

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XIII Número 17, 2011 ISSN: 1817-5996

Versión digital: <http://www.sld.cu/sitios/reumatologia/temas.php?idv=23736>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Relación del intestino con la Espondilitis Anquilosante y otras espondiloartritis

Suárez Martín Ricardo*, Martínez Larrarte José Pedro**, Molinero Rodríguez Claudino*, Prada Hernández Dinorah***

* Especialista de 1er Grado en Medicina Interna y 2do Grado en Reumatología

** Especialista de 2do Grado en Reumatología

*** Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral y Reumatología

Servicio nacional reumatología. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo LABCEL. Hospital Docente Clínico Quirúrgico "10 de Octubre". Facultad de medicina "10 de Octubre". Facultad de medicina "Dr. Miguel Enríquez". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. Cuba

RESUMEN

La relación que existe entre las espondiloartritis y la infección intestinal ha sido observada de forma regular existiendo múltiples reportes de casos que refieren esta asociación clínica; en su etiología se mencionan bacterias como *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* o *Salmonella* presentes en el sistema digestivo de estos enfermos que secundariamente desarrollan un cuadro inflamatorio enteso-articular. Estos procesos morbosos puede concommita desde un inicio o demorar algunos años en relacionarse, la concordancia más importante entre ambos trastornos se da en el contexto de las espondiloartritis de las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, reportándose también asociada con la espondilitis anquilosante, artritis reactivas y artritis psoriásica, confirmando la participación del intestino en estas entidades. En esta revisión exponemos los avances más recientes de la relación que se presenta entre las infecciones del intestino y la patogenia de la espondilitis anquilosante, así como de otras enfermedades que componen el grupo de las espondiloartritis.

Palabras claves: espondiloartritis, espondilitis anquilosante, enfermedades inflamatorias intestinales crónicas

INTRODUCCIÓN

Cada vez resultan más frecuente los estudios que indican la relación del intestino en la patogenia de la espondilitis anquilosante (EA) y de las otras enfermedades que componen el grupo de las espondiloartritis (EspA), numerosas investigaciones han sido realizados con el objetivo de demostrar la participación de la mucosa intestinal en el debut y desarrollo de estas entidades nosológicas. En esta revisión exponemos los avances más recientes que reflejan la presencia de diversos marcadores moleculares observados en el tractus gastrointestinales de pacientes que sufren diferentes espondiloartopatías.

DESARROLLO

Existen estudios en los que se relaciona al intestino con las enfermedades inflamatorias articulares, esta relación inicial fue obtenida mediante la observación clínica lo cual se confirmó posteriormente con evidencias epidemiológicas que demostraron la afectación intestinal aguda o crónica en pacientes con diferentes formas clínicas de artritis.^{1,2}

La afectación articular tanto axial como periférica en pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias crónicas (EIIC),

sobre todo con enfermedad de Crohn (EC) y con colitis ulcerosa (CU) ha sido ampliamente reportada.³

La relación más importante entre ambos trastornos se da en el contexto de las espondiloartritis. Entre las que se encuentran las denominadas espondiloartritis de las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EIIC), pero también se ha observado en pacientes con espondilitis anquilosante (EA), artritis reactivas (ARe), Síndrome de Reiter (SR) y artritis psoriásica (AP), a los cuales con frecuencia se asocian enfermedades inflamatorias intestinales (EII), y no así a otras entidades como la artritis reumatoide (AR).⁴

La evidencia más sólida de la observación clínica parte de la evolución hacia formas de EA de pacientes que tras una infección intestinal por bacterias como *Shigella* spp., *Yersinia* spp., *Campylobacter* spp. O *Salmonella* spp. Y desarrollan una ARe, aunque este proceso puede generalmente demorar algunos años.⁵⁻⁸

Dentro del conjunto de las espondiloartritis se pueden distinguir dos variedades:

- 1) En la que la inflamación articular se desarrolla poco después o durante una infección, generalmente del tracto gastrointestinal o genitourinario, tal es el curso de las ARE y SR².
- 2) La otra variedad es en la que no se puede imbricar directamente el papel de la infección y su relación con ella, solo es sugerida por datos epidemiológicos o por estudios de laboratorio como sucede en la EA, AP, y EIIC⁹.

FISIPATOLOGIA DE LAS EspA

Es de conocimiento general de que la flora intestinal puede desempeñar un papel en la patogenia de las EIIC¹⁰⁻¹³ y algunos factores genéticos identificados como predisponentes de EIIC en los cuales se incluyen el NOD-2 y vCARD-9.^{6,13}

Se ha documentado que del 5 al 10% de pacientes con EA tienen asociado EC o CU; la frecuencia aumenta del 25 al 49% con la inflamación subclínica intestinal demostrada por medio de la ileocolonoscopia. Estas lesiones que generalmente afectan el íleon terminal, al realizar los exámenes microscópicos e histopatológicos en biopsias de tejido intestinal inflamado, eleva de un 50 a un 60% a estos pacientes.¹⁴⁻¹⁷

En estudios realizados se detectó niveles elevados de interleuquina 23 (IL-23) en el íleon terminal de pacientes con EA y en portadores de EC sugiriendo que esta citoquina juega un papel desencadenante en el proceso de la inflamación intestinal en las EIIC.³

Es conocido que el tracto gastrointestinal (TGI) es una de las mucosas más amplias que constituyen una barrera entre el mundo exterior y el medio interno humano, supone una situación especial de continua exposición a antígenos, microorganismos viables y productos bacterianos. Estas evidencias han permitido sugerir que un trastorno en la barrera entre el intestino y el sistema circulatorio sanguíneo está involucrado en la patogenia de estas enfermedades.

Estructuralmente, la barrera mucosa intestinal está formada por una línea celular epitelial que forma una compleja red de mecanismos inmunológicos organizados en tejido linfoide, y no inmunológicos, que protegen al huésped de patógenos potencialmente peligrosos, en tanto que al mismo tiempo tolera otros microbios «residentes» importantes para la absorción y utilización de nutrientes.¹⁸

Las células epiteliales intestinales que forman parte de esta barrera mucosa tienen microvellosidades en la zona apical formando un borde «*en cepillo*», diseñado para evitar la penetración de antígenos extraños; simultáneamente estas células expresan receptores de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH-II) que facilitan la presentación del antígeno a las células inmunitarias. Otra función asociada a estas células, es la de reconocer estructuras microbianas mediante los receptores de superficie denominados *toll-like receptors* (TLR).

La microflora del TGI representa un ecosistema altamente complejo, compuesta por más de 50 géneros de bacterias de 500 especies diferentes. El intestino del adulto contiene un estimado 1014 microorganismos viables, esta microflora

intestinal residente interactúa con varios de los componentes de la mucosa y submucosa intestinal, produciendo diferentes efectos en la función de las células epiteliales, que influye en la función inmunológica de la mucosa y en el sistema de defensa del huésped.

La mucosa del TGI está expuesta a productos bacterianos, mayoritariamente endotoxinas, fenoles, amoníaco e índoles, que dependen del tipo de fermentación que ocurre en el intestino, lo que a su vez depende directamente del tipo de bacterias y de los sustratos presentes.^{19, 20} La microflora proporciona protección contra la infección de ciertos patógenos, este mecanismo denominado «*resistencia a la colonización*» o «*antagonismo bacteriano*» representa la capacidad del huésped para impedir la colonización del TGI por microorganismos exógenos.

BARRERA DEL TGI EN LAS EspA

La integridad de esta barrera del TGI es fundamental para el mantenimiento del equilibrio y simbiosis entre los microbios residentes (microflora intestinal) y el huésped, y está regulada por factores físicos, fisiológicos, inmunes y microbiológicos. La modificación o desequilibrio entre ellos conduce a la ineficacia de las funciones fisiológicas de la barrera, daño en la mucosa, incremento de la permeabilidad intestinal y sobrecrecimiento de agentes patógenos.

La rotura de la barrera mucosa facilita la invasión del huésped por organismos patógenos, a través de ella, lo que eventualmente produce enfermedad.

Se denomina translocación al proceso de migración de microbios viables desde la luz intestinal a localizaciones extraintestinales, generalmente hígado, bazo, torrente circulatorio o sistema reticular macrofágico.

El sistema inmunitario de la mucosa está localizado en diferentes sitios anatómicos en los que contactan el medio interno y externo; el TGI es el más importante y la red que forma su sistema inmunitario denominado *gut associated lymphoid tissue* (GALT), formado básicamente por células B, T y fagocitos que presentan los antígenos a las células epiteliales especializadas *follicle associated epithelia* (FAE), los cuales coordinan las respuestas inmunitarias que acontecen por la interacción molecular entre las células inmunitarias y otros componentes de la mucosa intestinal.²¹

De igual forma la flora intestinal participa en el mantenimiento de la respuesta inflamatoria de la EII no específica, y su potencial papel en la génesis de otras enfermedades intestinales.

Entre las EspA y las EII existen, como se ha descrito anteriormente, evidentes relaciones clínicas con un denominador común a ambas, el incremento de la permeabilidad intestinal, siendo la prevalencia de inflamación intestinal en pacientes con EspA mayor, que entre los que presentan AR.²¹

Las lesiones crónicas severas intestinales se asocian con signos radiológicos más avanzados de sacroilítis, espondilitis, así como con más erosiones y destrucción articular periférica. De manera recíproca, la remisión de la inflamación articular se

asocia con desaparición de la inflamación intestinal, y su persistencia, con empeoramiento de los signos y síntomas.

Algunas evidencias aseguran una importante relación entre los mecanismos inmunitarios que subyacen en la patogenia de la EA y EspA y las EIIC (EC y CU), se ha descrito el incremento en la expresión del complejo E-cadherina/catenina, con el incremento en la expresión de la molécula de adhesión E-cadherina (una glucoproteína de la transmembrana). Es característico que en las EspA la expresión del complejo E-cadherina/catenina es normal en zonas no inflamadas, pero se encuentra incrementada en zonas con inflamación activa, imitando la situación de la EC.^{22,23}

La E-cadherina es también un ligando de la $\alpha E\beta 7$ (integrina) de células T intraepiteliales. Un incremento en el número de macrófagos se expresa en el receptor CD-163,²³ por lo que la E-cadherina podría también inducir cambios en la población linfocitaria de la mucosa intestinal en la EA y las EspA; la $\alpha E\beta 7$ está sobre expresada en la EC y en todas las EspA.

Las células Th1, Th17, y células T reguladoras (T-reg) pueden participar en el balance de la tolerancia inmune a las bacterias en la luz intestinal por la necesidad de proteger el cuerpo de estos agentes patógenos.

PAPEL DE LOS LINFOCITOS EN LA EspA

Otro factor importante es el que juegan los linfocitos en la regulación inmune del intestino. Estudios en vivo e in vitro han demostrado que la desregulación de las células T participa en la patogénesis de la inflamación intestinal⁴. Después de la estimulación antigénica las células T-CD4 nativas divididas en varios subtipos, se caracterizan por producir otras citoquinas con funciones diferentes.

Las células T-CD4 constan de dos subgrupos, las Th1 que producen grandes cantidades de interferón y las Th2 que producen IL-4, IL-5 e IL-13. Las células Th1 están relacionadas con la inflamación en la enfermedad de Crohn.^{10,11}

Recientemente se ha detectado un nuevo subgrupo de células T-CD4 en el ser humano, estas son las TH17, caracterizadas por la producción de IL-17, induciendo directamente inflamación tisular y autoinmunidad relacionadas con la patogenia de algunas enfermedades autoinmunes.¹²

Algunos reportes señalan que las células Th17 se diferencian de las células T nativas por la combinación de IL-1 e IL-23. La IL-23 desencadena la activación de células Th17 que a su vez producen IL-17A e IL-17F y menores cantidades de factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-6.^{12,13} La IL-23 juega un importante papel en la activación del sistema inmune, específicamente en la respuesta local del intestino.^{16,17}

La acumulación de evidencias sugiere que la mayoría de las interleuquinas relacionadas con las artritis inflamatorias son producidas tanto por células inmunes innatas como por las células T.²³

En un estudio realizado en pacientes con EA a los cuales se les realizó ileocolonoscopia, la inflamación intestinal microscópica fue observada en el 76%, la misma se localizó en el fleon distal³. Este estudio determinó que la IL-23 mRNA es fuertemente regulada en la mucosa intestinal de los pacientes

con EA a niveles similares a los encontrados en pacientes con EC, pero su asociación no está completamente definida con la respuesta de las células Th17. Actualmente se ha encontrado que las células Th17, son reguladas por IL-1, IL-23 y IL-6.^{13,24}

En otro orden se ha observado que la EA está asociada genéticamente al gen receptor de IL-23 (IL-23R), la función protectora R381Q variante de este gen, afecta la respuesta del Th17.^{25,26} El desdoblamiento de esta proteína responde a un estrés celular programado, que puede ser iniciado por el HLA-B27 desdoblado, incrementando la producción de IL-23.²⁷ Un nuevo estudio demostró que la aplicación de un anticuerpo monoclonal anti IL-17A ofrecía buenos resultados como tratamiento en la EA activa.²⁸

Hay estudios que han encontrado un incremento en la expresión de IL-23, sin embargo, no han observado lo mismo con la IL-17, que resulta fundamental en el cuadro intestinal inflamatorio subclínico en la EA.²⁹

La identificación de células Paneth residentes como fundamentales en el curso fisiológico y patológico de la IL-23 ha sugerido de manera significativa que es la interleuquina fundamental reguladora de la inmunidad en la mucosa intestinal; la misma tiene significación fisiopatológica en la asociación reportada entre el polimorfismo del receptor de IL-23 y la inflamación intestinal.²⁹

La sobre expresión de las células Paneth derivadas de los péptidos anti-microbianos en el fleon de pacientes con EA asociada a inflamación intestinal subclínica ha sido reportada en diferentes ocasiones;^{29,30} esto representa una alteración precoz importante de los componentes inmunes innatos de la mucosa y la defensa del hospedero en la EA.

Por otro lado, la EC y las EspA se asocian con mayor número de macrófagos CD68+ en la mucosa intestinal inflamada. También la EC y las EspA tienen mayor número de macrófagos que expresan CD163 (receptor *scavenger*). En ambas enfermedades se ha demostrado un descenso de la respuesta Th1, indicando identidad inmunológica entre ambos procesos sobre todo respecto de la respuesta inmunitaria innata.³⁰

Entre las evidencias más claras de la relación intestino-articulaciones destacan las aportadas por los modelos animales y entre ellos, sobre todo, la rata transgénica (HLA-B27/humana b2-microglobulina) de Joel Taurog,³⁰ que desarrolla espontáneamente una enfermedad similar a espondiloartritis, afectando el tracto gastrointestinal, las articulaciones periféricas y axiales, el aparato genitourinario masculino, la piel, las uñas y el corazón. La mayor afectación está en el intestino, lo que indica que es allí donde se inicia y perpetúa el proceso. Posteriormente se ha demostrado que tal expresión se inhibe en situaciones de asepsia, esto sugiere un papel patogénico a los microorganismos del medio ambiente o intestinal.

OTROS FACTORES EN LA ETIOPATOGENIA DE LAS EspA

Poblaciones de células T específicas reconocen antígenos bacterianos en el intestino y posteriormente recirculan entre el intestino y las articulaciones periféricas donde son reactivadas

por antígenos bacterianos o por péptidos que producen reacciones cruzadas. La recirculación de linfocitos (intestino-sinovial) que podría explicar, al menos en parte, la localización en EspA y EC está soportada por estudios inmunológicos que refieren los siguientes datos:

- Las moléculas de adhesión están involucradas en la mensajería de los linfocitos T entre el intestino y la membrana sinovial.
- Los linfocitos T intestinales de pacientes con EIIC tienen alta afinidad con vasos sinoviales por medio de receptores y sus ligandos endoteliales $\beta 7$ integrinas / MadCAM-1 y VCAM-1 / E-cadherina.
- Se ha identificado una expansión idéntica de células T en la mucosa del colon y en la membrana sinovial de pacientes con EspA enteropática.
- Defectos en la respuesta Th1 de la mucosa suele disminuir la defensa contra bacterias intracelulares y contribuir al descenso de la tolerancia inmunitaria contra antígenos bacterianos.
- Bajas secreciones de TNF (no otras citocinas) están relacionadas con la cronicidad de la ARE.
- La persistencia bacteriana puede inducir inflamación tisular por estimulación directa de células inflamatorias como monocitos, macrófagos y neutrófilos, así como por células epiteliales intestinales (inmunidad innata). Esta atractiva hipótesis queda por demostrar; la secuencia de eventos que la avalan se podría resumir de esta forma: «células de la respuesta innata como macrófagos reconoce diferentes patógenos microbianos mediante sus receptores tolllike (TLR) e inician una rápida y activa respuesta inmune, no específica, que termina en la inflamación ligamentaria y articular».

Tras la unión a lipoproteínas bacterianas (TLR2), endotoxinas (TLR4), flagelinas (TLR5) y dinucleótidos bacterianos (TLR9) a proteínas de shock térmico (*heat shock*), se inicia una cascada que induce activación de NF- κ B, produciendo incremento del estrés oxidativo, con elaboración de citocinas inflamatorias y apoptosis celular. Esto ha sido asociado con el incremento de las TLR2 y TLR4 significativamente en la sinovial de la EA y otras EspA y no en la AR. El tratamiento con anti-TNF los reduce muy significativamente.^{30,31}

También se ha observado que los CD163 (que se expresa en macrófagos) están aumentados en la EC y las EspA y en la sinovial de EspA B27+, en relación con este concepto, Rosenbaum⁶ plantea la hipótesis que el HLA-27 provoca influencias en la composición de la flora endógena del organismo, y que este HLA-27/shaped flora, está relacionado con la EA.

CONCLUSIONES

La estrecha relación entre EspA y la inflamación de la mucosa intestinal asociada a formas clínicas o subclínicas de EIIC, sugieren que una bacteria anormal del intestino y la subsiguiente reacción inmune a esta bacteria intestinal, participan en la patogenia de estas entidades. Estudios serológicos de anticuerpos antibacterianos permiten la identificación de bacterias o células T en la inflamación articular, y modernamente test biológicos han demostrado parte de las estructuras de estas bacterianas en el líquido sinovial de los pacientes con EspA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet*. 1973;1:904-7.
2. Collantes Estévez E. El intestino en la patogenia de las espondiloartritis. *Reumatol. Clin*. 2007; 3 Supl 2: S29-32
3. Ciccia F, et al. Overexpression of Interleukin-23, but Not Interleukin-17, as an Immunologic Signature of Subclinical Intestinal Inflammation in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. 2009; 60 (4): 955-965.
4. Plevy SE, Landers CJ, Prehn J, Carramanzana NM, Deem RL, Shealy D, et al. A role for TNF and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease. *J Immunol* 1997; 159: 6276-82.
5. Leirisalo-Repo M. Prognosis, course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies. *Rheumatic Dis Clin N Amer*. 1998; 24: 737-51.
6. Rosenbaum JT, Davey MP. Time for a Gut Check: Evidence for the Hypothesis That HLA-B27 Predisposes to Ankylosing Spondylitis by Altering the Microbiome. *Arthritis & Rheumatism*. 2011; 63, (11): 3195-3198.
7. Rashid, T, Ebringer, A. Ankylosing spondylitis is linked to Klebsiella—the evidence. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 858-864.
8. Hannu, T, Inman, R., Granfors, K, Leirisalo-Repo, M. Reactive arthritis or post-infectious arthritis? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2006; 20: 419-433.
9. Koehler L, Kuipers J.G, Zeigler H. Managing seronegative spondyloarthritides. *Rheumatology*. 2000; 39:360-368.
10. Parronchi P, Romagnani P, Annunziato F, Sampognaro S, Beccchio A, Giannarini L, et al. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J Pathol* 1997; 150: 823-832.
11. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today* 1997; 18: 263-6.
12. Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol* 2007; 8: 345-50.
13. Costa-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F. Interleukins 1 and 6 but not transforming growth factor are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 942-9.
14. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, de Vos M. Ileocolonoscopy findings in seronegative spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 1988;27 Suppl 2:95-105.
15. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Practice and Research Clin Rheum*. 2006; 3: 451-71.
16. Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Giardina A et al. Intestinal CD4 (+) CD25 (high) regulatory T cells are expanded in ankylosing spondylitis patients: a putative role for IL-10 in preventing intestinal TH17 response. *Arthritis Rheum* 2010; 62:3625-34.
17. van Limbergen J, Wilson DC, Satsangi J. The genetics of Crohn's disease. *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2009; 10: 89-116.
18. Acheson DWK, Luccioli S. Mucosal immune responses. *Best Pr Res Clin Gast*. 2004; 18: 387-404.
19. Hill Gaston JS. Host-infectious agent interactions in the pathogenesis of rheumatic disease. *Cur Op Rheumatology* 2004; 16:371-3.
20. Hawrelak JA, Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis: A review. *Alt Med Rev*. 2004; 9: 180-94.
21. Smith JA, Marker-Herman E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Current concepts. Best Pract Res Clin Rheum*. 2006; 3: 571-91.
22. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20: 451-71.
23. Yeremenko N, Baeten D. IL-17 in spondyloarthritis: is the T-party over? *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:115.
24. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006;441:235-8.
25. Di Meglio P, Di Cesare A, Laggner U, Chu CC, et al. The IL-23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. *PLoS One* 2011, 6:17160.
26. Sarin R, Wu X, Abraham C: Inflammatory disease protective R381Q IL23 receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T cell functional responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108: 9560-9565.
27. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA: HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum* 2009, 60:2633-2643.
28. Baeten D, Sieper J, Emery P, Braun J, et al The anti-IL17A monoclonal antibody secukinumab (AIN457) showed good safety and efficacy in the

- treatment of active ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2010, 62: 2840-2841.*
29. Khan M A. Ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies: the dramatic advances in the past decade Difficulties of diagnosis: how far has AS advanced? *Rheumatology 2011; 50: 637-639.*
30. Hammer RE, Marka SD, Ricardson JA, et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2 microglulin: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell. 1990; 63:109-12.*
31. Sieper J, Braun J, Rutwaleit M, Boone A, Zink A. Ankylosing Spondylitis: an overview. *Ann. Rheum. Diss. 2001; 61:367-11*
-

Los autores refieren no presentar ningún conflicto de intereses

Recibido: 2 de noviembre del 2011

Aprobado: 1ro de diciembre del 2011

Contacto para correspondencia: Dr. Ricardo Suárez Martín rsuarez@infomed.sld.cu
Cervantes No 97 % Goicurua y D´Strampe. Sevillano. 10 de Octubre. La Habana. Cuba