

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Inmunogenética de las espondiloartropatías Immunogenetics of spondylo-arthropathies

Dra. Enelis Reyes Reyes*, Dra. Olga Lina Pupo Rodríguez**, Dra. María Mercedes Bello Rodríguez**

*Especialista de Segundo Grado en Inmunología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Investigadora Agregada. Profesora Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. **Especialista de Segundo Grado en Inmunología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Investigadora Agregada. Profesora Asistente. ***Especialista de Segundo Grado en Inmunología. Profesora Asistente. Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Las Tunas, Cuba.
Correspondencia a: Dra. Enelis Reyes Reyes, correo electrónico: enelis@ltu.sld.cu.

Recibido: 20 de febrero de 2016

Aprobado: 8 de abril de 2016

RESUMEN

Las espondiloartropatías son la segunda causa más frecuente de artritis inflamatorias autoinmunes en los humanos. Los antígenos HLA-B27, codificados por genes ubicados en el brazo corto del cromosoma 6, han sido señalados como un marcador genético diagnóstico de estas enfermedades, por su alta asociación; sin embargo, su papel en la inmunopatogenia ha sido polémico y contradictorio, ya que siendo elementos claves en la defensa frente a agentes externos, o extraños al organismo, se involucran en una respuesta autoinmune. Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de profundizar en la inmunogenética de las espondiloartropatías, haciendo énfasis en el papel del HLA-B27. Se presentan las hipótesis más documentadas de la participación de este antígeno en la patogenia de las espondiloartropatías, teniendo en cuenta enfoques que van desde la genética hasta la bioquímica; así como, propiedades dinámicas estructurales del complejo HLA-B27-péptido. La revisión permite un mejor entendimiento de la etiopatogenia de las espondiloartropatías, sus manifestaciones clínicas y, de manera especial, la apertura de perspectivas terapéuticas.

Palabras clave: HLA-B27; ESPONDILOARTROPATÍAS; INMUNOGENÉTICA.

Descriptor: ESPONDILOARTROPATÍAS; INMUNOGENÉTICA.

SUMMARY

Spondylo-arthropathies are the second most frequent cause of autoimmune inflammatory arthritis in human beings. HLA-B27 antigens, coded by genes located in the shorter arm of chromosome 6, have been pointed out as a genetic marker for the diagnosis of these diseases because of its high association. However, its role within immuno-pathogenesis has been controversial and contradictory; based on the fact of being key elements in the defense against bodies foreign to the organism, they are involved in an autoimmune response. This literature review has been carried out with the objective to deepen into the immunogenetics of spondylo-arthropathies, making emphasis on the role of HLA-B27. The most documented hypotheses on the presence of HLA-B27 in the pathogenesis of spondylo-arthropathies were presented, taking into account approaches ranging from genetics to biochemistry, as well as the structural dynamic properties of the HLA B27-peptide complex. This review allows a better understanding of the etio-pathogenesis of the spondylo-arthropathies, its clinical manifestations and specially, the opening of therapeutic perspectives.

Key words: HLA-B27, SPONDYLO-ARTHROPATHIES; IMMUNOGENETICS.

Descriptor: SPONDYLARTHROPATHIES; IMMUNOGENETICS.

Citar como: Reyes Reyes E, Pupo Rodríguez OL, Bello Rodríguez MM. Inmunogenética de las espondiloartropatías. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2016; 41(5). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/717>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

INTRODUCCIÓN

Ha sido un paradigma de los últimos tiempos la etiopatogenia de enfermedades autoinmunes (EA) con base inmunogenética, como las espondiloartropatías (EA), donde se ha demostrado una de las mayores asociaciones con antígenos HLA-B27, aun cuando no se ha podido elucidar bien su rol en la patogenia de estas enfermedades, siendo objeto de múltiples investigaciones con este fin.

Las EA son la segunda causa más frecuente de artritis inflamatorias en los humanos, después de la artritis reumatoide. (1) En ellas se han definido cinco grupos clínicos: la espondiloartritis anquilosante, la artritis reactiva, la artritis psoriática, la artritis asociada a cuadros inflamatorios intestinales, como el Crohn o la Colitis Idiopática, así como un quinto grupo, denominada indiferenciada; en los primeros cuatro grupos se ha logrado encontrar una fuerte asociación entre las moléculas del HLA-B27 y la predisposición a desarrollar este tipo de enfermedad autoinmune, lo que permite asociar una base genética a su desarrollo, (2) sin embargo, no es excluyente y nunca suficiente para desencadenar la enfermedad.

Clínicamente se caracterizan por afectación de las articulaciones apofisiarias vertebrales y, de manera especial, las sacro ilíacas. Pueden asociarse a artritis periféricas, generalmente oligoarticular-asimétricas y a predominio de las extremidades inferiores; es más común en hombres jóvenes, caucásicos, con una relación entre hombres y mujeres de tres a uno. (3)

Este conjunto de enfermedades aparece usualmente entre la segunda y cuarta década de la vida, pero del 10 al 20 % de los pacientes tienen experiencia clínica en la infancia, a esta edad son más frecuentes las artritis periférica y las entesitis. (4)

Las entesitis es la característica histopatológica fundamental de todas las EA, está definida por la afectación de la zona de unión o inserción del ligamento, fascia o cápsula articular de cualquier articulación, clínicamente más evidente en el tendón de Aquiles, fascia plantar, sínfisis púbica, trocánteres mayores, tuberosidad isquiática, cresta ilíaca, tendón patelar y apófisis espinosas de la columna vertebral, entre otras. (5) De forma general, los pacientes con EA pueden, además de otras sintomatologías, específicas de cada grupo clínico, incluir afectación ocular, renal, mucocutánea y gastrointestinales.

Se debe comprender qué significa para la práctica médica la asociación que existe entre el HLA B27 y estas enfermedades. Entender la inmunogenética es importante para nuestros profesionales y estudiantes de medicina, les permitirá adoptar medidas de prevención, realizar un diagnóstico oportuno, proyectar pronóstico y realizar intervenciones clínico-terapéuticas que mejoren la calidad de vida de los pacientes. Con esta revisión se pretende profundizar en los conocimientos sobre la inmunogenética de las espondiloartropatías.

DESARROLLO

La metodología empleada para realizar el presente artículo fue la consulta de 25 revisiones bibliográficas sobre el tema, el 75 % publicado en un periodo menor de los últimos cinco años. Las fuentes principales consultadas fueron digitales y se obtuvieron por consultas de la red INFOMED y sus interconexiones con revistas extranjeras.

De forma general, las moléculas del HLA se han visto involucradas en una contradicción funcional, que se fundamenta en el elemento gnoseológico, que recoge que siendo elementos clave en la defensa frente a agentes externos o extraños al organismo su función se cruza con su participación en una respuesta autoinmune, donde el sistema inmune ataca a estructuras propias. Para el entendimiento de este fenómeno se debe profundizar desde la genética hasta la bioquímica, y teniendo en cuenta las propiedades dinámicas estructurales del complejo HLA B27-péptido. (6)

Los genes que codifican para las moléculas del HLA-B27, relacionados con las EA, se ubican en el brazo corto del cromosoma 6, en la región del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Estos genes presentan herencia autosómica, expresión codominante y codifican para las moléculas de clase I, al igual que para las de clase II y III.

Las moléculas HLA-B27, al igual que el resto de las moléculas de clase-I del Sistema Mayor de Histocompatibilidad (MHC), se encuentran localizadas en la superficie celular de todas las células nucleadas con excepción de eritrocitos, son bien conocidas en sus funciones dentro del sistema inmune, participando en la defensa contra infecciones virales y en procesos tumorales. En el contexto de éstas se presentan los antígenos a linfocitos T CD-8 positivo específicos, como parte clave del inicio de la inmunidad adaptativa.

Existen varias hipótesis relacionadas con esta inmunopatogenia, la primera hace referencia a un mimetismo molecular, basado en la existencia de una similitud molecular, entre los antígenos bacterianos y algunas estructuras propias. Los receptores de los linfocitos T reconocen diferentes péptidos presentados por la molécula del HLA, siempre que mantengan la misma distribución de cargas y orientación espacial. Las moléculas propias y extrañas que presenten esta similitud serán presentadas en el contexto HLA y serán reconocidas por los linfocitos, desencadenando una respuesta inmune. Varios autores consideran, sin embargo, que esta reactividad cruzada puede ser responsable de la iniciación de un fenómeno autoinmune, pero que muchos otros factores son necesarios para desarrollar autoinmunidad. (7)

Se ha defendido con mucha fuerza la hipótesis que parte de los procesos inflamatorios crónicos, que involucra el stress celular, más específicamente el stress del Retículo Endoplásmico (RE), como es

mejor conocido, (8) en esta estructura celular es donde ocurre el proceso de traducción celular y síntesis proteica.

La cadena pesada alfa de la molécula HLA clase-I queda sintetizada a este nivel y debe llenar su "bolsillo" con un fragmento antigénico, compatible en tamaño (8 a 10 a-as) y secuencia aminoacídica, el cual procede del metabolismo citosólico, por acción del complejo proteosoma de la propia célula; en un 90 porcientos debe ser antígenos propios y sólo en un pequeño por ciento derivado del metabolismo viral, si la célula estuviera infectada por algún virus o del proceso de diferenciación y crecimiento tumoral, sólo para estos últimos, van a existir las células T CD-8 positivas específicas. Las células para antígenos propios deben haber sido eliminadas en un proceso de selección negativa en el timo durante la ontogenia de los linfocitos, o encontrarse inactivadas por un proceso de tolerancia central o periférica.

En esta hipótesis se presentan como variables a evaluar los procesos inflamatorios crónicos, desencadenando alteración del plegamiento de estas moléculas y la consecuente reducción de la tasa de plegamiento del B*27 en su estructura tridimensional en el retículo endoplásmico, activa respuestas de señalización intracelular de proteínas no plegadas (UPR), del inglés Unfolded Protein Response. (9)

La UPR tiene dos objetivos principales: recuperar el funcionamiento normal de la célula, deteniendo la traducción de proteínas y activando las vías de señalización, que permitan incrementar la producción de chaperonas moleculares involucradas en el plegamiento de las proteínas. Si la célula no consigue este primer objetivo en un cierto lapso de tiempo, o si la anomalía persiste, la UPR se dirige hacia la apoptosis. Los procesos inflamatorios crónicos se convierten en estímulos crónicos en las células, vía a la UPR.

Muchos investigadores defienden esta hipótesis desde la perspectiva de una aberrante presentación antigénica, mucho más que la presentación de un péptido antigénico artritogénico, una variante de la misma expone la teoría de la homodimerización de las cadenas pesadas de la molécula HLA B27, reteniéndolas a nivel de RE y desencadenando la UPR. (9-12)

El stress del RE debe llevar además a la activación del NF- κ B, un factor de transcripción primaria de acción rápida, (13) que promueve la secreción de citoquinas proinflamatorias y la activación de células presentadoras de antígenos. Este fenómeno se ha visto relacionado con la expresión del RNAm de la IL-23, la sobre expresión de esta citoquina corrobora la activación de células T cooperadoras, patrón 17 (TH-17), que han sido asociadas a las espondiloartropatías. (14) Desde esta perspectiva el agente infeccioso no debe mirarse sólo como causa de infección, sino también, como agente potencial capaz de modular la respuesta inmune. (7)

Paradójicamente, si las moléculas HLA-B27 dan una ventaja evolutiva contra infecciones virales, como Influenza, Hepatitis C y HIV, (11, 15) han demostrado ser de desventaja para eliminar bacterias de vida intracelular, como las Yersinias, Salmonella, Shigella y Chlamidia y Campilobacter, las que se han visto relacionadas con la aparición de una EA; (10) en ellas existe como factor común que invaden superficies mucosas y se replican intracelularmente, además contienen lipopolisacáridos en sus membranas externas.

Un estudio realizado en células mieloides con infección por Chlamidia Trachomati, resulta en la expresión del stress del RE inducida por un factor transcripcional asociado al promotor de la IL-23. Estos resultados sugieren la unidad entre stress del RE, HLA-27, IL-23 e infección. (8)

La Chlamidia es una bacteria intracelular obligada que causa el tipo de artritis más frecuente en el mundo, del 4 al 15 % de individuos con C. Trachomati desarrollan artritis reactiva y además se ha demostrado que del 30 al 70 % de estos enfermos son HLA-27 positivos.

Algunas infecciones bacterianas han sido consideradas un factor ambiental desencadenante de fenómenos autoinmunes, al coincidir con la base genética y son consideradas elementos clave en la etiopatogenia de los procesos inflamatorios crónicos. En las EA, estas son infecciones predominantemente de localización genitourinaria y digestiva, donde el proceso inflamatorio crónico que desencadenan lleva a un aumento del procesamiento y presentación antigénica de autoantígenos durante la infección. La creación de un microambiente inflamatorio incrementa el procesamiento y presentación de antígenos propios, producto del daño tisular y la expresión de moléculas coestimuladoras. En este medio, los linfocitos T anergizados pueden activarse y estimular la respuesta inmune contra antígenos propios y esta es otra de las hipótesis evocada en la inmunopatogenia de las EA.

Es de interés señalar la más baja concentración de INF- γ en el líquido sinovial de los pacientes HLA-B27 positivos, comparada con los negativos, ésta es una citoquina vital para limpiar la Chlamidia del organismo; de esta manera se provoca un proceso inmunológico que lleva a cuadro de artritis crónica, recurrente y asépticas, por persistencia en la presentación de antígenos bacterianos a células T antígenos específicos.

Para las enterobacterias del tipo Salmonella y Shigellas se sugiere como hipótesis la autofagia, más que los mecanismos dependientes de la UPR asociados a la producción de IL-23; esta teoría ha emergido como una importante vía, involucrada en la desregulación inmune de tejidos intestinales inflamados en pacientes HLA-B27, que sufren de espondiloartropatías y donde se ha visto asociada a otro grupo de genes llamados NOD2, ATG16L1 y IRGM. (8, 10)

Los fenómenos epigenéticos, que llevan a las modificaciones postranscripcionales de antígenos propios, no pueden descartarse completamente como otra posible hipótesis, sobre todo cuando éstas se han visto asociadas a infecciones por microorganismos patógenos; otra mirada sobre esta hipótesis está relacionada con la propuesta de la memoria inmune en células de la inmunidad innata, mediada a través de una reprogramación epigenética. (16)

La mayoría de las espondiloartropatías son poligénicas, lo que dificulta el conocimiento del agente desencadenante. Sin embargo, hay coincidencia de varios autores que en la Espondilitis Anquilosante los genes dentro de la región MHC, en particular HLA-B27, reportan entre el 25 y el 40 % de heredabilidad de la enfermedad; estos genes forman parte del complejo genético de susceptibilidad, con contribuciones pequeñas de genes fuera del locus MHC, incluyendo los involucrados en el procesamiento de antígeno, ERAP 1, los que interactúan con el HLA-B27 y genes de citoquinas, tales como las involucradas en la vía IL-17 e IL-23. (10, 17, 18)

El alto polimorfismo de las moléculas HLA, con más de 250 alelos para algunos de los genes en la población, explica que dentro del HLA-B27 se han encontrado los alelos que definen los subtipos B*2705 B*2702, B*2704, B*2707, B*2714, asociados a la Espondilitis Anquilosante, es el B*2705 el más importante de ellos. (17, 18) En estudios moleculares se ha logrado encontrar que esto se debe a la especificidad del residuo ubicado en la posición 97 de la cadena pesada de la molécula, con una función importante con el contacto con el fragmento peptídico en su porción C terminal, definiendo si el proceso de procesamiento antigénico continúa o se retienen las moléculas a nivel del RE, desencadenando el proceso vía UPR ya descrito. Otras posiciones aminoácidas en los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ de la cadena pesada han sido descritas con esta función por otros autores, este es aún un tema polémico en la comunidad de científicos que investigan este tema.

En cada uno de los grupos clínicos se han observado combinaciones diferentes con genes de la misma región del MHC, por ejemplo, en la espondilitis anquilosante con el HLA-Cw*08, así como genes de receptores similares a inmunoglobulinas en las células asesinas llamados KIRs, por otra parte, en la espondiloartropatía asociada a la Psoriasis se encuentra además del HLA-B27 el HLA-C*0602. (19, 20)

El nivel de asociación entre una enfermedad particular y una determinada molécula HLA es definida por el término denominado riesgo relativo, este refleja la frecuencia de la enfermedad en

individuos que tienen el antígeno. Algunas enfermedades tienen un riesgo relativo bajo, otras muestran valores relativamente altos y son considerados verdaderos marcadores de la enfermedad, la asociación entre el HLA-B27 y las espondiloartropatías es la más significativa encontrada, de hecho, la prevalencia de estas enfermedades varía en diferentes poblaciones y es paralela a la frecuencia del HLA-B27, (17) por ejemplo, la prevalencia global estimada de las EA en la población caucásica es de 0,5-2 %. (21)

Por otra parte, cada persona tiene un perfil genético distinto de cualquier otro miembro de su especie, esta información genética es, al menos hasta la fecha, permanente, inalterable y no voluntaria y de esta manera su valor predictivo en su salud.

Para el reumatólogo y otros especialistas afines es de utilidad el uso del HLA-B27 positivo como un marcador diagnóstico de espondiloartropatías en aquellos pacientes que reúnen síntomas, signos clínicos/radiológicos y antecedentes familiares compatibles. La asociación del antígeno HLA-B27 y el antecedente familiar están comprendidos entre los factores que pudieran estar relacionados con el curso y la evolución de la enfermedad. (22, 23)

En un futuro el uso no sólo de la determinación del HLA B27, sino acompañado de la determinación del grupo de marcadores de susceptibilidad, facilitará la clasificación clínica. Además, es de valor pronóstico-evolutivo en un niño con Artritis Juvenil Idiopática, donde tempranamente se puede reconocer y conducir su seguimiento, previendo síntomas y signos progresivos hacia una espondiloartropatía. (24)

Múltiples investigaciones se enfocan en el uso de anticuerpos monoclonales que bloquean el TNF (Factor de Necrosis Tumoral) y otros, dirigidos a otros efectores de la respuesta inmune innata, responsable de los daños anatómicos y fisiológicos que acompañan a estas enfermedades como perspectivas terapéuticas. (25) En el horizonte se puede avizorar intervenciones en el tratamiento de un paciente clasificado genéticamente de riesgo, que sin desarrollar la enfermedad se pueda ajustar su entorno y evitar los factores desencadenantes como las infecciones, ya sea con el uso profiláctico de antibióticos o vacunas específicas para los mismos.

CONCLUSIONES

Los avances en el entendimiento de la inmunogenética de estas enfermedades han facilitado comprender mejor la etiopatogenia y sus manifestaciones clínicas, pero de manera especial las perspectivas terapéuticas con el paciente enfermo y de riesgo para estas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Gaston H. Mechanisms of Disease: the immunopathogenesis of spondyloarthropathies. *Nature Clinical Practice Rheumatology* [revista en internet]. 2006 [citado 20 de abril 2016]; 2(7): 383-392. Disponible en: <http://www.nature.com/nrrheum/journal/v2/n7/full/ncprheum0219.html>.
2. Torres Odio S, Martínez Córdova Z. Factores genéticos, inmunológicos y ambientales asociados a la autoinmunidad. *Rev Cubana Invest Bioméd* [revista en internet]. 2011 [citado 20 de abril 2016]; 30(4): 501-510. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-0300201100040008.
3. Castro-Santos P, Gutiérrez M A, Díaz-Peña R. Genética, HLA-B27 y espondilitis anquilosante: 40 años. *Rev. méd. Chile* [revista en internet]. 2014 [citado 20 de abril 2016]; 142(9). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000900010&lng=es&nrm=iso.
4. M.L Tse S, M Laxer R. New advances in juvenile spondyloarthritis. *Nature Reviews Rheumatology* [revista en internet]. 2012 [citado 20 de abril 2016]; 8(5): 269-279. Disponible en: <http://www.nature.com/nrrheum/journal/v8/n5/abs/nrrheum.2012.37.html>.
5. Ortiz Peña P, Calvo Páramo E, Varela P, Valle R, Londoño Patiño J. Entesis, entesopatía y espondiloartritis. *Rev. Colomb. Reumatol* [revista en internet]. 2012, Enero [citado 20 de abril 2016]; 19(1): 34-41. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232011000100004&lng=en.
6. Sorrentino R, Böckmann RA, Fiorillo MT. HLA-B27 and antigen presentation: at the crossroads between immune defense and autoimmunity. *Mol. Immunol* [revista en internet]. 2014, Enero [citado 20 de abril 2016]; 57(1): 22-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23916069>.
7. Doria A, Sarzi-Puttini P, Shoenfeld Y. Infections, rheumatism and autoimmunity: The conflicting relationship between humans and their environment. *Autoimmunity Reviews* [revista en internet]. 2008 [citado 20 de abril 2016]; 8(19): 1-4. Disponible en: www.elsevier.com/.
8. Benham H, Robinson P C, Baillet A C, Rehaume L M, Thomas R. Role of genetics in infection-associated arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* [revista en internet]. 2015 [citado 20 de abril 2016]; 29(2): 213-225. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521694215000030>.
9. Bautista-Molano WA, Londoño JD, Romero Sánchez C, Ávila M, Valle Rafael R. Espondiloartritis y su asociación con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad. *Rev. Colomb. Reumatol* [revista en internet]. 2011, Enero [citado 20 de abril 2016]; 18(1): 34-41. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232011000100004&lng=en.
10. Reveille J.D. Genetics of spondyloarthritis—beyond the MHC. *Nature Reviews Rheumatology* [revista en internet]. 2012 [citado 20 de abril 2016]; 8(5): 296-304. Disponible en: <http://www.nature.com/nrrheum/journal/v8/n5/abs/nrrheum.2012.41.html>.
11. Dangoria N S, DeLay M L, Kingsbury D J, Mear J P, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, Colbert R A. HLA-B27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem* [revista en internet]. 2002 [citado 20 de abril 2016]; 277(26): 23459-23468. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/277/26/23459.short>.
12. DeLay M L, Turner M J, Klenk E I, Smith J A, Sowders D P, Colbert R A. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with T_H17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum* [revista en internet]. 2009 [citado 20 de abril 2016]; 60(9): 2633-2643. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24763/full>.
13. Li Q, Verma IM. «NF-κB regulation in the immune system». *Nat. Rev. Immunol* [revista en internet]. 2002 [citado 20 de abril 2016]; 2(10): 725-34. Disponible en: <http://www.nature.com/nri/journal/v2/n10/abs/nri910.html>.
14. Mcgonagle D, Aydin SZ, Gul A, Mahr A, Direskeneli H. 'MHC-I-opathy'—unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nature Reviews Rheumatology* [revista en internet]. 2015 [citado 20 de abril 2016]; 11: 731-740. Disponible en: <http://dSPACE.marmara.edu.tr/handle/11424/4189>.
15. Chapman SJ, Hill A. Human Genetics and infection. En: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7ma ed [en línea]. Philadelphia: Elsevier; 2010 [citado 20 de abril 2016]. Disponible en: <http://www.clinicalKey.com>.
16. Netea M G, Latz E, Mills K, O'Neill L. Innate immune memory: a paradigm shift in understanding host defense. *Nature Immunology* [revista en internet]. 2015 [citado 20 de abril 2016]; 16(7): 675-679. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086132>.

17. Sieper J, Braun J, Dougado M. Axial spondyloarthritis. Nature Reviews Disease Primers Article [revista en internet]. 2015 [citado 20 de abril 2016]; 15013. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrdp201513>.
18. Costantino F, Talpin A, Evnouchidou I, Kadi A, Leboime A, Said-Nahal R, et al. ERAP1 Gene Expression Is Influenced by Nonsynonymous Polymorphisms Associated With Predisposition to Spondyloarthritis. Arthritis & Rheumatology [revista en internet]. 2015 [citado 20 de abril 2016]; 76(6): 1525-1534. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25740711>.
19. Reveille J.D. Spondyloarthritis. Clinical immunology [revista en internet]. 2013 [citado 20 de abril 2016]; 56: 676-692. Disponible en: <http://www.clinicalKey.com>.
20. Reveille J.D. The genetic basis of spondyloarthritis. Ann Rheum Dis [revista en internet]. 2011 [citado 20 de abril 2016]; 70(supl1): 44-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339218>.
21. Luzón Solanas L, Manero Ruiz J, García López S. ¿Debería evaluarse el intestino a los pacientes con espondiloartropatías? Enfermedad Inflamatoria Intestinal Al Día [revista en internet]. 2014 [citado 20 de abril 2016]; 13(1). Disponible en: <http://www.eiialdia.com/2014/12/vol-13-num-1-revisiones-deberia-evaluarse-el-intestino-a-los-pacientes-con-espondiloartropatias/>.
22. Casas Figueredo N, Vidal Rojas J, Pérez Campos D, Castell Pérez C, Gutiérrez Rojas Á. Capacidad funcional y factores asociados en pacientes con espondilitis anquilopoyética. Rev cubana med [revista en internet]. 2014, Mar [citado 20 de abril 2016]; 53(1): 50-60. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232014000100006&lng=es.
23. Velásquez EP, Quintero JC, Aristizábal BH, Rincón OL, Velásquez CJ, Pinto LF, et al. Frecuencia de alelos HLA de clase I y II en una cohorte de pacientes con espondiloartritis provenientes del noroccidente colombiano. Biomédica [revista en internet]. 2012 [citado 20 de abril 2016]; 32(1). Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v32n1/v32n1a06>.
24. Colbert Robert A. Classification of juvenile spondyloarthritis: enthesitis-related arthritis and beyond. Nature Reviews Rheumatology [revista en internet]. 2010 [citado 20 de abril 2016]; 6(8): 477-485. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2994189/>.
25. Moltó A, Granger B, Wendling D, Breban M, Dougados M, Gossec, L. Brief Report: Nonsteroidal Antiinflammatory Drug-Sparing Effect of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Early Axial Spondyloarthritis: Results From the DESIR Cohort. Arthritis & Rheumatology [revista en internet]. 2015 [citado 20 de abril 2016]; 67(9): 2363-2368. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39208/abstract>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.