

Espondilitis anquilosante: retraso diagnóstico y calidad de vida

Ankylosing spondylitis: diagnostic delay and quality of life

Valentina Yiselle García Carrero¹  José Ignacio Gómez Salazar¹  María Laura Hernández Pizzolante¹  Liliana Yeralmin Lessire Vásquez²  Vilma Milagro García Viña¹ 

RESUMEN

Introducción: La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad poco mencionada que de no diagnosticarse ni tratarse a tiempo lleva a un deterioro creciente y pronunciado de la salud física y mental de quien la padece. **Objetivo:** Analizar la evidencia documental actual sobre el diagnóstico tardío de la espondilitis anquilosante y la consecuente calidad de vida de pacientes que han cursado esta enfermedad. **Materiales y métodos:** Siguiendo el Manual Cochrane, la Declaración PRISMA y las indicaciones de los instrumentos CASPe, se realizó una revisión sistemática de literatura científica en español e inglés, con artículos publicados en base SciELO, PubMed, Springer y Science Direct. Un total de 18 artículos del periodo 2017 al 2022 fueron incluidos. **Resultados:** La evidencia revisada arrojó 05 ejes temáticos categóricos: Tiempo de retraso en diagnóstico de EA, Sexo y edad frecuentes en pacientes con EA, Frecuentes manifestaciones clínicas de EA, Barreras de demora en el diagnóstico temprano de EA, Pérdida de calidad de vida por retraso en diagnóstico de EA. **Conclusiones:** Sigue existiendo una brecha amplia entre la aparición de síntomas y el diagnóstico definitivo de la EA, con mayor presencia en sexo masculino y desconocimiento de la enfermedad. Mayor educación médica es necesaria para reforzar y enriquecer las distintas áreas de la salud acerca de este tema, en especial el campo de la reumatología. Esto contribuiría sobremanera en la mejora de la calidad de vida de quienes padecen esta enfermedad.

DeCS: Espondilitis anquilosante, retraso diagnóstico, calidad de vida.

ABSTRACT

Introduction: Ankylosing spondylitis (AS) is a rarely mentioned disease that, if not timely diagnosed and treated, leads to an increasing and pronounced deterioration of the physical and mental health of the sufferer. **Objective:** To analyze the current documentary evidence on the late diagnosis of ankylosing spondylitis and the consequent quality of life of patients who have had this disease. **Materials and methods:** Following the Cochrane Manual, the PRISMA Declaration and the indications of the CASPe instruments, a systematic review of scientific literature in Spanish and English was carried out, with articles published in SciELO, PubMed, Springer and Science Direct databases. A total of 18 articles from the period 2017 to 2022 were included. **Results:** The evidence reviewed yielded 05 categorical thematic axes: Time of delay in AD diagnosis, Frequency of sex and age in patients with AD; Frequent clinical manifestations of AD; Barriers of delay in early diagnosis of AD; Loss of quality of life due to delay in AD diagnosis. **Conclusions:** There is still a wide gap between the onset of symptoms and the definitive diagnosis of AD, with a greater presence in males, and a lack of knowledge of the disease. More medical education is needed to reinforce and enrich the different areas of health care on this subject, especially in the field of rheumatology. This would contribute greatly to improve the quality of life of those suffering from this disease.

MeSH: Ankylosing spondylitis, diagnostic delay, quality of life

INTRODUCCIÓN

Las espondiloartropatías inflamatorias o espondiloartritis (EspA) constituyen un grupo de enfermedades reumáticas, autoinmunes, inflamatorias, sistémicas y crónicas que afectan con mayor frecuencia al sexo masculino antes de los 40 años de edad¹. Fundamentalmente se caracterizan por la inflamación espinal, especialmente sacroilitis, la artritis periférica, predominantemente en miembros inferiores, la afectación de la zona de inserción del tendón al hueso, entesitis, la asociación con el antígeno mayor de histocompatibilidad de clase I, HLA-B27, y la agregación familiar.²

Las EspA se conocen también como espondiloartropatías seronegativas³, ya que a diferencia de la artritis reumatoide carecen del factor reumatoideo⁴. Se incluyen la espondilitis anquilosante, espondilitis enteropática, artropatía psoriásica, artritis reactiva (síndrome de Reiter), y espondiloartropatías indiferenciadas.⁵⁻⁷

La primera, la espondilitis anquilosante (EA), es la forma más típica y prevalente⁶, pero poco mencionada, que de no diagnosticarse ni tratarse a tiempo lleva a un deterioro creciente y pronunciado de la salud física y mental de quien

¹Departamento Clínico Integral de la Costa, Escuela de Medicina, Sede Carabobo. Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

²Departamento de Salud Pública, Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social. Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

Autor de Correspondencia: Liliana Yeralmin Lessire Vásquez 

E-mail: lilessire@gmail.com

Recibido: 02-10-2023

Aprobado: 20-11-2023

la padece. Es un tipo de artritis que causa rigidez y dolor en ciertas partes de la columna vertebral, pudiendo afectar a otros órganos como los ojos, los intestinos y, muy rara vez, al corazón y a los pulmones.⁸

La sacroileítis radiográfica es la característica distintiva de la EA, sin embargo, el daño que podría observarse en la imagen radiográfica tarda años en producirse, por lo que la necesidad de la presencia de este signo demora el diagnóstico en muchos casos⁹. Con tan pocos diagnósticos tempranos, no se cumple un tratamiento oportuno, lo cual produce resultados deficientes a largo plazo como la inhabilitación de la movilidad normal e incluso la pérdida irreversible de la función espinal.¹⁰

Esta patología inflamatoria avanza poco a poco y lleva a la erosión y proliferación ósea por mecanismos que no se han dilucidado bien hasta el momento, teniendo como un factor importante en la patogénesis el aporte genético¹¹. Además, se disminuye la calidad de vida y se afecta la esfera psicosocial de quienes cursan con ésta.¹²

La proporción hombre/mujer era de hasta 9:1, siendo en la actualidad de 1:1. Esta variación significativa en la proporción responde al diagnóstico precoz y las nuevas clasificaciones dentro de las espondiloartritis con inicio de síntomas durante la segunda a tercera década de la vida, teniendo como indicador para el diagnóstico la presencia de lumbalgia persistente de al menos 3 meses de duración antes de los 45 años⁹. Para realizar un diagnóstico oportuno se debe comprender la gran heterogeneidad clínica de estas enfermedades y conocer específicamente sus aspectos determinantes. Precisa inicialmente de una buena historia clínica y exploración física, prestar especial atención al dolor lumbar crónico por considerarse la manifestación más frecuente y típica de EA.¹³

Adicionalmente, la anamnesis y la exploración se deben dirigir a detectar otras manifestaciones musculoesqueléticas y otros marcadores de espondiloartritis, incluyendo los antecedentes familiares. En las pruebas complementarias se mencionan como piedras angulares la presencia del HLA-B27, radiografía simple de pelvis o sacroilíacas, la resonancia magnética y la PCR por ser indicador del riesgo de progresión de la enfermedad.¹³

El diagnóstico temprano de EA ha ido adquiriendo mayor importancia, especialmente ahora que existen terapias más efectivas en el tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT), los cuales son más eficaces mientras la enfermedad se encuentre en etapas más tempranas de su evolución^{14,15}. La sacroileítis radiográfica que históricamente se utilizaba como requisito para hablar de EA resulta en una baja sensibilidad como criterio diagnóstico para pacientes en etapas tempranas, ya que se necesita tiempo para dicha evolución. La ausencia, tanto de este signo como de la alteración de la movilidad espinal en la primera presentación clínica a un médico, contribuye a la larga demora (5 a 10 años) en el diagnóstico final de EA en muchos pacientes.¹⁵

Una investigación se llevó a cabo en 88 pacientes con características clínicas compatibles con EA temprana como dolor lumbar inflamatorio sumado a artritis periférica, dolor de talón, uveítis aguda o elevación de los niveles de reactantes de fase aguda, pero con articulaciones sacroilíacas radiográficamente normales. 36% presentó el signo de sacroileítis radiográfico 5 años después de los síntomas mencionados y 59% de ellos demoró 10 años. Se concluyó que dicho signo no debe considerarse como manifestación clave para un diagnóstico temprano.¹⁶

También se llevó a cabo una investigación con el objetivo de proporcionar datos para el diagnóstico temprano de espondiloartritis en pacientes con dolor lumbar crónico según la ausencia o presencia de determinadas características clínicas, pruebas de laboratorio o hallazgos en imágenes esqueléticas. Se demostró que la presencia de dolor de espalda inflamatorio más otras tres características típicas de la EA tales como uveítis, historia familiar, entre otros, da como resultado una probabilidad de alrededor del 90% para el diagnóstico final, lo cual facilita un enfoque que pueda ayudar a los médicos a diagnosticar con un alto grado de confianza y en una etapa temprana a los pacientes con EA.¹⁷

En otro estudio se usaron como criterios para un diagnóstico temprano de EA el dolor de espalda inflamatorio, presencia del gen HLA-B27, sacroileítis en imagen, historia familiar de EA y buena respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Se revisaron 5 trabajos de investigación y se llegó a la conclusión de que existía un retraso inaceptable en el diagnóstico de las EspA, siendo la EA el prototipo de enfermedad reumática inflamatoria principal de este grupo, la cual carecía de un criterio diagnóstico fiable.¹⁴

Asimismo, un estudio realizado en el centro de investigación en reumatología, hospital Amir Alam, en Teherán, evaluó la sensibilidad de los criterios de Irán para la espondilitis anquilosante en comparación con los criterios modificados de Nueva York de 1984. Los autores utilizaron el historial médico de 120 pacientes con diagnóstico de espondilitis, clasificándolos por la duración desde su diagnóstico en grupos de 2, 2-5, 5-10 y mayor a 10 años. La sensibilidad del criterio de Irán para todos los períodos de edad se calculó en 100%, mientras que la sensibilidad con el criterio modificado de New York fue 48,39% en etapas tempranas de la enfermedad y 92,1% en etapas tardías, con una sensibilidad en general de 74,1%. Se concluyó que los criterios de Irán son un instrumento altamente sensible para la detección de EA en etapas tempranas, tardía, clínicas y subclínicas, radiográficas, pre-radiográficas y formas atípicas en comparación con los criterios internacionales de Nueva York, dejando en evidencia la necesidad de validar este grupo de criterios para su uso común a nivel global.¹⁸

Los nuevos criterios de Irán consisten en los hallazgos presentes en la historia y el examen físico, imágenes y pruebas del gen HLA-B27. La EA se considera diagnóstico si el paciente cumple uno de los siguientes: seis puntos clínicos; cinco puntos clínicos y uno de imágenes; si

HLA-B27 es positivo más 5 puntos clínicos o con cuatro puntos clínicos y uno de imagen.¹⁸

Otra investigación mediante la revisión de casos publicados comparó el diagnóstico temprano de EA entre las regiones de África y el Medio Oriente y Europa. Se estimó un aproximado de 8,5 a 11 años desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico y que, debido a la diferencia étnica, la utilización de la prueba para el gen HLA-B27 es poco sensible, puesto que en la mayoría de los países árabes la relación entre el HLA-B27 y la EA es de 25 a 75%, en contraste con poblaciones europeas en el cual la relación es de 90%. Se concluyó la necesidad de evaluar nuevos métodos para el diagnóstico efectivo y temprano en la atención primaria de África y el Medio Oriente.¹⁹

En el ámbito nacional, médicos venezolanos reumatólogos realizaron un estudio que incluyó a 69 pacientes, de los cuales 43 (62,3 %) eran hombres y 26 (37,7 %) eran mujeres. Se aplicaron medidas de evaluación del estado de la enfermedad usadas por el grupo RESPONDIA y una serie de criterios de inclusión para determinar la presencia de la espondiloartritis. Como resultado, el diagnóstico más frecuentemente establecido correspondió a EA, representando 55,1% de los casos, es decir 38 de los 69 pacientes. El tiempo de evolución hasta el momento del diagnóstico fue de $5,59 \pm 6,6$ años. Se evidencia como la EA prevaleció sobre otras patologías de este grupo, en el que el diagnóstico se logró en promedio 6 años luego del inicio de la enfermedad.²⁰

Se ha informado que un diagnóstico retardado de EA se asocia con depresión y ansiedad, las cuales se presentan en 1 de cada 3 pacientes y están influidas, principalmente, por el estrés emocional y la limitación funcional causada por el dolor²¹. Se comprende lo difícil que puede llegar a convertirse la vida del paciente, así como la de su entorno, debido a un diagnóstico tardío o incluso inexistente; para ser asertivos con un diagnóstico se deben conocer múltiples patologías.

Asimismo, llama la atención el desconocimiento sobre la espondilitis anquilosante, tanto en médicos como en pacientes, en comparación con otras patologías de las articulaciones. Usualmente, esta enfermedad es estudiada en la clínica de medicina interna con énfasis en su sospecha y referencia a un especialista del área que confirme el diagnóstico y así lograrlo de manera precoz. En contraste con otras reumopatías, la EA presenta una amplia brecha de tiempo entre los primeros síntomas y el diagnóstico.

Es relevante que en un registro de cohorte transversal en el año 2008 en Venezuela, el 75% de los pacientes con diagnóstico de EA era población en edad productiva. En virtud de la discapacidad que ello implica, esto representa un alto costo social, aún no cuantificado en nuestro país²⁰. Todos estos datos hacen que sea inadmisibles el hecho de que haya experiencias donde el diagnóstico se retrase en promedio 8 años, ya que es tiempo vital para evitar repercusiones a largo

plazo²². Además, al ser una enfermedad que se presenta muchas veces en edad fértil, hace que el impacto en la calidad de vida sea sustancial, generando más restricciones en la rutina diaria por las limitaciones en la funcionalidad física, en relaciones interpersonales, metas profesionales, familiar, social y el ámbito laboral.¹²

Se planteó, por tanto, desarrollar la presente revisión sistemática con el objetivo de analizar la evidencia documental actual sobre el diagnóstico tardío de la espondilitis anquilosante y la consecuente calidad de vida de pacientes que han cursado esta enfermedad.

Es un contraste sugerente para la búsqueda de actualización en el conocimiento científico respecto de la necesidad del diagnóstico temprano de esta enfermedad. También, los hallazgos sirven de orientación informativa para aquellos que están cursando con EA y aún no lo saben, así como para los ya diagnosticados, ya que reactiva e impulsa el estudio de dicha espondiloartritis que no termina de tomar el protagonismo que merece.

Para el paciente, ser diagnosticado a tiempo podría reducir la fatiga y el estrés, mejorar el desarrollo de tareas sencillas como conducir, acostarse o vestirse, tener descansos óptimos e incluso ir con gusto a dormir. Para la familia, es un alivio, que muchos viven luego de escuchar una serie de diagnósticos y argumentos errados que sólo causan preocupación y confusión. Y, finalmente, para las ciencias médicas, tener a disposición información actualizada es relevante como comparativo documental ante casos de este tipo y posibles orientaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

En la realización de la revisión sistemática se siguieron las indicaciones del Manual Cochrane²³ y la guía de la declaración PRISMA²⁴. Se evaluaron 18 artículos científicos publicados en inglés y castellano, durante el periodo comprendido entre los años 2017 y 2022. Se tomaron en cuenta todas las publicaciones referidas al diagnóstico tardío de espondilitis anquilosante.

Para la búsqueda global se utilizaron como base de datos los artículos publicados en la Biblioteca Electrónica Científica en Línea (SciELO, siglas en inglés), la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), Springer (Springer Link) y Science Direct. Se emplearon los siguientes descriptores y sus combinaciones: “Espondilitis anquilosante”, “Diagnóstico precoz”, “Diagnóstico tardío”, “Artropatías”, que se definieron tomando en cuenta los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS)²⁵, obteniéndose de igual manera los términos alternativos así como sus formas en inglés. No se incluyó el sintagma “Calidad de vida”, permitiendo su emergencia consecuente desde el contenido referido a ello en los artículos incluidos. Lo anteriormente descrito se observa en la tabla 1, mientras que la cadena de búsqueda utilizada en cada una de las bases de datos consultadas se observa en la tabla 2.

Tabla 1. Descriptores en Ciencias de la Salud, definiciones y sinónimos.

Descriptores	Definición del descriptor	Términos alternativos	Descriptor en inglés
Espondilitis anquilosante	Artropatía inflamatoria crónica que afecta a las articulaciones axiales, como la articulación sacroiliaca y otras articulaciones intervertebral o costovertebral. Se da predominantemente en varones jóvenes y es caracterizada por dolor y rigidez de las articulaciones (Anquilosis) con inflamación en las inserciones de los tendones.	Enfermedad de Bechterew Enfermedad de Marie-Struempell Espondilitis Reumatoide Espondiloartritis Anquilopoyética	Ankylosing spondylitis
Diagnóstico Precoz	Métodos para determinar en pacientes la naturaleza de una enfermedad o trastorno en su estado temprano de progresión. Generalmente, el diagnóstico precoz mejora el pronóstico y resultado del tratamiento.	Diagnóstico Temprano	Early Diagnosis
Diagnóstico Tardío	Intervalo de tiempo no óptimo entre el inicio de los síntomas, la identificación y el inicio del tratamiento.	Diagnóstico retrasado	Delayed Diagnosis
Artropatías	Enfermedades que afectan a las articulaciones.	Artropatía Enfermedades Articulares Enfermedades de las Articulaciones	Joint Diseases

Tabla 2. Cadena de búsqueda utilizada en las bases de datos.

Base de datos	Cadena de búsqueda
SciELO	"Espondilitis" Y/O "Espondilitis anquilosante" Y/O "Diagnóstico Tardío" Y "Diagnóstico Precoz" Y/O combinaciones.
Springer (Springer Link)	"Espondilitis" Y/O "Espondilitis anquilosante" Y/O "Diagnóstico Tardío" Y "Diagnóstico Precoz" Y/O combinaciones.
Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed)	"Espondilitis" Y/O "Espondilitis anquilosante" Y/O "Diagnóstico Tardío" Y "Diagnóstico Precoz" Y/O combinaciones.
ScienceDirect	"Espondilitis" Y/O "Espondilitis anquilosante" Y/O "Diagnóstico Tardío" Y "Diagnóstico Precoz" Y/O combinaciones.

Los criterios de inclusión que se establecieron fueron: a) Investigaciones cualitativas y cuantitativas en las que la temática fuese el diagnóstico tardío de la espondilitis anquilosante y consecuente calidad de vida de los afectados por tal retraso; b) Estudios en donde la muestra no excluyese géneros ni grupos de edad; c) Investigaciones con diagnósticos de tipo clínico, imagenológico y genético, así como ensayos y estudios de tendencia interpretativa; d) Estudios en castellano e inglés de los últimos 5 años en todo el mundo.

Los criterios de exclusión fueron: a) Estudios con baja calidad metodológica tras aplicar la herramienta CASPe para su evaluación²⁶. Los investigadores realizaron la

selección de forma independiente tras sucesivas etapas. En la primera etapa se realizó la búsqueda y selección inicial de los artículos científicos utilizando los descriptores mencionados, que abarcaba los últimos cinco años tanto en inglés como en castellano, y que arrojó un total de 581 resultados, de los cuales fueron excluidos 27 por estar repetidos. De los 554 artículos restantes se descartaron 527 luego de leer el título y el resumen, quedando un total de 27 artículos. Después se procedió a leer los artículos completos, quedando un total de 18, que luego fueron analizados con los instrumentos de CASPe dependiendo del tipo de estudio de cada artículo, para evaluar la calidad metodológica; no quedando eliminado ninguno. Finalmente, 18 artículos fueron incluidos en esta revisión (Figura 1).

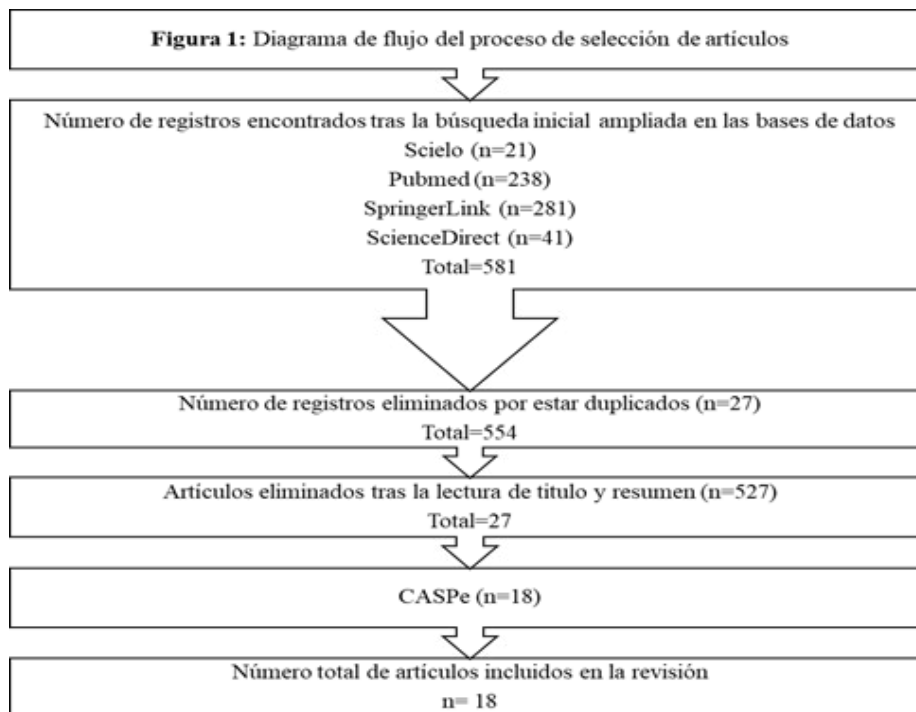


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos

RESULTADOS

En cuanto a las principales características, 6 artículos fueron realizados en Estados Unidos^{31,32-34,42,46}, 2 en Reino Unido^{27,45}, 1 en Canadá²⁸, 2 en Corea del Sur³⁵, 1 en China²⁹, 1 en India³⁰, 1 en Egipto³⁶, 2 en Ecuador^{37,39}, 1 en Dinamarca³⁸, 1 en Cuba⁴⁰, 1 en Colombia⁴¹, 1 en Turquía⁴³ y 1 en Taiwan⁴⁴. Se incluyeron estudios de casos y controles²⁷⁻³⁰, revisiones sistemáticas^{31,34,36,39,45}, estudios de enfoque cualitativo^{32,37,38}, transversales^{33,41,43}, de cohorte^{35,42,44}, test diagnóstico⁴⁰ y prospectivo⁴⁶. En total emergieron 05 ejes temáticos que sirven para actualizar los conocimientos sobre el diagnóstico tardío de la EA y la calidad de vida ante esta enfermedad desde los artículos incluidos.

Tiempo de retraso en diagnóstico de EA

El periodo que toma hacer el diagnóstico de EA desde el momento en que los afectados percibieron el inicio de los síntomas y comenzaron a buscar atención médica fue reportado en 6 investigaciones. En los Estados Unidos se ha informado un retraso en el diagnóstico de EA de hasta 13 años después del inicio de los síntomas³³. Dos investigaciones coinciden en un tiempo de 8,5 años para el diagnóstico.^{32,43}

Asimismo, otra investigación desglosa las cifras reportando que 37% de los pacientes recibió el diagnóstico $\leq$ al año, 30,2% entre los 2 y 9 años, y 32,8% $\geq$ a los 10 años³². El promedio de retraso diagnóstico para un centro de reumatología en Bogotá fue de 4,8 años, con una mediana de 2 años⁴¹. Finalmente, un cuarto estudio señaló un promedio de 2 años (rango 0,08-16) desde la aparición de síntomas al diagnóstico.⁴³

Sexo y edad frecuentes en pacientes con EA

Diversos estudios destacaron las características de sexo y edad en los pacientes diagnosticados con la enfermedad. La tasa de incidencia de EA es más común entre los hombres⁴⁴. Una primera investigación reporta que, de 36 pacientes, 31 eran hombres y 5 mujeres³⁰; lo cual concuerda con otra investigación que señala la mayor prevalencia en hombres que de 37 casos, 30 (81,1%) y 7 (18,9%) mujeres³⁶. Siguen 2 investigaciones que, aunque con ligero predominio, sigue señalando una mayor tendencia de la EA en hombres. La primera de éstas indica que, de 14,729 pacientes, 7842 (53,24%) eran hombres y 6887 (46,76 %) mujeres³⁴, mientras que la segunda indica que, de un total de 7744 pacientes, 4048 (52,27%) eran hombres y 3696 (47,72%) eran mujeres.⁴²

Por el contrario, 2 publicaciones ubican a las mujeres con más frecuencia de EA. La primera indica una tendencia mayor respecto a los hombres, que de 235 pacientes en total, 174 (74,0%) eran mujeres y 61 (26,0%) eran hombres³²; mientras que en la segunda se observa sólo una ligera tendencia mayoritaria de mujeres donde de 599 pacientes, 312 (52%) eran mujeres y 287 (48%) eran hombres.⁴⁵

Con respecto a la edad al momento del diagnóstico, 2 investigaciones indican que eran adultos sin especificar la edad^{27,30}. Sin embargo, la media de edad obtenida de 5 investigaciones indica los 40,42 años^{32,34,36,44,45}. De igual manera, una investigación señala la edad promedio de la primera consulta de 20 a 66 años³⁶.

Frecuentes manifestaciones clínicas de EA

El principal síntoma de sospecha diagnóstica para EA es el dolor de espalda inflamatorio^{33,42,43,46}. Asimismo, otras manifestaciones frecuentes son inflamación^{39,45,46}, dolor de espalda^{32,33,43,44-46}, dolor axial^{27,33,38,39,41}, dolor en las articulaciones^{27,32,43}, uveítis^{27,37,40}, rigidez^{33,39,44}, desórdenes de los tendones²⁷, fatiga^{32,33}, dificultad para dormir^{32,33} y trastornos psicosomáticos.³²

Además, un estudio tipo revisión sistemática reportó que varios investigadores determinaron que la EA puede estar presente con otras patologías, como afecciones oftalmológicas, artritis psoriásica y reumatoide, Síndrome de Klippel-Feil y Arteritis de Takayasu, unas más comunes que otras.³⁹

Barreras de demora en el diagnóstico temprano de EA

Una investigación realizada en EEUU reporta que la muy baja prevalencia sugiere que la EA continúa siendo subdiagnosticada y subabordada en la práctica clínica habitual³⁴. Las pruebas de laboratorio no son suficientes por sí solas⁴³. Primeramente, los síntomas más comunes de EA como los dolores de espalda y articulaciones pueden no ser atendidos lo suficiente por el paciente, considerándolos como “dolor muscular común” o “sin importancia.” La mayoría de los pacientes, incluso los profesionales de la salud pueden no ser capaces de distinguir entre el dolor de espalda inespecífico e inflamatorio⁴³.

En los presentes hallazgos, la EA, incluso presenta escaso reconocimiento por parte de los profesionales de la salud que atienden a pacientes con dolor de espalda crónico⁴². Una encuesta en Estados Unidos arrojó que a médicos de 10 especialidades se les dificultó identificar las características sugestivas de dolor de espalda inflamatorio³³. Éstos también indicaron restricciones de seguro y largos tiempos de espera como barreras para la derivación temprana de pacientes con EA potencial³³. El no reconocimiento de una inflamación temprana en la espalda es una barrera de retraso en el diagnóstico de EA.⁴⁵

Se han desarrollado múltiples medidas de resultado y puntajes relacionados con EA para evaluar con precisión el estado de la enfermedad, pero la viabilidad sigue siendo un problema en la práctica clínica³⁶. Otra investigación realizada en Estados Unidos refiere que los diagnósticos erróneos son otra barrera común reportada por pacientes con EA. Significativamente, más mujeres informaron diagnósticos erróneos de fibromialgia (20,7 frente a 6,6%) y trastornos psicosomáticos (40,8 frente a 23,0%) en comparación con los hombres. La poca conciencia sobre la EA entre los proveedores de referencia puede ser una barrera para la demora en el diagnóstico.³²

La educación, conciencia pública y accesibilidad a las vías del dolor de espalda inflamatorio (IBP, siglas en inglés) son

algunas de las barreras clave que superar para lograr un diagnóstico oportuno⁴⁵. Los médicos, en otra investigación mencionaron la falta de especialistas adecuados cerca (35,1%), las restricciones de seguro (47,1%) y el largo tiempo de espera (77,0%) como barreras para la derivación temprana de pacientes con EA potencial³³. Se reporta también como barrera la evaluación de la actividad de la enfermedad en la EA utilizando marcadores clínicos y de laboratorio convencionales, ya que es inadecuada.³⁰

Pérdida de calidad de vida por retraso en diagnóstico de EA

El tiempo de retraso en el diagnóstico de EA es demasiado largo³⁸, frecuente y existe en todo el mundo^{33,45}, provocando deterioro en la vida cotidiana e interacción social, pérdida laboral, gastos sanitarios innecesarios y pérdida de tiempo en el diagnóstico^{33,39,43}.

Tal carga de retraso diagnóstico posibilita mayor actividad de la enfermedad, peor función física y daño estructural más progresivo⁴⁵. Esta pérdida creciente de calidad de vida termina generando estrés y depresión en las personas que la padecen^{39,43}, así como en sus familias⁴⁵. La revisión de la literatura sobre la EA sugiere que el diagnóstico temprano y la terapia adecuada buscan retrasar la progresión de la enfermedad.⁴⁴

DISCUSIÓN

Recibir el diagnóstico de determinada enfermedad se convierte en una etapa de aceptación y adhesión al mismo, así como de entendimiento. Pero pasar años con la duda de a qué nos enfrentamos crea un bucle de incertidumbre el cual llega a ser difícil de manejar. Los resultados del análisis demuestran cómo la situación actual sobre el retraso en el diagnóstico de la espondilitis anquilosante, sigue siendo un problema en el área de la salud y, en consecuencia, para la calidad de vida de quienes la padecen.

Resalta, luego de sistematizada la evidencia, que sólo 4 países de América Latina y el Caribe evaluaron la dificultad y retraso existente con el diagnóstico de la EA: Estados Unidos^{31-34,42,46}, Ecuador^{37,39}, Colombia⁴¹ y Cuba⁴⁰. En Venezuela son muy pocas las actualizaciones publicadas referentes al tema, lo cual fue una limitación al momento de la recolección de datos a nivel nacional.

El tiempo de retraso en el diagnóstico de la enfermedad es inaceptable¹⁴ y bastante extenso, con un rango que va entre 2 a 13 años^{32,33,41,43}. Sólo una investigación indica menos de 2 años³². Si se comparan las investigaciones descritas, se puede apreciar la similitud en cuanto al tiempo señalado por Rudwaleit, Kahn y Sieper, quienes reportan de 5 a 10 años de demora¹⁵. Así también resalta una aproximación a los hallazgos de Salehi, Jazaeli y Khak, que agruparon los pacientes en cuanto al tiempo para el diagnóstico partiendo desde los 2, 2-5, 5-10 y 10 años o más¹⁸; lo que demuestra que existe una brecha muy amplia de tiempo para dar con el

diagnóstico final de esta patología. Siendo la EA el prototipo de enfermedad reumática inflamatoria principal del grupo de los EspA, se considera inaceptable que aun exista un retraso en su diagnóstico.¹⁴

Es evidente cómo predomina el sexo masculino^{30,34,36,42,44}. A diferencia de lo reportado en su investigación por Blanco et al⁹, donde señala que en sus hallazgos se observó una proporción de 1:1 entre hombres y mujeres⁵. Mientras que, en lo referente a la edad, en la presente investigación la media de 40 años todavía es indicativo de una población en edad productiva. Asimismo, lo refiere Chacón et al²⁰, que en su investigación resalta que a la discapacidad que ello implica, esto representa un alto costo social, aún no cuantificado para el caso de Venezuela.²⁰

Referente a las características clínicas más frecuentes se resalta la importancia de tomar el dolor de espalda inflamatorio como síntoma principal para sospecha de la enfermedad^{33,42,43,46}, acompañado así de otros predominantes como dolor de espalda, axial y en las articulaciones^{27,32,33,38,39,41-46}. También se reporta inflamación, rigidez, uveítis, fatiga y dificultad para dormir^{27,32,33,37,39,40,44-46}. En menor orden categórico también se presentan desordenes de los tendones y trastornos psicosomáticos^{27,32}. Richtlin et al¹³ y Mau et al¹⁶ igualmente mencionan el dolor lumbar crónico como la manifestación más frecuente y con características clínicas compatibles de pacientes con EA temprana. Se añade también la uveítis¹⁷. Todas estas características reflejan la necesidad de darle importancia al cuadro clínico y examen físico del paciente, especialmente a la rigidez y dolor en ciertas partes de la columna vertebral causados principalmente por este tipo de artritis.⁸

Por otra parte, son diversas las barreras que retrasan el diagnóstico temprano de EA. Por ejemplo, el subdiagnóstico de la enfermedad, es decir, muchos casos pueden no ser detectados o diagnosticados erróneamente. En parte se debe a que los síntomas iniciales de la EA, como el dolor de espalda y la rigidez, pueden confundirse con otros problemas de espalda más comunes, como la lumbalgia. Además, la EA es una enfermedad progresiva y los síntomas pueden empeorar con el tiempo, lo que puede llevar a un diagnóstico tardío.⁴⁷

Así lo reporta también una investigación realizada en EEUU informando que la muy baja prevalencia sugiere que la EA continúa siendo subdiagnosticada y subabordada en la práctica clínica habitual³⁴. Los dolores de espalda y articulaciones son síntomas comunes y pueden pasar desapercibidos para su atención por parte del paciente y confundir, a su vez, al médico quien podría no ser capaz de distinguir entre el dolor de espalda inespecífico e inflamatorio⁴³, produciéndose en consecuencia un diagnóstico erróneo significativo que se vuelve una barrera para la detección temprana de la enfermedad.³²

El dolor de espalda crónico por EA es escasamente reconocido por parte de los profesionales de la salud que

atienden este tipo de patología⁴². Una encuesta realizada a médicos de 10 especialidades en Estados Unidos arrojó que la mayoría tuvieron dificultad para identificar las características sugestivas de dolor de espalda inflamatorio. Esto coincide con otra encuesta que buscó evaluar el conocimiento sobre espondiloartritis axial (axSpA, siglas en inglés) en una muestra de médicos reumatólogos y/o clínicos socios de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR). Concluyó que más de la mitad de especialistas desconocen los criterios de "lumbalgia inflamatoria" en su totalidad, los "criterios ASAS 2009", el "correcto uso de resonancia magnética" y la "prevalencia de HLAB27" en ese país⁴⁸. El no reconocimiento de una inflamación temprana en la espalda.⁴⁵ o un dolor de espalda crónico⁴² sin duda representa una barrera de retraso en el diagnóstico de EA. Aunque es menos frecuente la axSpA respecto a la EA, no deja de llamar la atención el desconocimiento de este tipo de criterios por parte de especialistas en el área.

Asimismo, La viabilidad en el desarrollo de múltiples medidas de resultado y puntajes relacionados con EA para evaluar con precisión su estado representa una barrera en la práctica clínica actual³⁶. Otras barreras clave que superar para lograr acortar la brecha de tiempo para un diagnóstico oportuno de la EA son la educación, conciencia pública para acudir a consulta una vez es referido a una especialidad y accesibilidad a las vías del dolor de espalda inflamatorio^{32,45}. A todo lo anterior se le añade la falta de especialistas adecuados, las restricciones de seguro y el largo tiempo de espera como barreras para la derivación temprana de pacientes con EA potencial³³. Por ejemplo, actualmente la Sociedad Española de Reumatología advierte sobre la falta de especialistas en esta área. Añaden que las enfermedades reumáticas están marcadas por los determinantes sociales de la salud, especialmente por el envejecimiento, el género, el entorno social y el ámbito territorial. Estas patologías afectan a más de 11 millones de personas en España. Pero, a pesar de su alta prevalencia, existe una falta de reumatólogos, produciendo situaciones de inequidad en los accesos a servicios sanitarios, dando lugar a que en algunas zonas no se lleve a cabo un adecuado manejo de las personas con estas patologías.⁴⁹

Arazón de no aparecer en ninguna de las investigaciones²⁷⁻⁴⁶, queda como última barrera la evidencia del retraso en la validación de los criterios de Irán (2013) para su uso común a nivel global, el cual es un instrumento altamente sensible (100% en todas las duraciones de la enfermedad) para la detección de EA en etapas tempranas, tardía, clínicas y subclínicas, radiográficas, pre-radiográficas y formas atípicas, en comparación con los criterios internacionales de Nueva York modificados (1984), cuya sensibilidad alcanzó sólo 48,39% en las primeras etapas de la enfermedad y aumentó al 92,10% para una duración de la enfermedad de más de 10 años. Eso deja en evidencia la necesidad de validar este grupo de criterios.¹⁸

Finalmente, la impactante pérdida de calidad de vida de una persona cursante con EA sigue estando en el

tapete científico-social, principalmente por su evidente tiempo extenso de retraso en su diagnóstico en todo el mundo^{33,38,45}. El correspondiente deterioro físico y mental^{12,45} es incommensurable en el enfermo^{39,43} pero también en sus familiares⁴⁵. Se ha demostrado que la depresión y la ansiedad están presentes en pacientes con EA y están influidos, principalmente, por la limitación funcional, entesis dolorosas y nivel de educación^{21,50}. La EA es la segunda causa de consulta en el servicio de reumatología de un hospital, la evaluación clínica de estos pacientes sigue siendo un reto para los médicos. El objetivo debe ser llegar a un diagnóstico de manera oportuna a fin de instaurar un tratamiento eficaz que evite el desarrollo de una discapacidad y/o un daño estructural en las articulaciones afectadas antes de que ocurran deformidades irreversibles y así evitar secuelas e impotencia en los pacientes que la padecen, con lo cual se les garantiza una mayor calidad de vida.⁵¹

CONCLUSIONES

En primer lugar, se continúa resaltando la brecha amplia de tiempo existente entre la aparición de síntomas y el diagnóstico definitivo de EA, hecho que debe llamar la atención para futuras investigaciones sobre ello y también respecto a su marcada tendencia hacia el sexo masculino.

Es necesario conocer la enfermedad para sospechar su existencia en determinados pacientes, y por ello es crucial la educación sanitaria tanto del personal de salud como de la población en general. Se perfila lo prenombrado como una de las barreras necesitadas de superar en lo inmediato.

La EA es una patología que cursa con un cuadro clínico amplio, pero que, siguiendo un orden desde la aparición de síntomas hasta la selección de las pruebas diagnósticas, es posible acortar ese tiempo prolongado. Es posible categorizar aspectos típicos de la enfermedad tales como el dolor de espalda inflamatorio, dolor axial, dolor en las articulaciones, uveítis, rigidez, entre otros. Se debe aplicar este conocimiento al momento de las consultas de quienes padecen de EA.

También se destaca como necesario reforzar y enriquecer las distintas áreas del campo de salud acerca de este tema, en especial el campo de la reumatología. Esto contribuiría sobremedida en la mejora de la calidad de vida de quienes padecen esta enfermedad.

RECOMENDACIONES

Es crucial ampliar el estudio de la espondilitis anquilosante, ya que sigue siendo una patología poco estudiada a pesar de su frecuencia. Es necesario abordar la problemática de la demora en el diagnóstico de esta patología, empleando metodologías diferentes y otros instrumentos que permitan un abordaje más cercano a esta realidad. Realizar estudios donde se haga seguimiento a poblaciones afectadas para entender mejor el desenlace de la enfermedad, así como profundizar en el estudio del signo cardinal como lo es el dolor de espalda inflamatorio, en las áreas de medicina

general, ortopedia, medicina interna, reumatología y fisiatría, siendo éstas las consultas más frecuentadas por los pacientes con sospecha de EA; además de buscar también la asociación con especialidades como psiquiatría y psicología, para conseguir una visión holística de la EA.

Es fundamental pensar en la enfermedad para poder plantearla como posible diagnóstico. Por ello es necesario también la promoción de salud hacia los pacientes para dar a conocer esta espondiloartritis, así como la constante preparación del personal de salud para dar respuesta a la misma; entendiendo que la clínica y la exploración física son claves para el diagnóstico temprano, de ahí la importancia de organizar jornadas científicas, acudir a congresos e impulsar la investigación y profundización, en este caso, en el área de la reumatología como subespecialidad que hace frente a la espondilitis. Cabe destacar el papel fundamental que cumplen subespecialidades como oftalmología, gastroenterología y medicina interna en esta enfermedad, por lo que deben delimitar un perfil característico del paciente con EA, para asociar las manifestaciones extraarticulares con los síntomas típicos de ésta.

Por último, se hace una extendida invitación a centros nacionales para seguir investigando sobre este tema en nuestro país, donde sigue siendo muy reducido el material documental científico en torno a esta enfermedad. A pesar de ello se infiere la relevancia que tiene el examen físico y el interrogatorio, que en nuestro caso venezolano, a nivel nacional, es nuestra arma principal en vista de tantas barreras que superar derivadas tanto de la propia búsqueda de diagnóstico certero de la enfermedad como del sistema coyuntural socio-político y sanitario venezolano actual.

Referencias

1. Chimborazo AC, Benavides PA, Guerra AN. Punción lumbar en pacientes con espondilitis anquilosante, precauciones y sugerencias. *Revista Cubana de Reumatología*. 2022. [citado 20 Mar 2023]; 24(2):e1039. https://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/1039/pdf_1
2. Pérez VC, Muñoz MC. Espondiloartropatías indiferenciadas. En: Raimon SS, director. *Espondiloartritis*. Madrid: Monografías SER/Sociedad Española de Reumatología. Médica Panamericana; 2004.
3. Rodríguez OD. Utilidad del PET/TC con 18F FDG como herramienta para monitorizar inflamación y progresión clínica en pacientes con espondiloartropatías seronegativas a tratamiento con terapias biológicas. [Tesis doctoral]. Programa de Doctorado en Investigación Clínica en Medicina: Universidad de Santiago de Compostela; 2021. <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/28273>
4. Apostolos K. Generalidades sobre las espondiloartropatías seronegativas. Manual MSD para profesionales. Kenilworth: Merck Sharp & Dohme Corp. <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculoesquel%C3%A9tico-y-conectivo/enfermedades-articulares/generalidades-sobre-las-espondiloartropat%C3%ADas-seronegativas>

5. Bazán PL, Bravo MA, Gutiérrez EE, Terraza S, Cortés C, Borri AE, et al. Fracturas de la columna vertebral en pacientes con espondilitis anquilosante. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol.* 2021. 86(1):58-63. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-74342021000100058
6. Higuero HS, Martín MA, Ginés SA, Prieto HB, Tabernero RD, Marín BJ. Manifestaciones en RM de las espondiloartropatías. *Sociedad Española de Radiología Médica. SERAM.* 2018. <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/2401/1186>
7. Montiel-Esparza AC, Sosa-Morales V, Bullón-Alcalá SR, Zavaleta-Martínez M. Arteritis de Takayasu con espondilitis anquilosante. *Med Interna Méx.* 2019. 35(3): 448-53. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662019000300448&lng=es
8. Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel. NIAMS. Espondilitis anquilosante. Maryland: National Institutes of Health. <https://www.niams.nih.gov/es/informacion-de-salud/espondilitis-anquilosante>
9. Blanco BA, Pijoan C, Valero M, Villalobos L, Vázquez M. Espondiloartritis axial. *Espondilitis anquilosante. Medicine.* 2021. 13(29): <https://www.medicineonline.es/es-espondiloartritis-axial-espondilitis-anquilosante-articulo-S0304541221000718>
10. Danve A, Deodhar A. Axial spondyloarthritis in the USA: Diagnostic challenges and missed opportunities. *Clin Rheumatol.* 2019. 38(3). <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4397-3>
11. Manotoa M, Armijos M. Evaluar la calidad de vida y funcionalidad en pacientes con espondilitis anquilosante. *CAMBios HECAM.* 2020. <https://doi.org/10.36015/cambios.v19.n1.2020.475>
12. Porro J, Estévez A, Rodríguez A, Suárez R, González B. Guía para la rehabilitación de la espondilitis anquilosante. *Rev cuba de Reumatol.* 2014. 16(2). <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/332>
13. Ritchlin C, Adamopoulos IE. Axial spondyloarthritis: new advances in diagnosis and management. *BMJ.* 2021. (372). <https://doi.org/10.1136/bmj.m4447>
14. Ozgocmen S, Khan M. Current concept of spondyloarthritis: special emphasis on early referral and diagnosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012. 14(5):409-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22773375/>
15. Rudwaleit M, Khan M, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005. 52(4). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.20990>
16. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year follow up. *J Rheumatol.* 1988. 15(7):1109-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3262757/>
17. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004. 63(5). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1754994/>
18. Salehi-Abari I, Jazaeli S, Khak M. Diagnóstico temprano de la espondilitis anquilosante: una introducción a los criterios de Irán recientemente diseñados para la espondilitis anquilosante. *Rheumatol Int.* 2013. 33(5):1303-08. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23129429/>
19. Rachid B, El Zorkany B, Youseif E, Mohammed T. Early diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis in Africa and the Middle East. *Clin Rheumatol.* 2012. 31(11):1633-39. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2058-5>
20. Chacón R, Granados Y, Esteva M, Martínez Y, Antúnez A, Maldonado T, et al. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Venezuela. *Reumatología Clínica.* 2008. 4(E4). <https://www.reumatologiainformacion.org/es-registro-iberoamericano-espondiloartritis-respondia-venezuela-articulo-13130701>
21. Moreno M, Linares L, Moreno M. Ansiedad y depresión en la espondilitis anquilosante: una visión histórica. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2015. 22(4): 201-204. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.10.003>
22. Garrido M, Poddubnyy D, Gossec L, Gálvez D, Bundy C, Mahapatra R, et al. The European map of Axial Spondyloarthritis: Capturing the patient perspective an analysis of 2846 patients across 13 countries. *Curr Rheumatol Rep.* 2019. 21(5): <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0819-8>
23. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, versión 5.1.0. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021. 372(71). <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
25. Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS. ed. 2023. Sao Paulo (SP): BIREME/OPS/OMS. <http://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>
26. Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español: CASPe. España: CASPe; c2021. <https://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos>
27. Bashir M, Iversen Lisa, Burton C. Clinical features in primary care electronic records before diagnosis of ankylosing spondylitis: a nested case-control study. *BMC Family Practice.* 2020. 21:78. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01149-2>
28. Castro R, Park E, Choi Y, Jin G, Ko S. Early detection of ankylosing spondylitis using texture features and statistical machine learning, and deep learning, with some patient age analysis. Elsevier Ltd. 2020. 82:101718. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2020.101718>
29. Zhou Y, Zhang X, Chen R, Han S, Liu Y, Liu X, et al. Serum amino acid metabolic profiles of ankylosing spondylitis by targeted metabolomics analysis. *Clin Rheumatol.* 2020. 39(8):2325-2336. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04974-z>
30. Gupta L, Bhattacharya S, Aggarwal A. Tenascin-C. A biomarker of disease activity in early ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2018. 37(5):1401-1405. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3938-5>
31. Deodhar A, Rozycki M, Garg C, Shukla O, Arndt T, Grabowsky T, et al. Use of machine learning techniques in the development and refinement of a predictive model for early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2020. 39(4):975-82. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-019-04553-x>

32. Ogdie A, Benjamin Nowell W, Reynolds R, Gavigan K, Venkatachalam S, de la Cruz M, et al. Real-world patient experience on the path to diagnosis of ankylosing spondylitis. *Rheumatol Ther*. 2019. 6(2):255–67. <http://dx.doi.org/10.1007/s40744-019-0153-7>
33. Magrey M, Yi E, Wolin D, Price M, Chirila C, Davenport E, et al. Understanding barriers in the pathway to diagnosis of ankylosing spondylitis: Results from a US survey of 1690 physicians from 10 specialties. *ACR Open Rheumatol*. 2020. 2(10):616–26. <http://dx.doi.org/10.1002/acr2.11179>
34. Walsh J, Hunter T, Schroeder K, Sandoval D, Bolce R. Trends in diagnostic prevalence and treatment patterns of male and female ankylosing spondylitis patients in the United States, 2006–2016. *BMC rheumatol*. 2019. 3:39. <http://dx.doi.org/10.1186/s41927-019-0086-3>
35. Lee J, Jung J, Kim J, Baek W, Rhee J, Kim T, et al. Proteomic analysis of human synovial fluid reveals potential diagnostic biomarkers for ankylosing spondylitis. *Clin Proteomics*. 2020. 17(1):20. <http://dx.doi.org/10.1186/s12014-020-09281-y>
36. Houzou P, Koffi-Tessio V, Oniankitan S, Sossou K, Fianyo E, Tagbor K, et al. Clinical profile of ankylosing spondylitis patients in Togo. *Egypt Rheumatol*. 2022. 44(1):1–4. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110116421000697>
37. Elena M, Cando A, Mónica I, Cifuentes Y, Li T, Mishell E, et al. La uveítis como manifestación inicial de la espondilitis anquilosante. A propósito de un caso Uveítis as an initial manifestation of ankylosing spondylitis. About a case. *Medigraphic.com*. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubreu/cre-2017/cres171i.pdf>
38. Riis A, Olesen JL, Thomsen JL. Early differential diagnosis of ankylosing spondylitis among patients with low back pain in primary care. *BMC Fam Pract*. 2020; 21: 90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231415/>
39. Cañar G, Sper A, & Fernández J. La espondilitis anquilosante, causas y diagnóstico. Una revisión sistemática. *AlfaPublicaciones*. 2022. 4(1.1): 448–472. <https://doi.org/10.33262/ap.v4i1.1.170>
40. Rangel-Velázquez S, González-García N, Monzón-Pérez M, Ortega-Carballosa A, García-Menéndez G. Frecuencia del HLA-B*27: algunas consideraciones sobre su uso como herramienta diagnóstica. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2017. 33 (4). <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/625>
41. Vargas J, Accar N, Parada L. Factores asociados al tiempo de diagnóstico de espondiloartritis axial en un centro de reumatología de Bogotá, Colombia. *Universidad del Rosario*. 2021. <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/30956>
42. Hwang M, Rozycki M, Kauffman D, Arndt T, Yi E, Weisman M. Does gender impact a diagnosis of ankylosing spondylitis? *ACR Open Rheumatol*. 2022. <http://dx.doi.org/10.1002/acr2.11428>
43. Berke E, Aydoğan Ü, Doğaner Y, Yılmaz S. Investigation of delay in the diagnosis of ankylosing spondylitis and associated factors on the diagnosis process. *Turk J Fam Med Prim Care*. 2019. 13(4):487–99. <https://dergipark.org.tr/en/pub/tjfmprc/issue/50656/651510>
44. Patel P, Hussain H, Fahey J. Delayed diagnosis of ankylosing spondylitis: A missed opportunity? *Cureus*. 2019. 11(9):e5723. <https://www.cureus.com/articles/23243-delayed-diagnosis-of-ankylosing-spondylitis-a-missed-opportunity>
45. Adshead R, Donnelly S, Knight P, Tahir H. Axial spondyloarthritis: Overcoming the barriers to early diagnosis-an early inflammatory back pain service. *Curr Rheumatol Rep*. 2020. 22(10):59. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-020-00923-6>
46. Chun-Chi L, Guo-Shu H, Tony Szu-Hsien L, En Chao, Hsiang-Cheng C, Yong-Si Guo. MRI contributes to accurate and early diagnosis of non-radiographic HLA-B27 negative axial spondyloarthritis. *J Transl Med*. 2021. 19(1):298. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34243762/>
47. Mapa mundial de Espondilitis Anquilosante. *Espondilitis anquilosante*. 2017. <https://www.diseasemaps.org/es/ankylosing-spondylitis/top-questions/prevalencia/>
48. Buschiazio E, Schneeberger E. Encuesta sobre conocimiento de espondiloartritis axial en reumatólogos de Argentina. 46ª Congreso Argentino de Reumatología. *Revista Argentina de Reumatología*. 2013. 67. http://www.revistasar.org.ar/revistas/2013/numero_5/SAR_EspecialCongreso_WEB.pdf
49. Sociedad Española de Reumatología. Los especialistas alertan sobre la falta de reumatólogos y reivindican más plazas MIR en Reumatología. Madrid. 2013. <https://www.ser.es/los-especialistas-alertan-sobre-la-falta-de-reumatologos-y-reivindican-mas-plazas-mir-en-reumatologia/>
50. Moreno RM, Linares FL, Moreno MM, Ansiedad y depresión en la espondilitis anquilosante: una visión histórica. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2015. 22(4): 201-9. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-ansiedad-depresion-espondilitis-anquilosante-una-S0121812315000912>
51. Medero-Sust S. Espondilitis anquilosante. Presentación de caso. *Medisur*. 2022. 20(6). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2022000601211