



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRÁN”

**FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE
MANIFESTACIONES REUMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON
COLITIS ULCERATIVA CRÓNICA IDIOPÁTICA (CUCI)**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:

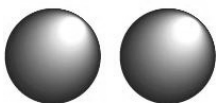
DRA. KARINA OLVERA OBREGÓN

PROFESOR TITULAR:

DR. MIGUEL ANGEL VALDOVINOS DIAZ

ASESOR DE TESIS:

DR. JESUS KAZUO YAMAMOTO FURUSHO



INCMNSZ

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

**FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE
MANIFESTACIONES REUMATOLOGICAS EN PACIENTES CON
COLITIS ULCERATIVA CRONICA IDIOPATICA (CUCI)**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA

PRESENTA
DRA. KARINA OLVERA OBREGON

ASESOR DE TESIS
DR. JESUS KAZUO YAMAMOTO FURUSHO

PROFESOR TITULAR
DR. MIGUEL ANGEL VALDOVINOS DIAZ

México, D.F.
Fecha de publicación: AGOSTO 2010



FIRMAS

DR LUIS FEDERICO USCANGA DOMINGUEZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

DR MIGUEL ANGEL VALDOVINOS DIAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

DR JESUS KAZUO YAMAMOTO FURUSHO
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

AGRADECIMIENTOS

A MIS PAPAS PEPE Y VICKY POR ESTAR SIEMPRE CONMIGO

A MIS HERMANITOS ISRA Y MEMO QUE ESTAN LEJOS, USTEDES SABEN
QUE SE DEBE HACER PARA ALCANZAR LO QUE QUIEREN

A JACO PORQUE HAS SIDO UN GRAN APOYO PARA MI EN TODOS LOS
ASPECTOS

AL DR VALDOVINOS POR LA EXCELENTE FORMACION EN ESTOS TRES
AÑOS

AL DR KAZUO YAMAMOTO POR ASESORARME EN LA ELABORACION DE
ESTE ESTUDIO

CONTENIDO

FIRMAS.....	1
AGRADECIMIENTOS.....	2
INTRODUCCIÓN.....	4
JUSTIFICACIÓN.....	19
OJETIVOS.....	21
DISEÑO.....	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
ANALISIS ESTADÍSTICO.....	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	37
REFERENCIAS.....	39

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal es un conjunto de enfermedades caracterizadas por inflamación crónica recurrente del tracto gastrointestinal de etiología desconocida, que incluye principalmente la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática (CUCI), las cuales son clínicamente diferenciadas por su localización del área intestinal afectada, las características de la inflamación y las complicaciones que presenta. ¹

Aunque la CUCI es de etiología desconocida, se han postulado varias teorías que han tratado de explicar la etiopatogenia. La primera implica una infección intestinal persistente, la segunda propone defectos en la barrera intestinal y la tercera sugiere una inadecuada regulación inmunitaria entre antígenos. Sin embargo los mecanismos mediante los cuales se produce daño a la mucosazo han sido aclarados.^{2,3} Se considera que es la CUCI es de carácter multifactorial , la hipótesis más aceptada sobre su etiología es una inadecuada interacción de la flora intestinal con el sistema inmunitario del individuo,⁴ de tal manera que se propone que es resultado de una alterada respuesta inmunitaria que ocurre en los pacientes genéticamente susceptibles como resultado de una compleja interacción entre los factores ambientales y el sistema inmunitario.

La CUCI es una enfermedad con afectación exclusivamente colónica , el cuadro clínico se caracteriza por evacuaciones líquidas sanguinolentas acompañadas de moco, pujo, tenesmo y dolor abdominal.⁵ Son frecuentes las manifestaciones de respuesta inflamatoria sistémica y extraintestinales, las cuales dependen de si existe o no actividad, grado de actividad y de extensión colónica. El diagnóstico se realiza con base en el conjunto de l cuadro clínico, endoscópico, radiológico, de laboratorio e histológico.⁵

Manifestaciones reumatológicas en EII

La asociación entre artritis y Enfermedad Inflamatoria intestinal (EII) se ha descrito desde 1929⁶, sin embargo no es sino hasta los años `50s que se determinó la relación entre artritis periférica y EII. En 1960 se describió por primera vez el concepto de Espondiloartropatía.⁷

Con el paso del tiempo, se ha encontrado evidencia clínica y experimental de que la enfermedad Inflamatoria intestinal está en directa relación con ciertas enfermedades reumatológicas particularmente las espondiloartropatías seronegativas, considerándose ahora la principal manifestación extraintestinal.⁸

El tracto gastrointestinal es una barrera que es permeable a algunas macromoléculas⁹. La permeabilidad aumenta en condiciones patológicas incluyendo la EII. El epitelio incluye células especializadas (células M) que permiten el transporte de sustancias extrañas del lumen al tejido linfoide de la mucosa, es obvio que algunos microorganismos utilizan las células M para infectar la mucosa.¹⁰ En individuos normales, la exposición a antígenos resulta en tolerancia más que en inmunidad pero esta tolerancia se rompe en tejido inflamado, los pacientes con EII activa pierden la tolerancia a su propia microflora y ésta pérdida se desconoce si es causa o consecuencia de la EII.¹¹

La EII activa se caracteriza por un rompimiento de la integridad del epitelio intestinal, aumento en la permeabilidad de macromoléculas y la exposición a antígenos de microbianos y de la dieta así como la susceptibilidad del huésped a una carga antigénica alta. Las espondiloartropatías y la EII son enfermedades reumatológicas interrelacionadas con características clínicas y genéticas similares.

En pacientes con EII se ha determinado una incidencia de artropatía entre un 9-53%.¹² Existen estudios que alcanzan una prevalencia hasta del 62%.¹³ Así también puede ocurrir al contrario, pacientes con espondiloartropatía se reporta que del 6 al 10% desarrollarán posteriormente Enfermedad Inflamatoria Intestinal.¹⁴

CLASIFICACION Y CONCEPTO

Las espondiloartropatías comprenden cinco subtipos : 1) Espondilitis Anquilosante 2) Artritis Psoriática 3) Artritis Reactiva 4) Espondiloartropatía asociada a Enfermedad Inflamatoria Intestinal 5) Espondiloartropatía Indiferenciada.¹⁵

En 1990, los criterios de Amor clasifican las espondiloartropatías considerando características clínicas, radiológicas y genéticas, es más complicada pero se incorporan otras manifestaciones importantes tales como Entesitis, Dactilitis, Uveitis y positividad a HLA-B27 con sensibilidad del 85% y especificidad del 95%.¹⁵

En 1991, la European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) propone una clasificación para el grupo de Espondiloartropatías incluyendo un nuevo subgrupo que no cumple con los criterios específicos (Tabla 1)¹⁶. La característica más destacada es el dolor crónico inflamatorio de columna y/o artritis asimétrica principalmente de miembros inferiores. Se reporta una sensibilidad del 75% y una especificidad del 87%.¹⁷

Los autores concluyen ahora que la clasificación esencial es: AXIAL y PERIFERICA ya que partiendo de ésta se describen mejor los síntomas. La artropatía axial se divide en sacroilitis y espondilitis . La artropatía periférica se divide en dos tipos según su localización y manifestaciones clínicas (Tabla 2)¹⁵

Existen otras manifestaciones como entesitis, que el más frecuente es la tendinitis del Aquileo, fascitis plantar y dolor en el tuberculo tibial. Dactilitis es caracterizada por inflamación de uno o más dedos (dedos en salchicha) así como tobillos causados por tenosinovitis del tendón flexor, puede asociarse artritis metacarpo-falángica o inter-falángica proximal así como la entesitis costovertebral que se manifiesta como dolor torácico resulta de entesitis costoesternales, manubriocostales, que se exacerban con tos e inspiraciones profundas.¹⁸

Tabla 1 . Criterios diagnósticos según ESSG para artropatía Axial

Criterios Diagnósticos de ESSG
Dolor en columna inflamatorio y/o sinovitis asimétrica o predominante de miembros pélvicos
1 o más de los siguientes
*Historia familiar
*Enfermedad Inflamatoria Intestinal
*Uretritis, cervicitis, diarrea aguda un mes antes de artritis
*Dolor gluteo alternando gluteo izquierdo-derecho
*Entesopatía
*Sacroiliitis

Tabla 2. Clasificación de Artritis periférica asociada a EII

Tipo 1 (Pauci articular)	Tipo 2 (Poliarticular)
< 5 articulaciones	5 o más articulaciones
Involucro asimétrico	Inflamación persistente por meses o años
Miembros pélvicos afectados	Puede ser erosivo
Episodios autolimitados de <10 semanas	Afecta pequeñas y grandes articulaciones
Concomitante con recaída de EII	Puede ser simétrico o asimétrico
Alta frecuencia de otras manifestaciones extraintestinales	El curso clínico es independiente de la actividad de EII
	Asociado con uveitis

EPIDEMIOLOGIA

Estudios en pacientes con EII desde los años 60's a los 80's se encontró que los pacientes con Enfermedad de Crohn es más frecuente que desarrollen manifestaciones articulares en un 16% vs CUCI en un 2%.¹⁸ Souza y cols. combinó pacientes con Enfermedad de Crohn y CUCI encontrando una prevalencia de manifestaciones articulares del 14% sin ninguna diferencia entre ambos grupos.¹⁹

En un promedio de 15 estudios realizados en poblaciones con EII se encontró una prevalencia de Espondilitis anquilosante del 1 al 25.3%, sacroilitis en 1 a 45.3%, artritis periférica en 2.8 a 30.6%, espondiloartropatía que cumpla los criterios de ESSG 3-45.7% y de síntomas articulares en general del 17 al 62%. Sacroilitis asintomática y sintomática fue encontrada en el 12 a 20% de pacientes con EII y artritis periférica en 20%. La asociación de HLA-B27 se encontró del 3.9% al 18.9%.¹⁵

Conociendo las diferencias encontradas entre la población con Enfermedad de Crohn y CUCI, la mayoría de los estudios reportan patrones similares de afección articular en ambas enfermedades. Destaca una característica importante que se encontró que la afección en todo el colon, lo que significa que la enfermedad de Crohn a nivel ileal y la proctitis en CUCI no presentaron afección articular significativa.²⁰

PAPEL DE LA INFLAMACION INTESTINAL

La mucosa intestinal es un sistema inmune que tiene como objetivo mantener la tolerancia en contra del reto antigénico, los antígenos de alimentos, de la flora intestinal y patógenos. El intestino está equipado con varios componentes que tienen funciones bien definidas para mantener la homeostasis. Las células epiteliales tienen la capacidad de inducir y coordinar la respuesta inmune, con la producción de citocinas y quimiocinas en respuesta a la invasión por patógenos.

Estas incluyen células epiteliales y linfocitos intraepiteliales, la mayoría usan receptores $\alpha\beta$ de células T y sólo 10% usan receptores $\gamma\delta$ TCRs , siendo principalmente linfocitos CD8+. ²¹

El descubrimiento de signos de inflamación en pacientes con espondiloartropatías comprende una serie de estudios, encontrando evidencia de una asociación que se describe a continuación.

Caderinas son moléculas de adhesión que juegan diversos papeles en la interacción entre células. En humanos es la E-caderina la principal que también funciona como ligando para la $\alpha E\beta 7$ integrina, que expresa abundantemente en los linfocitos intraepiteliales. ²²Se ha demostrado en la Enfermedad inflamatoria Intestinal una expresión elevada de la E-caderina y las asociadas cateninas así como sobreproducción de proteínas del complejo E-caderina/catenina. También se ha encontrado un aumento de folículos linfoides en ileon y colon en pacientes con Espondiloartropatías aun en ausencia de signos macro y microscópicos de inflamación comparados con controles sanos. Igualmente, las células mononucleares de la lámina propia expresan moléculas de adhesión CD11a, CD11c y VCAM-1 y CD 68 están aumentadas en mucosa no inflamada. ²³

Es causa de debate la asociación de la inflamación intestinal y Espondiloartropatías. En varias series de biopsias de colon sin pacientes con Espondiloartropatías se encontraron lesiones inflamatorias en 2/3 del total .El curso clínico de la enfermedad articular fueron independientes de la inflamación intestinal. ²⁴⁻²⁵

En otro estudio, 123 pacientes con Espondiloartropatía a quienes se les realizó endoscopia al inicio y al final en 49 pacientes. La tasa de remisión de artritis fue un factor independiente de la inflamación intestinal y se encontró asociación con remisión endoscópica e histológica. Además se observó que la inflamación intestinal al inicio, implicó mayor riesgo de evolución a Espondilitis Anquilosante. Sin embargo, no se descarta que la inflamación haya sido causada por Antiinflamatorios no esteroideos que los pacientes tomaron para mejorar los

síntomas articulares.²⁶ En un estudio de seguimiento de pacientes que toman AINEs no se encontraron lesiones en aquellos que tuvieron remisión clínica de síntomas articulares, en contraste con la mitad de los pacientes con inflamación articular que tuvieron lesiones intestinales persistentes y el 25% de pacientes tenían diagnóstico de EII.²⁷ Esto sugiere que la inflamación intestinal es importante en la espondiloartropatía idiopática así como en la relacionada con EII; posiblemente determinado por una alta carga antigénica que atraviesa la mucosa inflamada.

PREDISPOSICION GENETICA

Los pacientes que desarrollan inflamación intestinal y articular parece ser que presentan una predisposición genética.

Recientemente, el gen del receptor de interleucina 23 (IL 23) localizado en el cromosoma 1p31 fue asociado con la susceptibilidad a desarrollar Enfermedad de Crohn. Tres grupos de investigadores han estudiado la posible asociación de variantes IL-23 en diferentes cohortes de pacientes con Espondilitis Anquilosante y controles. Ellos reportan la misma asociación con éste polimorfismo genético.²⁸

La importancia del HLA-B27 se conoce ampliamente en pacientes con Espondilitis Anquilosante, sin embargo, la base molecular no está clara aún ya que se han descrito varias hipótesis para explicar como el HLA-B27 contribuye a nivel molecular para mediar la inflamación articular. La hipótesis artrítogénica postula que los receptores en células T CD 8+ del HLA-B27 reconocen péptidos antigénicos y posteriormente desencadena una respuesta autoinmune mediada por células T.

La teoría del plegamiento anómalo (misfolding) postula que el plegamiento aberrante de las cadenas pesadas del HLA-B27 ocurre en el retículo endoplásmico llevando a cabo la transcripción de citocinas y quimiocinas. Una

tercera hipótesis sugiere que se comparte la dirección de receptores en el epitelio intestinal y en la sinovia, ambos con una eliminación anormal de bacterias intracelulares por el HLA-B27 que representa la base de la inflamación.²⁹

El HLA-B27 no es un examen de escrutinio, es útil únicamente en pacientes con un examen de laboratorio previo altamente probable. Si un paciente con EII debe realizarse la determinación de HLA-B27, si éste es positivo debe valorarse por un Reumatólogo ya que el riesgo de desarrollar Espondiloartropatía axial es del 59%.³⁰

INMUNOPATOGÉNESIS

Existen estudios a cerca de la inmunopatogénesis de EII y Espondiloartropatías que demuestran alteraciones en moléculas clave que regulan la respuesta inmune en pacientes con Espondiloartropatía y la gran mayoría son las mismas encontradas en Enfermedad Inflamatoria Intestinal.³¹

La E caderina es una glucoproteína transmembranal que regula la adhesión intercelular de células epiteliales. Es expresada tanto en Espondiloartropatías y EII. Se ha identificado un aumento de su síntesis que precede a la inflamación clínica.³²

Otras alteraciones que son comunes en ambos grupos son las descritas en las células T CD4+, que son productores de interleucinas y citocinas proinflamatorias tales como IL4, IL5, IL10, factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) e interferón gamma (IFN γ) que inducen respuestas celulares productoras de otras citocinas, quimiocinas y metaloproteinasas. Por otra parte, las células T supresoras influyen en el sistema inmune como las Th17 que se encuentran sobreexpresadas y se ha encontrado un papel importante en la iniciación y perpetuación de la inflamación autoinmune.

Estudios recientes de pacientes con Espondiloartropatías se ha encontrado aumento de IL17, IL6, factor de crecimiento transformante beta (TGFβ) e IFNγ así como de células Th17 en el líquido sinovial comparados con pacientes con Artritis Reumatoide.³³

El TNFα es una citocina proinflamatoria que es producida principalmente por macrófagos y células T activadas. Es una molécula clave en la inflamación crónica de Espondiloartropatías y EII. La interacción entre las células presentadoras de antígenos y la flora intestinal contribuye al desarrollo de activación sin control de células CD4+ que lleva a la secreción de citocinas proinflamatorias como TNFα, IL-6, IL-2, IL-23 e IL-17. En modelos animales se ha encontrado que esta activación también es desencadenada por microorganismos y su interacción con células presentadoras de antígenos encontrando una respuesta autoinmune alterada llevando a la inflamación articular y entesitis.³⁴

Otras moléculas relevantes involucradas son los receptores tipo Toll que juegan un papel importante como respuesta inmune innata. Varios estudios han encontrado expresión aumentada en los TLR4 y TLR2 en pacientes con Espondiloartropatías y en biopsias intestinales. Existen diversos estudios que correlacionan mutaciones o polimorfismos genéticos de éstos receptores con la susceptibilidad al desarrollo de estas enfermedades aunque los resultados son controversiales.³⁵⁻³⁶

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de EII se han dividido en Artralgias con o sin Artritis axial y periférica.

Artritis periférica

La frecuencia de artritis periférica varía de un 17 a 20% siendo más común en EC. En un estudio retrospectivo, que incluyó 1459 pacientes con EII, la artritis periférica en pacientes con CUCI estuvo presente en 6% y en 10% en EC.³⁷

El Grupo Oxford clasificó la artritis periférica en dos tipos: Pauci-articular y poliarticular. En la primera, los síntomas suelen ser agudos y autolimitados. El involucro articular es asimétrico y migratorio, con la participación de grandes y pequeñas articulaciones sobre todo en articulaciones de miembros pélvicos, los brotes pueden coexistir con actividad de la EII y con manifestaciones extraintestinales como eritema nodoso o uveítis. En la Tipo 2 o poliarticular, tiene un curso crónico y tiende a ser destructivo, el curso es independiente de exacerbaciones de EII y de otras manifestaciones extraintestinales (excepto uveítis).³⁸

En la mayoría de los casos, los síntomas intestinales preceden a las manifestaciones articulares, sólo en algunos casos ocurre lo contrario. En CUCI, algunos estudios han descrito una relación temporal entre artritis e inflamación intestinal, sin embargo otros estudios no lo demuestran. El hallazgo más consistente es que el involucro del colon aumenta la susceptibilidad a artritis periférica.³⁹

Artritis Axial

La artritis axial es más común en EC (5-22%) que en CUCI (2-6%). En general la prevalencia es más común en Sacroilítis (10-20%) que en Espondilitis Anquilosante (7-12%).³⁸ En un estudio se encontró que el 30% de pacientes con EII tenían dolor lumbar, 33% tenían un índice Shober anormal y 30% tenían sacroilítis unilateral o bilateral. Diez por ciento de éstos pacientes cumplieron con los criterios del Grupo Europeo para el estudio de Espondiloartropatía para espondilitis Anquilosante y 35% para Espondiloartropatía.⁴⁰

Los síntomas axiales preceden a los intestinales. El curso clínico es totalmente independiente de las manifestaciones extraintestinales y la cirugía intestinal no altera el curso de la Espondiloartropatía.⁴¹

La Espondilitis Anquilosante es la manifestación más común, caracterizado por dolor lumbar y rigidez progresiva de la columna. Usualmente afecta a adultos jóvenes y existe asociación con el antígeno leucocitario HLA-B27. En 10% se ha encontrado anormalidades en la cadera. Entre 5 y 10% de los pacientes con Espondilitis Anquilosante se relaciona con EII, por lo que no está indicado realizar escrutinio con colonoscopia en pacientes sin síntomas intestinales.⁴²

Sacroilitis puede ser sintomática o no. La artritis asintomática es común y en más del 50% de pacientes con EC se ha encontrado hallazgos radiográficos anormales. Se caracteriza por dolor en la pelvis después del descanso que mejora con movimiento y dolor en la articulación sacroiliaca después de presión bilateral en el borde de la pelvis.⁴²

ESTUDIOS DE LABORATORIO

El hallazgo más común es anemia debido a inflamación crónica y sangrado intestinal, leucocitosis, trombocitosis y elevación de reactantes de fase aguda como Proteína C reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG). Los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) se han encontrado en 60% de los pacientes con CUCI que son dirigidos contra autoantígenos de lactoferrina. Los anticuerpos antinucleares (ANAs) y Factor reumatoide (FR) generalmente están ausentes. El líquido sinovial generalmente es inflamatorio pero puede ser estéril.⁴¹

El HLA-B27 se ha demostrado que se asocia con la presencia de sacroilitis y espondilitis anquilosante, aunque con menor frecuencia en ésta última (33 vs 71%). El estudio del grupo Oxford demostró asociación de la forma pauciarticular con la presencia de HLA-B27 (27% vs 7% en controles), HLA-B35 (32 vs 15%) y

HLA-DRB1*0103 (33% vs 3%) mientras que la forma poliarticular se asoció con HLA-B44 (62% vs 30%). Otro estudio demostró que la presencia del epitope compartido se asocia con sinovitis en pacientes sin sacroilitis.¹⁵

Los estudios de imagen de articulaciones periféricas revelan datos de artritis aguda, los pacientes con episodios de artritis que se limitan no suelen verse erosiones generalmente. En pacientes con artritis progresiva y persistente pueden haber erosiones articulares, si las caderas están afectadas puede haber tanto erosiones como pérdida del espacio articular. Las radiografías axiales muestran sacroilitis que con mayor frecuencia es asimétrica.⁴¹

MANEJO DE LA ESPONDILOARTROPATÍA

Recientemente ASAS/European League against Rheumatism propuso las recomendaciones para el manejo de espondiloartropatías, basado en el análisis de la literatura y opiniones de experto. Las recomendaciones se dividen en aquellas con síntomas predominantemente axial o predominantemente periférica. Para todas las manifestaciones, está recomendada la terapia física y la cirugía sólo en casos seleccionados.⁴³

Para manifestaciones predominantemente axial se ha probado efectividad con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y bloqueadores del TNF alfa. Los AINEs pueden activar la EII pero en un estudio aleatorizado ha demostrado que el uso de celecoxib por menos de dos semanas no exacerba la actividad intestinal. Medicamentos que modifican la actividad antireumática como sulfasalazina, metotrexate y leflunomida no tienen un valor en el tratamiento. Sólo sulfasalazina debería utilizarse antes con pacientes con enfermedad activa que son tratados con anti-TNF alfa y que desarrollan manifestaciones como artritis periférica y entesitis.⁴⁴

En cuanto a la artritis periférica, el tratamiento debe concentrarse en la actividad de la enfermedad intestinal incluyendo esteroides sistémicos, inmunomoduladores y anti TNF. Aunque este tipo de artritis se ha tratado con sulfasalazina, escasos estudios apoyan su utilidad.^{42, 44}

El advenimiento de los antagonistas TNF alfa ha mejorado el tratamiento de EII con artritis y su seguridad y eficacia ha sido comprobado con múltiples ensayos clínicos. En la tabla 3 se enlistan los tratamientos utilizados para las artropatías relacionadas a EII.

Tabla 3. Tratamiento de Espondiloartropatías

Terapia	Medicamentos
Terapia inicial estandar	AINEs y anti COX2 Actividad física Esteroides locales
Terapia de segunda línea	Sulfasalazina Metotrexate Sales de oro Otros (penicilamina)
Biologicos (antiTNF)	Infliximab Etanercept Onercept Adalimumab Talidomida

JUSTIFICACION

La razón de haber realizado este estudio surgió de la necesidad de tener un diagnóstico temprano de estas manifestaciones reumatológicas en pacientes con EII. Ante la búsqueda de dicho diagnóstico, nos apoyamos en conocer diferentes factores de riesgo para sospechar su presencia. Al obtener un diagnóstico certero y temprano, nos permitirá entonces un correcto tratamiento y mejoría de la calidad de vida del enfermo.

Existe prácticamente un retraso de casi 5-10 años para el diagnóstico aun más en pacientes con afección axial. Las razones más comunes son: entre los médicos no reumatólogos existen pocas razones para alarmarse ante un dolor de espalda, representando entonces un reto al diagnóstico al pensar que se trata de un dolor inflamatorio. Los daños radiográficos indican cambios crónicos y daño al hueso que no son por inflamación activa, la mayoría de los pacientes con diagnóstico de Espondiloartropatía no tienen una resonancia magnética en la cual podemos determinar definitivamente cambios agudos por inflamación.⁴²

Acorde a éstas razones, los nuevos criterios publicados para el diagnóstico de las espondiloartropatías nos ha permitido disminuir el riesgo de errores diagnósticos sin embargo los criterios sólo representan una parte de pero no son la esencia del diagnóstico. En general, una combinación de varios síntomas y signos (como dolor inflamatorio, entesitis, uveítis), de laboratorio (HLA-B27 o Proteína C Reactiva) e imagen son todos necesarios para un diagnóstico temprano. Conocemos algunos factores de riesgo para el desarrollo de CUICI, sin embargo existen muy pocos estudios en los cuales se describen los factores de riesgo asociados con el desarrollo de manifestaciones reumatológicas que comprometen la vida del paciente, al modificar las actividades de la vida diaria e incrementar los gastos para el tratamiento. Es de suma importancia reconocer los factores de riesgo y estrategias terapéuticas comunes de las espondiloartropatías con finalidad de mejorar el curso clínico de la EII.

OBJETIVOS

Estudiar los factores de riesgo demográficos, laboratoriales y clínicos asociados con el desarrollo de manifestaciones reumatológicas en pacientes con CUCI.

Estudiar la frecuencia de manifestaciones reumatológicas en una población mexicana con CUCI.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo de casos y controles.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron 200 expedientes de pacientes con diagnóstico de Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática (CUCI) confirmado por histopatología, pertenecientes a la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

a) Casos

Se incluyeron 100 casos o pacientes con CUCI que hayan presentado al menos una manifestación reumatológica tal como: artralgias, artritis axial o periférica. Se recabaron los datos demográficos, clínicos, estudios de laboratorio al momento de presentar los síntomas articulares. Se determinó la opción terapéutica, respuesta a tratamiento y características clínicas del curso de la CUCI en cada paciente.

b) Controles

Se analizaron 100 controles o pacientes con CUCI, los cuales nunca hubieran presentado ninguna manifestación reumatológica en el transcurso de su enfermedad. Se recopilaron los datos demográficos y los resultados de estudios de laboratorio en el día de la consulta habitual del paciente en la Clínica de EII así como las características clínicas de la CUCI en cada paciente.

Criterios de Exclusión

Se excluyeron a todos los pacientes que presentaban cualquier enfermedad autoinmune concomitante incluyendo reumatológica que explicara los síntomas articulares.

Datos Demográficos: Edad, Género, lugar de nacimiento, fecha de diagnóstico de CUCI, manifestaciones reumatológicas al diagnóstico, otras manifestaciones extraintestinales, antecedentes familiares y personales de enfermedades autoinmunes.

Resultados de Laboratorio: Cifra de Leucocitos (normal : 4-10 K/UI), Hemoglobina (normal : Hombres 14-17g/dL, mujeres 13-15g/dL) Velocidad de sedimentación globular (normal: hombres 0-10mm/h; mujeres 0-20 mm/h) Proteína C reactiva (normal: 0.3-1.7 mg/l), presencia de factor reumatoide, positividad a ANAs, ANCAs y HLA-B27.

Curso de la CUCI: Evolución, Extensión, Curso clínico, tratamiento previo, respuesta al Tratamiento, tratamiento quirúrgico y tratamiento médico actual.

En los pacientes con manifestaciones reumatológicas se determinó si presentaban: Artralgias, Artritis axial: Espondilitis o sacroilitis, Artritis periférica: Tipo 1 o Tipo 2. Si fue visto por reumatólogo y si las manifestaciones articulares se presentaron con la actividad de la CUCI.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva. Las variables numéricas se analizaron con la prueba de T student y para las variables categóricas se utilizó la prueba de χ^2 .

Se realizó análisis uni-variado y multivariado del tipo de regresión logística para determinar los factores asociados con el desarrollo de manifestaciones reumatológicas. Se tomó un valor de $p > 0.05$ como significativo.

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 16 para Windows.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 200 pacientes con CUCI los cuales se dividieron en dos grupos: 1) 100 casos con CUCI y manifestaciones reumatológicas y 2) 100 controles con CUCI sin manifestaciones reumatológicas. La distribución del sexo fue la siguiente: 99 mujeres y 101 hombres. No existió diferencia significativa en la media de edad (41.48 vs 38.9 años).

PACIENTES CON CUCI Y MANIFESTACIONES REUMATOLOGICAS (CASOS)

Características demográficas: No existió diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos para edad, sexo, edad al diagnóstico de CUCI, antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes. El 29% de los pacientes desarrollaron alguna manifestación reumatológica durante el curso de actividad de la CUCI. Sin embargo se observó una diferencia significativa en pacientes con Enfermedades Autoinmunes concomitantes (Hipotiroidismo, Enfermedad de Addison, Esclerosis Múltiple, Colangitis esclerosante primaria) y Artralgias (16 vs 3% $p=0.026$) (tabla4)

Resultados de Laboratorio: No existió diferencia estadísticamente significativa entre leucocitosis, aumento de la VSG , presencia de factor reumatoide y ANAs. Sin embargo se reportó una diferencia significativa en cuanto a la presencia de anemia (34 vs 17% $p=0.004$), aumento en la Proteína C Reactiva (33 % vs 15% $p=0.005$), positividad a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (75% vs 33% $p= 0.009$) para los pacientes con CUCI y artralgias.

El tratamiento indicado a los pacientes con manifestaciones reumatológicas fue: Sulfasalazina en 37%, AINES en 30%, prednisona en 28% y combinación de sulfasalazina + AINE en 12%. El 28% de los pacientes no respondieron a dicho tratamiento y el 71% tuvieron una buena respuesta al tratamiento, en un paciente no se conoció la respuesta.

Curso de la CUCI. No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a años de evolución de la enfermedad, extensión, curso clínico, respuesta al tratamiento médico, tratamiento previo y actual en ambos grupos.

Factores asociados con el desarrollo de manifestaciones reumatológicas

Análisis Multivariado: Se confirmó que la presencia de enfermedades autoinmunes concomitantes (OR= 6.16, IC 95%: 1.61-27.6 , $p=0.001$); anemia (OR= 2.59, IC 95% :1.27-5.34, $p=0.004$); Proteína C reactiva elevada (OR=2.73, IC 95% :1.27-5.94, $p=0.004$); y positividad a los Anticuerpos Anti-citoplasma de Neutrófilo (ANCA's) (OR= 0.30, IC 95% : 0.10-0.82 , $p=0.008$) fueron factores de riesgo asociados para el desarrollo de artralgias.

Tabla 4. Datos demográficos y resultados de laboratorio entre Casos (presencia de artralgias) y Controles.

Variables	Casos n=100	Controles n=100	p
Edad (media)	41.48	38.9	0.177
Género			
Masculino	46	55	0.203
Femenino	54	45	
Edad al Diagnóstico de CUCI	33.45	32.33	0.566
AHF autoinmunes	20	17	0.731
Enfermedades autoinmunes concomitantes	16	3	0.026
Leucocitosis	26	13	0.061
Anemia	34	17	0-004
VSG elevada	38	34	0.148
PCR elevada	28/84	15/97	0.005
Factor reumatoide	2/46	2/21	0.407
ANAs	29/71	26/78	0.343
ANCAs	54/72	71/78	0.009

Tabla 5. Datos clínicos de la CUCI entre Casos (artralgias) y Controles

Variable	Casos n=100	Control N=100	p
Evolución de CUCI			0.341
1. <1 año	4	7	
2. 1-5 años	35	43	
3. 6-10 años	21	20	
4. >10 años	40	28	
Extensión			0.592
1. Distal	37	39	
2. Pancolitis	55	48	
3. Desconocido	8	13	
Curso clínico			0.096
1. Cuadro inicial activo después inactivo	30	37	
2. <1 recaída/año	34	41	
3. >1 recaída/año	28	19	
4. Actividad continua	8	2	
Tratamiento previo			
1. 5 ASA o Sulfasalazina	30	34	
2. 5 ASA + esteroide	27	26	
3. 5 ASA + Esteroide+ Azatioprina	40	39	
4. Mas Biologico	2	1	
Respuesta a Tratamiento			0.075
1. Respuesta	77	92	
2. Esteroide dependiente	19	6	
3. Esteroide resistente	4	2	
4. Resistente a inmunomodulador	0	0	
Tratamiento Quirúrgico			0.587
1. No	94	90	
2. Si	6	10	
Tratamiento Actual		**	0.96
1. 5 ASA o Sulfasalazina	53	46	
2. 5 ASA+ Esteroide	5	18	
3. 5 ASA + Esteroide + Azatioprina	35	32	
4. Esteroide dependiente	4	2	
5. Biologico	2		

** Dos pacientes sin Tratamiento actual

ARTRITIS AXIAL Y PERIFÉRICA

Del grupo con manifestaciones reumatológicas (casos) se encontró una prevalencia de artropatía axial del 14% (espondilitis 6%, sacroilitis 6% y ambas en el 2%); artropatía periférica en 23% (Tipo 1 en 20%, Tipo 2 en 3%)

Características demográficas: No existió diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos para edad, sexo, edad al diagnóstico de CUCI, antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes. Sin embargo, se observó una diferencia en pacientes con Enfermedades Autoinmunes concomitantes y Artritis axial o peritérica (15 vs 3% $p=0.014$).

Resultados de Laboratorio: No existió diferencia estadísticamente significativa entre elevación de la VSG, presencia de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. Sin embargo, se reportó una diferencia significativa en cuanto a leucocitosis (34% vs 13% $p=0.006$); anemia (56 % vs 71% $p=0.001$), aumento en la Proteína C Reactiva (37 % vs 15% $p=0.001$) para los pacientes con artritis axial o peritérica.

Curso de la CUCI : No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a años de evolución de la enfermedad, extensión, curso clínico, respuesta al tratamiento y tratamiento previo en ambos grupos. En cuanto al tratamiento actual, existe una diferencia estadísticamente significativa. Se encontró una mayor proporción de pacientes esteroide dependientes en el grupo de artritis, sin embargo se comparó con el total de pacientes con uso de prednisona encontrando un 50% en cada grupo lo que traduce ausencia de asociación.

Analisis Multivariado: La presencia de enfermedad autoinmune concomitante (OR= 5.98, IC 95%: 1.3-26.6, $p=0.009$); Anemia (OR=0. 676, IC 95%: 2.79-16.3 $p<0.0001$); Leucocitosis (OR=3.59 IC 95% 1.4-9.19, $p=0.005$) y Aumento en Proteína C reactiva (OR= 5.04 IC 95% 1.9-13.5 $p=0.0004$) fueron factores de riesgo asociados al desarrollo de artritis axial o periférica.

Tabla 7. Descripción de los pacientes con artralgias (Casos)

Variables	Casos n=100
Artralgias	100
Artritis axial	14
• Espondilitis	6
• Sacroilitis	6
• Ambas	2
Artitis periférica	23
• Tipo 1	20
• Tipo 2	3
Tratamiento	
• Sulfasalazina	37
• AINE	30
• Prednisona (PDN)	28
• PDN+	12
Sulfasalazina	

Tabla 9. Datos demográficos, resultados de laboratorio y características clínicas entre Artritis Axial y Periférica y Controles

Variable	Casos n =32	Controles n=100	p
Edad (media)	41.88	38.91	0.466
Género			0.267
Masculino	14	55	
Femenino	18	45	
Edad al Dx de CUCI (media)	30.97	32.33	0.466
Enf autoinmunes concomitantes	5	3	0-014
Leucocitosis	11	13	0.006
Anemia	18	17	0.001
Elevación VSG	16	34	0.056
Elevación PCR	12	15	0.001
Factor reumatoide	2	2	0.773
ANAs	8	26	0.576
ANCAs	17	71	0.080
Evolución de CUCI			0.076
1. <1 año	0	7	
2. 1-5 años	9	43	
3. 6-10 años	7	20	
4. >10 años	16	28	
Extensión			0.318
1. Distal	9	39	
2. Pancolitis	18	48	
3. Desconocido	3	13	
Curso clínico			0.114
1. Cuadro inicial activo después inactivo	8	37	
2. <1 recaída/año	12	41	
3. >1 recaída/año	8	19	
4. Actividad continua	4	2	
Tratamiento previo			0.155
1. 5 ASA o Sulfasalazina	5	34	
2. 5 ASA + esteroide	8	26	
3. 5 ASA + Esteroide+ Azatioprina Mas Biologico	18	39	
	1	1	

Tratamiento Quirúrgico			0.969
1. No	29	90	
2. Si	3	10	
Tratamiento Actual			** 0.043
1. 5ASA Sulfasalazina	o 14	46	
2. 5 ASA+ Esteroide	2	18	
3. 5 ASA + Esteroide + Azatioprina	12	32	
4. Esteroide dependiente			
5. Biológico	4	2	
Respuesta Tratamiento	a		0.074
1. Respuesta			
2. Esteroide dependiente	23 8	92 6	
3. Esteroide resistente		2	
4. Resistente inmunomodulador	a 1	0	

** Dos pacientes sin tratamiento actual

Tabla 10. Análisis Multivariado de factores de riesgo para Artralgias

Variable	Casos	Controles	OR 95% IC	p
Enf Autoinmune concomitante				
Si	16	3	6.16 (1.61- 27.61)	0.001
No	84	97		
Anemia				
Si	34	17	2.59 (1.27-5.34)	0.004
No	64	83		
Aumento de PCR				
Si	28	15	2.73 (1.27-5.94)	0.004
No	56	82		
Presencia de ANCA				
Si	54	71	0.03(0.10-0.82)	0.008
No	18	7		

Tabla 11. Análisis multivariado de factores de Riesgo para Artritis

Variable	Casos	Controles	OR 95% IC	p
Enf Autoinmune				
concomitante				
Si	5	3	5.98 (1.3-26.6)	0.009
No	27	97		
Leucocitosis				
Si	11	13	3.59 (1.4-9.19)	0.005
No	20	85		
Anemia				
Si	18	17	6.76(2.79-16.3)	0.001
No	13	83		
Aumento de				
PCR				
Si	12	15	5.04(1.9-13.15)	0.0004
No	13	82		

DISCUSION

La enfermedad Inflamatoria Intestinal es una entidad ahora considerada sistémica, se considera una incidencia de manifestaciones extraintestinales en 36% en los pacientes con CUCI.⁴⁵ Las manifestaciones descritas son las reumatológicas, oftálmicas, dermatológicas y hepáticas. La más frecuente de éstas son las reumatológicas, encontrado en un 29.8% de la población con CUCI.¹⁵ La frecuencia encontrada de artritis periférica en este estudio fue del 23% comparado con 6% reportada por Orchard y cols.³⁷ En cuanto a artritis axial, encontramos una frecuencia del 14% comparada con el 2 a 6% reportado por Gravalles y cols.⁴⁶ Una prevalencia de Sacroiliitis 2% y espondilitis de 2.6% encontrado por Palm y cols.³⁹ a diferencia del 6% y 6% respectivamente, con ambos tipos 2%, identificados en este estudio.

Se reporta en algunos estudios como el realizado por De Vos y cols.⁴⁷ que la presentación de las manifestaciones articulares se relacionan fuertemente con la activación de CUCI, sin embargo, en este estudio sólo el 29% de los pacientes tuvieron una activación de la enfermedad durante la presentación de artralgiyas/artritis.

En otros estudios se reportó inflamación subclínica de CUCI comprobado histopatológicamente en un 30-60% de los pacientes⁴⁸ En este estudio esta intervención fue una limitante importante al no comprobar actividad histológica en los pacientes que cursaban con actividad clínica.

Este es el primer estudio que evalúa la disminución de la hemoglobina y las manifestaciones reumatológicas de CUCI, encontrando una asociación entre anemia y artralgiyas/Artritis, seguramente debido a una inflamación crónica y hemorragia intestinal. La leucocitosis fue un factor asociado a artritis, posiblemente por la respuesta inflamatoria desencadenada, sin embargo la velocidad de sedimentación globular que se encuentra aumentada en dicha situación, no se encontró como un factor asociado.

En cuanto a la elevación de la proteína C reactiva, existe una clara asociación entre su aumento y la presencia de Artralgias y Artritis, probablemente reflejando una asociación entre la presencia de dichas manifestaciones e inflamación intestinal.

Los anticuerpos Antinucleares están presentes en 53.6% de los pacientes con CUCI,⁴⁹ en este estudio su prevalencia fue del 40.8% para casos y 33.3% para controles. Su positividad se relaciona con la dependencia del tratamiento esteroides. No se ha demostrado relación con alguna manifestación extraintestinal ni con el curso clínico de la CUCI, como en este estudio.

Los ANCAs están presentes en un 60% de los pacientes con CUCI, en el presente estudio se encontró una prevalencia aún más alta, en un 75% en los casos y 91% en controles. Así como también encontrando que la presencia de x-ANCA, p-ANCA y c-ANCA es un factor protector para el desarrollo de artralgias; contrario al estudio realizado en este mismo Instituto que la presencia de x-ANCA se relaciona con la presencia de artralgias. Sin embargo, en el presente estudio no se realizó diferencia entre cada tipo de ANCAs lo que puede modificar los resultados, dando más peso a los p y c-ANCAs para afirmar lo encontrado en el presente estudio.⁵⁰

Desafortunadamente en esta población únicamente se encontraron a 4 pacientes quienes se había solicitado y encontrado positivo para el gen HLA-B27 por lo que no se puede concluir ningún dato. Aunque es una clara limitante en este estudio, es ampliamente conocida su asociación con artritis axial en un 25-75% en pacientes con EII.

En cuanto al curso de la CUCI, Dorofeyev y cols.⁵¹ encontraron que los pacientes con manifestaciones articulares se encontró en mayor proporción en pacientes con pancolitis (39.8%) , colitis izquierda (35.1%) y distal en menor proporción (19%). En este estudio, se encontró de manera similar una mayor proporción dichas manifestaciones en pacientes con pancolitis 55% vs 37% en colitis distal, sin embargo no hubo diferencia significativa comparado con pacientes sin

manifestaciones reumatológicas. Esto puede traducir mayores desórdenes inmunopatológicos en pacientes con CUCI y pancolitis.

Continuando con el estudio anteriormente mencionado, ⁵¹se encontró que la gravedad de la actividad del CUCI se asoció con la frecuencia y el tipo de articulaciones afectadas. Es decir, en pacientes con menor actividad del CUCI presentaban la mayoría (80%) únicamente artralgiás. En pacientes con artritis mayor actividad presentaron mayor actividad de CUCI. En este estudio se encontró que la mayoría de pacientes con artralgiás y artritis se encontraron en el grupo de actividad leve, o sea menos de una recaída al año.

Existen estudios que reportan que la proctocolectomía no tiene ningun efecto en la inflamación articular como el publicado por Holden.³⁸ En este estudio existe una baja proporción de pacientes con proctocolectomía/colectomía parcial y no se encontró ninguna asociación con la presencia de artritis o artralgiás. Existe otro estudio realizado por Balbir-Gurman ⁵² que reportaron casos de pacientes con artritis posterior a proctocolectomía con pouchitis; consistente con la teoría de las manifestaciones reumatológicas en CUCI.

En cuanto al tratamiento actual observamos que el 12.5% de los pacientes con artritis son esteroides dependientes, no encontrando similitud con ningún estudio publicado en la literatura.

En nuestra serie, reportamos que los pacientes con manifestaciones reumatológicas fueron tratados en la gran mayoría con sulfasalazina y AINEs, con respuesta al tratamiento de 71% siendo mayor a la respuesta a AINEs al igual que en otros estudios reportados.⁵³

La importancia de este estudio reside en que existen pocos trabajos que identifiquen estos factores de riesgo y que se los hallazgos reportados, son fáciles de determinar en la práctica clínica y abre las puertas para que futuros estudios prospectivos identifiquen la presencia de éstos factores de riesgo en los pacientes con CUCI.

CONCLUSIONES

La prevalencia de Artritis axial y periférica fue del 37%

Los factores asociados a la presencia de **Artritis Axial o periférica** fueron la presencia de **Enfermedad autoinmune concomitante, anemia, leucocitosis y aumento en la proteína C reactiva.**

Los factores asociados con el desarrollo de **Artralgias** fueron la presencia de **Enfermedad autoinmune concomitante, anemia y aumento de la proteína C reactiva.**

La positividad para ANCA es un factor protector para el desarrollo de artralgias.

El 29% de los pacientes desarrollaron manifestaciones reumatológicas durante una activación de CUCI.

No existió asociación entre artralgias y edad, sexo, edad al diagnóstico, antecedente heredofamiliar de autoinmunidad de igual manera para leucocitosis, aumento en la VSG, factor reumatoide y otras características clínicas como extensión, tipo y respuesta al tratamiento de la CUCI.

No existió asociación entre Artritis axial o periférica con la edad al diagnóstico, sexo, antecedente heredofamiliar de autoinmunidad, de igual manera para aumento en la VSG, factor reumatoide, actividad Intestinal y características clínicas, extensión, tipo y respuesta al tratamiento de la CUCI .

El tratamiento quirúrgico tampoco representó un factor de riesgo para desarrollar Artralgias o Artritis periférica o axial.

REFERENCIAS

1. Braun J, Wei B: Body traffic: ecology, genetics and immunity in inflammatory bowel disease. *Ann Rev Pathol Mech Dis* 2007; 2:401-429
2. Wild GE, Drozdowski L, Tartaglia: Nutritional modulation of the inflammatory response in inflammatory bowel disease. From the molecular to the integrative to the clinical. *World Journal Gastroenterology* 2007; 13 (1):1-7
3. Danese S, Fiocchi C: Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J gastroenterol* 2006; 12 (30): 4807-4812
4. Baumgart DC: What's new in inflammatory bowel disease in 2008? *World J Gastroenterol* 2008; 14 (3): 329-330.
5. Baumgart DC, Sandborn WJ: Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369:1641-1657
6. Bargen JA, Jackman RJ, Kerr JG. Complications and sequelae of chronic ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1929; 3:335-352
7. Bywaters EG, Ansell BM. Arthritis associated with ulcerative colitis; a clinical and pathological study. *Ann Rheum Dis* 1958;17: 169-183
8. Wright V. Seronegative polyarthritis: a unified concept. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 619-633
9. Walker WA, Isselbacher KJ, Bloch KJ. Immunologic control of soluble protein absorption from the small intestine: a gut surface phenomenon. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 1434-1440
10. Neutra MR, Pringault E, Kraehenbuhl JP. Antigen sampling across epithelial barriers and induction of mucosal immune responses. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 275-300
11. Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, Mayet W, Ewe K, Meyer zum Buschenfelde KH. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 448-455
12. Ambrogio Orlando, Sara Renna, Giovanni Perricone. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol* 2009 May 28; 15(20): 2443-2448
13. Scarpa R, del Puente A, D'Arienzo A, di Girolamo C, Della Valle G, Panarese A, Lubrano E, Oriente P. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. *J Rheumatol* 1992; 19: 373-377
14. Walter Fries. Inflammatory bowel disease-associated spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol* 2009 May 28; 15(20): 2441-2442

15. Carlo Salvarani, Walter Fries. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009 May 28; 15(20): 2449-2455
16. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-1227
17. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies] *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990; 57: 85-89
18. Van der Linden SJ, van der Heijde D. Spondylarthropathies:ankylosing spondylitis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001: 1039-1053
19. Souza MH, Troncon LE, Rodrigues CM, Viana CF, Onofre PH, Monteiro RA, Passos AD, Martinelli AL, Meneghelli UG. Trends in the occurrence (1980-1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a university hospital in southeastern Brazil. *Arq Gastroenterol* 2002; 39: 98-105
20. Queiro R, Maiz O, Intxausti J, de Dios JR, Belzunegui J, González C, Figueroa M. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 445-449
21. P Jacques and D Elewaut. Joint expedition: linking gut inflammation to Arthritis. *Mucosal Immunology* Vol 1.No 5 .September 2008.364-371
22. Demetter , P . et al. Focal up-regulation of E-cadherin – catenin complex in inflamed bowel mucosa but reduced expression in ulcer-associated cell lineage. *Am J Clin Pathol* 114, 2000: 364-370
23. Demetter , P . et al. Subclinical gut inflammation in spondyloarthropathy patients is associated with upregulation of the E-cadherin/catenin complex. *Ann Rheum Dis* 59, 2000: 211-216.
24. Mielants H, Veys EM, De Vos M, Cuvelier C, Goemaere S, De Clercq L, Schatteman L, Elewaut D. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects. *J Rheumatol* 1995; 22: 2266-2272
25. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, Schatteman L, Elewaut D. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol* 1995; 22: 2273-2278
26. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys E. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 1996; 110: 1696-1703
27. Mielants H, Veys EM, Cuvelier .The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint. *J Rheumatol* 1995; 22: 2279-2284

28. Duerr , R . H . et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene . *Science* 314 ,2006: 1461 – 1463.
29. Dakwar E, Reddy J, Vale FL, Uribe JS. A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus* 2008; 24: E2
30. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 535-543
32. Baeten D, De Keyser F, Van Damme N, Veys EM, Mielants H. Influence of the gut and cytokine patterns in spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: S38-S42
33. Demetter P, De Vos M,. Focal up-regulation of E-cadherin-catenin complex in inflamed bowel mucosa but reduced expression in ulcer-associated cell lineage. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 364-370
34. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 485-517
35. De Rycke L, Vandooren B, Kruithof E, De Keyser F, Veys EM, Baeten D. Tumor necrosis factor alpha blockade treatment down-modulates the increased systemic and local expression of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2146-2158
36. Yang ZX, Liang Y, Zhu Y, Li C, Zhang LZ, Zeng XM, Zhong RQ. Increased expression of Toll-like receptor 4 in peripheral blood leucocytes and serum levels of some cytokines in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol* 2007;149: 48-55
37. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387-391
38. Holden W, Orchard T, Wordsworth P. Enteropathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 513-530, viii
39. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol* 2002; 29: 511-515
40. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-1227
41. Tatiana Sofía Rodríguez-Reyna, Cynthia Martínez-Reyes, Jesús Kazúo Yamamoto-Furusho. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009 November 28; 15(44): 5517-5524
42. Joachim Sieper. Developments in the scientific and clinical understanding of the spondyloarthritides. *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:208

43. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E. Assessment in AS international working group; European League Against Rheumatism: ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006, 65:442-452.
44. Fabiola Atzeni, Sandro Ardizzone, Luca Bertani. Combined therapeutic approach: Inflammatory bowel diseases and peripheral or axial arthritis. *World J Gastroenterol* 2009 May 28; 15(20): 2469-2471
45. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 307-327
46. Gravalles EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:703-709
47. De Vos. Joint Involvement associated with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis* 2009; 27:511-515
48. Mielants H, De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F. Gut inflammation in the spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7: 188-194
49. Barahona GJ, Camacho EJ. Antinuclear Antibodies: a marker associated with steroid dependence in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 1039-1043
50. Yamamoto Furusho Kazuo. Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Aspectos básicos y Clínicos. Capítulo 7. Editoriaal Alfil. 2010, 43-47
51. Dorofeyev. I.V. Vasilenko. Joint extraintestinal Manifestations in Ulcerative Colitis. *Dig Dis* 2009; 27:502-510
52. Balbir-Gurman A, Schapira D, Nahir M. Arthritis related to ileal pouchitis following total proctocolectomy for ulcerative colitis. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 242-248
53. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J: Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2008, 58:929-938.