

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Espondilitis anquilosante. Conceptos generales

Mónica González-Rodríguez,* Antonio de Jesús Guerra-Soto,**
Esther Guadalupe Corona-Sánchez,*** Alberto Daniel Rocha-Muñoz,****
Eva Viviana Díaz-González,***** Laura González-López*****

RESUMEN. La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad autoinmune, progresiva, sistémica, inflamatoria e incapacitante. Su prevalencia en México es del 0.9% en la población general. Afecta más a hombres en una relación de 5:1; la edad promedio de aparición es de los 15 a los 40 años de edad. Su etiología es multifactorial; entre los agentes que llevan a su desarrollo se han implicado componentes genéticos y ambientales, principalmente.

Palabras clave: Espondilitis anquilosante, complejo mayor de histocompatibilidad HLA-B27.

ABSTRACT. Ankylosing spondylitis (AS) is an autoimmune, progressive, systemic, inflammatory and disabling disease. Its prevalence in Mexico is of 0.9% in the general population. It affects men the most, in a 5:1 ratio; the average age of onset is 15 to 40 years old. Its etiology is multifactorial; among the main agents leading to its development are genetic and environmental components.

Key words: Ankylosing spondylitis, major histocompatibility complex HLA-B27.

INTRODUCCIÓN

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad autoinmune, progresiva, sistémica e inflamatoria que afecta principalmente al esqueleto axial, con gran predominio en las articulaciones sacroiliacas y columna lumbar.¹

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la espondilitis anquilosante en México es de 0.9% en la población general.² Afecta más a hombres en una relación de 5:1, entre los 15 y los 40 años.³ Aunque el curso de la enfermedad es variable, aproximadamente el

* Programa de Servicio Social en Investigación en Salud.

** Programa de Servicio Social en Investigación en Salud en Centro Médico Nacional de Occidente.

*** Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Musculoesquelético, Universidad de Guadalajara.

**** Programa de Postdoctorado del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y el programa de Postgrado en Ciencias de la Farmacología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.

***** Programa de Doctorado en Farmacología, CUCS, Universidad de Guadalajara.

***** Departamento de Medicina Interna-Reumatología. Hospital General Regional Núm. 110, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:

Dra. Laura González-López

Av. Salto del Agua 2192, Col. Jardines del Country, C.P. 44210. Guadalajara, Jalisco, México.

E-mail: dralauragonzalez@prodigy.net.mx

Recibido: 4 de octubre del 2013. Aceptado con modificaciones: 22 de noviembre del 2013.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

30% de los pacientes sufren deterioro funcional severo, el cual conduce a la discapacidad para laborar y realizar sus actividades cotidianas, así como a una disminución en su calidad de vida y un aumento de la mortalidad.⁴

ETIOLOGÍA

La etiología de la espondilitis anquilosante es multifactorial. Entre los agentes que llevan a su desarrollo se han implicado componentes genéticos: entre 80 y 90% de los pacientes son positivos para el complejo mayor de histocompatibilidad HLA-B27 (del inglés *human leucocyte antigen*, antígeno leucocitario humano), en comparación con la baja prevalencia de HLA-B27 en la población general –del 7 al 8%.⁵ En México se ha reportado que el 86% de los pacientes con EA son HLA-B27 positivos.²

Dentro de los factores ambientales se han relacionado algunos posibles agentes infecciosos como *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* y *Chlamydia*, con la hipótesis de «péptidos artrítogénicos», que son antígenos derivados de estas bacterias que podrían participar como desencadenantes de la enfermedad. Aunque no se ha identificado el «péptido artrítogénico» específico, éste puede compartir cierta homología con el HLA-B27, que lo haría desencadenar una respuesta inmune en contra de las células propias.⁵

INMUNOPATOGÉNESIS

El HLA-B27 forma parte del complejo mayor de histocompatibilidad clase I que es encargado de la presentación de péptidos a los linfocitos T para inducir una respuesta inmune. El papel patogénico del HLA-B27 contribuye, por sí solo, con aproximadamente un 40% del riesgo genético total para desarrollar la enfermedad.⁶⁻⁸

La presencia del péptido artrítogénico se refiere a la aparición de péptidos de antígenos externos, como bacterias intracelulares y virus; éstos son presentados por el HLA-B27 y gatillan la respuesta de los linfocitos T CD8. Los péptidos presentados con importancia en la

patogénesis se deben encontrar sólo en los tejidos afectados, es decir, sinovia, tejido ocular e intestinal; como característica estos péptidos muestran mimetismo molecular con ligandos constitutivos propios, por lo que los linfocitos T CD8 activados pueden actuar sobre el organismo rompiendo la tolerancia y, en consecuencia, la autoinmunidad, produciendo daño tisular e inflamación.^{9,11} Es bien conocido que varios péptidos derivan de *Yersinia*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, aunque se sabe que estos péptidos pueden causar una reacción cruzada^{13,14} y, de esta manera, desencadenar la enfermedad.^{10,12}

PAPEL DEL TNF- α

TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa, por sus siglas en inglés) es una citocina expresada principalmente en la membrana celular que induce la respuesta inflamatoria; participa en la proliferación celular, la actividad citotóxica, la apoptosis y la expresión de las moléculas de adhesión, además de ser un mediador letal en la respuesta inmune aguda y crónica de las enfermedades inflamatorias crónicas e infecciosas. Es secretado principalmente por las células del sistema inmune: monocitos, macrófagos, linfocitos T –principalmente CD4–, linfocitos B, células NK (*natural killer*) y neutrófilos; también puede ser producido como respuesta a un estímulo: endotelio, cerebro, riñón, miocitos, adipocitos, fibroblastos y osteoclastos. La síntesis de éste puede ser inducida por el propio TNF- α y por citocinas como el interferón γ (INF- γ), las interleucinas IL-1, IL-2 e IL-12; el factor estimulante de colonia de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y el factor activador de plaquetas (PAF); también puede ser activada por virus, parásitos, bacterias, células tumorales, isquemia, trauma y radiación.¹³ A su vez, puede impulsar la producción de IL-2, IL4, IL-6, IL-10, IL-1, IL-18, IFN- γ , factor de crecimiento y transformación beta (TGF- β), factor inhibidor de la migración (MIF), entre otras muchas acciones.¹³

En cuanto a la relación del HLA-B27 con el TNF- α , éste activa las células endoteliales, in-

duciendo la movilización de las moléculas de adhesión (IL-1, IL-6, IL-12) y la expresión de las moléculas HLA-A, B; además, estimula los antígenos que participan en la adhesión de leucocitos y plaquetas en la superficie endotelial.^{13,14}

Sobre las características génicas del TNF- α , éste se encuentra en el brazo corto del cromosoma seis en 6p21.31 dentro de la región del complejo mayor de histocompatibilidad clase III, entre los genes HLA-B y el factor C del complemento. Existe una relación entre el TNF- α y HLA, ya que los genes dentro del MHC tienen un alto grado de polimorfismo y, por la marcada cercanía entre los genes HLA-B y HLA-DR se investiga la existencia de haplotipos que influyan en la expresión de TNF- α ; además se sabe que el 60% de las variaciones del TNF- α están genéticamente determinadas.^{15,16} No obstante, es conocido que dentro del *locus* del TNF es altamente polimórfico, con cinco microsatélites y numerosos SNP (polimorfismos de nucleótido simple), algunos de los cuales podrían regular la expresión génica, lo que es importante tanto en enfermedades autoinmunes como en procesos infecciosos y enfermedades crónicas, donde a esta citocina se le ha atribuido un importante papel en el desarrollo y severidad de la patología.^{17-19,29}

RECEPTORES DEL TNF- α

La respuesta del TNF- α depende directamente de la unión a sus receptores; éstos son glicoproteínas transmembranales con tres dominios en su estructura: 1) un dominio extracelular con múltiples regiones ricas en cisteínas que facilitan la unión ligando-receptor, 2) un dominio hidrofóbico que atraviesa la membrana, y 3) un dominio intracelular que lleva a cabo la transducción de las señales.³⁰ Un estímulo adecuado es capaz de causar una actividad citotóxica adecuada para ambos receptores.³¹

Existen dos tipos de receptores estructuralmente diferentes: receptor tipo I (TNFR1; p55 o p60) y receptor tipo II (TNFR2; p80 o p75). Se caracterizan por presentar una alta promiscuidad molecular con respecto a sus ligandos.³¹ Están en todos los tipos de células, excepto en los eritrocitos.

La unión al TNFR1 es irreversible, mientras que la unión al TNFR2 presenta una asociación muy baja, una cinética bastante rápida.³² El TNFR2 puede comportarse como un «pasador del ligando»: puede ligar el TNF- α y luego pasarlo al TNFR1 para potenciar la unión ligando-receptor y, por lo tanto, la acción del TNF- α cuando las concentraciones de éste son muy bajas.^{22,31-33}

La distribución del TNFR1 es más amplia: se expresa en muchos tipos de células y se ha asociado con la respuesta inflamatoria por medio del TNF- α soluble (sTNF- α); participa de forma importante en procesos apoptóticos mediados por las señales de la vía Fas-FasL. Los dominios intracelulares del TNFR1 se unen a las proteínas de interacción con receptores (RIP), junto con las proteínas de dominio mortal asociadas al receptor TNFR1 (TRADD); pueden generar dos vías de acción: mediar la apoptosis o activar señales proinflamatorias.

La expresión del TNFR2 responde a la forma transmembranal; en la respuesta tisular local está involucrada principalmente en procesos apoptóticos del TNF- α por una vía diferente a la del TNFR1, ya que participan las moléculas TRAF (TNF receptor-associated factor).²² Un amplio rango de respuestas celulares, como la proliferación, diferenciación, citotoxicidad y apoptosis son inducidas por receptores que median en forma cooperativa o independiente.²²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El curso de la enfermedad es variable: puede manifestar periodos de exacerbaciones y remisiones espontáneas, principalmente al inicio de la afección.¹⁶ En muchos casos puede existir un retardo en el diagnóstico hasta de 5 a 10 años; éste es mayor en mujeres.^{16,17} La sintomatología característica es la lumbalgia inflamatoria con rigidez matinal de más de 30 minutos, que mejora con la actividad física y no con el reposo; incluso los pacientes notan que el dolor aumenta en las noches.¹⁶ Esta lumbalgia es crónica, insidiosa, acompañada con frecuencia de dolor en los glúteos al nivel de las articulaciones sacroiliacas.^{16,17}

La disminución de la movilidad espinal con restricciones de la flexión y extensión de la columna lumbar y la limitación de la expansión torácica son resultado inicialmente del proceso inflamatorio al nivel de las entesis, mientras que a largo plazo pueden producirse anquilosis (alteración inicial inflamatoria en los sitios de inserción ligamentosa, acompañada de reacción ósea, estableciendo una actividad fibrosa que se extiende, calcifica y puede llegar a osificarse) con deformidades que ocurren a lo largo de toda la columna vertebral, tales como rectificación de la lordosis lumbar, exageración de la cifosis torácica, e hiperextensión de la columna cervical. Al presentar estas manifestaciones los pacientes tienen dificultad para realizar sus actividades físicas y de la vida cotidiana.¹⁸

Una característica diagnóstica es sacroileítis: los pacientes la refieren como dolor alterante en los glúteos, que podemos provocar a la digitopresión en las articulaciones sacroiliacas y nos puede orientar al diagnóstico; los cambios observables en radiografía simple en las articulaciones sacroiliacas –que son parte de los criterios de diagnóstico– tienden a ser tardíos: se perciben luego de tres a cinco años de evolución de la enfermedad o incluso después. Se ha visto que la resonancia magnética (RM) puede identificar los cambios incipientes de la sacroileítis 7.7 años antes que los cambios radiográficos; la disponibilidad de ésta sería de gran ayuda para una detección precoz.^{16,17} Otra característica es la artritis asimétrica de predominio en miembros inferiores.⁷ Con base en estas manifestaciones se realizaron los criterios diagnósticos para la espondilitis anquilosante¹⁸ (*Cuadro I*). La espondilitis puede presentar manifestaciones extraarticulares que pueden afectar casi a cualquier órgano, siendo la uveítis anterior la manifestación más común; el resto son enumeradas en el *cuadro II*.

MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS

Los cambios radiográficos ocurren característicamente en el esqueleto axial. La sacroileítis bilateral es la más frecuente y temprana.

Cuadro I. Criterios modificados de Nueva York para la espondilitis anquilosante, 1984.

Diagnóstico

1. Criterios clínicos

- Dolor en la parte baja y rigidez durante más de tres meses que mejora con el ejercicio y no se alivia con el reposo
- Limitación de movimientos de la columna lumbar en ambos planos, sagital y frontal
- Limitación de la expansión torácica respecto de los valores normales corregidos para edad y sexo

2. Criterios radiológicos corregidos para edad y sexo

- Sacroileítis > de grado 2 bilateral o sacroileítis grados 3 y 4 unilateral

Clasificación

Definida:

- Si el criterio radiológico se asocia al menos a un criterio clínico

Probable:

- Hay 3 criterios clínicos
- Existe el criterio radiológico sin ningún signo o síntoma que satisfaga los criterios clínicos (deben considerarse otras causas de sacroileítis)

Cuadro II. Manifestaciones extraarticulares.¹⁸

Corazón	Aortitis, pericarditis, patología valvular, insuficiencia aórtica, trastornos de conducción, miocardiopatía
Genitourinarios	Amiloidosis renal, prostatitis, nefropatía por AINE
Intestinales	Inflamación intestinal
Neurológicos	Síndrome de cauda equina, radiculopatías aisladas, subluxación atlantoaxoidal
Pulmón	Enfermedad pulmonar intersticial difusa, fibrosis intersticial pulmonar, fibrosis apical, lesiones pleuropulmonares
Óseo	Baja densidad mineral ósea
Ojos	Uveítis anterior aguda
Tejidos blandos	Entesitis

Cuadro III. Grados de afección radiológica.

Grado 0	Sin cambios radiológicos
Grado 1	Sospecha (borramiento de borde articular dudoso)
Grado 2	Sacroileítis mínima (borramiento de bordes articulares, esclerosis juxtaarticular)
Grado 3	Sacroileítis moderada (estrechamiento del espacio, puentes óseos)
Grado 4	Sacroileítis severa (anquilosis de la articulación)

El sistema de Nueva York establece el grado de afección de las articulaciones sacroiliacas (*Cuadro III*).²⁰ La columna vertebral también sufre cambios radiográficos; los más característicos son a nivel lumbar, dorsal y cervical e incluyen lesiones erosivas marginales de las esquinas de los cuerpos vertebrales con esclerosis adyacente del hueso reactivo; radiográficamente se ven como «esquinas brillantes». Uno de los cambios más característicos a lo largo de toda la columna es el encuadramiento de los cuerpos vertebrales por reabsorción de hueso, lo que causa erosión de sus superficies cóncavas y la formación de puentes óseos entre las vértebras adyacentes llamados «sindesmofitos»; al formarse sindesmofitos bilateralmente, la apariencia radiográfica es la de una columna «en forma de caña de bambú». La anquilosis espinal aparece sólo en estados avanzados de la enfermedad y podría no ocurrir en pacientes con enfermedad leve.²¹

TRATAMIENTO

La espondilitis anquilosante es una enfermedad que por mucho tiempo tuvo un manejo sintomático y que aún no tiene un tratamiento establecido. El manejo con FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) y la introducción de agentes anti-TNF- α –con el fin de no sólo disminuir la inflamación– representa un notable avance en el control sintomático, aunque no modifica el curso radiológico de la enfermedad. Tras el fracaso con alguno de

ellos, el uso de un segundo agente anti-TNF- α parece ser eficaz y seguro.³⁴ Así mismo, el paciente debe manejarse integralmente: se debe educar al enfermo y a los familiares, establecer grupos de apoyo, utilizar medicamentos para disminuir el dolor, medidas físicas, quirúrgicas o rehabilitación.³⁴

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

La sulfasalacina (SSZ) es un fármaco del grupo de las sulfas en donde la sulfapiridina se encuentra unida a un antiinflamatorio (ácido salicílico). En un 90% las enzimas bacterianas dividen la molécula activa sulfapiridina y el ácido 5-aminosalicílico es excretado. Aunque el mecanismo específico se desconoce, se sabe que tiene efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores y que modifica la respuesta del sistema inmunológico en su capacidad de inhibición de los linfocitos, así como en la disminución de la síntesis de los factores inflamatorios por los leucocitos y la inhibición de la absorción de folatos;³⁵ también provoca una disminución de monocitos, linfocitos B y de inmunoglobulina A sérica; inhibición de la producción de leucotrienos, disminución en la liberación de histamina de los leucocitos periféricos, y transformación de linfocitos. Además, se ha observado que impide la quimiotaxis de neutrófilos y la producción de superóxidos.^{36,37}

La azatioprina es un análogo de purina; es un profármaco que se convierte en mercaptopurina y se metaboliza en su forma activa en tioguanina (TG). La azatioprina incorpora a los ribonucleótidos, pues tiene un efecto antiproliferativo en poblaciones de linfocitos; también tiene actividad antiinflamatoria mediante la inhibición de células T citotóxicas y NK.³⁹

El metotrexato ácido 4-amino-N10-metilpteróil glutámico es un análogo de la aminopterina (ácido 4-amino-pteróil glutámico) y un antagonista del ácido fólico.³⁸ Su efecto antiinflamatorio es mediado por la adenosina y el nucleósido de purina endógeno. Después de su liberación en

el espacio extracelular, se une a los receptores de adenosina específicos expresados en la superficie celular; se ha observado *in vitro* que disminuye la adhesión de neutrófilos como la acumulación de metotrexato disminuye la acumulación de leucocitos en trastornos inflamatorios.^{39,40}

ANTI TNF- α

El etanercept está formado por la fusión de dos moléculas de la secuencia del dominio extracelular de p75. Para que el TNF pueda producir algún efecto requiere de receptores que se encuentran en forma soluble en la superficie celular. El mecanismo del etanercept es la inhibición competitiva de la unión del TNF- α a los receptores de TNF de la superficie celular, lo que proporciona un TNF- α biológicamente inactivo; también se ha visto que puede influir en algunas respuestas biológicas al inhibir o controlar aquellas moléculas que son inducidas o reguladas por el TNF, como la E-selectina y la matriz metaloproteinasas-3.³⁹ El etanercept se ha asociado con una disminución en los niveles séricos de la PCR (proteína C reactiva) y con una mejoría y regresión significativa de las lesiones inflamatorias activas de la columna y sacroiliacas.^{41,42} En cuanto a la progresión radiográfica de la espondilitis anquilosante, este fármaco no inhibe la formación de sindesmofitos.⁴³

ADALIMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal IgG 100% humano que está dirigido contra el TNF- α : neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p57 en la superficie celular y atenúa sus efectos proinflamatorios.⁴⁴ Se mostró que la administración de adalimumab

versus placebo reduce significativamente la inflamación en sacroiliacas y columna vertebral.

INFLIXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal quimérico (IgG) derivado de un ADN recombinante; está formado por genes de origen humano y murino.

Este anticuerpo se une al TNF- α y lo neutraliza, logrando así interrumpir la cascada secuencial de activación de las vías inflamatorias mediada por esta citoquina. Se une tanto al monómero como a la forma homotrimérica del TNF- α transmembrana, pero no a la linfoxina; estos complejos inmunes infliximab-TNF- α son responsables de la reducción en los niveles séricos de componentes proinflamatorios como la IL-6 y la proteína C reactiva.^{40,44}

CONCLUSIONES

La espondilitis anquilosante es la segunda causa de consulta en el servicio de reumatología de un hospital de segundo nivel. A pesar de ello, la evaluación clínica de estos pacientes sigue siendo un reto para los médicos. El objetivo debe ser llegar a un diagnóstico de manera precoz a fin de instaurar un tratamiento eficaz que evite el desarrollo de una discapacidad y/o un daño estructural en las articulaciones afectadas, porque el grupo de presentación es de gente joven y productiva.

En los últimos años los inhibidores del factor de necrosis tumoral han mostrado un gran avance terapéutico en esta entidad, con una mejora en la calidad de vida de muchos pacientes resistentes a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los antagonistas del TNF- α son eficaces y seguros a largo plazo pero es necesario su uso continuo para un adecuado control sintomático.

www.medigraphic.org.mx

BIBLIOGRAFÍA

1. Khan MA. Ankylosing spondylitis: clinical aspects. In: Calin A, Taurog JD, editors. The spondylarthritides. Oxford University Press; 1998. pp. 27-40.
2. Burgos-Vargas R et al. Epidemiology of spondyloarthritis in Mexico. Am J Med Sci. 2011; 341 (4): 298-300.
3. Calin A et al. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA: the journal of the American Medical Association. 1977; 237 (24): 2613-2614.
4. Morales-Romero J et al. La atención médica en reumatología en un hospital de segundo nivel de atención. Rheumatol Clin. 2005; 1: 87-94.

5. Sieper J et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61 (Suppl 3): III8-18.
6. Hochberg MC et al. Chapter 103: Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Asim KM. *Rheumatology*. 3rd ed. Londres: Mosby; 2003. pp. 1161-1183.
7. Al-Khonizy W et al. The immunogenetics of the seronegative spondyloarthropathies. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1998; 12 (4): 567-588.
8. Reveille JD. Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2006; 20: 601-609.
9. Boyle H et al. Breaking the rules: the unconventional recognition of HLA-B27 by CD4+ T lymphocytes as an insight into the pathogenesis of the spondyloarthropathies. *Rheumatology.* 2003; 42: 404-412.
10. McMichael A et al. HLA-B27: natural function and pathogenic role in spondyloarthritis. *Arthritis Res.* 2002; 4 (suppl. 3): S153-S158.
11. Bowness P et al. HLA-B27 and disease pathogenesis: new structural and functional insights. *Expert Rev Mol Med.* 1999; 26: 1-10.
12. Mielants H et al. HLA antigens in seronegative spondyloarthropathies. Reactive arthritis and arthritis in ankylosing spondylitis: relation to gut inflammation. *J Rheumatol.* 1987; 14: 466-471.
13. Todd D et al. The endoplasmic reticulum stress response in immunity and autoimmunity. *Nat Immunol Rev.* 2008; 8: 663-674.
14. Dinarello CA et al. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. USA: Amgen; 1999.
15. Tracey KJ. Tumor necrosis factor-alpha. EN: The cytokine handbook. 2nd ed. San Diego CA: Academic Press; 1994. pp. 289-300.
16. Ibelgaufts H. Dictionary of cytokines. 5th ed. New York: VCH; 1995. p. 777.
17. Callard RE et al. The cytokine facts book. New York: Academic Press Inc; 1994. p. 265.
18. Hajeer AH, Hutchinson IV. Influence of TNF-alpha gene polymorphisms on TNF-alpha production and disease. *Hum Immunol.* 2001; 62: 1191-1199.
19. Braun J et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 499-505.
20. Aguillón JC et al. Could single-nucleotide polymorphisms (SNPs) affecting the tumour necrosis factor promoter be considered as part of rheumatoid arthritis evolution. *Immunobiology.* 2006; 211: 75-84.
21. Wilson AG et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci.* 1997; 94: 3195-3199.
22. López CJ. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Immunology Letters.* 2007; 108: 27-33.
23. Haroon N et al. Ankylosing spondylitis: new criteria, new treatments. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2010; 68 (3): 171-174.
24. Bennett AN et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (11): 3413-3418.
25. Linden SV et al. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 361-368.
26. Gratacós J. Manifestaciones extraarticulares y complicaciones de la espondiloartritis anquilosante. *Reumatol Clin.* 2005; 1 (1): 25-31.
27. Sieper J et al. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including re-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 659-663.
28. Khan MA. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61 (Suppl 3): iii3-iii7.
29. Anderson P. Regulation of TNF- α expression by mRNA binding proteins. *Memorias del «ACR Basic Science Symposium».* 2000. pp. 192-198.
30. Grell M et al. The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 880 kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell.* 1995; 83: 793-802.
31. Grell M et al. The type 1 receptor (CD120a) is the high-affinity receptor for soluble tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 570-575.
32. Kollias G et al. The function of tumor necrosis factor and receptors in models of multi-organs inflammation, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58 (Suppl. I): I32-I39.
33. Andreu JL et al. Terapia anti-TNF α en espondilitis anquilosante, control sintomático y modificación del daño estructural. *Reumatol Clin.* 2011; 7 (1): 51-55.
34. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre uso de antagonistas del TNF en la espondiloartritis. Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología. *Reumatol Clin.* 2005; 1: 32-37.
35. Chatham WW. Chapter 42: Traditional disease-modifying antirheumatic drugs: gold compound, d-penicillamine, sulfasalazine, and antimalarials. In: Koopman WJ et al. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp. 915-944.
36. Braun J et al. Therapy of ankylosing and other spondyloarthritis: established medical treatment, anti TNF-alpha therapy and other novel approaches. *Arthritis Red.* 2004; 4: 307-321.
37. Orr A, Parker R. Red clover causing symptoms suggestive of methotrexate toxicity in a patient on high-dose methotrexate. *Menopause Int.* 2013; 19 (3): 133-134.
38. Escalas C et al. Evaluation of the treatment effect of NSAID/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49: 1317-1325.
39. Guía de Práctica Clínica Uso de Terapia Biológica en Espondilitis Anquilosante del Adulto, México; Secretaría de Salud, 2009.
40. Brandt et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1667-1675.

41. Rudwaleit M et al. Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 1305-1310.
42. Van der Heijde D et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1324-1331.
43. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204317.
44. Shu T, Chen GH, Rong L, Feng F, Yang B, Chen R et al. Indirect comparison of anti-TNF- α agents for active ankylosing spondylitis: mixed treatment comparison of randomized controlled trials. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31 (5): 717-722.