

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E INMUNOGENÉTICAS DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN UNA POBLACIÓN MESTIZA PERUANA

Francisco Zevallos¹, Manuel F. Ugarte-Gil^{1,2}, Rocío V. Gamboa-Cárdenas¹, Mariela Medina-Chinchón¹, Jorge M. Cucho-Venegas¹, José Alfaro-Lozano¹, Zoila Rodríguez-Bellido^{1,3}, César A. Pastor-Asurza^{1,3}, Risto Perich-Campos^{1,3}

¹Servicio de Reumatología. Hospital Guillermo Almenara. ²Universidad Científica del Sur,

³Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Objetivo: Caracterizar desde el punto de vista clínico y de HLA una población peruana con Espondilitis anquilosante. **Metodología:** Estudio descriptivo, transversal. Se evalúan 52 pacientes con Espondilitis Anquilosante sus características clínicas, presencia de compromiso extraarticular, determinación de HLA-B por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). **Resultados:** Se evaluaron 51 pacientes de raza mestiza y uno de raza blanca. El 78.8% de sexo masculino. La forma de inicio predominante fue lumbalgia inflamatoria en 37(71%) de los pacientes. El retraso diagnóstico promedio fue de 5.7 años. Dieciocho pacientes (34.61%) debieron cambiar su actividad laboral por la enfermedad. Con respecto a las manifestaciones extraarticulares, 8 pacientes (15.38%) presentaron Uveítis anterior y se demostró la presencia de disfunción diastólica en 5 de 24 pacientes (20.84%). Solo un paciente presentó psoriasis (1.92%). 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). Sin embargo, se demuestra la presencia del alelo HLA-B39 en 17 pacientes (48.57%). Los subtipos más frecuentes en este grupo fueron el HLA-B39:04 (5 casos), seguido del HLA-B39:01 (4 casos) y del HLA-B39:09 (3 casos). Solo un paciente presentó ambas moléculas. **Conclusión:** Es la primera vez que se comprueba en nuestro medio la mayor frecuencia de HLA-B39 con respecto a HLA-B27 en pacientes con espondilitis anquilosante. La asociación con HLA-B39 se ha reportado en pacientes con espondiloartritis negativos al alelo HLA-B27. Se demuestra además la existencia de disfunción diastólica, así como una menor prevalencia de uveítis anterior.

INTRODUCCION

La Espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria crónica que compromete predominantemente el esqueleto axial y puede estar asociada con una variedad de lesiones extraespinales que involucran el aparato ocular, el intestino y el corazón entre otros órganos. La espondilitis anquilosante usualmente inicia en la adultez temprana y predomina en el sexo masculino. Su historia natural comprende rigidez progresiva de la columna hasta

llegar a la anquilosis vertebral, lo cual ocurre en un número variable de pacientes¹.

La prevalencia y la incidencia de la espondilitis anquilosante varían según las diferentes poblaciones estudiadas en relación principalmente al tipo racial y a la presencia del antígeno leucocitario humano HLA-B27. De acuerdo al estudio basado en la comunidad COPCORD realizado en una localidad de Lima-Perú la prevalencia de las espondiloartropatías seronegativas fue de 0.41%, mientras que la prevalencia de la espondilitis anquilosante fue de 0.05%². Es importante señalar que en la enfermedad en cuestión se ha evidenciado un retraso diagnóstico importante, lo cual repercute en el pronóstico de los pacientes³.

Se han publicado diferentes estudios epidemiológicos sobre características clínicas, predominando inicialmente los realizados en Estados Unidos y Europa. En los años subsiguientes, aparecen estudios en América latina y Asia. Por ejemplo, en Corea, Baek⁴ evaluó 67 pacientes. Se encontró una relación varón/mujer de 8.6/1, una edad de inicio promedio de 22.3 ± 5 años, compromiso de articulaciones periféricas en 58%. Los síntomas espinales fueron la característica de inicio en 80.6% de pacientes. En Singapur un estudio descriptivo de 150 pacientes⁵, halló una relación varón/mujer de 7/1. La demora del diagnóstico fue de 6.3 años, la presencia de uveítis llegó al 17%. En Corea del Sur Kim TJ (2010) evaluó a 732 pacientes varones y 98 pacientes de sexo femenino⁶. El compromiso de caderas y la artritis periférica fue más frecuente en pacientes jóvenes y la uveítis se presentó más en mujeres (40.8%).

En España, el año 2007 el grupo GRESSER (grupo de estudio de la espondiloartritis de la Sociedad Española de Reumatología) publicó un estudio en el cual se incluyeron 1385 pacientes, de los cuales 842 (61%) tuvieron el diagnóstico de espondilitis anquilosante. El promedio de edad al diagnóstico fue de 34 años y el tiempo de demora diagnóstica de 8 años. El compromiso periférico se evidenció en el 11% de pacientes, entesitis en un 25%. El compromiso extrarticular más frecuente fue la uveítis en un 22%. La positividad para HLA-B27 fue del 84%. A nivel Latinoamericano se han realizado diferentes trabajos para evaluar las características clínicas. Por ejemplo en Colombia, Londoño et al⁸ 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 pacientes. En Brasil, Sampaio et al⁹ realizó un estudio con 147 pacientes, de los cuales 84% fueron varones. El compromiso extra axial predominó en miembros inferiores: tobillos (39.5%), cadera (36,1%), rodillas (29,3%). El compromiso extra articular más frecuente fue el ocular, con uveítis en 14% de los pacientes. La presencia de HLA-B27 se demostró en el 78,2% de los pacientes. En México, Burgos-Vargas¹⁰ evalúa los patrones de enfermedad de acuerdo a la edad de inicio. Se evaluó 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 en relación a pacientes con

inicio del cuadro sobre los 16 años. Se demostró la presencia de HLA-B27 en 32 de 38 pacientes. El grupo RESPONDIA (registro iberoamericano de espondiloartropatías) publicó en el 2011 sobre las características de la espondilitis anquilosante (EA) en una cohorte de pacientes iberoamericanos¹¹. Se encontró que predominaron las manifestaciones axiales, asimismo los pacientes con EA fueron significativamente más jóvenes con predominio del sexo masculino. Otro trabajo publicado por este grupo en el año 2012 encuentra una menor prevalencia de HLA-B27 (71% en Latinoamérica) comparado con Europa (83%). Asimismo una mayor frecuencia de artritis periférica (57%) y entesitis (54%) en la muestra de origen latinoamericano¹². En la línea de este grupo de investigación, Buschiazzi et al (2011), evalúa 86 pacientes con encontrando que un pobre estado socioeconómico influye negativamente en la capacidad funcional (medida por BASFI) y la actividad (medida por BASDAI)¹³.

En nuestro país los trabajos previamente publicados indican una menor prevalencia del alelo HLA-B27 en relación a los demás países de la región. Chavez et al (2010)¹⁴ publica un trabajo realizado en pacientes con espondiloartritis pertenecientes a la Red EsSaludRebagliati Lima, como parte del Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA). Se ingresaron 60 pacientes, de los cuales 32 (53.3%) tenían diagnóstico de espondilitis anquilosante. La presencia de HLA-B27 estuvo en el 31% de los pacientes con espondiloartritis. A su vez, Alfaro et al (1995)¹⁵ evaluó a 21 pacientes de la Red EsSalud Almenara encontrando que el 28,57% presentaron positividad a HLA-B27. Esto demostraría una menor frecuencia en comparación al resto de estudios presentados, en relación a características propias de nuestra población. Con respecto a la subtipificación de la molécula HLA-B27 se ha demostrado en las diferentes series la mayor prevalencia de enfermedad clínica con la presencia de HLA-B2705 y HLA-B2704, a diferencia de otros subtipos que no se presentan frecuentemente en la enfermedad. En México, Arellano encuentra una frecuencia de HLA B27 de 80.77% en mestizos¹⁶. En el mismo país, López-Larrea encuentra una predominancia de los subtipos B2705 y B2702¹⁷. En Venezuela, Cipriani realiza una subtipificación de HLA-B27 en una población de 48 pacientes de raza mestiza. Encuentra una positividad HLA-B27 en 70% de ellos, siendo el subtipo predominante el HLA-B2705 (68%), seguido por el HLA-B2702 (31%)¹⁸. En Colombia, Martínez realiza un estudio de subtipificación en 39 mulatos y 20 mestizos, encontrando una mayor frecuencia -entre los HLA-B27 positivos- de B2705 (87.1%) y menor frecuencia de B2702 (12.8%) en el grupo mulatos, frente a 80% que fueron B2705 y 20% B2702 en el grupo mestizos¹⁹. En nuestro país no se ha evaluado aún la frecuencia de subtipos de HLA-B27.

Existen además otros reportes que revelan que otros locus/alelos HLA-B han sido relacionados a la enfermedad en pacientes HLA-B27 negativos. Khan et al²¹ encuentra la asociación entre los antígenos HLA-B7 CREG (B7, B22, B27, B40 y B42) y pacientes afroamericanos con espondilitis anquilosante. A su vez, Londoño et al²² estudia a 178 pacientes con espondiloartritis divididos según el patrón clínico de presentación en axial y periférico. Encuentra que el 83% de pacientes con compromiso 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. Por último, Yamaguchi et al²³ evalúa 48 pacientes con espondilitis anquilosante encontrando HLA-B27 en 40 de ellos (83%), 3 de los 8 pacientes (37.5%) que fueron negativos a HLA-B27 fueron positivos a HLA-B39 lo cual fue significativamente más alto comparado con controles HLA-B27 negativos. Es necesario recalcar que a nivel nacional tampoco se ha realizado hasta la actualidad la búsqueda de otros alelos distintos al B-27.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se trata de un análisis descriptivo y transversal de la información recogida acerca de pacientes peruanos con diagnóstico de Espondilitis Anquilosante atendidos en el servicio de Reumatología del H. N. Guillermo Almenara Irigoyen Lima – Perú entre los meses de julio del 2013 a julio 2016. Se incluyó a pacientes con Diagnóstico de Espondilitis Anquilosante confirmado por los criterios de clasificación de Nueva York modificados, mayores de 18 años y que firmaron el consentimiento informado. Se excluyó a pacientes con historia previa de Psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. El Comité de Investigación y Ética del hospital aprobó el protocolo y el consentimiento informado. Todos los participantes firmaron el consentimiento correspondiente después de haber sido informados por el investigador acerca de los procedimientos en el estudio.

Para la evaluación se utilizó un formulario estructurado realizado especialmente para el presente trabajo en el cual se recoge información demográfica, clínica y clinimétrica relacionada con la enfermedad. Se obtuvo información acerca de síntomas articulares al inicio de la enfermedad y durante el curso subsiguiente. Asimismo se consignó la historia de manifestaciones extraarticulares vía registros médicos y entrevista al paciente. Se realizó al momento de ingreso al estudio un recuento de 44 articulaciones y de entesis por medio del Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES). Se verificó la movilidad del eje axial de acuerdo a la versión BASMI según escala de tres puntos, asimismo la valoración de la actividad de la enfermedad por BASDAI y la evaluación de la función física por medio del cuestionario BASFI. Se realizaron radiografías de columna cervical, lumbar y sacroiliacas. Con el resultado de los estudios radiológicos de columna cervical y lumbar se evaluó el daño estructural por medio del Score espinal modificado de Espondilitis Anquilosante (mSASSS). Para evaluación del compromiso extraarticular se realizó una evaluación oftalmológica y la revisión de la historia clínica. Para evaluación de compromiso cardiovascular se realizó ecocardiografía bidimensional, modo M y doppler. Se realizó una evaluación de laboratorio que incluye hemograma, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, examen de orina, proteinuria, creatinina sérica

y determinación de HLA-B y subtipos por medio de tipificación molecular del HLA por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) mediante Sondas de oligonucleótidos secuencia Específica (SSO).

Para el análisis estadístico se uso el paquete SPSS; las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas, las variables cuantitativas como medias.

RESULTADOS:

Se incluyeron a 52 pacientes, las características demográficas se mencionan en la **tabla 1**. Cuarenta y uno de ellos (78.84%) de sexo masculino y la edad promedio de inicio de síntomas fue de 27.7 años. Existe un retraso diagnóstico promedio de 5.7 años, lo cual está en concordancia con los reportes realizados a nivel latinoamericano. Con respecto al impacto de la enfermedad en el ámbito laboral, se evidenció que el 46% de los que trabajaban al momento del diagnóstico debieron cambiar de actividad laboral o suspenderla debido a la enfermedad.

Tabla 1: Características demográficas

Edad a la evaluación (años)	39.7	
Edad al inicio de síntomas (años)	27.7	
Demora diagnostica (años)	5.7	
	N	%
Genero		
Masculino	41	78.8
Femenino	11	21.2
Raza		
Mestiza	51	98.1
Blanca	1	1.9
Tipo de ocupación		
Ninguno	15	
Empleado	28.83	
Obrero	29	55.8
Otros	6	
Características laborales	11.53	
Trabaja al diagnostico	2	3.84
Trabaja en la actualidad		
Cambio de estado laboral por la enfermedad	39	75
	36	69
	18/39	46

El modo de presentación de la enfermedad más frecuente fue con la presencia de lumbalgia inflamatoria en el 71% de los pacientes, mientras que al momento de la evaluación se determinó artritis periférica y entesitis en un 25% y 56% de pacientes respectivamente.

Tabla 2: Modo de inicio del cuadro clínico:

Modo de inicio	N° (%) 52 pacientes
Lumbalgia inflamatoria	37 (71)
Artritis periférica	35 (67.3)
Uveítis	1 (1.9)
Tarsitis	4 (7.7)
Dolor glúteo	18 (34.6)

Tabla 3: Características clínicas:

Datos clínicos	
Artritis periférica%	25
Entesitis %	56
Tarsitis %	18
Índices de actividad / funcionales	
BASDAI	3.02 ± 2.69
BASFI	4.71 ± 2.39
BASMI	4.33 ± 2.19
ASQoL	8.7 ± 5.2
MASES	4 ± 4
VSG	21.7 ± 17.2
PCR	11.5 ± 20.2
Evaluación Radiográfica	
mSASSS	24.5 ± 15.5

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life score; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Score; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; PCR: proteína C-reactiva; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis (AS) Spine Score.

Con respecto a las manifestaciones extrarticulares relacionadas (**tabla 4**), se evidenció la presencia de uveítis anterior en 8 casos (15.38%) con un solo caso de psoriasis. Asimismo, en la evaluación de compromiso renal (**tabla 5**), se evidencia la presencia de proteinuria mayor a 200mg/d en 12 pacientes (23.07%), mientras que un paciente presentó proteinuria en un valor mayor a 1000mg/d. En cuanto al compromiso cardiológico evaluado por ecocardiografía, la alteración más frecuentemente encontrada fue la presencia de disfunción

diastólica tipo I (leve) en 5 pacientes, los cuales a su vez no presentaban otros factores de riesgo cardiovasculares que podrían explicar este hallazgo. Solo se encontró a un paciente con compromiso valvular aórtico.

Tabla 4: Manifestaciones extraarticulares relacionadas al concepto de espondiloartritis:

	N° (%)
Uveítis anterior	8 (15.38)
Psoriasis	1 (1.92)
Enfermedad inflamatoria intestinal	0

Tabla 5: Manifestaciones extraarticulares no relacionadas al concepto de Espondiloartritis

Manifestaciones renales

	N (%) total 52
Proteinuria (>200mg/d)	12 (23.07)
Proteinuria > 1g/d	1 (1.92)
Azoemia (Cr>1.2g/dL)	2 (3.84)
Hematuria microscópica	3 (5.76)

Compromiso cardíológico por ecocardiografía

	N (%) total 24
Disfunción diastólica tipo I	8 (33.33)
Hipertrofia ventricular izquierda	3 (12.5)
Disfunción diastólica sin FRC¹	5 (20.83)
Disfunción sistólica	0
Prolapso de válvula mitral	1 (4.16)
Insuficiencia aórtica	1 (4.16)
Normal	15 (62,5)
Anormal	09 (37.5)

FRC¹: factores de riesgo cardiovascular

En cuanto a la evaluación del HLA-B y subtipos (**tabla 6**), 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). Sin embargo, se demuestra la presencia del alelo HLA-B39 en 17 pacientes (48.57%). Los subtipos más frecuentes en este grupo fueron el HLA-B39:04 (5 casos), seguido del HLA-B39:01 (4 casos) y del HLA-B39:09 (3 casos). Solo un paciente presentó ambas moléculas. También se encuentra un 17.14% de pacientes con el alelo HLA-B15 y un 31.42% de pacientes con HLA-B35.

Tabla 6: HLA B y subtipos

HLA-B27	10 (28.57%)
B27:05	04
B27:02	02
B27:72	02
Otros B27	02
HLA-B39	17 (48.57%)
B39:04	05
B39:01	04
B39:09	03
B39:06	06
Otros B39	03
HLA-B35	11 (31.42%)
B35:01	03
B35:32	02
B35:04	02
Otros B35	04
HLA-B15	06 (17.14%)
B15:01	02
Otros B15	04
Total de pacientes evaluados	35

El tratamiento empleado en nuestros pacientes, teniendo en cuenta la fecha de la evaluación, fueron: antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides, fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos como la sulfasalazina, metotrexato, leflunomida y fármacos biológicos anti TNF α como el Infliximab y etanercept (tabla 7).

Tabla 7: Medicación utilizada a la evaluación

	N (%)
Medicacion corticoides	
Prednisona	2 (3.8)
Otros	0
FARMES	
Metotrexate	25 (48)
Sulfazalacina	21 (40.3)
Leflunomida	01 (1.9)
FARMEb	
Etanercept	9 (17.3)
Infliximab	5 (9.6)
Adalimumab	0
AINES	
Indometacina	23 (44.2)
Naproxeno	07 (13.4)
Ibuprofeno	02 (3.8)
Otros	01 (1.9)

DISCUSION

El principal hallazgo del presente trabajo es la demostración de una importante proporción de pacientes que tienen positividad al alelo HLA-B39 en esta población peruana con espondilitis anquilosante. Adicionalmente, de manera similar a los trabajos previamente mencionados^{14,15} se confirma la menor prevalencia del HLA-B27 a nivel local, lo cual contrasta con el porcentaje de pacientes HLA.B27 positivos a nivel latinoamericano (71-84%) y sobre todo en poblaciones con predominio de raza caucásica. Con respecto a la presencia del alelo B39, Yamaguchi et al²³ ha demostrado su presencia en una población japonesa con espondiloartritis negativa a HLA B-27, asimismo, se evidencian semejanzas estructurales con la molécula B27. Sobao et al²⁴, encuentra que un subset de ligandos naturales a la molécula HLA-B27 fueron capaces de unirse a la molécula B-39:01 lo cual sugiere que estas moléculas pueden reconocer un mismo repertorio de péptidos, apoyando

la hipótesis de que los péptidos presentados por ambas moléculas pueden jugar un rol en la patogénesis de la espondilitis anquilosante.

Con respecto a la presencia del HLA-B35, cabe mencionar que es una molécula de relativa frecuencia en nuestro medio. R de Pablo et al (2000)²⁵ al evaluar una población mestiza rural del departamento de Arequipa encuentra una frecuencia de los alelos B35, B39, B27 y B15 de 34.46%, 4.69%, 0.68% y 10,56% respectivamente en una muestra de 148 individuos. Asimismo, dicho autor encuentra una menor distancia genética (considerando a las moléculas HLA I) entre la población amerindia peruana y boliviana, seguidos por la población amerindia chilena y colombiana y las poblaciones mestizas de México y Brasil. Cuando la distancia genética es calculada de acuerdo a frecuencia de –DR la población peruana es más cercana a la japonesa y nuevamente a la población amerindia boliviana.

Con respecto a las características clínicas, se explica la menor frecuencia de artritis periférica así como el modo de inicio caracterizado por dolor lumbar inflamatorio, dado que la enfermedad en estudio se caracteriza por el compromiso predominantemente axial, asimismo la demora promedio al diagnóstico demuestra la necesidad de mejorar la atención primaria y la educación de la población ante la presencia de dolor axial crónico, sobre todo si es de características inflamatorias. En la población estudiada se encuentra una menor frecuencia de uveítis, lo cual se podría explicar dada la relación existente entre uveítis y HLA B27 determinada en trabajos previos²⁶. El alto porcentaje de pacientes con proteinuria, requiere un estudio adicional ya que dicho hallazgo es distinto a estudios anteriores, donde la presencia de proteinuria no sobrepasa al 10% de los casos²⁷. Dicho hallazgo nos orienta hacia compromisos glomerulares relacionados a la enfermedad en estudio como nefropatía IgA o amiloidosis, sin embargo también podría estar en relación al uso crónico de medicación como los antiinflamatorios no esteroideos. Con respecto al compromiso cardíaco, se ha mencionado a la presencia de anormalidades de la conducción y al compromiso valvular aórtico como los más frecuentes. En el presente trabajo, no se ha realizado electrocardiografía a los pacientes y solo se ha demostrado insuficiencia aórtica en solo un caso. En cambio, si se ha podido verificar la presencia de disfunción diastólica tipo I sin factores de riesgo cardiovasculares en un 20.83% de casos, lo cual es similar a reportes previos²⁸. Cabe señalar que los pacientes con este compromiso no presentaron síntomas de falla cardíaca y la significancia clínica de este hallazgo no es clara, sin embargo, algunos estudios sugieren que la sola presencia de disfunción diastólica podría estar asociada a un incremento de la mortalidad cardiovascular²⁹.

De acuerdo a los hallazgos encontrados podemos concluir que es la primera vez en la que se observa en nuestro medio la mayor frecuencia del alelo HLA-B39 con respecto a HLA-B27 en pacientes con espondilitis anquilosante. Se evidencian además características clínicas particulares como la menor prevalencia de uveítis anterior, mayor porcentaje de pacientes con proteinuria así como la presencia de disfunción diastólica

REFERENCIAS

1. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 896-907.
2. Gamboa R, Medina M, Acevedo E, Pastor C, Cucho M, Gutiérrez C, et al. Prevalence of rheumatic diseases and disability in an urban marginal Latin American population: A community based study using the COPCORD model approaches. *Arthritis Rheum.* 2007;56:S344
3. Dougados M, Van de Heijde D. Ankylosing spondylitis: how should the disease be assessed? *Bailliere's Clin Rheumatol* 2002; 16(4): 605-618.
4. Baek HJ, Shin KC, Lee YJ, Kang SW, Lee EB, Yoo CD, et al. Clinical features of adult-onset ankylosing spondylitis in Korean patients: patients with peripheral joint disease (PJD) have less severe spinal disease course than those without PJD. *Rheumatology* 2004;43(12):1526–1531
5. Koh WH, Howe HS, Boey ML. Ankylosing spondylitis in Singaporean Chinese--a clinical profile. *Singapore Med J* 1993;34(6):518-20.
6. Kim TJ, Kim TH. Clinical spectrum of ankylosing spondylitis in Korea. *Joint Bone Spine.* 2010 ;77(3):235-40.
7. Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernandez-Sueiro, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Aug; 46 (8):1309-15. Epub 2007 May 27.
8. Londoño JD, Gonzales LA, Ramirez LA, Santos P, Avila M, Santos AM, et al. 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
9. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol.* 2001; 28(3):560-5.
10. Burgos-Vargas R, Naranjo A, Castillo J, Katona G. Ankylosing spondylitis in the Mexican mestizo: patterns of disease according to age at onset. *J Rheumatol* 1989 ; 16 (2):186-91.
11. Pérez Alamino R, Maldonado Cocco JA, Citera G, Arturi P, Vazquez-Mellado J, Sampaio-Barros PD, et al. Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Rheumatol.* 2011; 38(8):1656-60.
12. 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. *J Rheumatol.* 2012 Dec;39(12):2315-20

13. Buschiazzo E, Maldonado-Cocco JA, Arturi P, Citera G, Berman A, Nitsche A, Rillo OL, RESPONDIA Group. Epidemiology of spondyloarthritis in Argentina. *Am J Med Sci.* 2011; 341(4):289-92.
14. Chávez-Corrales JE, Montero Jáuregui M, Alva Linares M, Mora Fernández C, Ramos Valencia P, Garcia E, et al. Registro iberoamericano de espondiloartritis (RESPONDIA): Perú. *Reumatología clínica* 2008;4(Supp.4): 63-67
15. Alfaro J, Rodríguez Z, Torres C, Acevedo E. Prevalencia del HLA-B27 en pacientes con diagnóstico definitivo de espondilitis anquilosante y en controles sanos en población mestiza peruana. *Revista Peruana de Reumatología* 1995: Volumen 1(3): 91-94. Lima-Perú.
16. 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):112-6.
17. 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. *HumImmunol.* 1995;43(3):174-80.
18. Cipriani A, Rivera S, Hassanhi M, Márquez G, Hernández R, Villalobos C, Montiel M. HLA-B27 subtypes determination in patients with ankylosing spondylitis from Zulua, Venezuela. *Hum Immunol* 003;64(7):745-9.
19. Martinez B HLA-B27 subtypes in patients with ankylosing spondylitis (As) in Colombia. *Rev Invest Clin* 1999 ; 51(4):221-6.
20. Yan Li, Shengli Zhang, Jian Zhu, Xuna Du and Feng Huang. Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2012; 11;14(5):R215.
21. Khan, M. A., Kushner, I., & Braun, W. E. A subgroup of ankylosing spondylitis associated with HLA-B7 in American blacks. *Arthritis and Rheumatism*, 1978; 21(5), 528-530.
22. 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. *BMJ Open.* 2015;11;5(11).
23. 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. Evidence for a role of the peptide-anchoring B pocket. *Arthritis Rheum.* 1995;38(11):1672-7.
24. Sobao Y, Tsuchiya N, Takiguchi M, Tokunaga K. Overlapping peptide-binding specificities of HLA-B27 and B39: evidence for a role of peptide supermotif in the pathogenesis of spondylarthropathies. *Arthritis Rheum.* 1999 ;42(1):175-81.

25. D Pablo R., Beraun Y, Nieto A, Calzada JE , Rementeria MC, Sanz I et al. HLA class I and class II allele distribution in the peruvian population. Tissue antigens. 2000 dec;56(6):507-14.
26. Chang JH, Mc Cluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. Surv ophthalmol. 2005; 50(4):364-88.
27. Lee SH, Lee EJ, Chung SW, Song R, Moon SH. Renal involvement in ankylosing spondylitis : prevalence , pathology response to TNF –a blocker. Rheumatol Int 2013 ;33(7):1689-92.
28. Khan MA, Sun JP, Balher RC: Echocardiographic evidence of altered cardiac diastolic function in ankylosing spondylitis. Lancet 1987;1(8548):1501
29. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al: Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. Circulation 2002;105(16):1928– 33.