

# Fundamentos para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y su efecto en la reumatología mexicana

Rubén Burgos-Vargas,<sup>a\*</sup> Carlos Abud-Mendoza,<sup>b</sup> Efraín Díaz-Jouanen,<sup>c</sup> Mario A. Garza-Elizondo,<sup>d</sup> Gabriel Medrano-Ramírez,<sup>e</sup> Javier Orozco-Alcalá,<sup>f</sup> César Pacheco-Tena,<sup>g</sup> Carlos Pineda-Villaseñor,<sup>h</sup> Juan Carlos-Pozos,<sup>i</sup> Francisco Ramos-Niembro,<sup>j</sup> Manuel Robles-San Román<sup>k</sup> y Ernesto Santana-Sahagún<sup>l</sup>

<sup>a</sup>Hospital General de México y Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F.

<sup>b</sup>Hospital Central y Universidad de San Luis Potosí, S.L.P., México

<sup>c</sup>Hospital Ángeles Lomas y Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F.

<sup>d</sup>Hospital Universitario "Dr. J.E. González," Universidad Autónoma de Nuevo León, N.L., México

<sup>e</sup>Hospital General de México, México D.F. <sup>f</sup>Universidad de Guadalajara, Jalisco, México

<sup>g</sup>Universidad Autónoma de Chihuahua, Hospital Central Universitario de Chihuahua, Chihuahua, México

<sup>h</sup>Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México, <sup>i</sup>Abbott Laboratories de México, México D.F., México

<sup>j</sup>Universidad Veracruzana, Veracruz, México, <sup>k</sup>Centro Médico de Toluca, México

<sup>l</sup>Hospital Regional Zona 20, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado CALI, Tijuana, B.C., México

Recibido en versión modificada: 25 de abril de 2008

Aceptado: 13 de junio de 2008

## RESUMEN

Esta revisión trata de los fundamentos sobre los que descansa el tratamiento actual de la espondilitis anquilosante, enfatizando la participación y la opinión de la comunidad reumatólogica nacional. En la temática se incluye la repercusión de la enfermedad—aspectos epidemiológicos, laborales, económicos, estado de salud y calidad de vida—, propuestas para la identificación de la espondiloartritis axial como la forma más precoz de la espondilitis anquilosante y el análisis de la literatura que dio origen a las recomendaciones terapéuticas actuales. Con relación al último punto, se abordan las recomendaciones ASAS/EULAR para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y el nivel de concordancia con la opinión del reumatólogo mexicano y de otros países. Finalmente, se analizan las recomendaciones para iniciar bloqueadores del factor de necrosis tumoral en pacientes con espondilitis anquilosante.

**Palabras clave:**  
Espondilitis anquilosante, espondiloartropatías, reumatología

## SUMMARY

We describe the guidelines for the current treatment of ankylosing spondylitis with an emphasis on the role and outlook of the Mexican rheumatologic community. The topics we analyze include: epidemiological as well as professional, financial, health status, and quality of life aspects. We propose to acknowledge that axial spondyloarthritis is the earliest form of ankylosing spondylitis. Finally we carry out a review of the literature supporting current therapeutic recommendations. Regarding the latter, we approached the ASAS/EULAR recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and their level of agreement with Mexican and other countries' rheumatologists. Finally, we analyzed the recommendations to start tumor necrosis alpha blockers among patients with ankylosing spondylitis.

## Key words:

Ankylosing spondylitis, spondyloarthritis, anti-TNF, Mexican rheumatology

## Introducción

La espondilitis anquilosante es una enfermedad crónica de origen desconocido asociada significativamente al antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 que afecta las entesis y la membrana sinovial de la columna vertebral, las sacroiliacas y las articulaciones de las extremidades, principalmente las inferiores.<sup>1</sup> Además, se puede acompañar de

uveítis anterior no granulomatosa, inflamación aguda o crónica inespecífica de la mucosa o submucosa del íleon, yeyuno o colon, trastornos del ritmo cardiaco y valvulopatía aórtica. Las manifestaciones clínicas e histopatológicas resultan de dos fenómenos estrechamente relacionados: inflamación y proliferación osteocartilaginosa. La identificación de cada uno de ellos es determinante en la terapéutica, ya que hipotéticamente el control sostenido de la inflamación

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Rubén Burgos-Vargas. Servicio de Reumatología, Hospital General de México, Dr. Balmis 148, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06720 México D.F., México. Tels.: (55) 5004 3849, 2789 2000, extensiones 1352 y 1353. Correo electrónico: burgosv@prodigy.net.mx

reduce el riesgo de alteraciones estructurales irreversibles. Las repercusiones de la enfermedad abarcan diversos aspectos. El paciente sufre dolor crónico, diversos grados de discapacidad, trastornos de la imagen corporal y graves repercusiones en su relación con otras personas, en su desarrollo personal y profesional y en general en su calidad de vida.

Esta revisión incluye los aspectos de la enfermedad con mayor impacto y el estado de la terapéutica actual en nuestro país, con el propósito de que el lector conozca las tendencias en la detección y el tratamiento precoces.

## Aspectos epidemiológicos, socioeconómicos y terapéuticos

La incidencia anual ajustada por sexo se encuentra entre 1.55 y 6.6 (hombres 2.4 a 11.7; mujeres 0.5 a 8.2) y la prevalencia entre 0.23 y 1.8 (hombres 0.4 a 2.7; mujeres 0.04 a 1) por 100 000 habitantes en países europeos.<sup>2</sup> La incidencia y la prevalencia de la espondilitis anquilosante en la población general dependen de la prevalencia del antígeno HLA-B27. Así, se estima que entre 0.5 y 1.0% de los portadores de este marcador en cualquier país tienen la enfermedad. Dado que la prevalencia del antígeno HLA-B27 en la población mexicana es de 5%,<sup>3,4</sup> y que conocemos la incidencia y prevalencia en Europa, estimamos que en México podría haber 4160 a 93 600 enfermos con espondilitis anquilosante. Esta enfermedad afecta con mayor frecuencia al sexo masculino y la edad de presentación más frecuente se encuentra entre los 25 y 30 años; en la población mexicana, el inicio de los síntomas se ubica entre los 15 y 25 años de edad.<sup>5,6</sup>

Alrededor de 30% de los pacientes con espondilitis anquilosante beneficiarios del Instituto Mexicano del Seguro Social se encuentra permanentemente incapacitado.<sup>7</sup> El promedio de días de trabajo perdidos por el grupo de enfermos que sigue trabajando es de 69±63 días, mientras que entre los que no lo hacen la cifra alcanza 11 días laborales, lo que equivale a 58±104 días por paciente incapacitado.<sup>8</sup> En total, el número de días de trabajo perdidos por año y por paciente es de 72, lo que equivale a 31% de los días laborables en un año.<sup>7</sup> Los índices del estado de salud y la calidad de vida incluyendo pacientes con espondilitis anquilosante juvenil son menores que en la población general.<sup>9-11</sup>

Por otro lado, los costos médicos directos anuales esperados por paciente ascienden a 2289 dólares americanos; de éstos, 1710 dólares corresponden a la estimación del costo directo institucional anual y 579 dólares al gasto de bolsillo anual.<sup>12</sup> El costo por cada paciente incapacitado es de alrededor de 1510 dólares.<sup>7</sup>

El tratamiento de la espondilitis anquilosante ha variado a través de los años. En alguna época incluyó la radioterapia dirigida a la columna lumbar y las articulaciones sacroiliacas con cierto grado de eficacia, pero con un incremento notable en el número de neoplasias, principalmente leucemias, a mediano y largo plazo.<sup>13,14</sup> El tratamiento estándar actual consiste en el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

y AINE inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX2);<sup>15-17</sup> y aunque su efecto es solo paliativo, existen indicios de que celecoxib podría disminuir el deterioro radiográfico.<sup>18</sup> La sulfasalazina forma parte del tratamiento estándar, pero su efecto probablemente se limita a la mejoría de la artritis y entesitis periféricas en algunos pacientes.<sup>19</sup> Ninguno de los modificadores del curso de la artritis reumatoide —sales de oro, antimáricos, metotrexate y leflunomida— son eficaces. Finalmente, la introducción de los bloqueadores del factor de necrosis tumoral (antiTNF) en el esquema terapéutico de la espondilitis anquilosante representa un avance importante en el control de la actividad inflamatoria y probablemente en la evolución de la enfermedad.<sup>20-35</sup>

Al respecto, el uso de infliximab, etanercept y adalimumab constituye el pilar del tratamiento y muchos de los esfuerzos en la investigación se encuentran dirigidos a la detección precoz de la enfermedad, en la etapa en la que aún no se encuentran alteraciones estructurales, específicamente sacroiliitis radiográfica. Específicamente, el porcentaje de enfermos que alcanza una reducción >50% en la puntuación del *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) es >70% cuando el tiempo de evolución es <10 años y apenas de 30% en pacientes con >20 años.<sup>36,37</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico de las espondilitis anquilosante consta de parámetros clínicos y alteraciones radiográficas en las articulaciones sacroiliacas (Cuadro I).<sup>38</sup> Desafortunadamente, el tiempo de evolución de los síntomas al momento de establecer el diagnóstico en la mayoría de los enfermos es de ocho a 10 años cuando las manifestación principal es lumbalgia;<sup>39</sup> en la población mexicana, el tiempo de evolución promedio es tres años menor,<sup>5</sup> posiblemente por la alta frecuencia con que nuestros pacientes tienen artritis y entesitis periférica como manifestaciones iniciales.

En este sentido, Rudwaleit y colaboradores<sup>40</sup> han propuesto la categoría clínica “espondiloartritis axial” para englobar

Cuadro I. Criterios diagnósticos de New York modificados para la clasificación de la espondilitis anquilosante<sup>38</sup>

1. Criterios clínicos
  - Dolor en la parte baja de la espalda y rigidez por más de tres meses que mejora con el ejercicio y no se alivia con el reposo
  - Reducción de los movimientos de la columna lumbar en los planos sagital y frontal
  - Reducción de la expansión torácica respecto a valores normales por edad y sexo
2. Criterios radiográficos
  - Espondilitis anquilosante definida si el criterio radiográfico se asocia a por lo menos un criterio clínico
  - Espondilitis anquilosante probable si:
    - a) Hay tres criterios clínicos
    - b) Existe el criterio radiográfico, pero no se encuentra ningún criterio clínico

tanto a la espondilitis anquilosante como a la espondiloartropatía indiferenciada con manifestaciones axiales predominantes. Conceptualmente, la espondiloartritis axial corresponde a la etapa más temprana de la espondilitis anquilosante y específicamente a la forma que potencialmente tiene mejor respuesta al tratamiento con antiTNF. Lo mismo aplica para las espondiloartritis indiferenciadas.<sup>41</sup> Para lograr esto, Rudwaleit y colaboradores<sup>42</sup> redefinieron los criterios para la identificación de pacientes con dolor lumbar inflamatorio<sup>43</sup> (Cuadro II), con lo que mejoraron las propiedades de clasificación y diagnóstico en pacientes con dolor lumbar crónico. Respecto a las pruebas diagnósticas, recientemente se ha recomendado la búsqueda de HLA-B27, la demostración de edema (inflamación) sacroiliaco en estudios de resonancia magnética<sup>40</sup> y sacroiliitis de bajo grado en estudios radiográficos,<sup>44</sup> para identificar al grupo de sujetos con riesgo alto para el desarrollo de espondilitis anquilosante.

En resumen, el diagnóstico precoz de espondilitis anquilosante se apoya en la identificación de pacientes con espondiloartritis axial indiferenciada a través de la aplicación de criterios clínicos con mayor sensibilidad, especificidad y valores como prueba diagnóstica, la determinación de HLA-B27, y la identificación de inflamación o cambios radiográficos precoces en la resonancia magnética y radiología convencional.

## Recomendaciones terapéuticas

A lo largo de los años, el tratamiento de la espondilitis anquilosante se ha apoyado en la opinión del médico tratante y apenas recientemente en resultados de ensayos clínicos. Las indicaciones y el esquema de aplicación de cada una de las medidas terapéuticas han sido variables. En la mayoría de las ocasiones, el tratamiento se prescribe de acuerdo con las necesidades del paciente y no de acuerdo a un esquema fijo.

A través de una revisión sistemática de la literatura para categorizar las pruebas de eficacia y seguridad, estimar la efectividad, efectividad/costo y finalmente la fuerza de recomendación de cada uno de los métodos terapéuticos existentes, el grupo *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS) publicó las recomendaciones ASAS/*European League Against Rheumatism* (EULAR) para el

tratamiento de la espondilitis anquilosante, con el propósito de proveer al clínico de una serie de recomendaciones terapéuticas basadas en evidencias.<sup>45,46</sup>

La revisión abarcó el periodo de enero de 1966 a diciembre de 2004 y las bases de datos Medline, Embase, CINHAL, PEDro y Cochrane. Se buscaron dos elementos, espondilitis anquilosante y revisiones sistemáticas/metanálisis, ensayos controlados y aleatorizados/ensayo controlado, ensayo no controlado, estudio de cohorte, estudio de casos y testigos, estudio cruzado y evaluación económica. Se incluyeron estudios que especificaron las medidas de desenlace. Se clasificó la evidencia de acuerdo con la propuesta de Shekelle y colaboradores.<sup>47</sup> Para las estimaciones de eficacia y costo/eficacia se utilizaron los descriptores “alivio del dolor” por arriba de 50% y “mejoría de la función” por arriba de 20%; en algunas ocasiones, el porcentaje de pacientes con ASAS 20 y el número de pacientes necesario para tratar (NNT). En los estudios de evaluación económica se identificó el diseño del estudio, el comparador, la perspectiva, el horizonte, los descuentos, los costos totales y la eficacia. Asimismo, el análisis se complementó con la opinión del grupo de expertos acerca de cada uno de los métodos.

Inicialmente se consideraron 318 de 4100 artículos; finalmente se evaluaron 35 ensayos clínicos aleatorizados, cinco revisiones sistemáticas y cuatro evaluaciones económicas. Además, se identificaron 73 estudios relacionados con tratamientos no farmacológicos, 55 con AINE o COX2, 62 con medicamentos convencionales para artritis reumatoide, ocho con bisfosfonatos, seis con talidomida, 15 con glucocorticoides, 64 con agentes biológicos y 55 con reemplazo de cadera o cirugía de la columna vertebral.

Se calculó el nivel de eficacia y grado de recomendación de cada una de las medidas terapéuticas (Cuadro III). De acuerdo con el grado de recomendación de todas las pruebas y la calificación promedio de las escalas numéricas (0=no recomendada, 10=totalmente recomendada) de los expertos, las medidas terapéuticas más recomendables son etanercept e infliximab, AINE, el reemplazo de cadera, los ejercicios en casa, la educación y la fisioterapia. Los menos recomendables son metotrexato, talidomida y metilprednisolona intravenosa. Respecto a la eficacia de cada una de las medidas terapéuticas utilizadas con mayor frecuencia, el tamaño del efecto de mayor valor es el de los bloqueadores

**Cuadro II. Criterios para identificar el dolor lumbar inflamatorio**

<b>Prueba de tamizaje<sup>42</sup></b>	<b>Criterios para personas &lt;50 años con dolor lumbar crónico<sup>43</sup></b>
Edad al inicio <40 años	Rigidez matutina >30 minutos
Duración ≥3 meses	Mejoría con el ejercicio, no con el reposo
Aparición insidiosa	Despertar en la segunda mitad de la noche
Mejoría con el ejercicio	Dolor glúteo alternante
Rigidez matutina	
<b>Estudio inicial</b>	<b>Para clasificación, dos presentes</b>
Sensibilidad 95%; especificidad 76%	Sensibilidad 70%; especificidad 81%; razón de verosimilitud positiva 3.7
<b>Estudios posteriores</b>	<b>Para diagnóstico, tres o más presentes</b>
Sensibilidad 23%; especificidad 38%; probabilidad posprueba 12.4%	Sensibilidad 34%; especificidad 97%; razón de verosimilitud positiva 12.4

**Cuadro III. Medidas terapéuticas utilizadas con mayor frecuencia: nivel de eficacia y grado de recomendación<sup>46</sup>**

Medicamento	Nivel de eficacia*	Recomendación	
		Grado <sup>†</sup>	Grado <sup>‡</sup>
Fisioterapia	Ib	+	A 7.95 (0.37)
Ejercicio en casa	Ia	+	B 8.86 (0.27)
Educación	-	-	NE 8.18 (0.38)
Terapia cognitiva	-	-	NE 4.77 (0.58)
AINE	Ib	+	A 9.14 (0.24)
AINE-COX2	Ib	+	A 7.82 (0.38)
Sulfasalazina	Ia	±	A 6.11 (0.72)
Metotrexato	Ib	-	A 3.14 (0.46)
Pamidronato	III	+	C 4.29 (0.38)
Talidomida	III	+	C 3.48 (0.39)
Metilprednisolona (IV)	IV	+	D 3.90 (0.45)
Infliximab	Ib	+	A 9.48 (0.20)
Etanercept	Ib	+	A 9.48 (0.20)
Adalimumab	III	+	C 7.24 (0.56)
Reemplazo de cadera	IV	+	D 9.05 (0.28)
Cirugía de la columna	IV	+	D 7.23 (0.35)

\*Categorización de las pruebas: Ia, metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados; Ib, estudio clínico aleatorizado; IIa, estudio clínico controlado sin aleatorización; IIb, estudio clínico cuasiexperimental; III, estudios descriptivos no experimentales (estudios comparativos, de correlación y de casos y controles); IV, reportes de comités de expertos u opinión o experiencia clínica de autoridades respetables, + = de ayuda, ± = indeterminado, - = no ayuda.

†Grado de recomendación de acuerdo a eficacia: A=pruebas en la categoría I, B=pruebas en la categoría II o pruebas extrapoladas de la categoría I, C=pruebas en la categoría III o pruebas extrapoladas de las categorías I o II; D=pruebas en la categoría IV o pruebas extrapoladas de las categorías II o III, NE=no evaluado. Las cifras corresponden al promedio (desviación estándar).

‡Grado de recomendación de acuerdo a todas las pruebas y a la calificación promedio (desviación estándar) de las escalas numéricas (0 a 10, donde 0=no recomendada, 10=totalmente recomendada) de expertos en el tratamiento de la espondilitis anquilosante.

AINE=antiinflamatorios no esteroideos, AINE-COX2=antinfiamatorios no esteroideos inhibidores de la ciclooxygenasa 2, IV=intravenosa.

**Cuadro IV. Eficacia de cada una de las intervenciones utilizadas en le tratamiento de la espondilitis anquilosante, tamaño del efecto (ES) y número necesario a tratar (NNT)<sup>46</sup>**

Intervención	Categoría	Estudios		ES Dolor en la columna (IC95%)	ES Dolor periférico (IC95%)	ES Función (IC95%)	NNT (IC95%) (ASAS 20)
		n	Duración (sem)				
Fisioterapia	Ib	1	16	ns	-	1.14 (0.55-1.73)	-
Ejercicio en casa	IIA	1	8	1.99 (1.30-2.67)	-	0.80 (0.23-1.38)	-
AINE	Ib	4	6	1.11 (0.96-1.26)	0.62 (0.26 a 0.97)	0.62 (0.47-0.76)	-
AINE-COX2	Ib	3	6	1.05 (0.88-1.22)	-	0.63 (0.47-0.80)	-
Sulfasalazina	Ia	6	26-52	ns	ns	ns	-
Metotrexate	Ib	2	24	ns	-	ns	-
Leflunomida	Ib	1		ns	-	ns	ns
Bloqueadores del TNF $\alpha$	Ib	4	6-24	2.25 (1.92-2.59)	0.56 (0.07-1.04) <sup>†</sup>	2.11 (1.81-2.41)	2.7 (2.2-3.4)
Etanercept	Ib	2	12-24	0.90 (0.66-1.14)	0.66 (0.17-1.14) <sup>†</sup>	0.93 (0.69-1.17)	2.3 (1.8-2.4)
Infliximab	Ib	6	6-24	1.36 (1.16-1.55)	0.61 (0.27-0.95) <sup>†</sup>	1.39 (1.20-1.57)	2.6 (2.2-3.0)

n=número de estudios incluidos, ES=tamaño del efecto comparado con placebo, NNT=número necesario para tratar y alcanzar respuesta ASAS 20, --no disponible, ns=no significativo, ASAS 20=ankylosing spondylitis assessment, definición de respuesta clínica al tratamiento

del TNF, especialmente infliximab, seguido por los ejercicios en casa (Cuadro IV). Respecto a sulfasalazina, metotrexato y leflunomida, el tamaño del efecto no resultó significativo. El NNT solamente pudo ser calculado con datos de la terapia con bloqueadores del TNF $\alpha$ ; los resultados señalan que con menos de tres pacientes es posible detectar diferencias significativas en la eficacia de infliximab y etanercept.

El periodo entre enero de 2005 y diciembre de 2006 fue analizado por nuestro grupo (GENTE, Grupo de Estudio de Nuevas Terapias en Enfermedades Reumáticas) de acuerdo con la metodología del grupo ASAS. De 735 artículos, incluimos 33 en la evaluación. De acuerdo con la jerarquía de la evidencia y fuerza de recomendación complementamos la información anotada en el cuadro IV de la siguiente forma: fisioterapia, estudios Ib/III, fuerza de recomendación A/D; sulfasalazina, estudios Ib, fuerza de recomendación A; etanercept, estudios IIa/Ib, fuerza de recomendación B/A; y adalimumab, estudios Ib/III, fuerza de recomendación A/C.

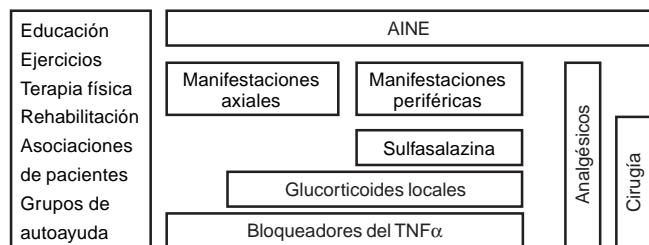
Las recomendaciones ASAS/EULAR para el tratamiento de la espondilitis anquilosante se apoyan en los resultados del análisis de la literatura y la opinión de los expertos (Cuadro V). Dichas recomendaciones incluyen aspectos relacionados con las características del paciente y la propia enfermedad, la evaluación de las manifestaciones clínicas con instrumentos apropiados, las medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas, incluyendo la educación, fisioterapia y rehabilitación y afiliación a grupos de enfermos, el uso de medicamentos —analgésicos, AINE, COX2, glucocorticoides, sulfasalazina y especialmente antiTNF $\alpha$ — y finalmente procedimientos quirúrgicos. La interacción de estos elementos se aprecia en la figura 1.

El primer paso es establecer el diagnóstico e individualizar la prescripción de acuerdo con las características clínicas del paciente, deseos y expectativas, estado general y pronóstico. La mayoría de los pacientes espera la curación de la enfermedad o por lo menos alivio rápido y significativo de los síntomas y signos, pero la eficacia y eficiencia de

**Cuadro V. Recomendaciones ASAS/EULAR para el tratamiento de la espondilitis anquilosante<sup>46</sup>**

1. Ajustar el tratamiento de acuerdo a:
  - Las manifestaciones actuales de la enfermedad (axial, periférica, entésica, extraarticular)
  - El nivel de los síntomas, hallazgos clínicos e indicadores pronósticos actuales
  - Actividad de la enfermedad/inflamación
  - Dolor
  - Función, discapacidad, desventajas
  - Daño estructural, afección coxofemoral, deformidad de la columna vertebral
  - El estado general del paciente (edad, sexo, comorbilidad, tratamiento concomitante)
  - El deseo y las expectativas del paciente
2. Evaluación de la enfermedad: historia del paciente (por ejemplo: cuestionarios), parámetros clínicos, pruebas de laboratorio y estudios de imagen, de acuerdo con la presentación y al conjunto de medidas de ASAS. Individualizar la periodicidad de los estudios.
3. El tratamiento óptimo requiere la combinación de medidas farmacológicas y no farmacológicas.
4. Medidas no farmacológicas: educación y ejercicio constante. Considerar a la terapia física, individual o grupal. Las asociaciones de pacientes y grupos de autoayuda pueden ser útiles.
5. Se recomienda los AINE como el tratamiento medicamentoso de primera línea en pacientes con dolor y rigidez. En paciente con riesgo de problemas gastrointestinales se puede usar AINE en combinación con gastroprotectores o inhibidores selectivos de la COX2.
6. Analgésicos —paracetamol y opioides— para el control del dolor en pacientes con respuesta insuficiente a AINE o cuando éstos se encuentren contraindicados o no sean tolerados.
7. Considerar las inyecciones de corticosteroides en los sitios de inflamación musculoesquelética. No existen pruebas que apoyen el uso de glucocorticoides sistémicos.
8. La eficacia de sulfasalazina y metotrexate como tratamiento de la afección del esqueleto axial no ha sido comprobada. Se puede considerar el uso de sulfasalazina para el tratamiento de la artritis periférica
9. La terapia con antiTNF $\alpha$  debe emplearse en pacientes con actividad inflamatoria alta y persistente a pesar de los tratamientos convencionales y de acuerdo a las recomendaciones de ASAS. No existen pruebas para el uso obligatorio de modificadores del curso de la enfermedad antes o durante la administración de antiTNF $\alpha$  en pacientes con afección axial.
10. Considerar el reemplazo total de la cadera en pacientes con dolor o discapacidad refractaria y daño estructural, independientemente de la edad en los estudios radiográficos. Las cirugías de la columna vertebral, por ejemplo: la osteotomía correctiva y los procedimientos de estabilización, pueden ser de valor en algunos pacientes.

cualquiera de las medidas terapéuticas depende de la etapa de la enfermedad. Es importante que el paciente conozca el origen y la naturaleza de la enfermedad, las diferencias entre los síntomas y signos reversibles y los no reversibles, su



**Figura 1.** Esquema del tratamiento de la espondilitis anquilosante tomando como plataforma las recomendaciones ASAS/EULAR. Mientras que los métodos terapéuticos no medicamentosos, específicamente educación, fisioterapia, rehabilitación y cirugía y el uso de analgésicos se recomiendan en cualquier momento de la evolución de la enfermedad e independientemente de los síntomas y signos predominantes, el tratamiento con glucocorticoïdes y sulfasalazina requiere de la distinción de síntomas axiales (espondilitis y sacroiliitis) y periféricos (artritis y entesitis). El tratamiento con AINE y AINE-COX2 así como el empleo de bloqueadores del TNF $\alpha$  está indicado para el tratamiento de las manifestaciones axiales y las periféricas (modificado de la ref. 46).

evolución y, en especial, qué esperar de cada una de las posibilidades terapéuticas. Se debe considerar la edad del paciente, el tiempo de evolución de la enfermedad, la afección del esqueleto axial o sitios periféricos, la presencia de manifestaciones extraarticulares, el grado de actividad inflamatoria y el daño estructural, la comorbilidad, el nivel socioeconómico y el tipo de cobertura médica. La respuesta al tratamiento, la accesibilidad y el apego terapéutico dependen de las características del paciente y del estado de la enfermedad.

La dosificación de AINE obedece a la intensidad de las molestias y el tiempo necesario para demostrar su eficacia es de por lo menos cuatro a seis semanas. Aunque la mayoría de los enfermos con espondilitis anquilosante utiliza este tipo de medicamentos de acuerdo con la presencia e intensidad de las molestias, existen datos que indican que el uso continuo y no solo esporádico de inhibidores de la COX2 interfiere con el deterioro radiográfico de la columna vertebral.<sup>18</sup> La selección de AINE o COX2 está sujeta a la probabilidad de eventos adversos.

Es posible que sulfasalazina solamente reduzca la intensidad del dolor y la inflamación en articulaciones y entesis periférica; no existen pruebas de que mejore los síntomas en el esqueleto axial ni que modifique el curso de la enfermedad.

En enfermos que no responden al tratamiento con AINE, específicamente aquellos con actividad inflamatoria persistente, se pueden utilizar glucocorticoïdes por vía intravenosa, intralesional (intrarticular o alrededor de las entesis) y oral. Aunque ninguna de estas modalidades está plenamente recomendada por ASAS/EULAR, la administración intralesional de glucocorticoïdes y su empleo por vía oral mejoran considerablemente a la mayoría de los enfermos.

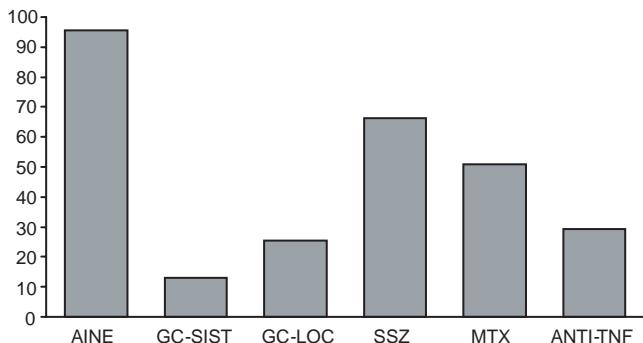
El tratamiento con los bloqueadores del TNF $\alpha$ , infliximab, etanercept y adalimumab representa el más importante avance terapéutico. Infliximab y adalimumab son anticuer-

pos inhibitorios del TNF $\alpha$ , y etanercept es un análogo del receptor soluble del TNF $\alpha$ . Infliximab es un anticuerpo monoclonal químérico que posee una región constante compuesta por inmunoglobulina (Ig) G1-k y un sitio de unión constituido por un anticuerpo de origen murino. Se une al TNF $\alpha$  soluble y al TNF $\alpha$  unido a la membrana celular, de tal forma que impide su unión a su receptor. A diferencia del infliximab, el adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 totalmente humano (producido por un linfocito B humano con genes humanos) que posee los mismos mecanismos de acción. Comparado con etanercept, adalimumab no inhibe al TNF $\beta$  (linfotoxina) sino que es específico del TNF $\alpha$ . El etanercept es una proteína dimérica de fusión del dominio extracelular soluble del receptor 2 (p75) del TNF $\alpha$  y el dominio Fc de la IgG1 humana.

La eficacia y seguridad de los bloqueadores del TNF $\alpha$  a corto, mediano y largo plazo se han demostrado en informes de casos, estudios abiertos, estudios controlados con placebo y extensiones abiertas en los que se han evaluado parámetros clínicos, estudios de imagen, histopatología, citocinas y moléculas.<sup>20-35</sup> Las pruebas de eficacia de los bloqueadores del TNF $\alpha$ —tamaño del efecto, NNT y grado de recomendación de acuerdo a todas las pruebas y a la calificación de expertos— son las de mayor peso entre las diferentes medidas terapéuticas empleadas en esta enfermedad.

Los procedimientos quirúrgicos van desde la tenotomía y capsulotomía para contrarrestar la contractura de las articulaciones hasta la reducción de la deformidad de la columna vertebral y el reemplazo articular. Aunque en el análisis de eficacia solo se encontró información acerca de la cirugía de la columna vertebral, la mayoría de los procedimientos puede mejorar el estado del paciente.

La fisioterapia y los ejercicios de rehabilitación, específicamente los que se llevan a cabo en casa, son eficaces en esta enfermedad. Ambas modalidades deben programarse de acuerdo con el estado clínico del paciente y las posibilidades de apego al tratamiento que éste tiene.



**Figura 2.** Patrón de las prescripciones del reumatólogo mexicano para pacientes con espondilitis anquilosante.<sup>48</sup> AINE=antiinflamatorios no esteroideos, GC-SIST=glucocorticoides sistémicos, GC-LOC=glucocorticoides locales, SSZ=sulfasalazina, MTX=metotrexato, antiTNF=bloqueadores del TNF $\alpha$ .

## Perfil de las prescripciones del reumatólogo en México

Una encuesta diseñada para determinar el grado de concordancia de las guías ASAS/EULAR con la opinión de 107 de 354 reumatólogos certificados por el Consejo Mexicano de Reumatología reveló que la mayoría usa AINE, casi la mitad metotrexato y un poco menos de la tercera parte bloqueadores del TNF $\alpha$  (Figura 2).<sup>48</sup> Dos terceras partes de los encuestados eran hombres; las edades promedio y los años en la práctica clínica como reumatólogos fueron de  $45.3 \pm 9.4$  años y  $14 \pm 8.9$  años; y el promedio de enfermos con espondilitis anquilosante vistos por mes fue de  $15.25 \pm 15.3$ .

## Utilidad de las recomendaciones ASAS/EULAR

Las recomendaciones ASAS/EULAR para el tratamiento de la espondilitis anquilosante pueden ser implementadas en el manejo cotidiano de esta enfermedad. En parte, la confirmación de su utilidad y validación requiere el cálculo del nivel de concordancia del médico tratante y las guías en diferentes poblaciones.

### Concordancia con la opinión del reumatólogo en México

Las recomendaciones ASAS/EULAR para el tratamiento de la espondilitis anquilosante han sido evaluadas en dos ocasiones en México. El primer estudio se llevó por medio de la encuesta mencionada arriba. El segundo fue desarrollado por el grupo GENTE.

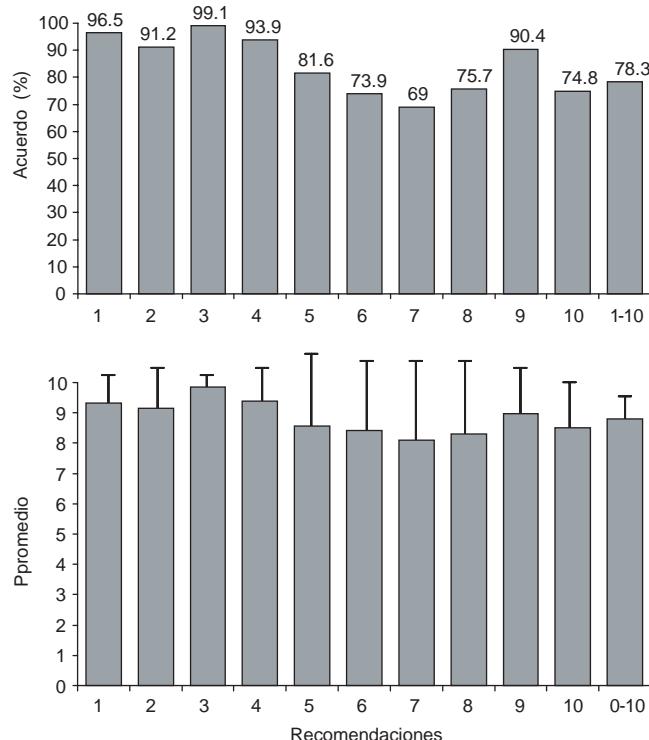
**Primer estudio.** El análisis de las respuestas mostró acuerdo de >78% de los participantes con la evaluación global de las 10 recomendaciones ASAS/EULAR; >75% estuvo de acuerdo con cada una de las recomendaciones y un poco menos con la sexta (73.9%) y la séptima (69.0%) (Figura 3A). Por otro lado, el promedio del acuerdo con cada uno de los 10 elementos medidos a través de una escala numérica del 0 (ningún acuerdo) al 10 (acuerdo absoluto) fue mayor de 8 (8.1-9.8). El promedio para el conjunto de las 10 recomendaciones fue  $8.85 \pm 0.98$  (Figura 3B).

En general, los comentarios más importantes se refirieron a lo inadecuado de incluir más de un enunciado en algunas de las recomendaciones y a la pertinencia de algunas de ellas. La mayoría de los reumatólogos en desacuerdo con la recomendación 2 (Cuadro V) trataba un número menor de pacientes sin afección del esqueleto axial ( $p=0.001$ ) y utilizaba bloqueadores del TNF $\alpha$  con mayor frecuencia ( $p=0.03$ ). Los reumatólogos con más tiempo en la práctica clínica discreparon con mayor frecuencia con la recomendación número 3 ( $p=0.01$ ), los que tenían práctica clínica privada con la 5 ( $p=0.01$ ) y los que no tenían ninguna actividad hospitalaria o universitaria con la 10 ( $p=0.05$ ). El desacuerdo con la recomendación 7 se asoció a mayor uso de glucocorticoides sistémicos ( $p=0.006$ ) o locales ( $p=0.004$ ).

**Segundo estudio.** Utilizando la técnica Delphi, el grupo GENTE determinó que el nivel de concordancia con cada una de las recomendaciones ASAS/EULAR fue superior a 75%.

### Concordancia con la opinión de reumatólogos en otros países

En una encuesta reciente,<sup>49</sup> 1507 reumatólogos de 10 países —la mayoría europeos— respondieron a cuestionarios que evaluaron la concordancia conceptual del reumatólogo con las recomendaciones ASAS/EULAR, el nivel de aplicación de dichas recomendaciones en la consulta cotidiana y las barreras que potencialmente interfieren con su aplicación. El nivel promedio de concordancia del grupo con la totalidad de las recomendaciones fue de  $8.9 \pm 0.9$ ; el nivel de concordancia en más de 80% de todos los reumatólogos fue  $\geq 7$ . Como era de esperar, se encontraron diferencias entre los países, por ejemplo el nivel de concordancia en la República Checa fue de  $9.4 \pm 0.5$  y en Bélgica de  $8.5 \pm 1.4$ . Asimismo, se encontraron diferencias entre el nivel de concordancia conceptual y el nivel de aplicación de las recomendaciones; la más notoria se refirió a la recomendación 9 —uso de antiTNF $\alpha$ — en el Reino Unido y la República Checa, países donde se encuentran barreras financieras y administrativas. Así, una de las conclusiones del estudio se refiere a las desigualdades en el acceso a antiTNF $\alpha$  en Europa.



**Figura 3.** Porcentaje de acuerdo con (panel superior) y promedio (SD) de la calificación otorgada (panel inferior) a cada una y la totalidad de las recomendaciones ASAS/EULAR por parte de reumatólogos mexicanos.<sup>48</sup>

### Recomendaciones para iniciar antiTNF $\alpha$

Basado en las recomendaciones de ASAS, el Colegio Mexicano de Reumatología emitió la contraparte que define el perfil del candidato a antiTNF $\alpha$  en nuestro país (Cuadro VI).<sup>50</sup> Los puntos más importantes se refieren a la confirmación del diagnóstico de espondilitis anquilosante, a la presencia de actividad inflamatoria y a la falta de respuesta al tratamiento estándar. Además, se incluyen las contraindicaciones y la forma de evaluación de la eficacia de estos compuestos.

Recientemente, el grupo ASAS publicó los resultados de un estudio para determinar la proporción e identificar las características de los pacientes con espondilitis anquilosante considerados por el reumatólogo tratante como candidatos a antiTNF $\alpha$  en el contexto de las recomendaciones de ASAS para el inicio de dichos medicamentos.<sup>51-53</sup> En el estudio participaron reumatólogos de 10 países (incluyendo México) que reunieron datos de 1207 pacientes. El reumatólogo —que para entonces desconocía las recomendacio-

**Cuadro VI. Formato de prescripción de los medicamentos utilizados con mayor frecuencia en la espondilitis anquilosante**

Medicamento*	Dosis habitual
AINE	
Diclofenaco	100-200 mg/día
Indometacina	75-150 mg/día
Naproxeno	500-1000 mg/día
Ibuprofeno	1600-1800 mg/día
Meloxicam	7.5-15 mg/día
Ketoprofeno	200-400 mg/día
Fenilbutazona	200-400 mg/día
AINE-COX2	
Celecoxib	200-400 mg/día
Etoricoxib	90-120 mg/día
Sulfasalazina	1500-3000 mg/día
Bloqueadores del TNF $\alpha$	
Infliximab	5 mg/kg; semanas 0, 2 y 6 (dosis de carga); luego, cada 6 a 8 semanas (dosis de sostenimiento)
Etanercept	25 mg/dos veces por semana o 50 mg/una vez por semana
Adalimumab	40 mg/dos veces por mes
Glucocorticoides†	
Prednisona	5-15 mg/día
Deflazacort	6-18 mg/día
Metilprednisolona	500-1000 mg/día

\*Con excepción de los bloqueadores del TNF $\alpha$  y la metilprednisolona, la administración de los medicamentos enlistados es por la vía oral. Infliximab y metilprednisolona se administran por vía intravenosa; etanercept y adalimumab por subcutánea.

†Se refiere a la administración oral o intravenosa, ninguna de las cuales ha sido recomendada por ASAS/EULAR; dada la utilidad en ciertos casos, decidimos incluirlos en este cuadro.

AINE=antiinflamatorios no esteroideos, AINE-COX2=antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de la ciclooxygenasa 2, TNF=factor de necrosis tumoral.

nes de ASAS para iniciar antiTNF $\alpha$  en pacientes con espondilitis anquilosante—determinó si el paciente era candidato o no a antiTNF $\alpha$  independientemente de la evaluación clínimétrica realizada por un segundo observador. En total, 49.3% de los pacientes (desde 37.2% en Canadá hasta 78.3% en Australia) fue clasificado como candidato a antiTNF $\alpha$ . De los 128 pacientes procedentes de México, 41.4% fue considerado candidato a antiTNF $\alpha$ .

En general, los candidatos a antiTNF $\alpha$  tuvieron mayor grado de actividad (BASDAI y dolor nocturno), niveles mayores de velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva, mayor puntuación del *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), mayor frecuencia de afección coxofemoral y menor expansión del tórax. Sorprendentemente, 40% de los pacientes clasificados como candidatos a antiTNF $\alpha$  no cumplió con los parámetros que se refieren al uso previo de dos AINE o BASDAI >4 en las recomendaciones ASAS para iniciar antiTNF $\alpha$ . Así, la prescripción de antiTNF $\alpha$  a pacientes con espondilitis anquilosante está determinada por parámetros de actividad, independientemente de que una proporción considerable no reúna las recomendaciones ASAS para el inicio de antiTNF $\alpha$ .

En conclusión, la espondilitis anquilosante es una enfermedad con graves repercusiones en un segmento de la población. El tratamiento de la enfermedad se basa en las evidencias derivadas de estudios clínicos de diversos tipos y en la opinión de expertos en el área. Actualmente el tratamiento con antiTNF $\alpha$  ofrece la mejor alternativa terapéutica, especialmente en casos con síntomas de aparición reciente, por lo que la identificación de enfermos en las etapas más precoces de la enfermedad es una de las tareas más importantes en la actualidad. Por otro lado, se han hecho propuestas para iniciar antiTNF $\alpha$  en espondilitis anquilosante y se ha probado su congruencia en diversas poblaciones. La información proveniente de nuestro país indica que el nivel de congruencia entre las acciones de los reumatólogos mexicanos y los de otros países es elevado. Potencialmente, el enfermo con espondilitis anquilosante en México podría beneficiarse de la misma forma que el paciente de países desarrollados si la infraestructura fuera similar.

## Agradecimientos

Los autores de este artículo —conformados en el grupo GENTE (Grupo de Estudio de Nuevas Terapias en Enfermedades Reumáticas)— agradecen el apoyo irrestricto de la Abbott Laboratories de México, S.A. de C.V.

## Referencias

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet 2007;369:1379-1390.
2. Akkoc N, Khan MA. Epidemiology of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. En: Weisman MH, van der Heijde D, Reveille JD, editors. Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. pp. 117-131.
3. Fraga A, Gorodezky C, Lavalle C, Castro-Escobar LE, Magaña L, Escobar-Gutiérrez A. HLA-B27 in Mexican patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1979;22:302.
4. Arellano J, Vallejo M, Jiménez J, Mintz G, Kretschmer RR. HLA-B27 and ankylosing spondylitis in the Mexican mestizo population. Tissue Antigens 1984;23:112-116.
5. 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;16:186-191.
6. Burgos-Vargas R, Granados Arriola J. Ankylosing spondylitis and related diseases in the Mexican mestizo. En: Khan MA, editor. Seronegative spondyloarthropathies. Spine: State of the Art Reviews 4:665-678, Philadelphia: Hanley & Belfus; 1990.
7. Ramos-Remus C, Macías MA, Suárez-Almazor ME, Prieto RE, Gutiérrez-Ureña S. Labor status and working days lost in a consecutive sample of 103 patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1997;40(supl):S263.
8. Morales-Romero J, Villa-Manzano R, Celis A, Gámez-Nava JI, González-López L. Incapacidad e invalidez para el trabajo en espondilitis anquilosante: Parte II, costo estimado en días laborales perdidos. Reumatol Clin 2008;4(supl 1):5-6.
9. Peláez-Ballestas I, Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Hernández-Garduño A, Bernard A, Garza M, et al. Medicación del estado de salud (sf-36) en enfermedades reumáticas: Estudio multicéntrico. Reumatol Clin 2006;2(supl 1):60.
10. Julián-Santiago F, Peláez-Ballestas I, Hernández-Garduño A, Carvajal-Arroyo LA, Terán L, Garza M, et al. Evaluación de la calidad de vida de pacientes en una cohorte de pacientes con espondilitis anquilosante. Reumatol Clin 2007;3(supl 1):42.
11. Duarte-Salazar C, Guzmán-Vázquez S, Soto-Molina H, Cháidez-Rosales P, Ilizaliturri-Sánchez V, Nieves-Silva J, et al. Disability impact on quality of life in Mexican adults with juvenile idiopathic arthritis and juvenile ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol 2007;25:922-927.
12. Mould-Quevedo J, Peláez-Ballestas I, Vázquez-Mellado J, Terán-Estrada L, Esquivel-Valerio J, Ventura L; Grupo REUMAIMPACT. El costo de las principales enfermedades reumáticas inflamatorias desde la perspectiva del paciente en México. Gac Med Mex (en prensa).
13. Darby SC, Doll R, Gill SK, Smith PG. Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. Br J Cancer 1987;55:179-190.
14. Weiss HA, Darby SC, Fearn T, Doll R. Leukemia mortality after X-ray treatment for ankylosing spondylitis. Radioter Res 1995;142:1-11.
15. Elyan M, Khan MA. The role of nonsteroidal anti-inflammatory medications and exercise in the treatment of ankylosing spondylitis. Curr Rheumatol Rep 2006;8:255-259.
16. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: Results of a 52-week randomized controlled study. Arthritis Rheum 2005; 52:1205-1215.
17. Gossec L, van der Heijde D, Melian A, Krupa DA, James MK, Kavanaugh PF, et al. Efficacy of cyclooxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64:1563-1567.
18. Wanders A, Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum 2005;52:1756-1765.
19. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. J Rheum 2006;33:722-731.
20. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomized controlled multicentre trial. Lancet 2002;359:1187-1193.
21. Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V, Wendling D, Lespessailles E, et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: Results of a six-month open-label study. Rheumatology 2002;41:1280-1285.
22. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. N Engl J Med 2002;346:1349-1356.
23. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Long term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: An open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2003;48:2224-2233.
24. Davis JC Jr, Van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: A randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2003;48:3230-3236.
25. Davis J Jr, Webb A, Lund S, Sack K. Results from an open-label extension study of etanercept in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2004;51:302-304.
26. Kruithof E, Baeten D, van den Bosch F, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Histological evidence that infliximab treatment leads to down regulation of inflammation and tissue remodeling of the synovial membrane in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis 2005;64:529-536.

27. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-591.
28. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Rudwaleit M, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: Clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005;52:856-863.
29. Davis JC, Van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1557-1562.
30. Kruithof E, De Rycke L, Roth J, Mielants H, Van den Bosch F, De Keyser F, et al. Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joint synovitis in the spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 2005;52:3898-909.
31. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: Clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:678-681.
32. Braun J, Landewe R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, et al. ASSERT Study Group. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1646-1652.
33. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-2146.
34. Schett G, Landewé R, van der Heijde D. Tumour necrosis factor blockers and structural remodeling in ankylosing spondylitis: what is reality and what is what is fiction? *Ann Rheum Dis* 2007;66:709-711.
35. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology* 2007;46(9):1450-1453.
36. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:665-670.
37. Burgos-Vargas R, Rojas-Serrano J. Predictors of response to tumor necrosis factor-alpha blockers in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2005;32:1637-1640.
38. 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;27:361-368.
39. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:61-66.
40. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535-543.
41. Burgos-Vargas R. Undifferentiated spondyloarthritis: A global perspective. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:361-366.
42. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569-578.
43. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;237:2613-2614.
44. Huerta-Sil G, Casasola-Vargas JC, Londoño JD, Rivas-Ruiz R, Chávez J, Pacheco-Tena C, et al. Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up. *Ann Rheum Dis* 2006;65:642-646.
45. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: A systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423-432.
46. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, et al. 'ASessment in AS' International Working Group; European League Against Rheumatism. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-452.
47. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: Developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-596.
48. Simón JA, Burgos-Vargas R. Agreement of Mexican rheumatologists with the ASsessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group and the European League Against Rheumatism recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1535-1536.
49. Gossec L, Dougados M, Phillips C, Hammoudeh M, de Vlam K, Pavelka K, et al. Dissemination and evaluation of the ASAS/EULAR recommendations for the management of Ankylosing Spondylitis: Results of a study among 1507 rheumatologists. *Ann Rheum Dis* 2007 Nov 29 [Epub ahead of print]
50. Comité Mexicano del Consenso de Biológicos. Colegio Mexicano de Reumatología. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. *Reumatol Clin* 2006;2:78-89.
51. Pham T, Landewé R, van der Linden S, Dougados M, Sieper J, Braun J, et al. An international study on starting tumour necrosis factor-blocking agents in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1620-1625.
52. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, et al. ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817-824.
53. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-320.