive Arthritis (ReA), Arthritis and/or SpA associated with Inflammatory Bowel Disease, Undifferentiated Spondylitis (UDSpA) and Juvenile Onset Spondyloarthritis.

This group of diseases have similar clinical features which are inflammatory back pain, lower limb oligoarthritis, enthesitis and dactylitis, and are frequently associated with extra-articular manifestations. In addition, it has been studied that SpA constitute a heterogeneous group with familiar aggregation and close association with HLA-B27. Several articles highlight the importance of this association despite the fact that it has not been possible to conclude the specific mechanism by which autoimmunity is produced.

Extra-articular manifestations play an important role in the management of SpAs since their presence influences the prognosis, health outcomes (quality of life, occupational impact and economic resources) and treatment decisions. This is why this work will focus on the description of these phenomena. The extra-articular manifestations which SpA are most frequently associated with are anterior uveitis, cutaneous psoriasis and inflammatory bowel disease.

In Europe the prevalence of SpA is 0.3-1.8%. Several studies estimate that in Spain about 500.000 patients suffer from some type of SpA, with an incidence of 62,5 cases per 100.000 inhabitants. For this reason, SpA has a great socio-sanitary impact, both for the patient (changes his quality of life and suffers a deterioration of his functional capacity) and for the society and the health system (increase of costs and greater consumption of resources).

This context motivates the epidemiological study of this group of diseases. Starting with gender, studies show that SpA have a male predominance (3:1), a trend that is currently reversed. As for the prevalence of different SpA subtypes, it is estimated that 0.2-0.8% belong to the AS group, 0.42% belong to PsA and 1% would be patients with ReA and Other SpAs.

In terms of genetics the frequency of the association between SpA and HLA-B27 in Europe is 10%, although it shows considerable differences among ethnic groups and populations.

Finally, extra-articular manifestations have become very important in SpAs. First, the prevalence of anterior uveitis in Europe is 20-40%, increasing this prevalence at a longer time of evolution of the disease. Second, the prevalence of cutaneous psoriasis in patients with SpA in Europe is 10-25% and the prevalence of inflammatory bowel disease in patients with SpA in Europe is 6-8%.

The objective of this TFG will be to study the extra-articular manifestations of SpAs in the patients of the "area de Salud de la Plana" and to observe their associations with different measures of the

disease. Finally, a second objective will try to confirm the importance of HLA-B27 in this group of pathologies and the usefulness of its determination in clinical practice.

Once the objectives were established, a retrospective observational study was performed.

The sample is made up of 151 patients, however, 39 died so the sample is reduced to 112 patients, of whom 46 are women and 66 men.

The variables considered were demographic (gender and age) and measures on the disease (diagnosis of SpA categorized as AS or PsA, extra-articular manifestations: uveitis, psoriasis or IBD, and HLA-B27).

Most of the variables are categorical except for the age that is continuous. For the categorical variables, frequency analysis and χ^2 tests were done, and Fisher's test or binomial test were used to determine the association between variables. For the continuous variable, central trend and dispersion statistics (average and standard deviation) and Student's t-test were calculated.

The study confirms the trend defined in the literature that defines that SpAs have a predominance male versus female, since in this work the frequency of males is 58.9% and females 41.1%.

Another important point is the association discussed in the articles cited between SpA and HLA-B27. In this study, the results obtained show that HLA-B27 is a marker that appears to be associated more frequently with AS than to PsA, and, moreover, it is very frequently associated with the appearance of extra-articular manifestations (especially in anterior uveitis).

Therefore, it would be convenient to determine HLA-B27 in all patients with SpAs at the time of their diagnosis, so that a further analysis can be performed to establish the observed trend with guarantee.

As for extra-articular manifestations, psoriasis is the one that occurs most frequently (50%) and is associated with the diagnosis of PsA.

The results of this study show that uveitis is not the most frequent extra-articular manifestation (stands for an 8,92%), against to what is described in the literature. In spite of this, it would be interesting to confirm this frequency by a larger study with an adequate sampling, since this study has a reduced size.

Other significant results for uveitis demonstrate the frequent association between this extra-articular manifestation and the diagnosis of AS. This relationship could be interesting for the management of these patients in daily clinical practice so a close monitoring would be performed which try to delay the occurrence of uveitis in patients with AS.

Finally, a very small percentage of patients present some type of IBD, so this is the extra-articular manifestation of lower frequency (5.35%).

To finalize, a more comprehensive analysis of the sample was performed since a trend was observed in the patients and it was thought that several defining groups could be formed. The result was a group formed by the youngest women in the sample with the diagnosis of AS and HLA-B27 positive who did not present extra-articular manifestations; a group formed by older males and the same characteristics as the previous group; and a group formed by the oldest men of the sample, diagnosed of PsA, with HLA-B27 positive and cutaneous psoriasis.

In conclusion to emphasize that although the sample is reduced, the results are consistent with the findings described in the introduction and with the current trend described in these. It will be interesting to corroborate the results with further studies.

Introducción

El término Espondiloartropatías (EsA) hace referencia a un grupo heterogéneo de enfermedades reumáticas crónicas que se caracterizan por una inflamación de las articulaciones del raquis y de las extremidades¹. Dentro del grupo de EsA se distinguen: Espondilitis Anquilosante (EA), Artritis Psoriática (APs), Artritis Reactivas, Artritis asociadas a Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), Espondiloartritis Indiferenciadas y EspondiloArtritis de inicio juvenil²⁻⁴.

Las EsA tienen varias características clínicas en común, incluyendo dolor de espalda de tipo inflamatorio, artritis periférica (generalmente oligoartritis de los miembros inferiores), entesitis, dactilitis, y, con frecuencia, se acompañan de manifestaciones extra-articulares, como uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal⁵.

Genéticamente, las enfermedades constituyen un grupo heterogéneo de patologías caracterizadas por agregación familiar y asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I HLA-B27⁵.

El HLA-B27 es el factor genético que mayor evidencia presenta en relación al desarrollo de Espondilitis Anquilosante y otras Espondiloartropatías⁶. Así mismo, diversos artículos destacan la importancia de esta asociación⁶⁻⁷ a pesar de que los estudios no puedan concluir cuál es el mecanismo concreto por el que se produce la autoinmunidad⁸⁻⁹.

Sabiendo que la autoinmunidad forma parte de la patogenia de las EsA, una característica que permite distinguirlas de otras enfermedades reumáticas son los niveles alterados de citosinas. En relación con este hecho, se ha visto que comparten determinados rasgos patogénicos con enfermedades como la psoriasis o la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), de base también inflamatoria¹⁰.

Así como la psoriasis y la uveítis pueden ser consideradas como manifestaciones extraintestinales de las EsA, tanto éstas como la EII pueden aparecer o evolucionar de forma independiente de las EsA, y por ello este grupo de enfermedades también reciben el nombre de «Enfermedades Inflamatorias Mediadas por Inmunidad» (EIMI)¹¹.

En este trabajo se van a estudiar las manifestaciones extraarticulares más frecuentes, las cuales están adquiriendo un papel importante en el manejo de las EsA dado que su presencia puede influir en el pronóstico de la enfermedad, en los resultados de salud (calidad de vida, capacidad funcional y actividad laboral) y en las decisiones de tratamiento⁵. Además, la coexistencia de manifestaciones extraarticulares en pacientes con EsA podría ayudar a desentrañar el papel de los fenómenos genéticos y epigenéticos de la fisiopatología de los procesos inflamatorios involucrados en la EsA, dado que la causa todavía es incierta¹².

Las manifestaciones extraarticulares que se abordarán son las manifestaciones oculares, dermatológicas y intestinales¹²⁻¹⁵. Desde el punto de vista clínico, las manifestaciones oculares constituyen la manifestación extraarticular más frecuente de las EsA, concretamente la presencia de

uveítis anterior aguda granulomatosa¹⁵; ésta se presenta de forma unilateral y recurrente. En cuanto a las manifestaciones intestinales, los pacientes con EsA presentan lesiones inflamatorias en el intestino que histológicamente se corresponden con la enfermedad de Crohn o la Colitis Ulcerosa¹⁵. Por último, la presencia de lesiones cutáneas psoriasiformes son muy habituales en pacientes con EsA, concretamente los pacientes con Artritis Psoriásica¹³.

En relación con otro ámbito de las EsA, los estudios muestran que este grupo de enfermedades en Europa tienen una prevalencia muy diversa en función de los grupos étnicos, la cual oscila entre el 0,3-1,8%¹⁶⁻¹⁷, con lo que se estima que unos 500.000 pacientes en España padecen algún tipo de EsA¹. A la luz de estos resultados, se iniciaron en España varios estudios: el estudio ESPIDEP utilizó los criterios ESSG (European Spondyloarthritis Study Group) para determinar que la incidencia anual estimada de EsA en España es de 62,5 casos cada 100.000 habitantes¹⁷, y, por otro lado, el estudio emAR II describió que las características sociodemográficas y clínicas españolas no difieren de forma global de lo anteriormente publicado¹⁶.

Dadas estas cifras de prevalencia e incidencia se puede percibir que las EsA tienen un gran impacto socio-sanitario. Esto se explica porque la enfermedad afecta tanto al paciente¹⁸ (influye en su calidad y forma de vida por ser causa de dolor y limitación física) como a la sociedad y al sistema socio-sanitario, siendo los pacientes con EsA un 13% del total de pacientes de Reumatología^{1;17} con un coste medio total de 7.920 euros por paciente al año, aumentado esta cifra hasta 75.000 euros en pacientes graves²². Además, con el tiempo la enfermedad sin tratamiento evolucionará hasta resultar discapacitante, causando un deterioro de la capacidad funcional y de la calidad de vida de éstos pacientes¹⁸⁻²⁰, lo que se traduce en la pérdida de su capacidad productiva²² y la generación de grandes costes directos e indirectos para el sistema.

A partir de lo expuesto en los párrafos anteriores en relación a las características de la enfermedad así como a su prevalencia, no podemos dejar de lado la epidemiología, ya que es el estudio de la distribución y de los determinantes de una enfermedad en la población.

En primer lugar, diversos estudios muestran que las EsA tienen un predominio masculino sobre el femenino con una proporción 3:1²³, si bien esta tendencia está cambiando en las últimas décadas²⁴.

En segundo lugar, la prevalencia en Europa de las diferentes patologías que se engloban en la definición de EsA es muy diversa: la Espondilitis Anquilosante tiene una prevalencia del 0.2-0.8% y la Artritis Psoriásica tiene una prevalencia del 0.42% en la población general, si bien asociada a psoriasis aparece en un 6-42% de los pacientes²³. En último lugar, las Artritis Reactivas y otras EsA tienen una prevalencia en torno al 1%²³.

En tercer lugar, respecto a la relación genética de las EsA con el HLA-B27, la prevalencia varía según poblaciones y etnias, oscilando desde un 50% en Canadá²⁵ hasta un 25% en países escandinavos²⁶ o un 10% en Europa occidental²³.

En último lugar, gracias a los criterios ASAS las manifestaciones extraarticulares han pasado a formar parte inherente de la definición de EsA¹⁴, por lo que se diagnostican más y aparecen asociadas más frecuentemente a las EsA.

La prevalencia de uveítis anterior asociada a pacientes con EsA en Europa es del 20-40%^{15;23}, además, se ha visto que la prevalencia aumenta a mayor tiempo de evolución de la enfermedad²³. Esta asociación entre desarrollar uveítis anterior y padecer alguna EsA se da con mayor frecuencia en pacientes con diagnóstico de EA¹⁵; para este último grupo concreto de pacientes (presencia de uveítis y diagnóstico de EA), en un 95% de los casos se obtiene un resultado positivo para el marcador HLA-B27¹⁵. A raíz de estos hallazgos, se ha visto que aproximadamente un 50% de los pacientes con uveítis anterior aislada presentan positividad para el marcador HLA-B27¹⁵, siendo un 0,2% aquellos que presentan uveítis anterior pero HLA-B27 negativo²³. De estos datos se deduce la importancia del HLA-B27 en la patogenia de esta manifestación extraarticular.

La prevalencia de psoriasis cutánea asociada a EsA es del 10-25%, mientras que en la población es del 0.3-2.5%²³. Para terminar, la prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal asociada a EsA es del 6-8%, mientras que en la población es del 0.5%²³.

El objetivo del presente trabajo es estudiar las manifestaciones extra-articulares de las Espondiloartropatías en los pacientes del área de Salud de la Plana desde el año 2000 al 2016, y observar sus asociaciones con diferentes medidas de la enfermedad.

Por último, recordar el papel fundamental que tiene el HLA-B27 en las EsA, por lo que un segundo objetivo consistirá en estudiar si existe relación entre el diagnóstico de EsA o algún tipo de manifestación extraarticular y la presencia de HLA-B27+. Además, será interesante valorar la utilidad de su determinación en la práctica clínica habitual.

Material y métodos

Búsqueda bibliográfica

En base al tema propuesto, se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE (Pubmed), EMBASE (Elsevier) y COCHRANE. En un primer momento se obtuvieron 167 artículos, de los cuales se seleccionaron 27 para la elaboración del trabajo.

Se seleccionaron los artículos después de leer el título, las palabras clave y el resumen. En caso de duda, se leyó el artículo completo. Para su inclusión los estudios tuvieron que cumplir los siguientes criterios: año de publicación < 10 años, idioma (inglés o español) y artículos disponibles (free full text available). Como criterios de calidad se han utilizado los criterios STROBE (ANEXO 1), ya que son los más apropiados para estudios epidemiológicos observacionales.

Diseño del estudio

El estudio se ha diseñado para observar las manifestaciones extraarticulares de todos los pacientes con EsA que acuden a Urgencias (no se incluyen pacientes visitados en hospitalización de día, ni en consultas externas ni en hospitalización a domicilio) del Hospital de la Plana entre los años 2000 y 2016. Se trata de un estudio observacional retrospectivo.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron a todos los pacientes diagnosticados por un reumatólogo de alguna EsA, de cualquier edad, que requirieron ingreso en Urgencias del Hospital Universitario de la Plana. El periodo de inclusión se extiende de Enero del 2000 hasta Diciembre del 2016.

Se excluyeron a los sujetos que habían fallecido a fecha 22 de Diciembre de 2016, a los no recogidos de forma informatizada y a los diagnósticos digitalizados de un original en papel con letra ilegible.

Selección y recogida de datos

Los datos para la identificación de los pacientes que componen la muestra fueron cedidos por el Servicio de Informática del Hospital de la Plana. Los datos sociodemográficos y clínicos se recogieron a través del programa informático Abucasis.

Conflicto bioético

El presente estudio ha sido aprobado por el Comité de Bioética Asistencial del Hospital Universitario de la Plana y ha seguido las normas de las Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Participantes

La muestra del presente estudio la componen 151 pacientes. De ellos, el 33,8% son mujeres (n = 51) y el 66,2% varones (n = 100). Sin embargo, fallecieron 39, por lo que la muestra queda reducida a 112 pacientes, de los cuales 41,1% son mujeres (n = 46) y 58,9% son varones (n = 66).

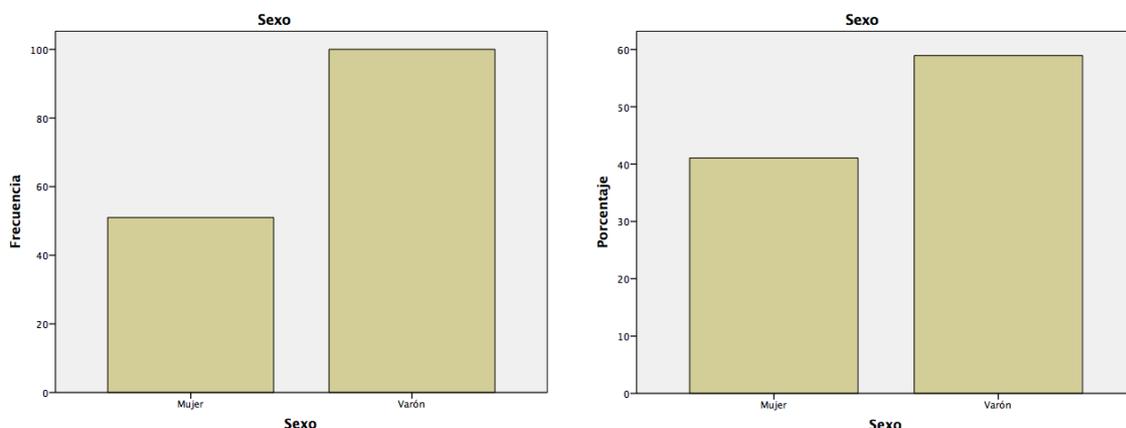


Fig. 1: Comparación de la muestra en función del sexo. La gráfica de la izquierda expresa la muestra inicial (n= 151) y la gráfica de la derecha expresa la muestra tras excluir los exitus (n =112).

La edad de los 112 pacientes oscila entre 25 y 95 años, siendo la media 57,63 y la desviación típica 14,576. Los estadísticos de asimetría y curtosis calculados para la edad (0,073 y -0,58 respectivamente) así como la prueba de bondad de ajuste K-S indican que es una variable que se distribuye normalmente (KS=0,616; p=0,843).

Procedimiento

Con la muestra descrita en el apartado anterior, se realizó un estudio descriptivo.

Las variables consideradas en el estudio, obtenidas a través de la revisión de las historias clínicas de los pacientes, fueron las siguientes:

- Demográficas: Género (Masc/Fem) y Edad (nº de años).
- Medidas sobre la enfermedad: Diagnóstico de Espondiloartritis* (categorizado como: EA o APs), Manifestaciones extraarticulares: Uveítis, Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Psoriasis, todas ellas categorizadas como presencia (si) o ausencia (no); y HLA-B27 (+ ó -) .

*Para establecer de qué tipo de EsA se trata, el diagnóstico de Espondilitis Anquilosante se basa en los criterios ASAS (ver ANEXO 1) y el diagnóstico de Artritis Psoriásica se basa en los criterios CASPAR (ver ANEXO 2).

Análisis estadístico

La mayoría de las variables objeto de estudio son categóricas, con excepción de la edad que es continua. Para las variables categóricas se llevaron a cabo: análisis de frecuencias y pruebas χ^2 , o test de Fisher o prueba binomial para determinar la asociación entre variables. Para la variable continua (edad) se calcularon estadísticos de tendencia central y dispersión (media y desviación típica), y prueba t de Student para la comparación de medias. En todos los contrastes se rechazó la hipótesis nula de igualdad cuando la significación fue $< 0,05$.

Para la realización de todos los análisis se utilizó el SPSS Statistics v. 20.0.

Resultados

Características generales

El total de los pacientes con EsA se clasifican en 2 grupos: Artritis Psoriásica (APs) y Espondilitis Anquilosante (EA). Del primer subgrupo (APs) hay 60 pacientes, que representan el 53,6% de la muestra; y del segundo subgrupo (EA) hay 52 pacientes, que representan el 46,4% de la muestra.

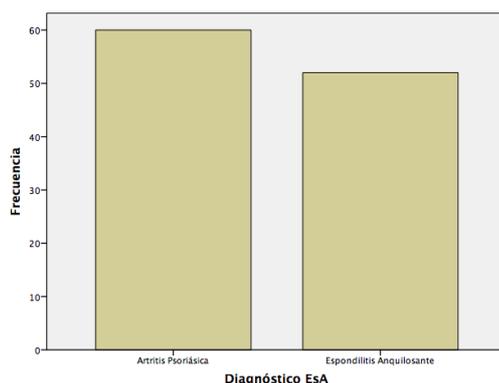


Fig 2. Distribución de la muestra en función del diagnóstico de EsA

Como se ha descrito en el apartado de participantes, del total de 112 pacientes con EsA 46 son mujeres (41.1% de la muestra) y 66 son varones (58.9%).

Los resultados que van a comentarse a continuación se encuentran en las tablas 1 y 2.

Se analizó mediante una prueba χ^2 la relación entre género y diagnóstico de EsA (EA y APs), no siendo significativa la diferencia ($p = 0,093$) entre ambas variables.

Al considerar cada una de las categorías diagnósticas por separado, se observó que para Artritis Psoriásica 31 pacientes son varones (51,7%) y 29 son mujeres (48,3%), no siendo significativa la diferencia obtenida tras aplicar la prueba binomial ($p = 0,897$), de modo que la distribución es similar entre ambos sexos. En cambio, para el grupo de Espondilitis Anquilosante, se observa que 35 pacientes son varones (67,3%) y 17 son mujeres (32,7%), en este caso sí es significativa la diferencia tras aplicar la prueba binomial ($p = 0,018$), es decir, es mayor el porcentaje de varones con EA.

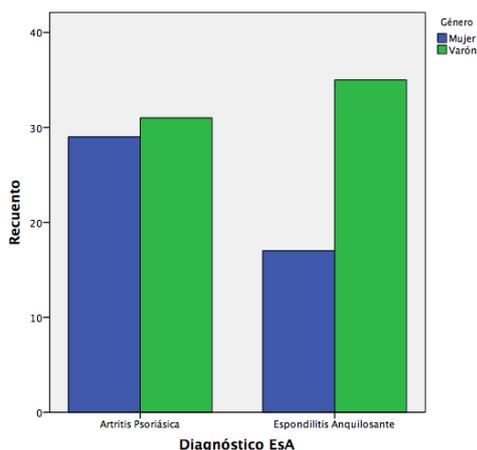


Fig 3. Subgrupos diagnósticos de EsA en función del género.

También se realizó una prueba χ^2 para analizar la relación entre las categorías diagnósticas de EsA y HLA-B27 que no resultó significativa ($p = 0,065$).

Como en el caso anterior, se realizaron pruebas binomiales para valorar la diferencia de frecuencias en cada diagnóstico en función de mostrar positivo o negativo para HLA-B27. De los 60 pacientes con diagnóstico de APs, 7 son positivo para HLA-B27 y 53 son negativo o desconocido. La diferencia es significativa ($p = 0,000$), lo que significa que hay más frecuencia de APs con resultado negativo para HLA-B27.

De los 52 pacientes con diagnóstico de EA, 33 son positivo para HLA-B27 y 19 son negativo o desconocido. No es significativa esta diferencia ($0,070$). Sin embargo, este resultado cercano a la significación muestra una tendencia en el número de casos positivos para HLA-B27.

Diferencias y asociaciones de las manifestaciones extraarticulares

En primer lugar, se describirán los resultados obtenidos con la variable uveítis.

Un total de 10 pacientes presentaron esta manifestación extraarticular, lo cual representa un 8,92% de la muestra. Teniendo en cuenta el género, se ha obtenido que esta manifestación aparece con mayor frecuencia en varones (90%) que en mujeres (10%), siendo esta diferencia significativa ($p = 0,045$).

Se obtuvo una diferencia significativa ($p = 0,000$) al realizar la prueba χ^2 considerando las variables uveítis y HLA-B27. La presencia de uveítis es significativamente mayor ($p = 0,021$) en pacientes con HLA-B27 positivo (90%) frente a los que son HLA-B27 negativo/desconocido (10%). En el grupo de pacientes que no manifiestan uveítis ($n = 102$) un 30,4% presentan HLA-B27 positivo frente a un 69,6% que son HLA-B27 negativo/desconocido. La diferencia obtenida en la prueba binomial también es significativa ($p = 0,000$).

Por último, comparando a los pacientes con diagnóstico de EA y APs, la prueba χ^2 resultó significativa ($p = 0,043$). Hay mayor frecuencia de aparición de uveítis en los pacientes con EA frente a los de APs; como se observa en la tabla de riesgo estimado (Tabla 2), la probabilidad de padecer uveítis es 0,19 veces menor entre los pacientes diagnosticados de APs que entre los diagnosticados de EA.

En segundo lugar se describen los resultados obtenidos con la variable psoriasis.

Un total de 56 pacientes presentaron esta manifestación extraarticular, lo que representa a un 50% de la muestra. Con respecto al sexo, no se obtienen diferencias significativas entre varones y mujeres y presentar psoriasis ($p = 0,124$).

En el grupo de pacientes que presentan psoriasis, la presencia de HLA-B27 positivo es del 14,3% frente al 85,7% que son HLA-B27 negativo/desconocido. En cambio, en aquellos que no presentan psoriasis, la presencia de HLA-B27 positivo es del 57,1% frente al 42,9% que son HLA-B27 negativo/desconocido. El resultado de la prueba χ^2 para valorar la asociación de estas dos variables es significativa ($p = 0,000$).

Por último, si se comparan los distintos subgrupos de diagnósticos, aquellos con APs presentan con mayor frecuencia (94,6%) psoriasis frente a los pacientes con EA (5,4%), siendo esta diferencia significativa ($p = 0,000$); la probabilidad de presentar psoriasis cutánea en pacientes con el diagnóstico de APs es 15,31 veces mayor que la de encontrar psoriasis en pacientes con EA (tabla 2).

En tercer lugar, un reducido grupo de pacientes manifiesta EII ($n = 6$), lo cual representa un 5,35% de la muestra. De éstos, observamos que la EII aparece con más frecuencia en varones (83,3%) que en mujeres (16,7%), aunque esta no es una diferencia significativa ($p = 0,219$).

Al combinar las variables EII con HLA-B27, no se obtuvo una diferencia significativa ($p = 0,184$).

En pacientes con algún tipo de EII (diagnosticados como Colitis Ulcerosa o Enfermedad de Crohn), la presencia de HLA-B27 positivo es del 66,66% frente al 33,34% que presentan HLA-B27 negativo/desconocido ($p = 0,688$). En cuanto a aquellos que no tienen EII, la presencia de HLA-B27 positivo es del 33,96% frente al 66,04% que presentan HLA-B27 negativo/desconocido ($p = 0,001$).

Comparando a los pacientes con EA y APs, todos los pacientes que presentan EII tienen el diagnóstico de EA (100%), la prueba χ^2 realizada con las variables diagnóstico y EII es significativa ($p = 0,009$).

En el resto de relaciones entre las variables no se han obtenido diferencias significativas.

Tabla 1. Resumen asociaciones entre manifestaciones extraarticulares

Uveítis (n = 10)		No uveítis (n = 102)		p	
Sexo	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	
	9 (90%)	1 (10%)	57 (55,9%)	45 (44,1%)	0,045
Edad	57.2 (9,52)		57.68 (15,01)		0,922
HLA-B27 + (n = 40)	9 (90%)		31 (30,4%)		0,000
<i>Diagnóstico</i>					
EA	8 (80%)		44 (43,1%)		0,043
APs	2 (20%)		58 (56,9%)		
Psoriasis (n = 56)		No Psoriasis (n = 56)		p	
Sexo	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	
	29 (51,8%)	27 (48,2%)	37 (66,1%)	19 (33,9%)	0,124
Edad	58,61 (14,142)		56,66 (15,061)		0,482
HLA-B27 + (n = 40)	8 (14,3%)		32 (57,1%)		0,000
<i>Diagnóstico</i>					
EA	3 (5,4%)		49 (87,5%)		0,000
APs	53 (94,6%)		7 (12,5%)		

	EII (n = 6)		No EII (n = 106)		p
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	
Sexo	5 (83,3%)	1 (16,7%)	61 (57,5%)	45 (42,5%)	0,398
Edad	59 (13,342)		57,56 (14,697)		0,815
HLA-B27 + (n = 40)	4 (66,66%)		36 (33,96%)		0,000
<i>Diagnóstico</i>					
EA	6 (100%)		46 (43,4%)		0,009
APs	0 (0%)		60 (56,6%)		

Nota: La edad está descrita mediante “Media (Desviación típica)”. Las variables categóricas se describen como “Frecuencia (porcentaje)”. El valor p representa la significación de χ^2 , Fisher o prueba binomial.

Anteriormente se han descrito los resultados obtenidos y sus asociaciones. En la Tabla 2, a modo de resumen, se presentan los detalles para la fuerza de asociación entre variables.

Tabla 2. Riesgo estimado para las variables uveítis y psoriasis en función del género y del diagnóstico

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para género (Mujer/Varón)	0,141	0,017	1,152
Para Uveítis = SI	0,159	0,021	1,216
Para Uveítis = NO	1,133	1,020	1,258
<i>Nº casos válido</i>	112		
Razón de las ventajas para diagnóstico (Artritis psoriásica/Espondilitis)	0,190	0,038	0,938
Para Uveítis = SI	0,217	0,048	0,975
Para Uveítis = NO	1,142	1,008	1,295
<i>Nº de casos válido</i>	112		
Razón de las ventajas para diagnóstico (Artritis psoriásica/Espondilitis)	123,667	30,278	505,105
Para Psoriasis = SI	15,311	5,085	46,103
Para Psoriasis = NO	0,124	0,062	0,249
<i>Nº de casos válido</i>	112		

Para concluir, dados los resultados de frecuencia obtenidos anteriormente, se valoró la posibilidad de agrupar algunas variables con el fin de obtener grupos diferenciados que permitieran describir la muestra de manera más exhaustiva. Para ello se realizó un análisis de cluster, una técnica descriptiva y exploratoria que permite agrupar variables tratando de conseguir la máxima homogeneidad en cada grupo descrito y la máxima diferencia entre grupos.

El resultado que se obtiene al aplicar esta técnica (ver figura 4) es que la muestra puede clasificarse en 3 grupos: el primero de ellos está formado por pacientes mujeres más jóvenes que los varones con diagnóstico de EA y HLA-B27 positivo, las cuales no manifiestan psoriasis cutánea ni uveítis. El segundo grupo presenta las mismas características clínicas que el grupo 1, pero está formado por varones de mayor edad que el grupo anterior.

Para terminar, el tercer grupo está formado por varones con diagnóstico de APs y HLA-B27 positivo, los cuales presentan psoriasis cutánea pero no uveítis, y que, además, son los de mayor edad de la muestra.

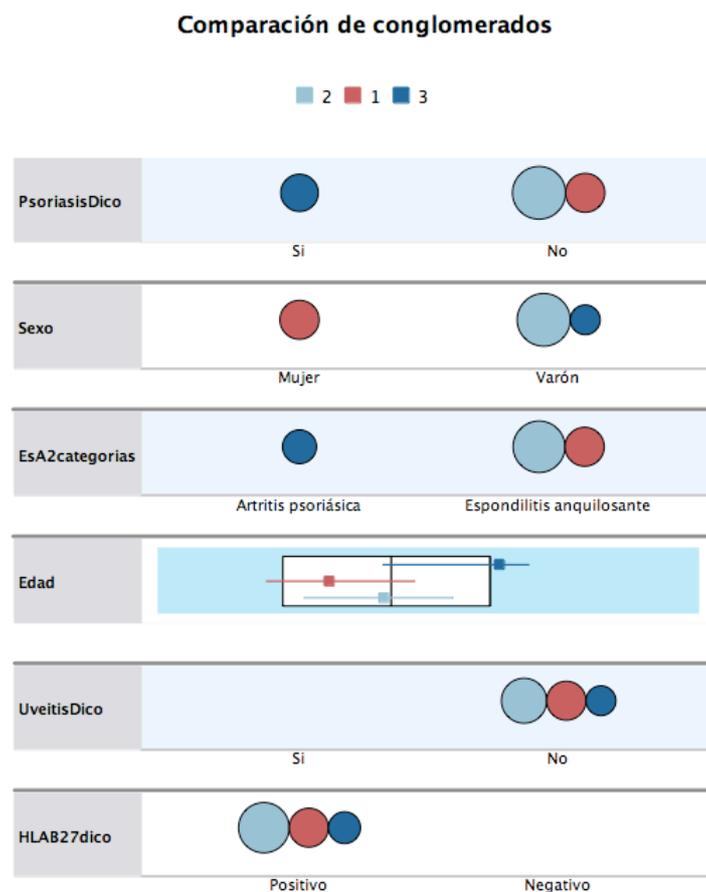


Fig 4. Resultados del análisis de cluster

Discusión

Tras el análisis de los resultados se confirma la tendencia expuesta en los artículos citados, los cuales definen que las EsA tienen un predominio masculino frente al femenino (en este trabajo el 58,9% lo constituyen los varones frente al 41,1% constituido por las mujeres), confirmándose que el porcentaje de mujeres diagnosticadas está empezando a aumentar (no se cumple la proporción descrita en la bibliografía de 3:1).

Otro punto importante que se describe en la bibliografía citada es la asociación de las EsA con la positividad para el complejo HLA-B27. En este trabajo se han obtenido resultados que podrían apuntar en esta misma dirección. Del total de 112 pacientes, 40 tenían una determinación positiva para HLA-B27 frente a 72 con determinación negativa o desconocida. Dado que muchos pacientes no tenían determinado el marcador, no podemos establecer una conclusión certera pero sí orientar hacia la importancia de éste en las EsA y la necesidad de su determinación de manera seriada.

De manera más concreta, se estudió la relación entre el marcador y los diagnósticos de EsA, obteniéndose que el HLA-B27 se asocia con mayor frecuencia a EA que a APs.

Además, de entre aquellos pacientes que presentaban alguna manifestación extraarticular, los pacientes con HLA-B27 positivo eran una fracción importante: de los que manifiestan uveítis (n = 10) un total de 9 pacientes (90%) tienen HLA-B27 positivo y de aquellos pacientes que manifiesta alguna EII (n = 6) un total de 4 pacientes (66,66%) daban positivo para este marcador. En cambio, para la psoriasis (n = 56) sólo un total de 8 pacientes (14,3%) presentaba positividad para este marcador.

Por tanto, con los resultados obtenidos en este trabajo se observa que el HLA-B27 es un marcador que aparece asociado al diagnóstico de EA y con mucha frecuencia a la presencia de manifestaciones extraarticulares (concretamente uveítis y, en menor proporción, EII), por lo que se corrobora que sería conveniente su determinación en todos los pacientes con EsA en el momento del diagnóstico. De esta manera se dispondría de un estudio completo de los casos que permitiría realizar análisis y establecer la tendencia observada con garantías.

Así mismo, una determinación reglada del HLA-B27 y un exhaustivo control de estos pacientes podría ayudar a encauzar las investigaciones y a hipotetizar acerca del mecanismo concreto por el que se produce la autoinmunidad, dado que actualmente en los artículos revisados este proceso no tiene una causa claramente conocida.

En cuanto al estudio de las manifestaciones extraarticulares, la psoriasis es la manifestación extraarticular que aparece con mayor frecuencia (50% de los pacientes). Además, la psoriasis cutánea aparece casi siempre asociada al diagnóstico de APs (94,6%). Esto es lógico dado que la psoriasis es un criterio diagnóstico de APs, y aunque no se diagnostiquen en el mismo momento y la afectación cutánea y articular no evolucionen de forma simultánea, sí que son procesos relacionados.

Un hallazgo interesante es que en la muestra descrita la uveítis no es la manifestación más frecuente, apareciendo solamente en un 8,92% de los pacientes (frente a la prevalencia de uveítis anterior del 20-40% en los estudios revisados). A pesar de estos resultados, la muestra es de tamaño reducido por lo que la población de pacientes con EsA no está bien representada y sería recomendable un estudio más amplio, con un muestreo adecuado que permita confirmar si esta frecuencia se mantiene o si varía, y además poder calcular la prevalencia.

Como ya se ha comentado, se han obtenido resultados significativos que asocian la positividad del HLA-B27 con la uveítis, relación que confirma los datos recogidos en los artículos citados en la introducción. Dada esta importante asociación entre uveítis y HLA-B27 podría elaborarse en la práctica clínica un programa de prevención para la aparición de este evento en pacientes con HLA-B27 positivo.

En última instancia, se ha obtenido que los pacientes con el diagnóstico de EA presentan con mayor frecuencia uveítis anterior, confirmándose la tendencia descrita en los artículos de referencia. Esta asociación podría ser interesante para el manejo de los pacientes en la práctica clínica diaria, ya que podría realizarse una vigilancia estrecha cuyo objetivo fuera atrasar la aparición de estos eventos en pacientes con EA.

Por último, un porcentaje muy pequeño de los pacientes (5,35%) presentan algún tipo EII (Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa), siendo ésta la manifestación extraarticular con menor frecuencia de aparición.

Para finalizar, se realizó un análisis más exhaustivo de la muestra ya que se observó una tendencia en los pacientes y que, por tanto, podrían formarse varios grupos definitorios de las EsA. Los 3 grupos obtenidos fueron: un primer grupo formado por las mujeres más jóvenes de la muestra con el diagnóstico de EA y HLA-B27 positivo, las cuales no han desarrollado ninguna manifestación extraarticular. Un segundo grupo conformado por varones de mayor edad que el grupo de mujeres y que presentan las mismas características clínicas y no han desarrollado de manifestaciones extraarticulares. Y, por último, un tercer grupo formado por los varones de mayor edad de la muestra con diagnóstico de APs y HLA-B27 positivo que presentan psoriasis cutánea pero no uveítis.

Como conclusión final destacar que, aunque la muestra es reducida, los resultados para los pacientes con EsA que ingresan en urgencias del Área de Salud de la Plana (los seleccionados en la muestra) son concordantes con los hallazgos descritos en la introducción y con la tendencia actual que en estos se describe. A pesar de ello, estos resultados deberán corroborarse con estudios posteriores.

Limitaciones del trabajo

La principal limitación ha sido la muestra utilizada. Ésta no es representativa para hacer un estudio de prevalencia que era la idea inicial al comienzo de este trabajo. La muestra está recogida de los pacientes que ingresaron en urgencias (no incluye pacientes de CCEE, Hospitalización de día ni UHD), y de éstos aquellos que tienen un diagnóstico de EsA, con lo cual los resultados no son representativos de la población real del Área de la Plana con EsA.

Sin embargo, los resultados de este estudio si son útiles para plantear futuros análisis con una muestra adecuada tanto en tamaño como en criterio de inclusión, y comprobar si los resultados de este trabajo se reproducen.

Otra limitación importante es que muchas veces los diagnósticos recogidos en las historias clínicas no están correctamente reflejados así como tampoco lo está la presencia del HLA-B27 (por eso en este trabajo se identifica como negativo/no determinado). Esto causa errores de categorización y pacientes con HLA-B27 incorrectamente clasificados. Muchos de los pacientes de la muestra no tenían solicitado el HLA-B27 en su historia clínica, por lo que a pesar de que los resultados muestran una relación entre este marcador y las EsA, esta relación sólo representa una tendencia que debería ser contrastada en futuros trabajos.

Para terminar, a raíz de las características de esta muestra, aparecen algunos problemas en el análisis estadístico. Algunas variables (EII con su subdivisión en Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn) no han podido utilizarse dado que obligaban a una reducción drástica del tamaño de la muestra, y, por tanto, resultados menos extrapolables aún a la población que se pretende describir.

Bibliografía

1. Belmonte MA, Castellano JA, Román JA, Rosas JC. Enfermedades Reumáticas. Actualización SVR. 2º Ed. Valencia: IBÁÑEZ&PLAZA ASOCIADOS S.L; 2013.
2. 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 Research & Therapy*. 2016; 18(1): 196.
3. Casals-Sánchez JL, García de Yébenes Prous MJ, Descalzo Gallego MÁ, Barrio Olmos JM, Carmona Ortells L, Hernández García C; Grupo de estudio emAR II. Characteristics of patients with spondyloarthritis followed in rheumatology units in Spain (emAR II study). *Reumatol Clin*. 2012 May-Jun; 8 (3): 107-13. doi: 10.1016/j.reuma.2012.01.006. Epub 2012 Apr 1.
4. Van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2012;4(6):413-422.
5. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, et al. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015; 74: 65-73.
6. Rysnik O, McHugh K, van Duivenvoorde L, et al. Non-conventional forms of HLA-B27 are expressed in spondyloarthritis joints and gut tissue. *Journal of Autoimmunity*. 2016;70:12-21. doi:10.1016/j.jaut.2016.03.009.
7. Tsui F.W., Tsui H.W., Akram A., Haroon N., Inman R.D. The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis. *Appl. Clin. Genet*. 2014;7:105–115.
8. Sibley CH. Autoinflammation and HLA-B27: Beyond Antigen Presentation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016 Aug; 24 (4):460-9.
9. Razumova IY, Godzenko AA, Vorob'eva OK, Guseva IA. Uveitis in spondyloarthritis patients and its association with HLA-B27 histocompatibility antigen: prospective study. *Vestn Oftalmol*. 2016 Jul-Aug;132(4):4-9.

10. Zarco P, González CM, Rodríguez de la Serna A, Peiró E, Mateo I, Linares L, et al. Manifestaciones extraarticulares en pacientes con espondiloartritis. Características basales de la cohorte de pacientes con espondiloartritis del estudio AQUILES. *Reumatol Clin*. 2015;11:83–89.
11. El-Gabalawy H, Guenther LC, Bernstein CN. Epidemiology of immune-mediated inflammatory diseases: Incidence, prevalence, natural history and comorbidities. *J Rheumatol Suppl*. 2010;85:2–10.
12. Baeten D, Breban M, Lories R, et al. Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? *Arthritis Rheum* 2013;65:12–20.
13. Mitulescu T, Popescu C, Naie A, et al. Acute anterior uveitis and other extra-articular manifestations of spondyloarthritis. *Journal of Medicine and Life*. 2015;8(3):319-325.
14. 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;70:25–31.
15. Gratacos J. Extra-articular manifestations and complications of ankylosing spondylitis. *Reumatol Clin* 2005;1:25-31 - Vol. 1 Núm.1 DOI: 10.1016/S1699-258X(05)72709-1.
16. García-Vicuña R, Zarco P, González CM, Vanaclocha F, Marín-Jiménez I, Cea-Calvo L. Incidencia a los 2 años de psoriasis, uveítis y enfermedad inflamatoria intestinal en la cohorte de pacientes con espondiloartritis del estudio AQUILES. *Reumatol Clin*. 2016;12:22–26.
17. Muñoz-Fernández S, de Miguel E, Cobo-Ibáñez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MA, Ferreira A, Balsa A, Martín-Mola E; ESPIDEP Study Group. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. *Clin Exp Rheumatol* 2010 Jul-Aug; 28(4): 498-503.
18. Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, Blaauw M, Landewé R, van der Heijde D, van den Bosch F, Dougados M, van Tubergen A. Do extra-articular manifestations influence outcome in ankylosing spondylitis? 12-year results from OASIS. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Mar-Apr;34(2):214-21. Epub 2016 Feb 2.
19. Van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Landewé RB. Comorbidities in patients with spondyloarthritis. *Rheum DisClin North Am*. 2012 Aug; 38(3): 523-38.

20. Robinson D, Hackett M, Wong J, Kimball A, Cohen R, Bala M. Co-occurrence and comorbidities in patients with immune-mediated inflammatory disorders: An exploration using US Healthcare claims data, 2001-2002. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22: 989–1000.
21. Williams JP, Meyers JA. Immune-mediated inflammatory disorders (I.M.I Ds): The economic and clinical costs. *Am J Manag Care.* 2002; 8: S664–81.
22. Chorus AMJ, Miedema HS, Boonen A, et al. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003; 62:1178-1184.
23. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 August; 38 (3): 441–476. doi: 10.1016/j.rdc.2012.09.003.
24. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol.* 2010; 12 (4): 239–47. [PubMed: 10910174].
25. Gofton JP, Chalmers A, Price GE, et al. HLA-B27 and ankylosing spondylitis in B.C. Indians. *J Rheumatol.* 2008; 11 (5): 572-3. [PubMed: 6334737].
26. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in young middle-aged population of Tromso, northern Norway. *Ann Rheum Dis.* 2008; 44 (6): 359-67. [PubMed: 3160312].
27. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalencia and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literatura review. *Ann Rheum Dis.* 2010; 67 (7): 955–9. [PubMed: 17962239].

ANEXOS

ANEXO 1.

Tabla 1. *La declaración STROBE: lista de comprobación de puntos esenciales*

Título y resumen	Punto	Recomendación
Introducción	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado
Contexto/ fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluyendo cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluyendo los periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Indique las razones para la elección de casos y controles Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad, y las fuentes y los métodos de selección de los participantes (b) Estudios de cohortes: en los estudios pareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles: en los estudios pareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso
Variables	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, indique las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar posibles fuentes de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (<i>missing data</i>) (d) Estudios de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se parearon casos y controles Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo (e) Describa los análisis de sensibilidad
Resultados		
Participantes	13*	(a) Indique el número de participantes en cada fase del estudio; p. ej., número de participantes elegibles, analizados para ser incluidos, confirmados elegibles, incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase (c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés (c) Estudios de cohortes: resuma el periodo de seguimiento (p. ej., promedio y total)
Datos de las variables de resultado	15*	Estudios de cohortes: indique el número de eventos resultado o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo Estudios de casos y controles: indique el número de participantes en cada categoría de exposición o bien proporcione medidas resumen de exposición Estudios transversales: indique el número de eventos resultado o bien proporcione medidas resumen
Resultados principales	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un periodo de tiempo relevante
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
Discusión		
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio, y si procede, del estudio previo en que se basa su artículo

Esta tabla se ha extraído de: *Vandenbroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. Gac Sanit. 2009; 23 (2): 158. e1–158. e28. doi:10.1016/j.gaceta.2008.12.001*

ANEXO 2.

Tabla 1. Criterios de clasificación ASAS para espondiloartritis axial

ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis (SpA) In patients with ≥ 3 months back pain and age at onset < 45 years		
Sacroiliitis on imagin + ≥ 1 SpA feature [#]	or	HLA-B27 + ≥ 2 other SpA features [#]
<p># SpA features</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflammatory back pain - Arthritis - Enthesitis (heel) - Uveitis - Dactylitis - Psoriasis - Crohn's / Colitis - Good response to NSAIDs - Family history for SpA - HLA-B27 - Elevated CRP 		<p># Sacroiliitis on imagin</p> <ul style="list-style-type: none"> - Active (acute) inflammation on MRI highly suggestive of sacroiliitis associated with SpA - Definite radiographic sacroiliitis according to mod NY criteria

Esta tabla adaptada se ha extraído de: *Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann K-G, Landewe R, Maksymowych W, van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68; ii1-ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018*

Tabla 2. Criterios CASPAR para el diagnóstico de Artritis Psoriásica

To be classified as having PsA, a patient must have inflammatory articular disease (joint, spine, enthesal) with ≥ 3 of the following 5 points:	
Criterion	Description
1. Evidence of psoriasis (one of a, b, c):	
(a) Current psoriasis ¹	Psoriatic skin or scalp disease currently present, as judged by a rheumatologist or a dermatologist.
(b) Personal history of psoriasis	A history of psoriasis obtained from patient or family physician, dermatologist, rheumatologist or other qualified health care professional

(c) Family history of psoriasis	A history of psoriasis in a first-or-second-degree relative by patient report
2. Psoriatic nail dystrophy	Typical psoriatic nail dystrophy, including onycholysis, pitting, and hyperkeratosis observed on current physical examination
3. Negative test result for RF	By any method except latex but preferably by ELISA or nephelometry, according to the local laboratory reference range
4. Dactylitis (one of a, b): (a) Current (b) History	Swelling of an entire digit A history of dactylitis recorded by a rheumatologist
5. Radiological evidence of juxtaarticular new bone formation	Ill-defined ossification near joint margins (excluding osteophyte formation) on plain x-ray films of hand or foot

Note: 1. Current psoriasis scores 2 points; all other items score 1.

Esta tabla adaptada se ha extraído de: *Taylor et al. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis: development of new criteria from a large international study. Arth Rheum 2006; 54: 2665-2673*