



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

INMUNOGENÉTICA DE LA
ESPONDILOARTRITIS AXIAL A
NIVEL LATINOAMERICANO.
REVISIÓN NARRATIVA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGÍA

LUCIOLA VASQUEZ FLORES
FRANCISCO ZEVALLOS MIRANDA

LIMA – PERÚ

2025

ASESOR

Mg. JOSE LUIS ROJAS VILCA

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PRESIDENTE

Mg. DENIS HELAN CASTILLO PAREJA

VOCAL

Dra. NANCY CHILE ANDRADE

SECRETARIO

Mg. MARCO ANTONIO ISAIAS CABELLO NAPURI

DEDICATORIA.

A nuestras familias.

AGRADECIMIENTOS.

A nuestros maestros por su apoyo

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación Autofinanciado



INMUNOGENÉTICA DE LA
ESPONDILOARTRITIS AXIAL A
NIVEL LATINOAMERICANO.
REVISIÓN NARRATIVA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGÍA

LUCIOLA VASQUEZ FLORES
FRANCISCO ZEVALLOS MIRANDA

Informe estándar
Informe en inglés no disponible

14% Similitud

estándar

1 Excluyen →

Fuentes

Mostrar las fuentes asociadas

1 Internet

library.co

1 100%

1 100%

2 Internet

repositorio.unibe.edu.do

1 100%

1 100%

3 Internet

medlib.ir

1 100%

1 100%

4 Internet

hdl.handle.net

1 100%

1 100%

Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Definición de espondiloartritis	2
1.2 Contexto histórico	3
1.3 Clasificación de las espondiloartritis	3
1.4 Criterios de clasificación	4
1.5 Factores involucrados en la Concepción de la Enfermedad	9
2. OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo general	13
2.2 Objetivos específicos	13
3. DESARROLLO DEL ESTUDIO	14
3.1 Diseño	14
3.2 Criterios de inclusión	14
3.3 Criterios de exclusión	14
3.4 Procedimientos	15
3.5 Análisis de datos	16
4. RESULTADOS	17
4.1 HLA y espondiloartritis	17
4.2 Inmunología en la espondiloartritis	21
4.3 Implicancias clínicas de la positividad a HLA-B27	24
4.4 Genes no-HLA relacionados	26
4.5 Inmunogenética en espondiloartritis	30
4.6 Genes HLA asociados	31
4.7 Genes no-HLA	49
5. DISCUSIÓN	55
6. CONCLUSIONES	58
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
8. ANEXOS	76
8.1 ANEXO 1 ILUSTRACIONES	
8.2 ANEXO 2 ABREVIATURAS	

RESUMEN

Las espondiloartritis (SpA) son un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias crónicas con características comunes en términos de presentación clínica y predisposición genética. Estas enfermedades se caracterizan por la inflamación de la columna vertebral y articulaciones periféricas, así como manifestaciones extraarticulares. Actualmente se clasifican principalmente en espondiloartritis axial (axSpA) y periférica (pSpA) de acuerdo con el compromiso predominante. La etiología de las SpA no está completamente dilucidada, pero se sabe que tiene un fuerte componente genético relacionado al antígeno leucocitario humano HLA – B27. Asimismo, las características clínicas pueden variar de acuerdo con la presencia o no de dicho alelo. En los últimos años se han identificado otros genes candidatos, lo que proporciona nuevas direcciones potenciales en los mecanismos de la enfermedad, especialmente con respecto al papel clave del sistema inmunológico en la patogénesis de la SpA. A nivel latinoamericano existe una gran heterogeneidad genética producto del mestizaje por lo cual las asociaciones genéticas muestran características diferentes a las reportadas en otras latitudes. El objetivo de este trabajo es resumir las diferentes asociaciones genéticas halladas en estudios latinoamericanos en espondiloartritis axial. Adicionalmente, la presente revisión servirá de base para la realización de otros estudios en nuestra región, así como para utilizar de manera crítica los actuales criterios de clasificación de espondiloartritis en nuestras poblaciones.

PALABRAS CLAVES ESPONDILOARTRITIS, INMUNOGENÉTICA, LATINOAMERICA, HLA, HLA-B27.

ABSTRACT

Spondyloarthritis (SpA) is a heterogeneous group of chronic inflammatory diseases with common features in clinical presentation and genetic predisposition. These diseases are characterized by inflammation of the spine and peripheral joints, as well as extra-articular manifestations. They are currently classified into axial spondyloarthritis (axSpA) and peripheral spondyloarthritis (pSpA) according to the predominant involvement. The etiology of SpA is not completely understood, but it is known that it has a strong genetic component related to the human leukocyte antigen HLA – B27. Additionally, the clinical characteristics may vary according to the presence or absence of this allele. In recent years, other candidate genes have been identified, which provide new potential directions in the mechanisms of the disease, especially with respect to the key role of the immune system in the pathogenesis of SpA. In Latin America, there is great genetic heterogeneity due to racial mixing, so genetic associations show different characteristics to those reported in other latitudes. The aim of this paper is to summarize the different genetic associations found in Latin American studies on axial spondyloarthritis. Furthermore, this review will serve as a basis for other studies in our region, as well as for critically using the current classification criteria for axial spondyloarthritis in our populations.

KEYWORDS

SPONDYLOARTHRITIS, IMMUNOGENETICS, LATIN AMERICA, HLA-B27

1. INTRODUCCIÓN

Las espondiloartritis son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten un espectro clínico e inmunogenético, caracterizándose principalmente por inflamación crónica del esqueleto axial (especialmente las articulaciones sacroiliacas), oligoartritis asimétrica (principalmente en extremidades inferiores), dactilitis (dedos en salchicha) y entesitis (inflamación de los sitios de unión de ligamentos o tendones al hueso). Los pacientes suelen presentar dolor inflamatorio en el esqueleto axial, y en casos progresivos, rigidez y fusión de la columna vertebral. La familia de las espondiloartritis incluye: espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica (PsA), artritis reactiva (ReA), la asociada a enfermedad intestinal inflamatoria y las formas indiferenciadas (1). Actualmente, se prefiere clasificarla según la distribución de las articulaciones comprometidas como axial (axSpA) o periférica (pSpA). La espondilitis anquilosante es el prototipo de las espondiloartritis axiales, siendo bien conocida su asociación con la molécula HLA-B27 del complejo mayor de histocompatibilidad (2).

Se han identificado fenotipos clínicos relacionados al patrón genético, con predominancia axial o periférica, edad de inicio de síntomas y manifestaciones extraarticulares (3–5). La fortaleza de la asociación con HLA-B27 en el área de las espondiloartritis ha sido demostrada principalmente en estudios realizados en poblaciones de predominancia caucásica (5). Sin embargo, siendo la población latinoamericana un crisol de etnias con un elevado componente de mestizaje, esta asociación no ha sido corroborada consistentemente. Los estudios realizados en la región muestran heterogeneidad metodológica, que grafica en parte la dificultad en

el acceso a nivel regional a marcadores genéticos para una tipificación precisa de la enfermedad. El presente trabajo revisa estas diferencias en Latinoamérica.

1.1 Definición de Espondiloartritis:

Las espondiloartritis (SpA) son un grupo de enfermedades crónicas e inflamatorias que comparten características clínicas y una predisposición genética. Se caracterizan por la inflamación del eje axial, especialmente de las articulaciones sacroiliacas y la columna vertebral, además por afectar articulaciones periféricas. También pueden presentar manifestaciones extraarticulares como psoriasis, uveítis o enfermedad intestinal inflamatoria. El espectro de las espondiloartritis incluye condiciones como espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica (PsA), artritis reactiva (ReA), artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, espondiloartritis juvenil y las formas indiferenciadas (uSpA). En su mayoría afecta a personas jóvenes y de sexo masculino (6).

La incidencia de este grupo de enfermedades se encuentra entre 0.48 y 63/100,000, mientras que su prevalencia varía entre 0,01 y 2,5%. Tomando en cuenta la espondilitis anquilosante como la entidad más estudiada, se ha reportado una tasa de incidencia en 0,44-7,3/100,000 y de prevalencia en 0,007-1,7%. A nivel nacional, el estudio COPCORD -Perú (2009) reportó para las espondiloartritis una prevalencia de 0.3% (IC 95%:0.0-0.5%) (7).

1.2 Contexto histórico:

La primera descripción clínica detallada de un paciente con Espondilitis Anquilosante (EA) fue realizada por el irlandés Bernard Conner (1666-1698) en 1691. Sin embargo, el cuadro clínico fue considerado inicialmente como una progresión de la artritis reumatoide (AR). (8)

No fue hasta la segunda mitad del siglo XIX cuando tres neurólogos A. Strumpell de Leipzig, Vladimir Bechterew de san Petersburgo y Pierre Marie de Paris oficialmente identificaron la enfermedad entre 1897 y 1898.

Progresivamente se fueron identificando las asociaciones con otras entidades: 1930, Colitis ulcerosa y artritis; 1938: Enfermedad de Crohn y artritis.

En 1950 con la aplicación de pruebas de laboratorio (Factor reumatoide) se empleó el término “variantes seronegativas de la artritis reumatoide”. En 1974, Moll y Wright, introdujeron el término “espondiloartritis seronegativa” (9). La palabra seronegativa se refiere a la ausencia de positividad del factor reumatoide, lo cual es una característica común en este grupo de enfermedades. Posteriormente, en 1973, se descubrió la asociación con el alelo HLA-B27 de Complejo Mayor de Histocompatibilidad Clase I (13,14).

1.3 Clasificación de las espondiloartritis:

Desde el año 2011, según la ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society), las espondiloartritis se clasifican conforme a la distribución de la afectación articular. Esta clasificación ha reemplazado el uso de criterios de

clasificación más antiguos, incluidos los de Nueva York modificados para la espondilitis anquilosante, los del European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) y Amor. Las espondiloartritis se dividen en:

1.3.1 Espondiloartritis Axial (SpA): con predominio del compromiso de la columna vertebral y las articulaciones sacroiliacas. A su vez se subdivide en:

1: Espondiloartritis axial radiográfica (r-axSpA): se caracteriza por el daño visible en las radiografías en columna y articulaciones sacroiliacas. Es además conocida como espondilitis anquilosante (EA).

2: Espondiloartritis axial no radiográfica (nr-axSpA): se caracteriza por la ausencia de daño erosivo sustancial en las articulaciones sacroiliacas. Las radiografías convencionales no muestran cambios. Su identificación ha sido posible por los avances en resonancia magnética.

1.3.2 Espondiloartritis Periférica (pSpA): con predominio del compromiso de articulaciones periféricas (rodillas, tobillos, pies, manos).

Es importante recalcar que los hallazgos clínicos, de laboratorio y de imágenes pueden superponerse entre estas entidades.

1.4 Criterios de clasificación:

Los criterios de clasificación para las espondiloartritis han sido desarrollados principalmente para su aplicación en estudios epidemiológicos e investigación clínica. No poseen la sensibilidad ni especificidad necesaria para ser utilizadas como herramienta de diagnóstico en la práctica clínica.

1.4.1 Criterios de Nueva York: La espondilitis anquilosante se ha clasificado clásicamente a través de los criterios de Nueva York modificados (12), que además de los criterios clínicos (dolor lumbar inflamatorio) requiere:

* la presencia de sacroiliitis radiológica: sea

- grado 2 bilateral (esclerosis y/o erosiones) o

- grado 3 (ensanchamiento, pinzamiento, puentes óseos) o 4 (fusión de sacroiliacas)

unilateral

El principal problema de estos criterios radica en que, al requerir cambios anatómicos – radiológicos, el diagnóstico puede retrasarse hasta 6 u 8 años desde el inicio de los síntomas. Debido a ello, surgió la necesidad de utilizar nuevos criterios que ayuden a detectar a las espondiloartritis de manera temprana.

1.4.2. Criterios ASAS de Clasificación: En dicho sentido, los criterios de clasificación desarrollados por la Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) son actualmente los más usados en la práctica clínica diaria y en investigación. Estos criterios distinguen entre espondiloartritis axial (publicados en el 2009) (13,14) y periférica (publicados en el 2011) (15) y se visualizan en la Ilustración 1.

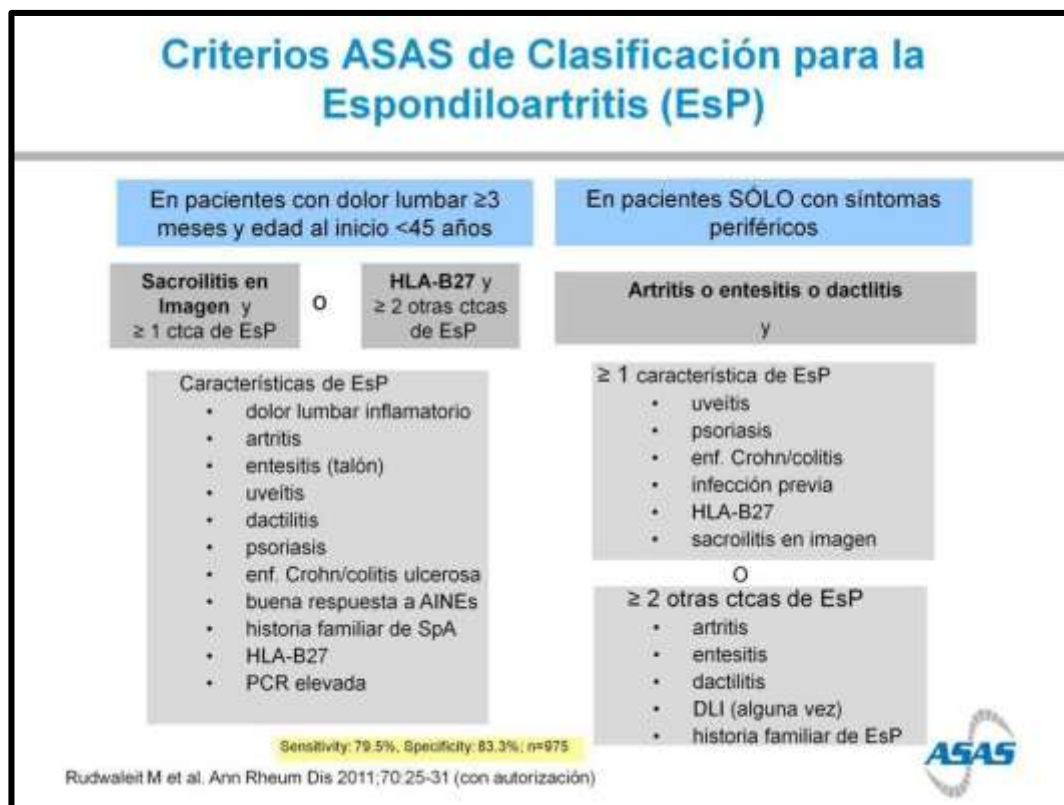


Ilustración 1 Criterios ASAS de Clasificación para la Espondiloartritis axial y periférica. Fuente: Rudwaleit M et al: Ann Rheum Dis; 70: 25-31

1.4.2.1 Espondiloartritis axial (axSpA):

Los criterios de clasificación ASAS para espondiloartritis axial tienen una sensibilidad de 83% y una especificidad de 84% (14).

El algoritmo de evaluación es el siguiente:

- El paso de entrada es que el paciente debe tener dolor lumbar de cualquier tipo durante al menos 3 meses, y la edad de aparición debe ser menor de 45 años,
- El segundo paso consta de dos brazos que se evalúan por separado en relación con la presencia de Sacroiliitis en las imágenes o del HLA-B27:

a) Pacientes con HLA-B27 positivo: requieren al menos dos características más de SpA de la lista que se mencionará a continuación para clasificarse como SpA axial.

b) Imágenes de sacroiliitis: aquellos con sacroiliitis en radiografía o resonancia magnética, deben tener presente al menos otra característica de SpA de la lista que se mencionará a continuación.

Lista de signos:

- Dolor lumbar inflamatorio.
- Artritis.
- Entesitis del talón.
- Uveítis.
- Dactilitis.
- Psoriasis.
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- Buena respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en un plazo de 24-48 horas.
- Antecedentes familiares de SpA.
- Proteína C reactiva (PCR) elevada.

1.4.2.2 Espondiloartritis periférica:

Los criterios ASAS de clasificación tienen una sensibilidad de 79.5% y una especificidad de 83.3%. En los pacientes no debería predominar el dolor lumbar inflamatorio crónico (15).

El paso de entrada es que el paciente debe tener al menos una de las siguientes características:

- Artritis.
- Dactilitis.
- Entesitis.

Si el paciente cumple el paso de entrada, debería tener o haber tenido al menos una de las características de SpA del grupo A o al menos dos de las características de SpA del grupo B.

Características del Grupo A SpA:

- Uveítis.
- Psoriasis.
- Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- Infección previa: uretritis/cervicitis o diarrea dentro del mes anterior al inicio de artritis/entesitis/dactilitis.
- Antígeno HLA-B27.
- Sacroiliitis en imágenes.

Características del Grupo B SpA:

- Artritis.
- Entesitis.
- Dactilitis.

- Dolor lumbar inflamatorio en el pasado.

- Antecedentes familiares de SpA.

1.5 Factores involucrados en la Concepción de la Enfermedad:

Este apartado se centrará en la patogenia de la espondilitis anquilosante, una entidad sobre la cual existe mayor conocimiento. La patogenia de la espondiloartritis axial no radiográfica, el otro miembro de esta familia de enfermedades probablemente sea muy similar. Es fundamental evaluar los factores involucrados en esta entidad, para comprender su presentación. Estos factores incluyen interacciones dentro de un contexto genético particular con el microbioma intestinal, diversas células del sistema inmunológico y el estrés mecánico en las estructuras anatómicas afectadas por la enfermedad. En el caso de la espondiloartritis axial, dichas estructuras son principalmente las entesis a lo largo del esqueleto axial, así como las articulaciones sacroiliacas y facetarias.

Así que tendremos factores, como los siguientes:

a) Ambientales (agentes infecciosos, estilos de vida).

b) Genéticos los cuales pueden variar de acuerdo con la etnia estudiada.

Al desarrollar estos puntos, tendremos que se reporta dentro del primer factor:

a) Ambientales: asociaciones con:

-Infecciones: como *Klebsiella pneumoniae*, debemos valorar la prevalencia de estas infecciones en Latinoamérica.

-Estilos de vida: La dieta y las condiciones socioeconómicas influyen significativamente en la cronicidad y el pronóstico. Ello es más patente en Latinoamérica donde las condiciones de vida varían entre los países.

b) Genética: La influencia de diferentes razas en Latinoamérica es clara, es así como Greenberg hizo el primer planteamiento para la gente de América, fue la Teoría de la Triple migración, distribuidos como:

a: Amerindias: La mayoría de los indios norte y suramericanos. Se establecieron hace 12000 años.

b: Na-dene-atabascanos, navajos y apaches: se establecieron hace 8000 años.

c: Esquimo-Aleutianos: se establecieron hace 6000 años.

Es así que surge un análisis de las poblaciones según la frecuencia de los alelos HLA expresado en 2 dimensiones, según lo reportado A.Arnaiz-Villena, et al (2000), donde las poblaciones de Amerindias: **verde**; Siberian, Na-Dene and Eskimo: **rojo**; europeos: **amarillos** (16) como se ve en la Ilustración 2.

Posteriormente la migración china (proveniente de Mongolia/norte de China) se ha ido incrementando en el tiempo, registrándose nuevos alelos en la población. Las nuevas rutas comerciales han contribuido a la presencia de poblaciones con nuevas combinaciones étnicas y la expresión de nuevos alelos de HLA (17,18).

El progreso de la comunicación y la tecnología permiten el acceso a datos globales, como puede verse en este sitio <http://www.allelefrequencies.net/> (19). Por ejemplo, Perú ya aparece (Ilustración 3) con estudios que reportan HLA, pero no específicamente HLA-B27.



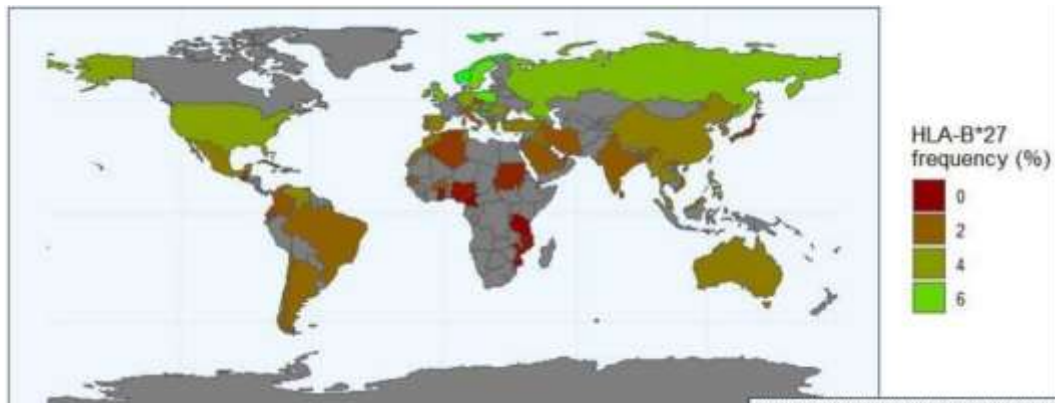
Ilustración 2: Mapa de las relaciones del HLA en las poblaciones (6) Verde: indios meso y sudamericanos, son diferentes, Azul: No datos. Fuente: Arnaiz-Villena, A., Vargas-Alarcon, G., Granados, J., Gomez-Casado, E., Longas, J., Gonzalez-Hevilla, M., ... Martinez-Laso, J. (2000). HLA genes in Mexican Mazatecans, the peopling of the Americas and the uniqueness of Amerindians. *Tissue Antigens*, 56(5), 405–416.

■ ■ Perú (5)					
Población	Etnicidad	Estudiar	Tamaño de la muestra	Locí HLA	
Perú Arequipa Mestiza	Mestizo	HLA	■	168	A ● B ● C ● DQB1 ● DRB1 ●
Ciudad de Lamas, Perú Lama	amerindio	HLA	■	83	Una ● B ● DQB1 ● DRB1 ●
Quechua del Perú	amerindio	HLA	■	44	DQA1 ● DQB1 ● DRB1 ●
Perú Lago Titikaka Uro	amerindio	HLA	■	105	Una ● B ● DQB1 ● DRB1 ●
Perú Lago Titicaca Uros	amerindio	HLA	■	105	Una ● B ● DQB1 ● DRB1 ●

Ilustración 3: Estudios de HLA en Perú. Fuente: Allele frequency net database (AFND) 2020 update: gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools. Gonzalez-Galarza FF, McCabe A, Santos EJ, Jones J, Takeshita LY, Ortega-Rivera ND, Del Cid-Pavon GM, Ramsbottom K, Ghataoraya GS, Alfirevic A, Middleton D and Jones AR *Nucleic Acid Research* 2020, 48, D783-8.

De acuerdo con esta misma base de datos, el mapa mostrado en la Ilustración 4 muestra que no hay una distribución uniforme de las frecuencias reportadas del

alelo HLA-B27. Las áreas en gris representan regiones sin registro (datos actualizados al año 2024) (20)



*Ilustración 4: Distribución de frecuencias del alelo HLA-B*27 en todo el mundo (<http://www.allelefrequencias.net/>, consultado el 10 de mayo de 2024). La frecuencia del alelo HLA-B*27 varía en una escala que va del rojo oscuro (alelo B*27 poco frecuente o ausente) al verde (alelo B*27 frecuente). Las regiones con fondo gris indican ubicaciones geográficas donde no se informan datos. Los números en la escala representan la frecuencia del alelo HLA-B*27 en la población. Fuente: Santiago-Lamelas L, Castro-Santos P, Carracedo Á, Olloquequi J, Díaz-Peña R. Unveiling the Significance of HLA and KIR Diversity in Underrepresented Populations. *Biomedicine. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*; 2024;12(6).*

Cabe señalar que estudios previos de frecuencias de HLA-B27 reportan resultados distintos a los anteriormente mencionados, explicados principalmente por las diferentes metodologías utilizadas. Las prevalencias más altas se reportaron en 1988 en la tribu Pawaia de Papúa Nueva Guinea (52.9%) (21), en 1984 en los indígenas Haida en Canadá (50%) (22) y los esquimales Chukotka en Rusia (32-40%) (23). Por otro lado, menores prevalencias se observaron en Europa occidental (4-13%), países árabes (2-5%) y Japón (1%).

En 2009, el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), informó una prevalencia del B27 de 6,1% en Estados Unidos. Por grupo étnico, la prevalencia fue: 7,5% en blancos, 4,6% en mexicanoamericanos y 1,1% en afroamericanos (24).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general.

El propósito de este trabajo es sintetizar las distintas asociaciones genéticas identificadas en poblaciones latinoamericanas con espondiloartritis axial.

2.2 Objetivos específicos.

*Analizar los estudios epidemiológicos que describan las asociaciones genéticas relacionadas a genes HLA reportadas en pacientes con espondiloartritis axial en Latinoamérica.

*Analizar los estudios epidemiológicos que describan las asociaciones genéticas relacionadas a genes no HLA reportadas en poblaciones latinoamericanas con espondiloartritis axial.

*Revisar el rol patogénico asociado a los genes involucrados en la etiopatogenia de las espondiloartritis.

*Identificar las brechas en el conocimiento o potenciales líneas de investigación futura en el ámbito de la inmunogenética de las espondiloartritis en Latinoamérica.

3. DESARROLLO DEL ESTUDIO

3.1 Diseño:

Revisión bibliográfica narrativa. Se planteó realizar una revisión narrativa, lo cual nos proporcionó una síntesis del conocimiento actual acerca del tema escogido.

3.2 Criterios de inclusión:

Se incluyeron estudios epidemiológicos y de características inmunogenéticas realizados en los diferentes países de Latinoamérica que hayan incluido pacientes con espondiloartritis axial mayores de 18 años.

Los estudios debían haber sido publicados en los últimos 40 años. Se eligió dicho periodo de tiempo debido a la escasez de trabajos publicados sobre el tema elegido en Latinoamérica.

Artículos publicados en inglés, castellano o portugués.

Con respecto a las características clínicas de la población, se incluyó a la totalidad de estudios publicados independientemente de la etnia, sexo o grupo social. Ello debido a la gran heterogeneidad y grado de mestizaje que existe en Latinoamérica.

3.3 Criterios de exclusión:

Se excluyeron trabajos que reportaban exclusivamente datos de pacientes con las formas de inicio juvenil, así como aquellos que incluían a menores de 18 años.

Asimismo, se excluyeron trabajos que incluían exclusivamente pacientes con espondiloartritis periférica, artritis psoriásica o artritis reactiva. Se excluyeron

trabajos que combinaban datos de países latinoamericanos y no latinoamericanos como un único grupo. Por último, se excluyeron revisiones, publicaciones duplicadas y resúmenes de congresos.

3.4 Procedimientos:

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Lilacs, Scielo, Scopus con los términos siguientes en inglés: ankylosing spondylitis, spondyloarthritis, genetics, HLA-B27, latin america, y en español: espondilitis anquilosante, espondiloartritis, genética, antígeno HLA-B27, Latinoamérica. Se usaron los términos en pubmed de la siguiente manera: (spondyloarthritis OR ankylosing spondylitis) AND (latín america OR argentina OR Bolivia OR Brasil OR Chile OR Colombia OR Costa Rica OR cuba OR ecuador OR Guatemala OR Honduras OR México OR Nicaragua OR Panamá OR Perú OR Uruguay OR Venezuela) AND (HLA-B27 OR genetic).

En las bases de datos LILACS y SCIELO se emplearon los términos de búsqueda espondiloartritis o espondilitis anquilosante y HLA.

Se aplicaron los siguientes filtros metodológicos para optimizar la selección de estudios:

Fecha de publicación: desde 1984 hasta diciembre del 2024.

Disponibilidad del texto: texto completo.

3.5 Análisis de datos:

Se realizó una evaluación de los datos obtenidos en relación con los objetivos de la revisión, con la finalidad de obtener la siguiente información:

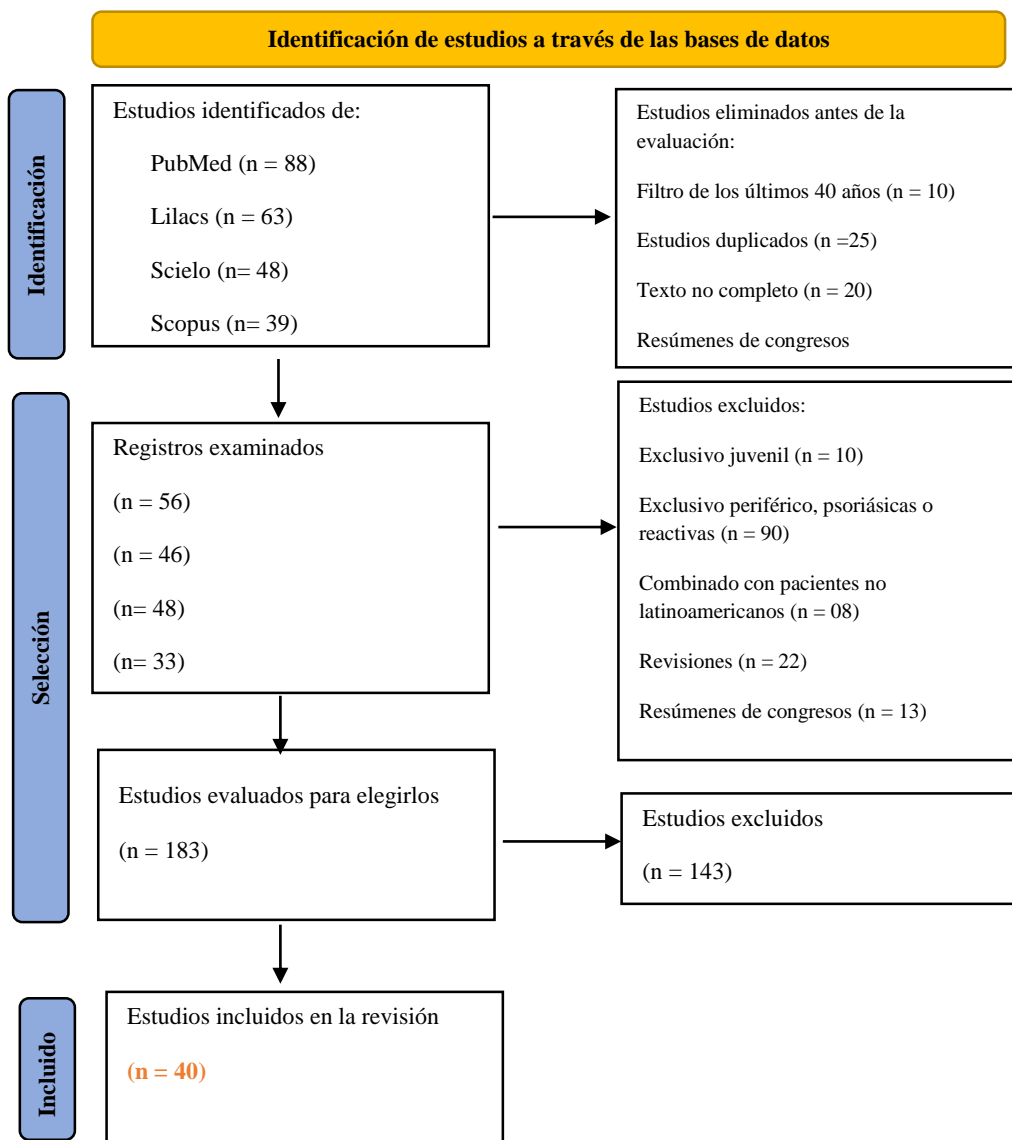
Genes asociados a la presencia de espondiloartritis: frecuencias de acuerdo con etnia, país, sexo, tipo de espondiloartritis.

Fenotipos clínicos descritos en frecuencias. Predominio axial, periférico, manifestaciones extraarticulares, edad de inicio de síntomas.

Relación encontrada en términos de significación estadística entre los genes descritos y el fenotipo clínico.

4. RESULTADOS

Estudios incluidos en el análisis: de acuerdo con el diagrama de flujo, se incluyeron en la revisión finalmente 39 artículos



4.1 HLA y Espondiloartritis

Desde 1973, se conoce que el Complejo Mayor de Histocompatibilidad está vinculado a las espondiloartritis, especialmente el alelo HLA-B27 con la

espondilitis anquilosante. Aproximadamente el 2% de las personas con HLA-B27 desarrollan esta enfermedad. Adicionalmente, un porcentaje significativo de pacientes sin este alelo desarrollan espondiloartritis, lo que sugiere la participación de otros genes del Sistema de Histocompatibilidad y genes No-HLA, como se verá a continuación.

4.1.1 HLA-B27

Los reportes de la asociación de HLA-B27 y espondilitis anquilosante datan de 1973, documentado por Brewerton et al. (10). Este es uno de los mejores ejemplos de una enfermedad vinculada a un marcador HLA. Esta asociación -con algunas variaciones- se ha comprobado a nivel mundial (25). La prevalencia de HLA-B27 varía en según la población estudiada y en general, la frecuencia de espondilitis anquilosante es proporcional a la del HLA-B27 (26). Por ejemplo, en Estados Unidos y Europa la prevalencia de EA /HLA-B27 es de 0.2-0.5% /6.1-9.5%, mientras que en Latinoamérica es de 0.12% /3.95% y en África subsahariana es de 0.07% / <1%.

La molécula HLA-B27, como todas las moléculas de clase I, presenta péptidos cortos dentro del surco de unión, los cuales coinciden en tener arginina en la segunda posición. El alelo HLA-B27 se caracteriza por un notable polimorfismo, con más de 200 subtipos identificados (aproximadamente 223). Algunos de estos subtipos son extremadamente raros lo que dificulta establecer una asociación clara con la enfermedad (27). Los subtipos relacionados presentan diferencias en las sustituciones de aminoácidos en los exones 2 y 3 (dominios alfa 1 y alfa 2) de la hendidura de unión al péptido, la cual tiene 6 bolsillos (o pockets) llamados

convencionalmente de A a F. Las variaciones en la presentación antigénica están vinculadas a los efectos de estos polimorfismos en las interacciones de los pockets (28).

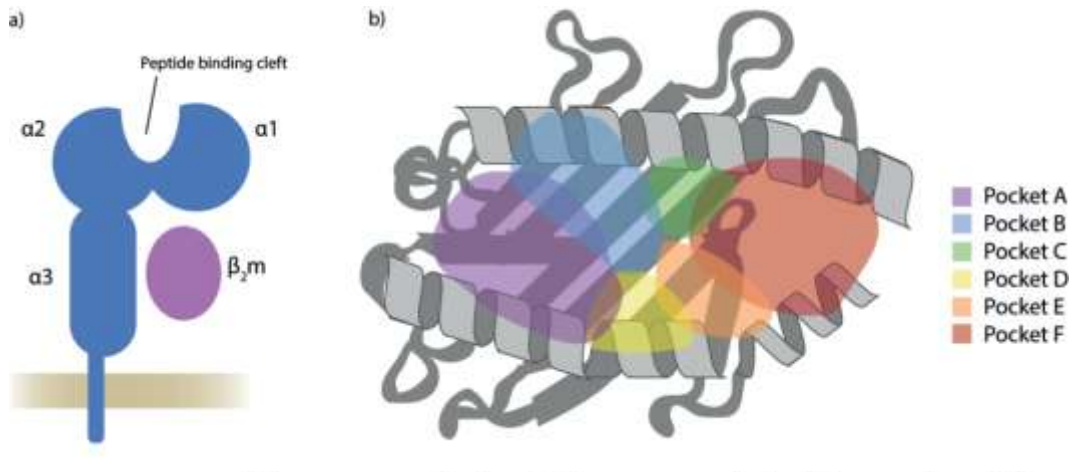


Ilustración 5: a) Esquema de una molécula de clase I con la cadena alfa y 3 subunidades ($\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$) relacionada a una molécula de $\beta 2$ microglobulina. b) Hendidura de unión al péptido en una molécula de clase I con los bolsillos (o pockets) que interactúan con determinados aminoácidos. Fuente: HLA-B27 and disease pathogenesis: New structural and functional insights. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 1999(16):1-10(28)

Se ha reportado la presencia del HLA-B*2705 en casi todas las poblaciones estudiadas del mundo. En poblaciones caucásicas adicionalmente se ha reportado B*2702(29), en Asia oriental B*2704 y B*2705(30), B*2702 en poblaciones mediterráneas, B*2703 en poblaciones subsaharianas y del oriente medio, B*2707 en el sudeste asiático y B*2708 en Asia meridional. Adicionalmente, se ha planteado que los subtipos B*2706 (común en poblaciones del sudeste asiático) y B*2709 (descrito en el sur de Italia) ejercerían cierta protección para la enfermedad.

4.1.2 Otros genes HLA de clase I

Hay evidencia que otros alelos HLA-B (incluidos B14, B15 (31), B38, B39(32,33), B40 y B52) podrían estar relacionados a una mayor susceptibilidad a la espondilitis

anquilosante. Cortes et al ha identificado otros alelos HLA-B asociados (34) en un estudio con 9069 casos y 13578 controles. Dentro de los alelos identificados, la mayoría de ellos (HLA-B13:02, B40:01, B40:02, B47:01 y el B51:01) incrementan la susceptibilidad a la enfermedad (alelos de riesgo). Por otro lado, los alelos HLA-B07:02 y B57:01 parecen tener una función protectora. En poblaciones del África subsahariana (Burkina faso, Togo y Zambia) se ha encontrado asociación con el alelo HLA-B14:03 (35,36).

La búsqueda de otros alelos relacionados de clase I cobra mayor interés en poblaciones en las que el HLA-B27 tiene una baja prevalencia como en Latinoamérica, África y en etnias negras o mestizas. Sin embargo, y como veremos más adelante, la escasez de estudios limita su identificación adecuada.

4.1.3 Genes HLA de clase II

Se ha reportado la relación de moléculas de clase II con la aparición de espondiloartritis, especialmente espondilitis anquilosante. Dentro de ellas, HLA-DRB1*01:03, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*15:01, HLA-DQB1*02:01, HLA-DQB1*06:02 Y HLADPB1*03:01. Otros estudios relacionan a los alelos HLA-DPA1 y HLA-DPB1 (37). Estas últimas moléculas forman un heterodímero (HLA-DP) que funciona como un receptor para péptidos procesados que los presenta a su vez a los linfocitos TCD4+. Incluso, se ha descubierto que la sustitución de un aminoácido (leucina en la posición 11) en la hendidura de unión al péptido en el receptor DP influye en el repertorio de antígenos por presentar (34).

4.2 Inmunología en la Espondiloartritis

Los estudios de etiopatogenia de las espondiloartritis se han realizado fundamentalmente en relación con su entidad prototipo, la espondilitis anquilosante y su relación con el alelo HLA-B27. Cabe recalcar que las siguientes teorías tienen evidencias a favor y en contra por lo cual no han sido aceptadas completamente.

4.2.1. La Teoría del péptido artritogénico (Ilustración 5): postula que hay ciertos péptidos microbianos que son muy similares a los péptidos propios desde el punto de vista de los receptores de células T de ciertos linfocitos CD8 restringidos a HLA-B27 (linfocitos t citotóxicos). La reactividad de estos linfocitos con los complejos péptido-HLA-B27 conduciría a la auto reactividad (38). De acuerdo con esta teoría, los subtipos asociados a HLA-B27 como B2705 y B2704 pueden únicamente presentar péptidos “artritogénicos”. Sin embargo, la mayoría de los péptidos que se unen a HLA-B2704 HLA-B2705 pueden unirse además a B2706 y B2709, los cuales no son relevantes para el desarrollo de la enfermedad. Un análisis subsecuente identificó 26 péptidos presentados por subtipos de HLA-B27 no asociados a la enfermedad en menor magnitud comparado con aquellos subtipos de HLA asociados (39). Estos 26 péptidos podrían dirigir respuestas inmunes patológicas en EA.

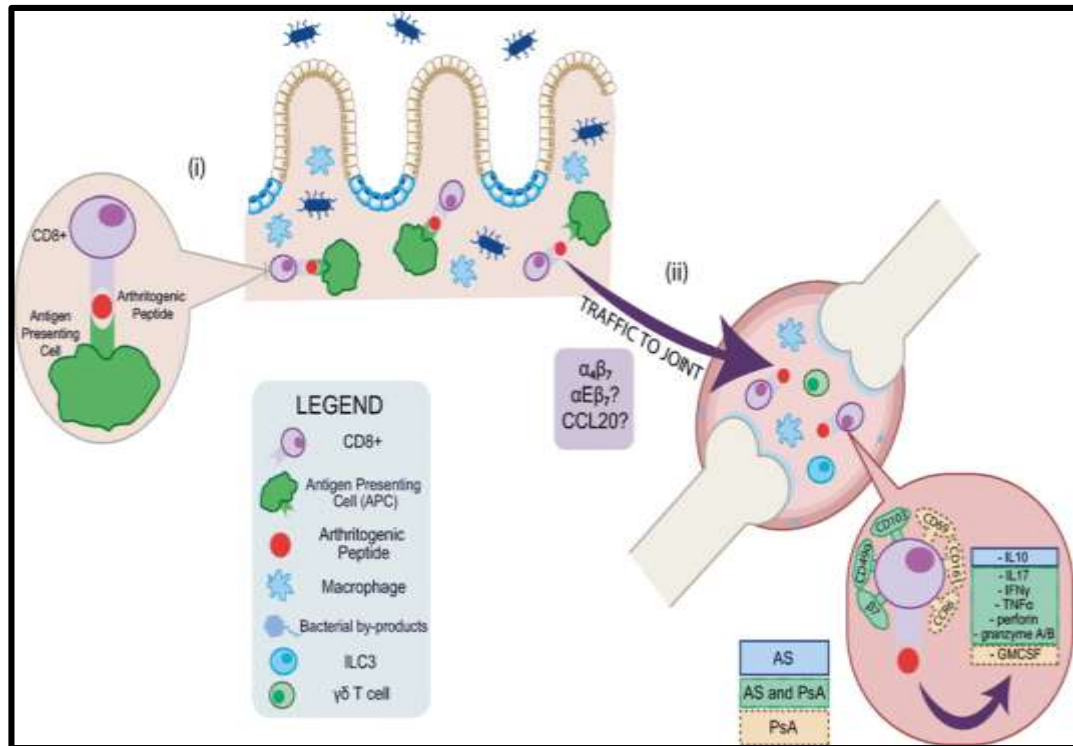


Ilustración 6 La hipótesis del péptido artritogénico es apoyada por la observación que una infección bacteriana entérica precede el inicio de la espondiloartritis. Propone que las células CD8+, las cuales son específicas para HLA de Clase I, son hábiles para activar una respuesta inmune luego del reconocimiento de un péptido. Fuente: *The gut-joint axis in spondyloarthritis: immunological, microbial, and clinical insights. April 2021 Seminars in Immunopathology 43(2).*

4.2.2 Hipótesis del plegamiento erróneo: La molécula HLA-B27 se pliega más lentamente que otras moléculas de HLA dentro del retículo endoplásmico. Por ejemplo, HLA-B2705 tarda cerca de 3.5h en ser ensamblada, lo cual es considerado más lento que las HLA-B27 no asociadas a EA (30-90 min). Esta demora sustancial incrementa la oxidación de residuos libres Cys67 que tienden a ligarse a otros residuos de Cys67 en otra molécula pesada HLA-B27. El acúmulo de cadenas pesadas de HLA-B27 mal plegadas conduce a la activación de mecanismos

efectores secundarios (40) como la síntesis de proteínas de stress en el retículo endoplásmico y la producción posterior de citoquinas inflamatorias (Ilustración 6).

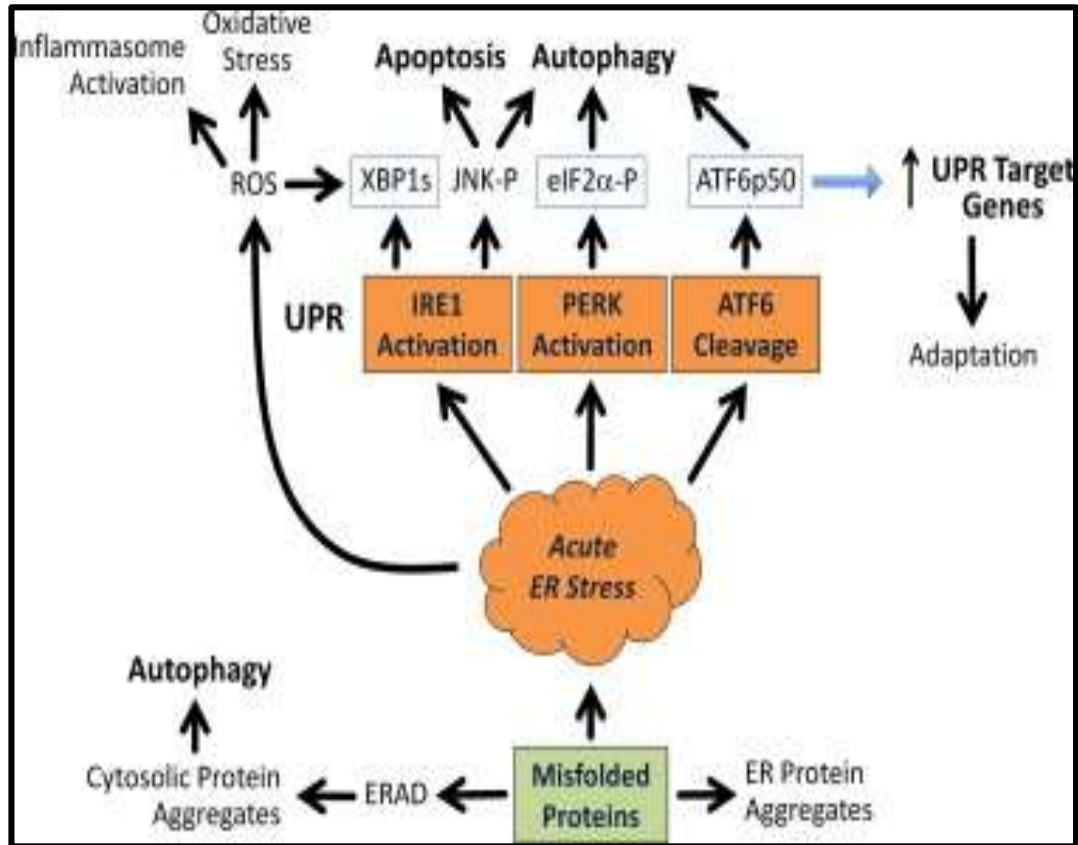


Ilustración 7 Hipótesis del plegamiento erróneo y vías inflamatorias involucradas. Fuente: Robert A. Colbert, Tri M. Tran, Gerlinde Layh-Schmitt, HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis, Molecular Immunology, Volume 57, Issue 1, 2014, Pages 44-51.

4.2.3 Formación de homodímeros: las moléculas HLA-B27 pueden existir como un dímero de dos cadenas pesadas sin la beta 2- microglobulina (41). Estas proteínas están presentes en el intestino y la membrana sinovial de los pacientes con SpA y pueden contribuir a la patogénesis. Dichos homodímeros interactúan con el receptor similar a la inmunoglobulina KIR3DL2 expresado en las células NK. Se ha demostrado además que los homodímeros estimulan a las células TCD4 +

KIR3DL2 + para producir IL-17A como se muestra en la Ilustración 7 (42).

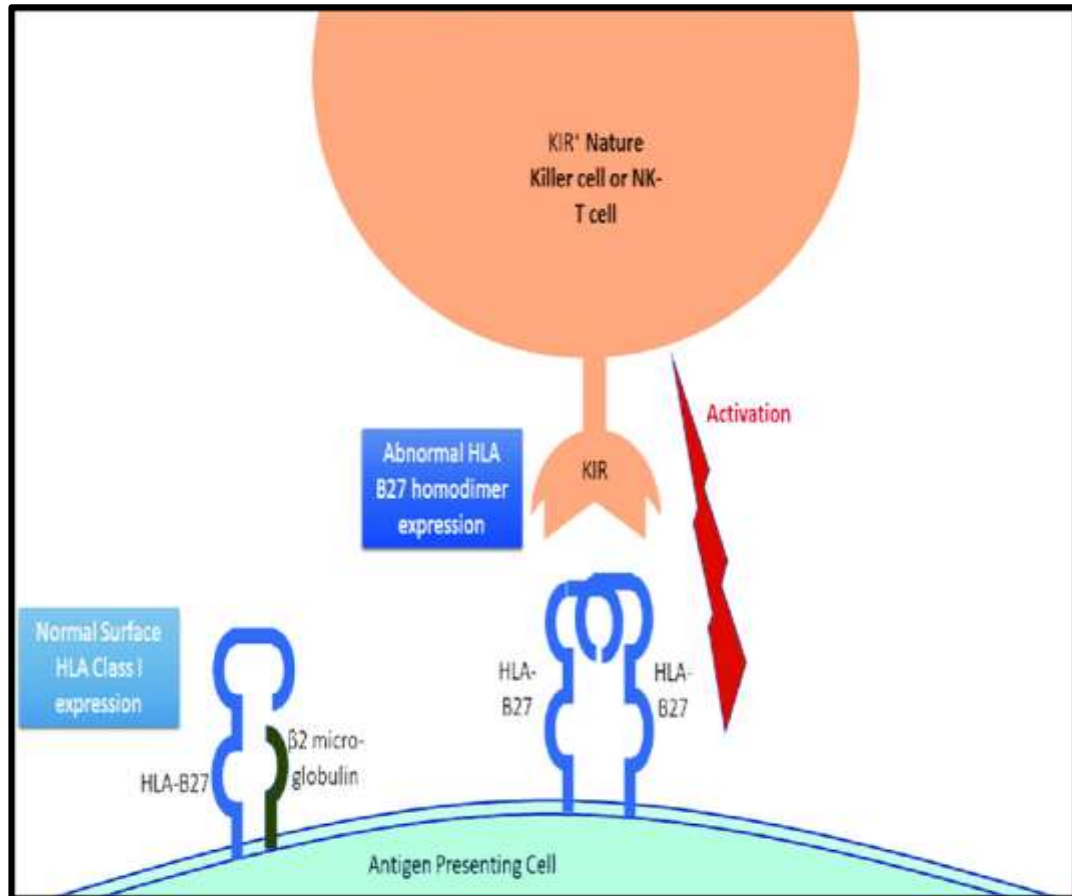


Ilustración 8: Hipótesis de la formación de homodímeros. Activación de KIR en células NK o NKT. Fuente: Ahmed, Sakir & Misra, Ramnath. (2020). Human leukocyte antigen - HLA B*27: Unraveling the link to pathogenesis. *Indian Journal of Rheumatology*. 15. 13. 10.4103/0973-3698.284746.

4.3 Implicancias clínicas de la positividad a HLA-B27

Clínicamente la presencia de HLA-B27 ha sido asociado con manifestaciones extraarticulares como uveítis anterior aguda, así como un mayor compromiso axial y una edad de inicio más temprana e historia familiar de espondiloartritis axial (43,44).

Coates et al (2020) ha demostrado la asociación del B27 con una peor progresión radiográfica en pacientes con espondiloartritis axial (45). En dicho estudio se incluyeron 198 pacientes con espondilitis anquilosante de los cuales, el 75% fueron B27 positivos. Los pacientes B27 positivos tuvieron una edad de inicio más temprana, una mayor puntuación del score de progresión radiográfica mSASSS, mayor presencia y simetría de sindesmofitos marginales en columna.

Se ha reportado además la relación entre HLA-B27 y la aparición de la espondiloartritis axial. De Jong et al (2022) publica un estudio realizado en Países Bajos en una cohorte de familiares de primer grado de pacientes con espondiloartritis axial B27 positivos. (cohorte pre-SpA), demostró que la progresión en un año a espondiloartritis axial fue mayor solo en el grupo de familiares positivos a B27 (46). Van der Linden et al evalúa una cohorte suiza de pacientes con espondilitis anquilosante y familiares de primer grado a 35 años. El riesgo de recurrencia familiar a lo largo de la vida es mayor (27% IC del 95%: 20.6% a 33.7%) en familiares de primer grado de pacientes con espondiloartritis axial con la condición de que sean HLA-B27 positivos (47). Llama la atención que las madres afectadas transmitieron la enfermedad a sus hijos con una frecuencia significativamente mayor (55%) que los padres afectados (19.2%).

Adicionalmente, se ha evaluado la probable implicancia del HLA-B27 en la mortalidad. Un estudio británico realizado en una cohorte de pacientes con espondiloartritis axial con un seguimiento a 35 años demostró un incremento de la mortalidad asociado a HLA-B27 especialmente en mujeres con espondiloartritis axial radiográfica, mas no en pacientes con la forma no radiográfica (nr-axSpA) (48).

Se ha demostrado además que el HLA-B27 sería un importante marcador fenotípico en espondiloartritis periférica. En el estudio ASAS PerSpA, la presencia de HLA-B27 en pacientes con espondiloartritis periférica estuvo asociado con el sexo masculino, edad temprana de inicio de síntomas, presencia de compromiso axial, tarsitis y uveítis (49).

Estos hallazgos orientan no solo hacia un probable rol patogénico del HLA-B27, sino a que su positividad influiría en la presentación clínica y el pronóstico de los pacientes con espondiloartritis axial.

Por último, no todas serían malas noticias para los pacientes con espondiloartritis axial portadores del HLA-B27. Frohlich et al (2023), ha reportado una asociación potencial con una mejor respuesta al tratamiento biológico con Anti TNF alfa (50) reflejada en una mejor adherencia al tratamiento 3.68 años en HLA-B27 positivos vs 1.33 años en B27 negativos. El hazard ratio (HR) para la suspensión del tratamiento en pacientes HLA-B27 negativos con respecto a los B27 positivos fue de 1.53 (95% IC 1.27-1.83)

4.4 Genes No-HLA relacionados

Si bien gran parte de los estudios genéticos en espondiloartritis se han centrado en las moléculas HLA especialmente de la clase I, diversos estudios han investigado la probable relación de estas entidades (especialmente la espondilitis anquilosante) con otros marcadores genéticos. En este sentido, los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) se consideran una de las principales herramientas para determinar los vínculos genéticos con las enfermedades. De acuerdo con la Tabla 1 aproximadamente el 7% del riesgo hereditario proviene de variantes No-HLA. Ello

adicionalmente podría explicar por qué solo el 1-5% de los individuos HLA-B27 positivos desarrollan espondilitis anquilosante ya que necesitaría el concurso de alguno de los siguientes marcadores para desarrollar la enfermedad.

Tabla 1 Contribución a la heredabilidad de la espondilitis anquilosante de genes de susceptibilidad confirmados. Fuente: International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes A, Hadler J, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet* 2013; 45:730(51).

NOMBRE DEL GEN O REGIÓN CROMOSÓMICA	SNP MÁS ASOCIADO	ODDS RATIO (OR)	CONTRIBUCIÓN GLOBAL A LA HEREDABILIDAD DE LA EA (PORCENTAJE)
HLA-B27	rs4349859	90.4	23.3
IL23R	rs11209026	1.90	0.31
LTBR-TNFRSF1A	rs11616188	1.38	0.075
2p15	rs10865331	1.36	0.54
ERAP1	rs30187	1.35	0.34
KIF21B	rs2297909	1.25	0.25
21q22	rs378108	1.25	0.035
TBKBP1	rs8070463	1.24	0.054
ANTXR2	rs4389526	1.21	0.054
PTGER4	rs10440635	1.20	0.052
RUNX3	rs11249215	1.19	0.12
IL12B	rs6556416	1.18	0.11
CARD9	rs10781500	1.18	0.034
IL1R2	rs2310173	1.18	0.12
Total:			25.39

SNP: Polimorfismo de nucleótido único

Los genes de riesgo No-HLA asociados principalmente a espondilitis anquilosante pueden agruparse de la siguiente manera:

4.4.1 ERAP-1 y ERAP-2: estas aminopeptidasas del retículo endoplásmico escinden los péptidos antes de su unión al HLA-B27 para la presentación de antígenos. Los genes que las producen tienen variantes que pueden aumentar el riesgo de EA y variantes que son protectoras. El año 2007 un estudio GWAS sugirió la probable relación de varios SNP del gen ERAP1 con el desarrollo de la EA (52,53). El primer estudio que mostró con contundencia la asociación de haplotipos ERAP1/ERAP2 con EA fue publicado el 2010 (53). Desde entonces, varios estudios independientes han confirmado la asociación en diferentes poblaciones a nivel mundial.

4.4.2 Familia de genes del receptor del factor de necrosis tumoral: la presencia del gen del receptor de linfotoxina beta (LTBR) y el receptor del factor de necrosis tumoral 1 (TNFRSF1A): los estudios GWAS han encontrado relación con los genes de NFKB1 (potenciador de la cadena ligera kappa del factor nuclear de las células B activadas alfa), NFKB1A (inhibidor del potenciador de la cadena ligera kappa del factor nuclear de células B activadas alfa), TNFAIP3 (proteína 3 inducida por el TNF α), TNFRSF1A (miembro 1A de la familia del receptor TNF), TNFSF8 (miembro 8 de la superfamilia TNF) (54).

4.4.3 Eje Interleucina 23/Interleucina 17A: los GWAS han identificado una serie de genes que están asociados con la señalización del receptor de IL-23. Dentro de ellos están los genes de IL1R1 (receptor 1 de IL-1), IL1R2 (receptor 2 de IL-1),

IL6R (receptor de IL-6), IL10 (interleucina 10), IL12B (interleucina 12B), IL19 (interleucina 19), IL-23R (receptor de IL-23), JAK2 (Janus cinasa 2), TYK2 (proteína tirosina quinasa no receptora) (54).

4.4.4 Activación y diferenciación de Linfocitos T: la asociación de la espondilitis anquilosante con genes que modulan la activación y diferenciación de los linfocitos TCD4+ o TCD8+ es consistente con la posible participación de estas células en las vías de la enfermedad. Entre los factores de transcripción se encuentra el RUNX3 que desempeña un papel en el desarrollo y diferenciación de las TCD8+ pero también tiene funciones en otros tipos celulares como los condrocitos, los linfocitos Th1, las células dendríticas y las células NK (55).

4.4.5 Genes asociados con la progresión radiográfica en la espondilitis anquilosante: en la EA el compromiso estructural (formación de sindesmofitos, anquilosis y fusión vertebral) son el factor más incapacitante. Utilizando GWAS en 444 pacientes con EA, Nam et al, identificó un gen conocido como receptor de rianodina 3 (RYR3) que se asoció con el daño estructural radiográfico medido por el score mSASSS (56). RYR3 codifica una proteína de liberación de canal que regula el equilibrio del calcio intracelular y se expresa en los tejidos musculoesqueléticos.

Aún queda por aclarar cómo se activan estos genes para expresar sus respectivas proteínas y como se modula su expresión en los periodos de actividad y recaídas en la espondilitis anquilosante.

Por otro lado, la contribución de Latinoamérica al presente conocimiento es mínima. Como puede verse en la Ilustración 8, la gran mayoría de estudios de

asociación de genoma en espondilitis anquilosante han sido realizados en países de Europa y Asia.

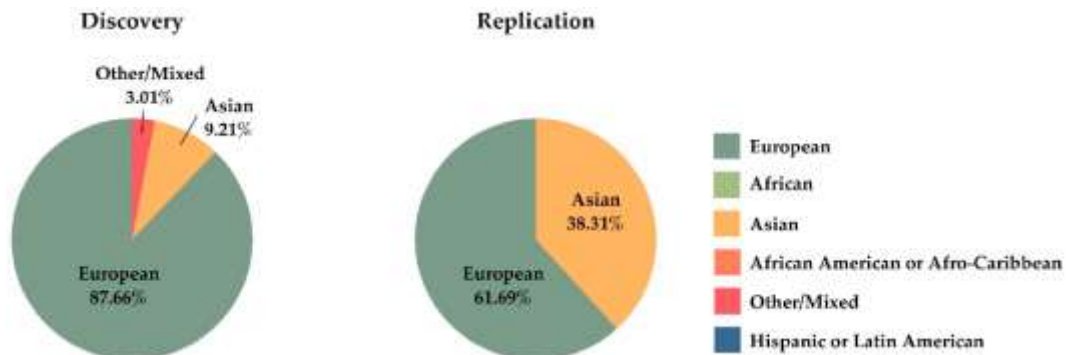


Ilustración 9. Representación de diferentes grupos étnicos en estudios de asociación del genoma realizados en espondilitis anquilosante. El porcentaje de europeos evaluados en la fase inicial es mayor que en los estudios de replicación. Fuente: Díaz-Peña R, Castro-Santos P, Durán J, Santiago C, Lucia A. The Genetics of Spondyloarthritis. J Pers Med. 2020 Oct 2;10(4):151.

4.5 Inmunogenética en Latinoamérica

Latinoamérica es una subregión del continente americano que comprende cerca de 20 países donde predominan las lenguas romance derivadas del latín, principalmente el español y el portugués, y en menor medida, el francés. Geográficamente incluye la mayor parte del continente americano desde Tierra del Fuego en América del Sur, hasta el río Bravo en la frontera entre México y Estados Unidos, además de abarcar las islas caribeñas. Latinoamérica tiene un área de aproximadamente 20 millones de km² y una población de 650 millones (estimado 2019) (57).

Latinoamérica es además una de las regiones con mayor variabilidad étnica del mundo. La composición varía de país a país. Por ejemplo, existen países donde predominan habitantes con ancestros europeos como Argentina, así como otros

donde predominan poblaciones amerindias como Bolivia y Perú. El mestizaje entre europeos y poblaciones negras es frecuente en Brasil, así como el mestizaje entre europeos y amerindios es frecuente en países como México.

4.6 Genes HLA asociados

Los estudios publicados en Latinoamérica permiten identificar algunas expresiones de HLA con mayor frecuencia en espondiloartritis axial. Sin embargo, la mayoría de los estudios que se mencionaran a continuación adolecen de un tamaño de muestra adecuado y ausencia de correlación clínica e inmunogenética. Siendo Latinoamérica una región con un alto porcentaje de población multirracial, nos faltan reportes que abarquen en cabalidad las diferentes expresiones genéticas. Los trabajos resumidos en la Tabla 2, 3 y 4 fueron los siguientes:

Tabla 2: Frecuencias de HLA27 y subtipos en países de Latinoamérica. Fuente. Creación propia.

Pais	Estudio	# Pacientes	Raza	HLA-B27 positivo (%)	Subtipificación
Argentina	Bellomio (2008)	405 SpA (29.8% EA)	71% B	46 SpA 74 EA	n/r
	Citera (2009)	52 EA	n/r	90 EA	B2705 (85%)
	Buschiazzo (2011)	402 SpA (21.6% EA)	70% B	45.3 SpA	n/r
	García-Salinas (2022)	75 axSpA	n/r	43 axSpA	n/r
Colombia	Martínez (1999)	59 EA	66.1% N 33.9% M	100 EA	B2705 (87.1% Mul) B2702 (12.8% Mul) B2705 (80% Mez) B2702 (20% Mez)
	Londoño (2005)	139 SpA (39.5% EA)	n/r	60 SpA 87 EA	n/r
	Londoño (2015)	178 SpA	n/r	83 axSpA	n/r
	Bautista-Molano (2016)	581 SpA (29% EA 39.5% uSpA)	n/r	62 EA 31 uSpA	n/r
	Santos (2016)	189 SpA (46% EA 35% uSpA 18% ReA)	88% axSpA 90% pSpA	n/r	40 SpA 52 EA 42 axSpA
Brasil	Sampaio-Barros (2001)	147 EA	75.5% B 24.5% N	78.2 EA 81 B 69.4 N	n/r
	Sampaio-Barros (2008)	1036 SpA (72.3% EA 13.7% PsA)	59.5% B 29.5% N 14.6% M	69.5 SpA	n/r
	Skare (2012)	1318 SpA (65.1% EA 18.3% PsA)	65% B 31.3% N	72.8 B 62 N	n/r
	Skare (2012)	1424 SpA (66.3% EA 18% PsA 6.7% uSpA)	n/r	72.8 (<40 años) 49.5 (≥ 40 años)	n/r
	Duarte (2014)	1189 SpA	51.5% B 48% No-B	67.9 (≥16 años)	n/r
	Machado (2016)	200 EA	48% B 52% No-B	66 EA 67.6 varones 58.6 mujeres	n/r
	Ribeiro (2018)	202 SpA (71.3% axSpA 28.7% pSpA)	62.3% B 37.7% No-B	64.2 SpA 70.6 B 50 N	n/r
	Rocha-Loures (2018)	243 SpA	80% B 12.5% N	74.6 SpA 85.4 EA 59.2 uSpA	n/r
	Simioni (2019)	85 SpA (61.1% EA 21.1% PsA)	76.4% B 23.5% N	69.2 SpA	n/r
	Gomes-Resende (2024)	1392 SpA (78.7% axSpA)	50.9% B 36.6% M 7.2% N	73.4 axSpA	n/r
México	Arellano (1984)	78 EA	100% M	80.77 EA	n/r
	Burgos-Vargas (1989)	87 EA	100% M	84.2 EA	n/r
	López-Larrea (1995)	64 EA	100% M	100 EA	B2705 (93.8%) B2702 (4.7%)
	Vargas-Alarcon (2004)	223 SpA	100% M	74.6 SpA 85.4 EA 59.2 uSpA	n/r

	Peláez-Ballestas (2013)	28 EA	n/r	14.3 EA	n/r
Venezuela	Pérez-Rojas (1984)	100 SpA (36% EA)	100% M	58 SpA 69 EA	n/r
	Cipriani (2003)	48 EA	100% M	70 EA	B2705 (68.8%) B2702 (31.2%)
Perú	Alfaro (1995)	21 EA	81% M 19% B	28.57 EA	n/r
	Chávez (2010)	60 SpA (53.3% EA)	93.3% M 3.3% B	31 SpA	n/r
	Zevallos (2018)	35 EA	98% M 2% B	28.57 EA HLA-B27 48.57 EA HLA-B39	B2705 (40%) B2702 (20%)
Chile	Gutiérrez (2008)	109 SpA (58.7% EA 25.6% PsA 7.3% uSpA)	64.6% M 16.8% B	66.4 SpA 77.3 EA 57.1 uSpA	n/r
	Gemcioglu (2021)	200 SpA (50% EA 50% uSpA)	n/r	55 EA 25 uSpA	n/r
Costa Rica	Sáenz (2008)	33 SpA (45.5% EA 45.5% uSpA 6.1% PsA)	61.7% M 21.2% B	57.1 SpA	n/r
Uruguay	Palleiro (2008)	53 SpA (53% EA 19% uSpA 17% PsA)	86.8% B	50 EA 50 uSpA	n/r
Multinacionales	Benegas (2012)	1083 EA	n/r	71 EA	n/r
	García-Kutzbach (2011)	233 SpA	n/r	57.1 (Costa Rica) 29 (El Salvador) 4 (Guatemala)	n/r
	Podubnyy(2024)	548 axSpA	n/r	65	n/r

n/r no reportado, EA espondilitis anquilosante, SpA espondiloartritis, PsA artritis psoriásica, uSpA espondiloartritis indiferenciada, axSpA espondiloartritis axial, pSpA espondiloartritis periférica, HLA antígeno leucocitario humano, B blanca, N negra, M mestiza, No-B no blanca.

Tabla 3 Estudios Latinoamericanos con correlación clínica – HLA-B27. Fuente: creación propia.

Pais	Estudio	Pacientes	HLA-B27	Correlación clínica
Argentina	Citera (2009)	52 EA	90%	Edad de inicio de síntomas (p=0.01)
	García-Salinas (2022)	75 axSpA	43%	Edad de inicio de síntomas Mayor BASFI Mayor extrarticular
Colombia	Londoño (2015)	178 SpA	83%	Sacroiliitis ≥ 2 Entesitis SI Dolor lumbar inflamatorio VSG elevada

Brasil	Sampaio-Barros (2001)	147 EA	78.2%	Compromiso de caderas Entesitis del talón
	Gomes-Resende (2024)	1393 SpA 1096 axSpA	73.4% SpA	Sexo masculino Edad de inicio de síntomas Edad temprana de diagnóstico Historia familiar Uveítis

EA espondilitis anquilosante, SpA espondiloartritis, axSpA espondiloartritis axial, SI sacroiliaca, BASFI Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

Tabla 4: Estudios Latinoamericanos con otros genes HLA reportados. Fuente: creación propia

Pais	Estudio	Pacientes	Gen HLA no B27	Correlación clínica
Argentina	Citera (2009)	52 EA	DR1 59.6%	n/r
Colombia	Londoño (2005)	139 spA	B15 18% EA 35% uSpA	
	Londoño (2015)	178 SpA	B15 31% pSpA	Mayor recuento articular Mayor recuento de entesis Mayor BASDAI y BASFI
	Santos (2016)	189 SpA	B15 (23% uSpA, 12.57% axSpA 11.57% pSpA) DRB1*01 (58.6% EA, 42.5% axSpA) DRB1*04 (71.2% EA, 16.5% axSpA)	n/r
Venezuela	Pérez-Rojas (1984)	100 SpA 36 EA	B35 40.4% SpA	n/r
Perú	Zevallos (2018)	35 EA	B39 48.57% B35 31.42%	n/r

EA espondilitis anquilosante, SpA espondiloartritis, axSpA espondiloartritis axial.

4.6.1 Argentina

Bellomio et al (2008) publica un estudio en población argentina como parte del Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA) (58). En dicho trabajo se incluyeron a 405 pacientes con SpA, 238 de ellos varones (59%) con una edad media \pm desviación estándar de 48.1 ± 17.7 años. Con respecto al subgrupo de pacientes con EA fueron un 30% del total con una positividad de HLA-B27 del 74%. El grupo étnico predominante fue la raza blanca (71% del total de paciente con SpA). Si bien en el estudio se describen características clínicas, no se realizó una correlación entre estas y la presencia del alelo HLA—B27. Tampoco se evaluaron subtipos de B27 u otros alelos asociados.

Citera G et al (2009) publica un estudio de asociación donde se incluyeron 52 pacientes con EA clasificados de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados. Un grupo de 154 personas fue utilizado como grupo control. 90% de los pacientes fueron varones. Se detectó la presencia de HLA-B27 en 90.4% de los pacientes con espondilitis versus un 5.2% del grupo control (OR 171.5 IC 95% 53-549; $p=1 \times 10^{-30}$). El subtipo más frecuente tanto en pacientes como en controles fue el B27-05 (85%). En dicho estudio se evaluó también la presencia de alelos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad encontrándose una mayor frecuencia de HLA-DR1 (59.6% vs 20% del grupo control). Además, se realizó un análisis con la finalidad de encontrar asociaciones entre los alelos relacionados y características clínicas, encontrándose una asociación estadísticamente significativa en una edad de inicio más temprana en paciente con HLA-B27 positivos ($p=0.01$) (59).

Buschiazzo et al en el año 2011 publica un trabajo también como parte del seguimiento de la cohorte RESPONDIA (60). Se incluyeron 402 pacientes con SpA, 237 de ellos (59%) de sexo masculino. Dentro del total se verificó una frecuencia de HLA-B27 de 45.3%

Realizando el análisis solo de la población con espondilitis anquilosante (EA), se evaluaron 86 pacientes, 76 de ellos de sexo masculino (88.4%), 60 de ellos de raza blanca (70%). En el estudio no se menciona la positividad a B27 de este grupo de pacientes. No se reporta correlación entre las características clínicas y la genética. Tampoco se reportan subtipos de B27 y/o la presencia de otros alelos.

El año 2022, García-Salinas et al publica un estudio observacional en pacientes con espondiloartritis axial (n= 75) pareados con un grupo control. La frecuencia de HLA-B27 fue de 43% (IC 95%, 30-53). Las diferencias entre HLA-B27 positivo y negativo se evidenció en la edad de inicio de síntomas (36 vs 46 años), mayor compromiso funcional por BASFI (índice funcional de Bath para espondilitis anquilosante) (5 vs 4) y mayor frecuencia de manifestaciones extraarticulares como uveítis y enfermedad intestinal inflamatoria (50% vs 29%) (61). En este estudio, el HLA-B27 tuvo una baja sensibilidad (43%), una especificidad del 91%, un valor predictivo negativo del 58% y un cociente de verosimilitud de 4.9 (IC del 95%; 3-8).

4.6.2 Colombia

Martínez et al (1999) realizó un estudio de subtipificación en 39 mulatos y 20 mestizos todos ellos con espondilitis anquilosante y HLA-B27 positivos. Se encontró una frecuencia de B2705 del 87.1% y una frecuencia de B2702 del 12.8%

en el grupo de mulatos, frente a un 80% que fueron B2705 y un 20% de B2702 en el grupo de mestizos (62). La diferencia entre ambos grupos étnicos no fue estadísticamente significativa. Al tener todos B27 positivo, no era factible realizar correlación clínica con la positividad a este alelo.

Londoño et al (2005) (31), evaluó a 139 pacientes con espondiloartritis, de los cuales 55 presentaban espondilitis anquilosante. En este subgrupo, la relación varón mujer fue de 3/1. Hubo un considerable retraso diagnóstico (8.5 años). La positividad de HLA-B27 fue en 87% de los pacientes con EA. Este trabajo también encuentra una asociación significativa ($p=0.028$) entre el alelo HLA-B15 y la espondiloartropatía indiferenciada, al estar presente en el 35% de individuos de dicho grupo. No se realizó correlación clínica con la positividad del B27 ni tampoco subtipificación del mismo.

A su vez, Londoño et al (2015) estudia a 178 pacientes con espondiloartritis divididos según el patrón clínico de presentación en axial y periférico. Encuentra que el 83% de pacientes con espondiloartritis axial presentan el alelo HLA-B27, mientras que el alelo HLA-B15 es encontrado en el 31% de los pacientes con una forma clínica puramente periférica y en el 20% de los pacientes con una forma mixta de presentación (axial/periférica). Ningún paciente con espondiloartritis axial fue positivo a HLA-B15 (63).

Se realizó correlación clínica con HLA, encontrándose que los pacientes HLA-B27 positivo tenían una mayor frecuencia de sacroiliitis grado ≥ 2 que los pacientes con HLA-B15 (74.7% vs 56.3% $p = 0.043$), más presencia de entesitis sacroiliaca (64.4% vs 36% $p=0.001$), mayor tasa de dolor lumbar inflamatorio y elevación de

la velocidad de sedimentación globular (25.7 ± 24.4 vs 16.5 ± 9.8). En relación con el alelo HLA-B15 se relacionó a un mayor recuento de articulaciones tumefactas en comparación a los B27 positivos (5.3 ± 5.1 vs 2.3 ± 1.8 $p=0.004$), un mayor recuento de entesis dolorosas (3.4 ± 2.9 vs 2.3 ± 2.2 $p=0.050$) y una mayor puntuación en el score de actividad BASDAI y funcional BASFI. Los resultados sugieren que la presencia del alelo B15 influye en un cuadro clínico con predominio del compromiso periférico mientras que el B27 un cuadro con predominio axial.

Bautista-Molano et al (2016) publica un trabajo en el cual se investiga la performance de los criterios de clasificación ASAS, ESSG y Amor en una cohorte de pacientes colombianos con espondiloartritis ($n=581$) (64). De ellos, 169 (29.1%) tenían espondilitis anquilosante (EA) y 230 (39.6%) espondiloartritis indiferenciada (uSpA). La positividad a HLA-B27 se presentó en 62.7% de los pacientes con EA y solo en el 31.3% de los pacientes con uSpA. No se realizó subtipificación o investigación de otros alelos. El estudio detecta que los criterios ASAS clasifican un mayor número de pacientes con espondiloartritis en relación con los otros criterios.

Santos et al (2016) evaluó la asociación de los antígenos HLA-A, B y DR en 189 pacientes colombianos con espondiloartritis y 100 sujetos sanos (65). De los pacientes, 35 tenían artritis reactiva (ReA), 87 espondilitis anquilosante (EA) y 67 espondiloartritis indiferenciada (uSpA). 167 pacientes cumplían criterios ASAS de espondiloartritis axial (axSpA) y 171 de espondiloartritis periférica (pSpA). El 40.7% (77/189) de los pacientes con SpA eran HLA-B27 positivos, de los cuales el 52.9% tenían EA y el 42.5% axSpA. El 23.2% (44/189) de los pacientes eran HLA-B15 positivos, el 26.9% (51/189) tenían HLA-DRB1*01 y el 32.8% (62/189) HLA-

DRB1*04 positivos. En el grupo de axSpA, el 37.5% eran B27 positivo, el 11.1% fueron B15 positivo, el 37.5% DRB1*01 positivos y el 13.7% DRB1*04 positivos. Por último, analizando el grupo con EA, el 24.3% fueron B-27 positivo, el 9.5% B15 positivo, el 6.8% DRB1*01 positivo y el 14.2% DRB1*04 positivo. Los alelos HLA-A no mostraron relación con la enfermedad. No se realizó subtipificación del B27. Este estudio confirma la relativa importancia del alelo B15 en pacientes con espondiloartritis colombianos, así como la menor frecuencia del alelo B27 en relación con la población de otras latitudes. No se realizó correlación clínica / genética.

4.6.3 Brasil

Sampaio-Barros et al publicó el año 2001 un estudio retrospectivo con 147 pacientes con espondilitis anquilosante (EA) de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados. De ellos, 84.4% fueron varones. Etnia caucásica 75.5%, afrobrasileños 24.5%. El compromiso extra axial predominó en miembros inferiores: tobillos (39.5%), cadera (36,1%), rodillas (29,3%). El compromiso extraarticular más frecuente fue el ocular, con uveítis en 14.3% de los pacientes. La presencia de HLA-B27 se demostró en 115 pacientes (78,2%) (66).

La positividad de B27 de acuerdo con la etnia fue 81.1% en caucásicos y 69.4% en afrobrasileños (p no significativo). Se realizó la correlación clínica de la presencia del HLA-B27, encontrándose una asociación con el compromiso de tobillo (p=0.007) y entesitis del talón (p=0.013). En este estudio no se realizó subtipificación del B27 o la búsqueda de otros genes asociados con la enfermedad.

Sampaio-Barros et al (2008) publica un artículo también como parte de la cohorte latinoamericana RESPONDIA (67) con el objetivo de describir el perfil clínico de las espondiloartritis en un grupo importante de pacientes brasileños con SpA (n= 1036), los cuales fueron reclutados de 28 centros universitarios. La mayoría de las pacientes fueron varones (73.6%). Con respecto a los grupos étnicos, 59.5% eran blancos, un 25.9% afrobrasileños (5.2% negros puros y 20.7% mulatos) y un 14.6% mestizos. El mayor subgrupo estuvo conformado por pacientes con espondilitis anquilosante (72.3%), seguido por artritis psoriásica (13.7%). El HLA-B27 fue positivo en el 69.5% de los pacientes estudiados. No se realizó correlación entre la clínica y la positividad a B27. Asimismo, no se estudiaron otros alelos HLA.

Skare et al (2012) publica un análisis realizado dentro de Registro Brasileiro de Espondiloartritis, el cual recolectó datos de 29 centros y 1318 pacientes con espondiloartritis (68). La espondilitis anquilosante fue la entidad más frecuente en este grupo (65.1%), mientras que la artritis psoriásica fue el segundo diagnóstico (18.3%). Se realizó un análisis de acuerdo con la etnia, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.014$) con respecto a la positividad del HLA-B27 en raza blanca (72.8%) con respecto a los afrobrasileños (62%). No se analizó la relación entre el HLA y las características clínicas, asimismo no se reportó la presencia de otros alelos. Dicho autor publica en ese mismo año un estudio donde evalúa el efecto de la edad de inicio de síntomas en 1424 pacientes brasileños con espondiloartritis (69). El estudio fue realizado también analizando la cohorte del Registro Brasileiro de Espondiloartritis. La espondilitis anquilosante fue la entidad más frecuente (66.3%) seguido por la artritis psoriásica (18%), espondiloartritis indiferencia (6.7%). Se evaluó el perfil clínico y epidemiológico

de acuerdo con grupos de edad de inicio de síntomas colocando como puntos de corte 40, 45 y 50 años. El 18.2% de los pacientes refirieron un inicio de síntomas después de los 40 años, 10.6% después de los 45 años y 5.8% después de los 50 años. La positividad del HLA-B27 en menores de 40 años fue del 72.8%, mientras que la positividad del B27 en mayores de 40, 45 y 50 fue de 49.5%, 50% y 45.5% respectivamente (diferencia estadísticamente significativa $p < 0.001$, $p = 0.002$, $p = 0.012$). También se verificó que los pacientes con edades de inicio más tardías presentaron menos manifestaciones clínicas axiales y más periféricas (artritis periférica, dactilitis, compromiso ungueal, psoriasis. No se realizó un análisis sobre la influencia del HLA-B27 en las manifestaciones clínicas, así como la subtipificación de este alelo o la búsqueda de otros marcadores genéticos.

Duarte et al (2014) publica un estudio comparando pacientes con espondiloartritis de inicio juvenil de la enfermedad (< 16 años) con un grupo de inicio adulto (≥ 16 años) (70). Los grupos étnicos en el grupo de inicio adulto fueron 51.5% caucásicos y 48.5% no caucásicos. En el dicho grupo, la positividad al HLA-B27 fue de 67.9%, mientras que en el grupo juvenil la positividad fue significativamente mayor (79.6%, $p = 0.024$). Este resultado y el presentado en el estudio anterior (69) subrayan el efecto de la edad en la positividad del HLA-B27: a inicios más temprano de la enfermedad, la probabilidad de tener un HLA-B27 positivo es mayor. No se realizó la subtipificación del B27 o la búsqueda de otros marcadores genéticos.

Machado et al (2016) evalúa los polimorfismos del receptor tipo Toll TLR4 (Asp299Gly y Thr 399Ile) en 200 pacientes con espondilitis anquilosante (71), comparados con un grupo control de individuos sanos. Las etnias fueron caucásicas

(48%) y no-caucásica (52%). Demuestra una positividad a HLA-B27 en el 66% de pacientes con EA.

Ribeiro et al (2018) analiza el perfil clínico de pacientes con espondiloartritis en diferentes regiones de Brasil (72). Se evaluaron 202 pacientes, incluyendo 138 pacientes del sur y 64 del norte de dicho país. Todos los pacientes fueron clasificados como espondiloartritis axial o periférica de acuerdo con los criterios de clasificación ASAS. La distinción entre sur y norte se basó principalmente a la distinta composición étnica de ambas regiones: en el sur de Brasil existe un predominio de etnia blanca, mientras que en el norte predomina el mestizaje entre blancos, mulatos y amerindios. Se evaluaron características clínicas, tratamiento y la presencia de HLA-B27. La prevalencia de compromiso axial y periférico fue similar entre blancos y no – blancos. Los pacientes de raza blanca presentaron una mayor frecuencia de HLA-B27 positivo (70.6%) en comparación con pacientes no-blancos (50%), dicha diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.026$). Asimismo, los pacientes de raza blanca presentaron una menor frecuencia de artritis periférica en extremidades inferiores. No se evaluaron los subtipos de B27, así como la presencia de otros marcadores genéticos.

Simioni et al (2019) evalúa la presencia de inflamación en la mucosa intestinal de 85 pacientes con espondiloartritis clasificados por los criterios ASAS por medio de la determinación de la calprotectina fecal (73). Un 76.4% de los pacientes se declararon caucásicos y 23.5% afrobrasileños. El 61.1% de pacientes tenían espondilitis anquilosante y el 21.1% artritis psoriásica. La positividad a HLA-B27 fue del 69.2% del total de pacientes. No se analizó si la positividad a B27 estuvo

relacionada con un mayor grado de inflamación, así como a otras características clínicas.

Gomes Resende et al (2024) publica en base al Registro Brasileiro de Espondiloartritis un estudio con una muestra considerable de pacientes con espondiloartritis axial de 46 centros entre 2018 a 2023 (74). Se evaluaron 1392 pacientes con espondiloartritis, de los cuales 1096 tenían espondiloartritis axial. De este último grupo, el 73.4% tenían HLA-B27. Se llegaron a evaluar asociaciones clínicas. La presencia de HLA-B27 estuvo asociado a al sexo masculino ($p= 0,004$), edad temprana de inicio de síntomas ($p< 0.0001$), edad temprana de diagnóstico ($p<0.0001$), historia familiar ($p= 0.03$), uveítis ($p= 0.0001$). A su vez, la ausencia de HLA-B27 estuvo relacionada a una mayor actividad de la enfermedad medida por BASDAI ($p=0.026$) y ASDAS ($p=0.004$). Asimismo, los pacientes HLA-B27 negativos presentaron una peor calidad de vida, evaluada por el score ASQoL ($p = 0.03$), mayor limitación a la movilidad evaluada por el score BASMI ($p=0.045$) y mayor frecuencia de compromiso periférico evaluado por el recuento de articulaciones dolorosas ($p=0.007$). No se evaluó en el estudio la presencia de otros marcadores genéticos.

4.6.4 México

Arellano et al (1984). encuentra una frecuencia de HLA B27 en 63 de 78 (80.77%) pacientes mestizos mexicanos con espondilitis anquilosante clasificados según los criterios de Nueva York modificados (75). 53 de los 63 pacientes HLA-B27 + eran varones. No se realizó correlación clínica ni subtificación.

Burgos-Vargas et al (1989) (76) evaluó los patrones de enfermedad de acuerdo con la edad de inicio. Se incluyeron a 87 pacientes (82 varones y 5 mujeres). De ellos 47 (57%) iniciaron antes de los 16 años y 40 (46%) después de dicha edad. Se demostró el compromiso periférico (89% de juveniles) y entesitis (63% de juveniles) como más frecuentes con relación a pacientes con inicio del cuadro sobre los 16 años. Se demostró la presencia de HLA-B27 en 32 de 38 pacientes (84.2%). No se llegó a realizar correlación entre la presencia de HLA y determinado fenotipo clínico.

López-Larrea (1995) evalúa a 64 pacientes mestizos con espondilitis anquilosante juvenil y adulto HLA-B27 positivos. Al realizar la subtipificación encuentra una predominancia de los subtipos B2705 (93.8%) y B2702 (4.7%). Se encontró B2704 en solo un paciente (1.5%). No se realizó asociación entre el cuadro clínico - HLA (77).

Peláez-Ballestas et al (2013) evalúa la prevalencia de las espondiloartritis en una comunidad de la ciudad de México. Se realizó el trabajo de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para un estudio tipo COPCORD (Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases) en el cual se evalúa en una comunidad la presencia de manifestaciones asociadas a enfermedades reumáticas, en este caso determinando la prevalencia de dolor lumbar inflamatorio, espondiloartritis y espondilitis anquilosante (78). Encuentra una prevalencia del 0.1% para espondilitis anquilosante. Llama la atención en este estudio la baja prevalencia de HLA-B27 en la población diagnosticada con espondiloartritis. 4 de 28 pacientes (14.3%) probablemente relacionado al tamaño de la muestra.

4.6.5 Venezuela

Pérez-Rojas et al (1984) publica uno de los primeros estudios de búsqueda de HLA-B27 en 100 pacientes latinoamericanos con espondiloartritis comparados con un grupo control de 303 individuos sanos (79). El porcentaje de pacientes con espondilitis anquilosante fue de 36%. La composición étnica fue 100% mestizo. Encuentra el alelo B27 en 58% de los pacientes con SpA, 69% de los pacientes con EA y en 68% de los que tenían ReA. La incidencia de B27 en el grupo control fue de 2.9%. No se realizó correlación clínica o subtipificación.

Cipriani et al (2003) realiza una subtipificación de HLA-B27 en una población de 48 pacientes con espondilitis anquilosante de raza mestiza. Encuentra una positividad HLA-B27 en 70% de ellos, siendo el subtipo predominante el HLA-B2705 (68.8%), seguido por el HLA-B2702 (31.2%). No se realizó correlación clínica con HLA-B27, se verificó que el subtipo B27-05 estuvo más asociado con el sexo masculino ($p < 0.05$) (80).

4.6.6 Perú

En nuestro país los trabajos previamente publicados indican una menor prevalencia del alelo HLA-B27 en relación con los demás países de la región. Chávez et al (2010) publica un trabajo realizado en pacientes con espondiloartritis pertenecientes a la Red EsSalud Rebagliati- Lima, como parte del Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA) (81). Se incluyeron 60 pacientes con espondiloartritis, 65% de ellos de sexo masculino, de los cuales 32 (53.3%) tenían diagnóstico de espondilitis anquilosante. Los pacientes fueron mayoritariamente mestizos (93.3%) frente a un 3.3% de raza blanca. La presencia de HLA-B27 se

demostró en el 31% de los pacientes con espondiloartritis. No se estableció una correlación clínica con la presencia de HLA-B27. A su vez, Alfaro et al (1995) evaluó a 21 pacientes con espondilitis anquilosante de la Red Essalud Almenara (81% mestizos y 19% caucásicos). Encontró que el 28,57% presentaron positividad a HLA-B27. No se verifica tampoco asociación entre la clínica y genética (82). El año 2018, Zevallos et al (33) encuentra también un porcentaje similar de positividad para HLA-B27 en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante atendidos en el Hospital Guillermo Almenara. El 98% de los pacientes fueron mestizos y el 2% blancos. La presencia de HLA-B27 se demostró en 10 de 35 pacientes (28.57%). El subtipo más frecuente fue el HLA-B27:05 (4 casos) seguido del HLA-B27:72 (2 casos). Adicionalmente, llama la atención la presencia del alelo HLA-B39 en 17 pacientes (48.57%). Con respecto a ello, se ha demostrado en Japón la asociación de B39 en pacientes con HLA-B27 negativo (83). No se describió correlación entre el cuadro clínico y marcadores genéticos.

4.6.7 Chile

Gutiérrez et al (2008) publica un estudio descriptivo y transversal en pacientes chilenos con espondiloartritis ingresados en el Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA) (84). Se incluyeron a 109 pacientes, 66 de ellos varones (58.4%). El 64.6% de pacientes fueron mestizos y el 16.8% de raza blanca. Los diagnósticos fueron espondilitis anquilosante (58.7%), artritis psoriásica (25.6%), espondiloartritis indiferenciada (7.3%). En referencia a la presentación clínica, el 42.5% tuvo afectación mixta (axial y periférica); el 36.3% afectación axial exclusiva y el 9.7% afección solo periférica. Con respecto a la presencia del HLA-B27, solo en 70 de los 109 pacientes (66.4%) se tuvo el resultado del examen.

El 73.3% de los pacientes con espondilitis anquilosante fue B27 positivo, asimismo, el 57.1% del grupo con espondiloartritis indiferenciada tuvo esta positividad. No se estableció una correlación clínica, así como no se realizó una subtipificación del B27 o la búsqueda de otros marcadores genéticos.

Gemcioglu E y Erten S (2021) realizaron un estudio observacional con 200 pacientes con uSpA y EA (n=100), 100 controles con artritis reumatoide y 100 voluntarios sanos (85). No se reportó información racial. El diagnóstico en pacientes con espondilitis anquilosante tuvo un retraso de 21.5 meses. La edad promedio de los pacientes con espondilitis anquilosante fue de 45 años. El HLA-B27 fue positivo en el 55% de pacientes con EA y en el 25% con uSpA. No se realizó correlación estadística con características clínicas ni subtipificación del HLA-B27.

4.6.8 Costa Rica

Sáenz (2008) publica un estudio descriptivo en 33 pacientes costarricenses con espondiloartritis ingresados como parte del Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA) (86). El 57.6% eran varones. El 61.7% mestizos, 21.2% de raza blanca. Se hizo diagnóstico final de espondilitis anquilosante en 45.5% de pacientes, espondiloartropatía indiferenciada en 45.5%, artritis psoriásica en 6.1% del total. Se encontró positividad a HLA-B27 en 16 de 28 pacientes (57.1%). No se realizó subtipificación o correlación clínica, así como la búsqueda de otros alelos.

4.6.9 Uruguay

Palleiro D (2008) publica un estudio descriptivo en 53 pacientes uruguayos con espondiloartritis incluidos como parte de RESPONDIA (87). El 66% eran varones. El 86.8% de raza blanca. Los pacientes con espondilitis anquilosante (EA) fueron un 53%, espondiloartritis indiferenciada 19% y artropatía psoriásica 17%. Se encontró el alelo HLA-B27 en 50% de los pacientes con EA y 50% de los pacientes con uSpA. No se realizó correlación clínica o subtipificación.

4.6.10 Estudios multinacionales

El grupo RESPONDIA (registro iberoamericano de espondiloartropatías) publicó en el año 2012 un estudio multinacional en conjunción con dos bases de datos europeas: REGISPONSER (Registro Español de Espondiloartritis) y ASPECT (Registro Belga) centrado en pacientes con espondilitis anquilosante clasificados de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados. Se incluyeron 1083 pacientes latinoamericanos: Brasil, 688 pacientes; Argentina, 122; México, 100; Chile, 70; Venezuela, 35; Perú, 31; Uruguay, 24; and Costa Rica, 15. Se encontró una menor prevalencia de HLA-B27 (71% en Latinoamérica) comparado con Europa (83%). Adicionalmente se reportó en la población latinoamericana una mayor frecuencia de artritis periférica (57%) y entesitis (54%) (4). No se realizó en este caso tampoco una subtipificación, así como la correlación entre el cuadro clínico y genético.

García-Kutzbach et al (2011) publica un estudio realizado en una cohorte retrospectiva de 233 pacientes con espondiloartritis evaluados en 2 centros de Guatemala, así como en un centro de El Salvador y otro de Costa Rica (88). La

mayoría de los pacientes tenían el diagnóstico de artritis reactiva (47%) o espondiloartritis indiferenciada (33%). Solo 10% de los pacientes tuvieron espondilitis anquilosante. Con respecto a la positividad a HLA-B27 se demostró solo en el 4% de los pacientes de Guatemala (se aduce en el trabajo el alto costo del estudio), 29% de los pacientes de El Salvador y 57.1% de los pacientes costarricenses. No se realizaron correlaciones clínicas o la búsqueda de otros alelos. En este trabajo llama la atención la marcada diferencia en la prevalencia de B27 entre los 3 países, sin embargo, no se reportan los grupos étnicos evaluados en cada país.

Poddubnyy et al (2024) publica un estudio multinacional a fin de evaluar fenotipos clínicos alrededor del mundo con pacientes incluidos en el Mapa Internacional de Espondiloartritis Axial (IMAS), el cual evalúa pacientes con espondiloartritis axial de 27 países, 548 de ellos de Latinoamérica (89). Los pacientes latinoamericanos pertenecieron solamente a Brasil, Argentina, Colombia, México y Costa Rica. No se detallan características étnicas. 56% de sexo femenino. La edad de inicio varió entre 25 – 30 años y fue mayor en latinoamericanos (30.5 años). La positividad para HLA-B27 en Latinoamérica fue la más baja (65%) en comparación con otras regiones. No se realizó subtipificación o búsqueda de otros marcadores genéticos.

4.7 Genes No-HLA

Son escasos los estudios realizados en relación con genes No-HLA y espondiloartritis a nivel latinoamericano. El resumen de los estudios evaluados se puede revisar en la Tabla 5

Tabla 5 Genes No-HLA reportados en Latinoamérica. Fuente: creación propia.

País	Estudio	# Pacientes	Raza	Polimorfismo relacionado
Brasil	Machado (2016)	200 EA	48% B 52% no-B	No se encontró asociación TLR
	Rocha-Loures (2018)	243 SpA	80.6% B 12.5% N	TNF-308 (rs1000629) AA/GA IL-17A(rs2275913) AA/GA IL17F (rs763780) CC/TC
	Braga (2021)	149 EA	80.6% B 12.5% N	IL-1082 G IL-10 – 1082 A/G + G/C
	Neves (2021)	158 SpA 102 EA 56 PsA	80.6% B 12.5% N	IL17F C IL17A_IL17F AC
Argentina	Citera (2009)	52 EA	n/r	TNF-308GA IL1b-511C
Mexico	Vargas-Alarcon (2004)	223 SpA 117 EA 81 uSpA 25 ReA	100% Mestizo	LMP2 R/R
	Vargas-Alarcon (2006)	229 SpA 113 EA 92 uSpA 24 ReA	100% Mestizo	TNF-238

EA espondilitis anquilosante, SpA espondiloartritis, axSpA espondiloartritis axial, uSpA espondiloartritis indiferenciada, B blanca, No-B no blanca, N negra, IL-17 interleukina 17, IL-10 Interleukina 10, TNF factor de necrosis tumoral, TLR toll like receptor, LMP large multifunctional proteasome

4.7.1 Brasil

Machado et al (2016) Teniendo en cuenta que la inmunidad innata está relacionada a la fisiopatología de la espondilitis anquilosante: participación de bacterias gram

negativas, el alelo HLA-B27 y la participación de los receptores de reconocimiento de patrón como los Toll-like receptors (TLRs). Se evaluaron los polimorfismos del receptor tipo Toll TLR4 (Asp299Gly y Thr 399tle) en 200 pacientes con espondilitis anquilosante (71), comparados con un grupo control de individuos sanos. Las etnias fueron caucásicas (48%) y no-caucásica (52%). Sin embargo, el estudio no encuentra relación entre ambos polimorfismos y la EA al no encontrar diferencias significativas con el grupo control.

Rocha Loures et al (2018) evalúa la influencia de los polimorfismos genéticos de TNF e IL-17(90) en 243 pacientes brasileños con espondiloartritis (SpA) en comparación con un grupo control de 210 individuos sanos. Se realiza un genotipaje de los siguientes polimorfismos TNF-308 (rs1800629), TNF-238 (rs361525), IL-17A (rs2275913), IL-17F (rs763780) en 243 pacientes con SpA y 210 controles sanos. Se demuestra la presencia de los polimorfismos TNF-308 (rs1000629) AA/GA, IL-17A(rs2275913) AA/GA y IL17F (rs763780) CC/TC asociados a SpA y EA. En este estudio llama la atención la baja prevalencia de HLA-B27: 36.6% de SpA, 40.8% de EA, 26.9% de PsA, mientras que es positivo en el 15.2% de los controles. Es conocida la relación entre estas citoquinas inflamatorias TNFa y la IL-17 con la espondilitis anquilosante. Estos polimorfismos pueden interferir con su nivel de síntesis y contribuir al desarrollo de la EA.

Braga et al (2021) evalúa la asociación de polimorfismos del gen de la IL-10 en 149 pacientes con espondilitis anquilosante comparando con 169 controles (91), en dos centros del sur de Brasil. En dicho estudio se encuentra una positividad al HLA-B27 en 64 de 149 pacientes (43%), mientras que solo se presenta en el 6% de los controles. Se demostró una alta frecuencia del alelo IL-1082 G en pacientes con EA

en comparación con los controles (OR 1.83 IC95%1.32-2.54). Asimismo, se evidenció una diferencia significativa entre pacientes y controles sanos en las frecuencias genotípicas de IL-10 – 1082 A/G + G/C (OR 3.01 IC95% 1.75-5.17). Adicionalmente, tanto los pacientes con EA y controles mostraron una asociación entre el genotipo IL17F rs763780 C/T+T/T y el incremento de los niveles séricos de IL-17F. Por último, el estudio encuentra una mayor concentración sérica de IL-10 en los pacientes con EA. No se mencionan características étnicas en la población estudiada, si bien se conoce que es de predominio caucásico (80.6%).

Neves et al (2021) evalúa la influencia de los polimorfismos de los genes IL-17, TNF y VDR (gen del receptor de la vitamina D) en pacientes con espondiloartritis HLA-B27 negativos (92). Se evaluaron a 158 pacientes de los cuales 102 tenían EA y 56 PsA, comparados con un grupo control de 184 individuos. Se realizó un genotipaje evaluando los alelos IL-17A(rs2275913), IL17F(rs763780), TNF-308(rs1800629), TNF-238(rs361525).

La frecuencia del alelo IL17F C fue mayor en los pacientes con SpA, EA y PsA comparado con los controles. La frecuencia del haplotipo IL17A_IL17F AC estuvo asociado significativamente con el riesgo de tener SpA.

4.7.2 Argentina:

Citera et al (2009) en el trabajo previamente citado en 52 pacientes con espondilitis anquilosante evalúa además de la frecuencia de HLA-B27 la presencia de 2 polimorfismos del TNF alfa (-238 y 308) así como 2 polimorfismos del gen IL-1b (-511 y +3954). Encuentra que el genotipo TNF-308GA fue un factor de riesgo

asociado a EA (94% vs 81%, OR: 3.96, $p=0.02$) así como el alelo IL1b-511C (66% vs 53%, OR: 1.74, $p = 0.03$).

4.7.3 México:

Vargas-Alarcón et al (2004) (93). En este estudio, se evalúa el rol de los genes de las Proteínas de Bajo Peso Molecular (LMP por sus siglas en inglés) como marcadores de susceptibilidad para espondiloartritis. Dichos genes expresan las LMP, las cuales son parte de la vía de degradación proteica Ubiquitina-Proteasoma, importante para la presentación de antígenos propios en las moléculas de Clase I. Los polimorfismos de los genes LMP fueron analizados en 223 pacientes (100% mestizos), 81 con uSpA, 117 con EA y 25 con ReA. Fueron pareados con un grupo control de 139 individuos. Los resultados demostraron una relación del genotipo LMP2 R/R con SpA ($pC= 0.003$, OR =2.06, 95% CI = 1.3-3.25), con EA ($pC= 0.0039$, OR=1.88, 95% CI = 1.1-3.22) y con uSpA ($pC= 0.003$, OR=2.56, 95% CI= 1.37-4.8). El grupo de pacientes HLA-B27 negativos también mostró un incremento de la frecuencia de dicho genotipo. Adicionalmente, se observó en este estudio que los portadores del genotipo mencionado eran más jóvenes que los portadores del genotipo LMP2 H/R. En el presente estudio también se determinó la frecuencia HLA-B27, encontrándose este alelo en el 74.6% de pacientes con SpA, 85.4% de pacientes con EA y 59.2% de pacientes con uSpA.

Vargas-Alarcón et al (2006) (94). Evalúa el rol del gen del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) como marcador de susceptibilidad en espondiloartritis. Dos polimorfismos del gen (en las posiciones -238 y -308) fueron analizados en 229 pacientes (100% mestizos) con SpA (113 con EA, 92 con uSpA, 24 con ReA)

comparados con 169 controles sanos. Se dividió en dos grupos (HLA-B27 positivos y negativos). Los resultados demuestran una asociación de los polimorfismos TNF-308 con la susceptibilidad genética a la uSpA. La asociación parece ser independiente de la susceptibilidad relacionada a HLA-B27. La frecuencia del polimorfismo TNF-238 fue similar entre los grupos con SpA y el control.

5. DISCUSIÓN

El presente trabajo presenta una revisión de la prevalencia de las diferentes asociaciones genéticas reportadas en pacientes latinoamericanos con espondiloartritis axial y su probable relación con el fenotipo clínico.

Las frecuencias de HLA-B27 en pacientes latinoamericanos con espondiloartritis axial varían ampliamente y son generalmente menores que en países caucásicos. En Perú, se reportó un 28.57%, mientras que, en Argentina, un 90%. En promedio, es menor que en otras regiones. Por ejemplo, en América anglosajona se reporta entre 73% y 90%, y en Europa entre 71% y 90% (89).

Solo se tienen reportes de 11 de los 20 países de Latinoamérica. Muchos estudios de México, Perú, Venezuela, Chile, Costa Rica y Uruguay tienen menos de 100 pacientes, lo que los hace poco representativos de la población local. El acceso limitado a la salud y los recursos económicos en cada país restringen la información sobre estas patologías, además del escaso incentivo a la investigación.

Solo 5 de 36 estudios (13.8%) realizan subtipificación de HLA-B27 y en ellos, el subtipo mayoritariamente expresado es el B2705. Esto va en concordancia con la mayoría de los reportes en otras latitudes, donde este subtipo, así como el B2702 son los más prevalentes(29,35,36).

Solo 6 de 36 estudios (16.6%) reportan otras moléculas HLA asociadas a espondiloartritis axial, lo cual demuestra una brecha en el conocimiento de esta área. Además, solo 5 de los 40 estudios (12.5%) realizados en 3 países analizan la correlación clínica y genética, impidiendo así conclusiones generales y específicas

por país. No obstante, los resultados indican una relación entre la positividad a HLA-B27 y la edad temprana de inicio de síntomas. Otra asociación recurrente es la mayor afectación extraarticular, mientras que otras asociaciones no se repiten, como la puntuación del BASFI, sacroiliitis radiológica, elevación de VSG y antecedentes familiares. Estos hallazgos son parcialmente consistentes con los reportados en otros lugares (44,45,95). Es esencial avanzar en la investigación sobre las características fenotípicas de pacientes con espondiloartritis axial en nuestra región, para eventualmente mejorar el diagnóstico (criterios de clasificación) y el tratamiento basado en las características fenotípicas y genotípicas de cada paciente. El estudio de asociaciones genéticas no-HLA es limitado, con 7 investigaciones incluidas. Brasil lidera la muestra con 4 estudios, encontrando principalmente asociación con los polimorfismos de los genes IL-10 y 17. Desde 2006, Brasil tiene un Registro Nacional de Espondiloartritis, iniciado con 28 centros y un protocolo común para evaluar y seguir pacientes en centros de atención asociados a universidades (67). Esta iniciativa sería valiosa replicarla en el resto de Latinoamérica.

Llama la atención además que en 11 de los 40 estudios (27.5%) no se hallan reportado características étnicas de los pacientes incluidos. Como mencionamos anteriormente, la influencia de la etnia es fundamental en la prevalencia de los diferentes marcadores genéticos relacionados a este grupo de enfermedades por lo cual consideramos que todos los estudios deberían reportar dicha característica independientemente del alto porcentaje de mestizaje existente en Latinoamérica. Es relevante destacar que el desarrollo del protocolo de investigación por parte de la Sociedad Española de Reumatología (REGISPONSER) tuvo un impacto

significativo en su adopción por la comunidad iberoamericana dedicada al estudio de las espondiloartritis(96). El protocolo español fue traducido al portugués y los instrumentos de evaluación, como el BASDAI y el BASFI, fueron validados. Esta iniciativa resultó en una considerable contribución a los trabajos incluidos en esta revisión, con 7 de los 34 estudios incluidos que reportaron una asociación con HLA. Cabe mencionar que actualmente se está ejecutando el Registro ESPALDA (Registro de **ESP**ondiloartritis **AxiaL De América**) centralizado a través de un sistema informático compartido vía internet, el cual tiene como objetivo evaluar las características de nuestros pacientes y compararlas con registros de otras latitudes. Estas iniciativas adicionalmente son un impulso para la investigación en nuestra región.

Esta revisión tiene diferentes limitaciones. En primer lugar, son que, exceptuando a los pertenecientes a la iniciativa RESPONDIA, muestran estudios con una metodología heterogénea, y los tipos de datos recolectados (criterios de clasificación, prevalencia, manifestaciones de la enfermedad, etnia) no fueron consistentes entre ellos. Varias áreas tienen datos limitados (raza, subtipificación HLA, relación entre la genética con el fenotipo clínico y el número de centros involucrados). Adicionalmente, el tamaño de la muestra de un tercio de los estudios incluidos es bajo.

En resumen, nuestra revisión identifica diferentes brechas de conocimiento en la literatura relacionada a espondiloartritis axial en Latinoamérica, futuras investigaciones en la región deberían enfocarse en la necesidad de un registro estandarizado, así como incrementar el estudio de otros marcadores genéticos relacionados a la enfermedad en nuestra región.

6. CONCLUSIONES

Un total de 40 publicaciones relacionadas a la inmunogenética de la espondiloartritis axial fueron identificadas.

Los estudios que describen asociaciones de la espondiloartritis axial con genes HLA en Latinoamérica reportan una prevalencia del alelo HLA-B27 que varía ampliamente entre 28.57 a 90%. Otros genes HLA reportados en nuestra región son el HLA-B15, B35, B39 y los genes pertenecientes al CMH clase II DR1, DRB1*01, DRB1*04.

Los estudios que describen asociaciones de la espondiloartritis axial con genes no-HLA en Latinoamérica son muy escasos para establecer conclusiones generales y reportan asociaciones con polimorfismos de los genes de la IL-17, IL-10, TNF-alfa y LMP2.

Los estudios que describen asociación entre la genética y los fenotipos clínicos en Latinoamérica son asimismo escasos, coincidiendo ellos en una menor edad de inicio de síntomas relacionado a la molécula HLA-B27.

Varias brechas de conocimiento son evidentes en relación con los países y estudios incluidos, particularmente en la subtipificación de las moléculas HLA involucradas, la influencia de la genética en el fenotipo clínico y la búsqueda de otras asociaciones genéticas, teniendo en cuenta sobre todo la baja prevalencia de la molécula HLA-B27 en nuestra región.

Se requiere una mayor consistencia metodológica, una mayor cantidad de pacientes y centros de espondiloartritis involucrados para proporcionarnos un cuadro más

preciso de la inmunogenética de las espondiloartritis en la región. La creación de registros nacionales de espondiloartritis sería un paso por seguir, así como la realización de estudios multinacionales.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sieper, J; Braun J; Rudwaleit, M; Boonen, A; Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(Suppl III):iii8–18.
2. Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2020 Dec 10];22(2):126–32. Available from: <http://journals.lww.com/00002281-201003000-00004>
3. Ávila M, Santos A, Romero C, Valle R. Caracterización de las espondiloartropatías y determinación de factores de mal pronóstico en una población de pacientes colombianos. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2005;12(3):195-207S.
4. Benegas M, Muñoz-Gomariz E, Font P, Burgos-Vargas R, Chaves J, Palleiro D, et al. Comparison of the clinical expression of patients with ankylosing spondylitis from Europe and Latin America. *Journal of Rheumatology*. 2012;39(12):2315–20.
5. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis - Beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2012;8(5):296–304. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2012.41>
6. Sepriano A, Ramiro S, Van Der Heijde D, Van Gaalen F, Hoonhout P, Molto A, et al. What is axial spondyloarthritis? A latent class and transition analysis in the SPACE and DESIR cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(3).
7. Gamboa, Rocío; Medina, Mariela; Acevedo, Eduardo; Pastor, Cesar; Cucho, Jorge; Gutierrez, César; Ugarte, Manuel; Sánchez, César; Perich,

- Risto; Alfaro, José; Sánchez, Alfredo; La Madrid, Karina; Zevallos Francisco. Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad en una comunidad urbano-marginal: resultados del primer estudio Copcord en el Perú. *Revista Peruana de Reumatología* [Internet]. 2009 [cited 2020 Dec 10];15(1):40–6. Available from: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/reuma/v01_n3/prevalencia.htm
8. Pugh MT. Bernard Connor (1666-1698). Vol. 41, *Rheumatology*. 2002.
 9. Moll JMH. “The leeds idea”: An historical account of the spondylarthritidis concept. *Reumatismo*. 2007;59(SUPPL. 1).
 10. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DCO, Sturrock RD. ANKYLOSING SPONDYLITIS AND HL-A 27. *The Lancet*. 1973;301(7809).
 11. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High Association of an HL-A Antigen, W27, with Ankylosing Spondylitis. *New England Journal of Medicine*. 1973;288(14).
 12. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4).
 13. Rudwaleit M, Landewé R, Van Der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):770–6.

14. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777–83.
15. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):25–31.
16. Arnaiz-Villena A, Vargas-Alarcón G, Granados J, Gómez-Casado E, Longas J, Gonzalez-Hevilla M, et al. HLA genes in Mexican Mazatecans, the peopling of the Americas and the uniqueness of Amerindians. *Tissue Antigens.* 2000;56(5).
17. Arnaiz-Villena A, Siles N, Moscoso J, Zamora J, Serrano-Vela JI, Gomez-Casado E, et al. Origin of Aymaras from Bolivia and their relationship with other Amerindians according to HLA genes. *Tissue Antigens.* 2005;65(4).
18. Martinez-Laso J, Siles N, Moscoso J, Zamora J, Serrano-Vela JI, R-A-Cachafeiro JI, et al. Origin of Bolivian Quechua Amerindians: Their relationship with other American Indians and Asians according to HLA genes. *Eur J Med Genet.* 2006;49(2).
19. Middleton D, Menchaca L. New allele frequency database: <http://www.allelefrequencies.net>. *Tissue Antigens.* 2003;61(Mic).
20. Santiago-Lamelas L, Castro-Santos P, Carracedo Á, Olloquequi J, Díaz-Peña R. Unveiling the Significance of HLA and KIR Diversity in

Underrepresented Populations. Vol. 12, Biomedicines. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.

21. Bhatia K, Prasad L, Barnish G, Koki G. Antigen and Haplotype Frequencies at Three Human Leucocyte Antigen Loci (HIA-A,-B,-C) in the Pawaia of Papua New Guinea. Vol. 75, AMERICAN JOURNAL OF PHYSICAL ANTHROPOLOGY. 1988.
22. J P Gofton ACGEPCER. HL-A 27 and ankylosing spondylitis in B.C. Indians. J Rheumatol . 1984;11(5):572–3.
23. S Erdesz SVSBPSKMyNMMNACLIB. Spondyloarthropathies in circumpolar populations of Chukotka (Eskimos and Chukchi): epidemiology and clinical characteristics. J Rheumatol . 1994;21(6):1101–4.
24. Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, Carroll MD, Weisman MH. The prevalence of HLA-B27 in the US: Data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. Arthritis Rheum. 2012;64(5).
25. Gonzalez-Roces S, Alvarez M V, Gonzalez S, Dieye A, Makni H, Woodfield DG, et al. HLA-B27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis Ir. Vol. 49, Tissue Antigens. 1997.
26. Khan MA. Spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol. 1998;10(4):279–81.

27. Khan MA. Remarkable polymorphism of HLA-B27: An ongoing saga. Vol. 12, *Current Rheumatology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2010. p. 337–41.
28. Bowness P, Zaccari N, Bird L, Jones EY. HLA-B27 and disease pathogenesis: new structural and functional insights. 1999; Available from: <http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk>
29. MacLean IL, Iqbal S, Woo P, Keat ACS, Hughes RA, Kingsley GH, et al. HLA-B27 subtypes in the spondarthropathies. *Clin Exp Immunol*. 1993;91(2).
30. López-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK, Chiewsilp P, Isarangkura D, Kanga U, et al. HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis Evidence for new associations. *Tissue Antigens*. 1995;45(3).
31. Londoño J, González L, Ramirez L, Santos P, Ávila M, Santos A, et al. Caracterización de las espondiloartropatías y determinación de factores de mal pronóstico en una población de pacientes colombianos. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2005 Sep;12(3):195-207S.
32. Yamaguchi A, Tsuchiya N, Shiota M, Yoshinoya S, Ito K, Memorial M, et al. ASSOCIATION OF HLA-B39 WITH HLA-B27-NEGATIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS AND PAUCIARTICULAR JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS IN JAPANESE PATIENTS Evidence for a Role of the Peptide-Anchoring B Pocket. Vol. 38, *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 1995.

33. Zevallos F, Ugarte-Gil MF, Gamboa-Cárdenas R V, Medina-Chinchón M, Cucho-Venegas JM, Alfaro-Lozano J, et al. Características clínicas e inmunogenéticas de la espondilitis anquilosante en una población mestiza peruana. *Revista Peruana de Reumatología*. 2019;25(1):8–20.
34. Cortes A, Pulit SL, Leo PJ, Pointon JJ, Robinson PC, Weisman MH, et al. Major histocompatibility complex associations of ankylosing spondylitis are complex and involve further epistasis with ERAP1. *Nat Commun*. 2015 May 21;6.
35. Díaz-Peña R, Blanco-Gelaz MA, Njobvu P, López-Vázquez A, Suárez-Álvarez B, López-Larrea C. Influence of HLA-B*5703 and HLA-B*1403 on susceptibility to spondyloarthropathies in the Zambian population. *Journal of Rheumatology*. 2008 Nov;35(11):2236–40.
36. Díaz-Peña R, Ouédraogo DD, López-Vázquez A, Sawadogo SA, López-Larrea C. Ankylosing spondylitis in three Sub-Saharan populations: HLA-B*27 and HLA-B*14 contribution. Vol. 80, *Tissue Antigens*. 2012. p. 14–5.
37. Díaz-Peña R, Aransay AM, Bruges-Armas J, López-Vázquez A, Rodríguez-Ezpeleta N, Mendibil I, et al. Fine mapping of a major histocompatibility complex in ankylosing spondylitis: Association of the *HLA-DPA1* and *HLA-DPBI* regions. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov 28;63(11):3305–12.
38. Dror L Ben, Barnea E, Beer I, Mann M, Admon A. The HLA-B*2705 peptidome. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2).

39. Schittenhelm RB, Sivaneswaran S, Sian TCCLK, Croft NP, Purcell AW. Human leukocyte antigen (HLA) B27 allotype-specific binding and candidate arthritogenic peptides revealed through heuristic clustering of data-independent acquisition mass spectrometry (DIA-MS) data. *Molecular and Cellular Proteomics*. 2016 Jun 1;15(6):1867–76.
40. Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, Sowders DP. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. Vol. 3, *Prion*. 2009.
41. Allen RL, O’Callaghan CA, McMichael AJ, Bowness P. Cutting Edge: HLA-B27 Can Form a Novel β 2-Microglobulin-Free Heavy Chain Homodimer Structure. *The Journal of Immunology*. 1999;162(9).
42. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis-recent advances and future directions. Vol. 13, *Nature Reviews Rheumatology*. 2017.
43. Ziade N. Human leucocyte antigen-B27 testing in clinical practice: a global perspective. *Curr Opin Rheumatol*. 2023 Jul;35(4):235–42.
44. Bittar M, Yong WC, Magrey M, Khan MA. Worldwide Differences in Clinical Phenotype of Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Oct 29;23(10):76.
45. Coates LC, Baraliakos X, Blanco FJ, Blanco-Morales EA, Braun J, Chandran V, et al. The Phenotype of Axial Spondyloarthritis: Is It Dependent on HLA–B27 Status? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jun 1;73(6):856–60.

46. de Jong HMY, de Winter JJH, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg DJ, van Gaalen FA, van Tubergen AM, et al. Progression From Subclinical Inflammation to Overt Spondyloarthritis in First-Degree Relatives of Patients in Association With HLA-B27: The Pre-Spondyloarthritis Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Dec 1;74(12):2076–84.
47. van der Linden SM, Khan MA, Li Z, Baumberger H, Zandwijk H van, Khan MK, et al. Recurrence of axial spondyloarthritis among first-degree relatives in a prospective 35-year-follow-up family study. *RMD Open*. 2022 Jul 22;8(2):e002208.
48. Li Z, Khan MK, van der Linden SM, Winkens B, Villiger PM, Baumberger H, et al. HLA-B27, axial spondyloarthritis and survival. *Ann Rheum Dis*. 2023 Dec;82(12):1558–67.
49. Arevalo Salaet M, López-Medina C, Moreno M, Navarro-Compan V, Calvet Fontova J, Llop M, et al. Association between HLA-B27 and peripheral spondyloarthritis phenotype: results from the ASAS perSpA study. *RMD Open*. 2022 Dec 1;8(2).
50. Fröhlich F, Micheroli R, Hebeisen M, Kissling S, Bürki K, Exer P, et al. HLA-B27 as a predictor of effectiveness of treatment with TNF inhibitors in axial spondyloarthritis: data from the Swiss Clinical Quality Management Registry. *Clin Rheumatol*. 2023 May 1;42(5):1267–74.
51. Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, Leo P, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through

- high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet.* 2013 Jul;45(7):730–8.
52. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* 2007 Nov 1;39(11):1329–37.
53. Tsui FWL, Haroon N, Reveille JD, Rahman P, Chiu B, Tsui HW, et al. Association of an ERAP1 ERAP2 haplotype with familial ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):733–6.
54. Díaz-Peña R, Castro-Santos P, Durán J, Santiago C, Lucia A. The genetics of spondyloarthritis. Vol. 10, *Journal of Personalized Medicine.* MDPI AG; 2020. p. 1–19.
55. Vecellio M, Roberts AR, Cohen CJ, Cortes A, Knight JC, Bowness P, et al. The genetic association of RUNX3 with ankylosing spondylitis can be explained by allele-specific effects on IRF4 recruitment that alter gene expression. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug 1;75(8):1534–40.
56. Nam B, Jo S, Bang SY, Park Y, Shin JH, Park YS, et al. Clinical and genetic factors associated with radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2023 Apr;82(4):527–32.
57. NU, CEPAL. Observatorio Demográfico de América Latina y el Caribe 2024. *Perspectivas poblacionales y cambios demográficos acelerados en el primer cuarto del siglo XXI en América Latina y el Caribe.* CELAC, editor. 2024.

58. Bellomio V, Berman A, Sueldo R R, Molina MJ, Spindler A, Lucero E, et al. Espondiloartritis en Iberoamérica Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Argentina.
59. Citera G, Schneeberger EE, Cocco JAM, Anaya JM. Caracterización inmunogenética de pacientes con espondilitis anquilosante en Argentina.
60. Buschiazzo E, Maldonado-Cocco JA, Arturi P, Citera G, Berman A, Nitsche A, et al. Epidemiology of spondyloarthritis in Argentina. In: American Journal of the Medical Sciences. Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 289–92.
61. García-Salinas R, Ruta S, Chichande JT, Magri S. The Role of HLA-B27 in Argentinian Axial Spondyloarthritis Patients. Journal of Clinical Rheumatology. 2022;28(2).
62. Martínez B, Caraballo L, Hernández M, Valle R, Ávila M, Gamarra AI. HLA-B27 subtypes in patients with ankylosing spondylitis (As) in Colombia. Revista de Investigacion Clinica. 1999;51(4).
63. Londono J, Santos AM, Peña P, Calvo E, Espinosa LR, Reveille JD, et al. Analysis of HLA-B15 and HLA-B27 in spondyloarthritis with peripheral and axial clinical patterns. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009092>
64. Bautista-Molano W, Landewé RBM, Londoño J, Romero-Sanchez C, Valle-Oñate R, van der Heijde D. Analysis and performance of various classification criteria sets in a Colombian cohort of patients with spondyloarthritis. Clin Rheumatol. 2016 Jul 1;35(7):1759–67.

65. Santos AM, Peña P, Avila M, Briceño I, Jaramillo C, Vargas-Alarcon G, et al. Association of human leukocyte A, B, and DR antigens in Colombian patients with diagnosis of spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2017 Apr 1;36(4):953–8.
66. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MHS, Neto JFM, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: Patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *Journal of Rheumatology*. 2001;28(3):560–5.
67. Sampaio-Barros PD, Gonçalves CR, Braga Da Silva A, Ximenes AC, Azevedo VF, Bianchi WA, et al. Espondiloartritis en Iberoamérica Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Brasil. Informe del Registro Brasileño de Espondiloartritis. Vol. 4, 30 *Reumatol Clin*. 2008.
68. Skare TL, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Braga Da Silva JA, Ximenes AC, Bértolo MB, et al. Ethnic influence in clinical and functional measures of Brazilian patients with spondyloarthritis. *Journal of Rheumatology*. 2012 Jan;39(1):141–7.
69. Skare TL, Leite N, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Da Silva JAB, Ximenes AC, et al. Effect of age at disease onset in the clinical profile of spondyloarthritis: a study of 1424 Brazilian patients. Vol. 30, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2012.
70. Duarte AP, Marques CDL, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Silva JAB da, Ximenes AC, et al. Epidemiologic profile of juvenile-onset compared to adult-onset spondyloarthritis in a large Brazilian cohort. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. 2014 Nov;54(6):424–30.

71. Machado NP, Nogueira E, Oseki K, Ebbing PCC, Origassa CST, Mohovic T, et al. Clinical characteristics and frequency of TLR4 polymorphisms in Brazilian patients with ankylosing spondylitis. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. 2016 Sep;56(5):432–40.
72. Ribeiro SLE, de Campos APB, Palominos PE, Bortoluzzo AB, da Costa MAC, de Oliveira Ribeiro T, et al. Different ethnic background is associated with distinct clinical profiles in the spondyloarthritides in the North and South of Brazil. *Clin Rheumatol*. 2019 Jan 18;38(1):195–203.
73. Simioni J, Skare TL, Campos APB, Kotze L, Messias-Reason I, Ioshii SO, et al. Fecal Calprotectin, Gut Inflammation and Spondyloarthritis. *Arch Med Res*. 2019 Jan 1;50(1):41–6.
74. Resende GG, Saad CGS, Marques CDL, Ribeiro SLE, de Oliveira Gavi MBR, Yazbek MA, et al. To be or not to B27 positive: implications for the phenotypes of axial spondyloarthritis outcomes. Data from a large multiracial cohort from the Brazilian Registry of Spondyloarthritis. *Advances in Rheumatology*. 2024 Dec 1;64(1).
75. ARELLANO J, VALLEJO M, JIMENEZ J, MINTZ G, KRETSCHMER RR. HLA-B27 and ankylosing spondylitis in the Mexican Mestizo population. *Tissue Antigens*. 1984;23(2).
76. Burgos-Vargas R, Naranjo A, Castillo J, Katona G. Ankylosing spondylitis in the Mexican mestizo: patterns of disease according to age at onset. *Journal of Rheumatology*. 1989;16(2).

77. López-Larrea C, Gonzalez-Roces S, Peña M, Dominguez O, Coto E, Alvarez V, et al. Characterization of B27 haplotypes by oligotyping and genomic sequencing in the Mexican Mestizo population with ankylosing spondylitis: Juvenile and adult onset. *Hum Immunol*. 1995 Jul 1;43(3):174–80.
78. Peláez-Ballestas I, Navarro-Zarza JE, Julian B, Lopez A, Flores-Camacho R, Casasola-Vargas JC, et al. A community-based study on the prevalence of spondyloarthritis and inflammatory back pain in Mexicans. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2013 Mar;19(2):57–61.
79. Perez-Rojas' GE, Paul-Moya~ H, Bianco' NE, Abadp I. Seronegative spondyloarthropathies and HLA antigens in a Mestizo population. Vol. 23, *Tissue Antigens*. 1984.
80. Cipriani A, Rivera S, Hassanhi M, Márquez G, Hernández R, Villalobos C, et al. HLA-B27 subtypes determination in patients with ankylosing spondylitis from Zulia, Venezuela. *Hum Immunol*. 2003 Jul 1;64(7):745–9.
81. Chávez-Corrales JE, Jáuregui MM, Linares MA, Mora C, Valencia PR, Garcia E, et al. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Perú. *Reumatología Clínica Suplementos*. 2008;4(SUPPL. 4):63–7.
82. Alfaro-Lozano, J.L; Rodriguez-Bellido, Zoila; Torres, Carmen; Acevedo-Vasquez Eduardo. Prevalencia del HLA-B27 en pacientes con diagnóstico definitivo de espondilitis anquilosante y en controles sanos en población mestiza peruana. *Revista Peruana de Reumatología [Internet]*. 1995;1(3).

Available from:

https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/reuma/v01_n3/prevalencia.htm

83. Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H, Shiota M, Ogawa A, Tokunaga K, et al. Association of hla-b39 with hla-b27-negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in japanese patients. *Arthritis Rheum.* 1995;38(11):1672–7.
84. Gutiérrez MA, Pérez C, Saavedra J, Silva F, Fuentealba Carlos, Pozo P, et al. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Chile. *Reumatol Clin* 2008;4 Supl 4:S41-7. 2008;4(suplemento 4):41–7.
85. Gemcioglu E, Erten S. Clinical and laboratory features of patients with undifferentiated spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. Vol. 149, *Rev Med Chile.* 2021.
86. Sáenz R. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Costa Rica. *Reumatología Clínica* . 2008;4(suplemento 4):36–40.
87. Palleiro D, Spangenberg E. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Uruguay. *Reumatol Clin* . 2008;4(Suplemento 4):41–7.
88. García-Kutzbach A, Montenegro A, Iraheta I, Bará C, Saénz R. Epidemiology of spondyloarthropathies in Central America. In: *American Journal of the Medical Sciences*. Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 295–7.
89. Poddubnyy D, Sommerfleck F, Navarro-Compán V, Bundy C, Makri S, Akerkar S, et al. Regional differences in clinical phenotype of axial

- spondyloarthritis: Results from the International Map of Axial Spondyloarthritis (IMAS). *Rheumatology (United Kingdom)*. 2024 Sep 1;63(9):2328–35.
90. Rocha Loures MA, Macedo LC, Reis DM, Oliveira CF, Meneguetti JL, Martines GF, et al. Influence of TNF and IL17 gene polymorphisms on the spondyloarthritis immunopathogenesis, regardless of HLA-B27, in a Brazilian population. *Mediators Inflamm*. 2018;2018.
 91. Braga M, Lara-Armi FF, Neves JSF, Rocha-Loures MA, Terron-Monich M de S, Bahls-Pinto LD, et al. Influence of IL10 (rs1800896) Polymorphism and TNF- α , IL-10, IL-17A, and IL-17F Serum Levels in Ankylosing Spondylitis. *Front Immunol*. 2021 Jul 5;12.
 92. Neves JSF, Visentainer JEL, da Silva Reis DM, Loures MAR, Alves HV, Zacarias JMV, et al. IL17F: A possible risk marker for spondyloarthritis in HLA-B*27 negative Brazilian patients. *J Pers Med*. 2021 Jun 1;11(6).
 93. Vargas-Alarcón G, Gamboa R, Zuñiga J, Fragoso JM, Hernández-Pacheco G, Londoño J, et al. Association study of LMP gene polymorphisms in Mexican patients with spondyloarthritis. *Hum Immunol*. 2004 Dec;65(12):1437–42.
 94. Vargas-Alarcón G, Casasola-Vargas J, Rodríguez-Pérez JM, Huerta-Sil G, Pérez-Hernández N, Londoño J, et al. Tumor Necrosis Factor- α Promoter Polymorphisms in Mexican Patients With Spondyloarthritis. *Hum Immunol*. 2006 Oct;67(10):826–32.

95. Ziade N, Jaoude SB, Nacouzi R, Mroue' K, Merheb G, Klayme S, et al. HLA-B5 prevalence in patients with spondyloarthritis and impact on disease phenotype: a multicentric case-control study. *Rheumatology*. 2024 Jul 17;
96. Ariza R. Regisponser. *Reumatol Clin*. 2005 Jul;1:S7–11.

8. ANEXOS

8.1 ANEXO 1 ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Criterios ASAS de Clasificación para la Espondiloartritis axial y periférica. Fuente Rudwaleit M et al: Ann Rheum Dis; 70: 25-31	6
Ilustración 2: Mapa de las relaciones del HLA en las poblaciones (6) Verde: Indios meso y sudamericanos, son diferentes, Azul: No datos	11
Ilustración 3: Estudios de HLA en Perú	11
Ilustración 4: Frecuencias de HLA-B27 de acuerdo con regiones mundiales	12
<i>Ilustración 5 La hipótesis del péptido artritogénico es apoyada por la observación que una infección bacteriana entérica precede el inicio de la espondiloartritis. Propone que las células CD8+, las cuales son específicas para HLA de Clase I, son hábiles para activar una respuesta inmune luego del reconocimiento de un péptido. Fuente: The gut-joint axis in spondyloarthritis: immunological, microbial, and clinical insights. April 2021 Seminars in Immunopathology 43(2)</i>	<i>22</i>
<i>Ilustración 6 Hipótesis del plegamiento erróneo y vías inflamatorias involucradas. Fuente: Robert A. Colbert, Tri M. Tran, Gerlinde Layh-Schmitt, HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis, Molecular Immunology, Volume 57, Issue 1, 2014, Pages 44-51.</i>	<i>23</i>
<i>Ilustración 7: Hipótesis de la formación de homodímeros. Activación de KIR en células NK o NKT. Fuente: Ahmed, Sakir & Misra, Ramnath. (2020). Human leukocyte antigen - HLA B*27: Unraveling the link to pathogenesis. Indian Journal of Rheumatology. 15. 13. 10.4103/0973-3698.284746.</i>	<i>24</i>

8.2 ANEXO 2 ABREVIATURAS

EA Espondilitis Anquilosante

ReA Artritis Reactiva

uSpA espondiloartritis indiferenciada

HLA-B27: alelo del complejo mayor de histocompatibilidad clase I

mSASSS score de progresión radiográfica usado principalmente en espondiloartritis axial.

SpA: espondiloartritis

axSpA: espondiloartritis axial

nr-axSpA: espondiloartritis axial no radiográfica

pSpA: espondiloartritis periférica.

Criterios ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society):

conjunto de criterios de clasificación para la espondiloartritis sea axial o periférica.

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index): score de actividad

usado principalmente en espondiloartritis axial

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score): índice compuesto de

actividad de la espondilitis anquilosante desarrollado en el 2009 usado principalmente en espondiloartritis axial.

ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire): cuestionario que

mide la calidad de vida de las personas con espondilitis anquilosante

BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index): es una escala que mide la movilidad en pacientes con espondilitis anquilosante. Se utiliza para registrar los cambios en la movilidad de la columna.