

Nuevas alternativas terapéuticas en espondiloartritis anquilosante

M. Soledad Mardones P.

Becada Medicina Interna

Dpto. Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios

Resumen

La espondiloartritis anquilosante, la más frecuente de las artropatías seronegativas, no ha tenido cambios relevantes en su manejo en los últimos años. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 asociados a rehabilitación física, presenta beneficios sintomáticos, pero no ha demostrado modificación del curso de la enfermedad (1). Los resultados controversiales obtenidos con sulfasalazina (2) tampoco hacen que sea el tratamiento de elección para la espondiloartritis anquilosante; sin embargo, los avances en técnicas de laboratorio han permitido investigar un poco más sobre la etiopatogenia de la espondiloartritis anquilosante, permitiendo la utilización de fármacos dirigidos a las investigaciones realizadas. Es así como surgen nuevas alternativas terapéuticas en la línea de los tratamientos biológicos ya en uso, con éxito en otras patologías reumatológicas, como es el caso de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (3-4), y también nuevas propiedades farmacológicas de medicamentos en uso para osteoporosis, como es el caso de los bifosfonatos, que ofrecen una nueva y promisoriosa línea de investigación en el tratamiento de la espondiloartritis anquilosante.

INTRODUCCION

La espondiloartritis anquilosante (EA) es la más frecuente de las artropatías seronegativas o pelvispondilopatías. Es una enfermedad inflamatoria crónica, de presentación frecuentemente familiar, de etiología desconocida, que afecta a la columna en sus tres segmentos: cervical, dorsal y lumbar, articulaciones costovertebrales, hombros y caderas (5). En ocasiones compromete también articulaciones periféricas, y pueden coexistir alteraciones cardiovasculares, pleuropulmonares y oculares (6).

Fue descrita por primera vez en la Universidad de Montpellier durante el siglo XVII (5).

Es más frecuente en el sexo masculino y existe estrecha relación entre la enfermedad y el antígeno HLA B27, principalmente en asiáticos y europeos (6).

Se plantea que ciertos antígenos bacterianos tendrían similitud con la estructura del antígeno HLA B27 (6), principalmente la nitrogenasa de la *Klebsiella pneumoniae*, que contiene seis aminoácidos en las porciones 188 a 193 que son iguales a un segmento presente en dos subtipos de HLA B27.

ANATOMIA PATOLOGICA

La primera alteración se produce en el sitio de inserción de ligamentos y tendones al hueso, donde se desencadena un proceso inflamatorio granulomatoso (entesitis). La entesitis induce en el hueso una reacción proliferativa con depósito de tejido óseo que explica la tendencia a la anquilosis.

A nivel de columna, la entesitis se produce principalmente en los puntos de unión con el anillo fibroso, con pérdida del contorno de las vértebras, aparición de sindesmofitos y depósito de tejido óseo a nivel de los márgenes del disco, llevando a la anquilosis de la columna (5-6).

CARACTERISTICAS CLINICAS

Columna Vertebral

Los síntomas comienzan generalmente antes de los cuarenta años, con carácter insidioso e intermitente, de preferencia nocturno, alteración del sueño por dolor, rigidez matinal que se alivia con el calor y el ejercicio; la localización preferente del dolor es en la región lumbosacra.

Articulaciones Periféricas

Su compromiso puede preceder al compromiso axial en el 20%. Se afectan principalmente rodillas, tarso, tobillos y pies, con tendencia a la remisión espontánea, excepto en rodillas.

Entesitis

La tendinitis aquiliana, talalgia y dolor de la facies plantar son las más características.

Ocular

Uveítis o iritis no granulomatosa se encuentra hasta en el 33% de los casos.

Cardiovascular

Lo más característico es la cardiomegalia, insuficiencia aórtica y trastornos de la conducción AV. Se encuentra hasta en el 18% de las necropsias.

Pulmonar

Fibrosis intraalveolar extensa con degeneración hialina del tejido conectivo, denominándose enfermedad fibroblástica pulmonar, que tiene elevada susceptibilidad de sobreinfección por *aspergillus*.

Renal

Nefropatía por depósito de IgA y glomerulonefritis mesangioproliferativa.

Neurológico

Poca frecuencia. Lo característico es el síndrome de cauda equina, también de escasa frecuencia.

Amiloidosis

Es más frecuente en la forma juvenil y puede comprometer hígado, riñones y suprarrenales.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA ESPONDILOARTRITIS ANQUILOSANTE

A. Diagnóstico

1. Criterios clínicos:

- Dolor lumbar y rigidez de más de tres meses que mejora con el ejercicio, pero no alivia con el reposo.
- Limitación de la movilidad de la columna lumbar en planos frontal y sagital.
- Limitación de la expansión torácica (en relación a valores normales y corregido).

2. Criterios radiológicos:

Sacroileítis grado > 2 bilateral, o sacroileítis grado 3-4 unilateral.

B. Grado

- Espondiloartritis anquilosante definida si el criterio radiológico se asocia al menos con un criterio clínico.
- Espondiloartritis anquilosante probable si:
 - Están presentes los tres criterios clínicos.
 - El criterio radiológico debe estar presente sin ningún signo o síntoma que satisfaga el criterio clínico. Otras causas de sacroileítis deben ser consideradas.

ALTERACIONES RADIOGRAFICAS DE LAS SACROILIACAS DE LA ESPONDILOARTRITIS ANQUILOSANTE

(Ryan LM, Carrera GF, Lightfoot RW et al. *The radiographic diagnosis of sacroiliitis. Arthritis Rheum* 1983; 26:760-763.)

Grado 0

- Normal.

Grado 1

- Sospechoso: osteoporosis yuxtaarticular con imagen de pseudoensanchamiento.

Grado 2

- Sacroileítis mínima: alternancia de erosiones con zonas de esclerosis reactiva y pinzamiento articular.

Grado 3

- Sacroileítis moderada: grado 2 más avanzado con formación de puentes óseos.

Grado 4

- Anquilosis ósea: fusión ósea completa.

TRATAMIENTO

Objetivos inmediatos

Suprimir el dolor y la inflamación articular, para lo cual se usan antiinflamatorios no esteroideos.

Objetivos a largo plazo

Mantener movilidad y alivio de los síntomas. Esto se logra con ejercicios dirigidos y antiinflamatorios no

esteroidales. En algunos casos, corticoides y algunas publicaciones señalan que la sulfasalazina disminuye los síntomas inflamatorios de las pequeñas articulaciones (2).

TRATAMIENTO DE ESPONDILARTRITIS ANQUILOSANTE CON INHIBIDORES DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL alfa (FNT α).

Introducción

El factor de necrosis tumoral alfa juega un rol en la patogénesis de la espondiloartritis anquilosante y de otras pelvispondilopatías. Se ha encontrado aumentado en el suero, sinovial y articulaciones sacroilíacas de los pacientes afectados. Los ratones transgénicos en los que aumenta la expresión de FNT α desarrollan una entesopatía similar a la espondiloartritis anquilosante.

Para el tratamiento de la espondiloartritis anquilosante se han desarrollado estudios para evaluar la eficacia del **Etanercept**, que es un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa. Se reclutaron pacientes desde julio de 1999 a diciembre de 2001 en el Departamento de Reumatología de la U de California, los cuales debían cumplir los criterios clínicos para espondiloartritis anquilosante, tener evidencias de actividad de la enfermedad y ser mayores de 18 años.

Se excluyó a los pacientes que padecían de otra etiología de espondiloartritis, aquellos con evidencia clínica o radiológica de anquilosis espinal completa, historia de infecciones recurrentes o neoplasias, con alteraciones hematológicas o de la función hepática o renal o algún trastorno neurológico.

Se randomizó a los pacientes a recibir dos inyecciones subcutáneas semanales de **Etanercept** 25 mg o placebo durante cuatro meses.

Se efectuaron evaluaciones clínicas y de laboratorio los días 1, 28, 56, 84 y 112. Se incluyó examen físico, evaluación de diversos tests de actividad de espondiloartritis anquilosante y exámenes: hemograma, electrolitos plasmáticos, nitrógeno ureico, creatinina, pruebas hepáticas y examen de orina.

En cada visita la enfermera preguntaba respecto a reacción en el sitio de la inyección y se buscaba dirigiéndose al examen físico algún elemento que orientara toxicidad en el sitio de administración o reacción a distancia.

Los efectos adversos y alteraciones de laboratorio fueron valorados con la escala de criterios de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer.

Desde el punto de vista estadístico, el estudio se analizó con el test de Fisher y el software SAS versión 8.2.

Resultados

Se enrolaron 31 hombres y 9 mujeres, con una edad promedio de 39 años; aproximadamente tres cuartos de los pacientes eran blancos y el 92% era HLA B27 positivo (ver Tabla 1).

Se establecieron dos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos: el grupo de **Etanercept** tenía una enfermedad más severa y un nivel más bajo de hemoglobina.

La tasa de respuesta a los cuatro meses fue de un 80% para Etanercept y de un 30% para el grupo placebo con $P=0,004$ (Tabla 2).

La respuesta con Etanercept fue rápida y sostenida (Gráfico 1).

La calidad de vida y su capacidad funcional mejoraron significativamente (Gráfico 2).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Característica	Etanercept	Placebo
Sexo masculino	65	90
Raza blanca	75	70
HLA B 27+	95	90
Edad	38 \pm 10	39 \pm 10
Duración	15 \pm 10	12 \pm 9
Compromiso periférico	60	60
Tratamiento concomitante		
AINE	80	95
Corticosteroides	25	10
Antirreumáticos	40	35
Tratamiento combinado	45	35

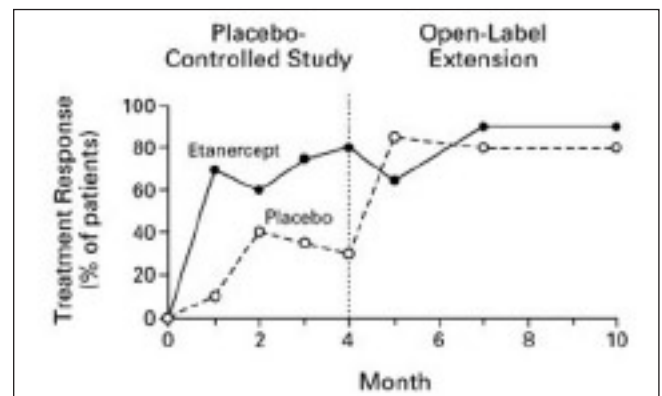


Gráfico 1. Representa los pacientes de cada grupo de estudio y su respuesta al tratamiento; se observa, además, cómo al finalizar el estudio y al administrar Etanercept a los pacientes del grupo placebo éstos lograron alcanzar el porcentaje de mejoría similar al grupo que inicialmente recibió Etanercept (tomado de *N Engl J Med* vol 346, N° 18, pg 1353).

TABLE 2. OUTCOMES AT FOUR MONTHS.*

Outcome	Etanercept (N = 20)	Placebo (N = 20)	P Value †
Primary			
Treatment response – no. (%)‡	16 (80)	6 (30)	0.004
Duration of morning stiffness – min			
Base line	90.0 ± 50.6	60.0 ± 70.7	0.12
Month 4	25.0 ± 78.9	60.0 ± 65.0	< 0.001
Score for nocturnal spinal pain§			
Base line	65.0 ± 23.9	46.5 ± 25.3	0.32
Month 4	15.0 ± 24.3	38.0 ± 27.8	< 0.001
Mean swollen-joint score¶			
Base line	3.7 ± 8.1	3.2 ± 5.3	0.53
Month 4	1.6 ± 3.8	3.7 ± 7.6	0.17
Patient's global assessment of disease activity			
Base line	3.0 ± 0.7	3.0 ± 0.7	0.33
Month 4	2.0 ± 0.6	3.0 ± 0.9	< 0.001
Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index**			
Base line	4.5 ± 2.1	3.2 ± 2.5	0.06
Month 4	2.2 ± 2.1	3.1 ± 3.0	< 0.001
Secondary			
Physician's global assessment of disease activity††			
Base line	54.5 ± 19.6	48.0 ± 16.4	0.29
Month 4	23.0 ± 10.6	55.5 ± 22.7	< 0.001
Spinal mobility			
Chest expansion – cm			
Base line	2.6 ± 1.6	3.1 ± 1.7	1.00
Month 4	3.5 ± 1.9	2.9 ± 1.7	0.006
Modified Schober's Index – lumbar flexion – cm			
Base line	12.5 ± 1.5	13.5 ± 1.5	0.13
Month 4	13.4 ± 1.6	13.4 ± 1.5	0.26
Mean occiput-to-wall measurement – cm			
Base line	5.7 ± 7.9	2.0 ± 1.5	0.26
Month 4	4.7 ± 7.6	2.7 ± 4.4	0.11
Modified Newcastle Enthesis Index‡‡			
Base line	4.5 ± 8.4	3.0 ± 7.9	0.72
Month 4	0.0 ± 3.0	1.5 ± 8.0	0.001
Score for peripheral-joint tenderness§§			
Base line	3.5 ± 10.5	2.5 ± 11.8	0.40
Month 4	1.0 ± 2.5	2.5 ± 23.1	0.07
Erythrocyte sedimentation rate – mm/hr			
Base line	34.5 ± 23.1	20.0 ± 16.3	0.07
Month 4	8.5 ± 12.8	16.5 ± 18.7	< 0.001
C-reactive protein – mg/dl			
Base line	2.8 ± 1.8	1.5 ± 1.2	0.44
Month 4	0.7 ± 1.1	2.0 ± 2.8	0.003

*Plus-minus values are medians ± SD unless otherwise noted; mean values are means ± SD.

† Base-line P values are for the difference between the two groups, and P values at month 4 are for the difference in the change from base line between the two groups; in both cases, P values were calculated with the two-tailed Mann-Whitney test. The comparison of the treatment response in the two groups was calculated with Fisher's exact test.

‡ A treatment response was defined as 20 percent or greater improvement in at least three of five outcome measures (duration of morning stiffness, degree of nocturnal spinal pain, the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, the patient's global assessment of disease activity, and the score for joint swelling).

§ Pain was measured on a 100-mm visual-analogue scale, with 0 denoting none, and 100 the most severe pain.

¶ A total of 64 peripheral joints were evaluated for swelling on a four-point scale (0, none; 1, mild; 2, moderate; and 3, severe).

|| Disease activity was scored on a scale from 0 (none) to 5 (very severe).

** Functional limitations were scored on a scale from 0 (none) to 10 (severe limitations).

†† Disease activity was assessed on a 100-mm visual-analogue scale, with 0 denoting none, and 100 the most severe activity.

‡‡ Seventeen entheses were scored on a four-point pain scale (0, none; 1, mild; 2, moderate; and 3, eliciting a wince or withdrawal).

§§ Sixty-six peripheral joints were scored on a four-point scale for tenderness (0, none; 1, mild; 2, moderate; and 3, severe).

Tabla 2. Muestra evolución de los pacientes a los 4 meses y su basal. Tomado de *N Engl J Med* vol 346, N° 18, mayo 2, 2002, pg 1352.

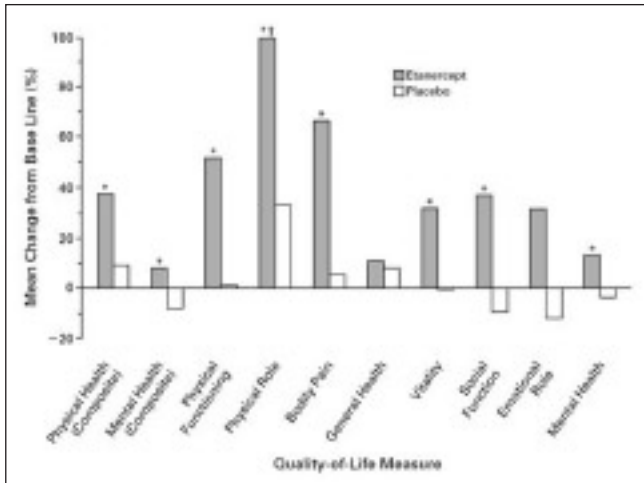


Gráfico 2. Efecto del tratamiento a los cuatro meses en la calidad de vida de los pacientes (tomado de *N Engl J Med* vol 346, Nº 18, pg 1354).

Efectos adversos

No se determinaron efectos adversos serios.

Se presentaron en 5 pacientes con lesiones cutáneas en el sitio de la inyección, 4 en pacientes tratados con anti FNT α y 1 en paciente con placebo.

Complicaciones infecciosas del tracto respiratorio se presentaron en 10 pacientes con anti FNT α y 12 con placebo.

Eventos neurológicos se presentaron en un paciente con tinitus autolimitado de tres días en grupo de anti FNT α , y en el grupo placebo, 1 paciente con aparición de fasciculaciones en el cuádriceps con exámenes de laboratorio y neurológicos normales.

Al finalizar los cuatro meses dos pacientes en cada grupo presentaron ANA + a título 1:80; ninguno desarrolló síntomas de lupus like ni anticuerpos anti DNA doble cadena. El demostrar la eficacia de **Etanercept** en el tratamiento de espondiloartritis anquilosante es una esperanza promisoriosa en el tratamiento de esta enfermedad, que hasta ahora se limita básicamente a antiinflamatorios no esteroidales y terapia física, ya que la sulfasalazina sería eficaz en etapas tempranas de la enfermedad. La penicilamina y las sales de oro no son eficaces en espondiloartritis anquilosante.

En este estudio, **Etanercept** mostró una respuesta significativa en el control tanto de la enfermedad axial como periférica, con marcada disminución del dolor, rigidez y limitaciones funcionales.

No se objetivaron variaciones significativas en el test de Schöber y la distancia occipucio muralla por el corto seguimiento de los pacientes y por la existencia de áreas ya osificadas en la columna.

La entesitis también disminuyó significativamente en el grupo tratado con **Etanercept**, pero estas medicio-

nes no están recomendadas para los estudios clínicos por grupo de estudio de espondiloartritis anquilosante.

Existen otros dos estudios publicados a esa fecha con resultados similares (11,12).

Otro estudio que abre una nueva esperanza para el manejo de los pacientes con espondiloartritis anquilosante es el pamidronato endovenoso (60 mg vs 10 mg) en pacientes con espondiloartritis anquilosante refractarios a antiinflamatorios no esteroidales (9).

Introducción

En las últimas décadas, los antiinflamatorios no esteroidales y la fisioterapia han sido la principal terapia para la espondiloartritis anquilosante; esto presenta beneficios sintomáticos, pero no hay evidencia de que ellos modifiquen la enfermedad, y ellos se asocian con significativa toxicidad renal y gastrointestinal (1).

La sulfasalazina ha sido evaluada en varios estudios clínicos en pacientes con espondiloartritis anquilosante. Resultados de dos grandes estudios multicéntricos demostraron que no existían efectos beneficiosos significativos, salvo en pacientes con compromiso articular periférico (2).

El progreso en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas ha sido hasta hace poco limitado por el escaso conocimiento de la inmunopatología relacionada con el proceso de la enfermedad.

El desarrollo de nuevas imágenes de resonancia nuclear magnética ha revelado la presencia de edema en el hueso subcondral de ambas articulaciones sacroilíacas y en las articulaciones periféricas de pacientes con espondiloartritis anquilosante.

Los bifosfonatos son utilizados en el manejo de la osteoporosis y otros desórdenes del metabolismo óseo. Estos se acumulan en sitios de recambio óseo. Específicamente inhiben la enzima farnesyl difosfato sintetasa que participa en múltiples procesos celulares, traducándose finalmente en inducción de la apoptosis de los osteoclastos.

Estos también mostrarían efectos en otras líneas celulares principalmente monocito-macrófago, impidiendo la presentación de antígenos de los monocitos en sangre periférica.

En modelos animales, los bifosfonatos han sido capaces de estabilizar artritis inducida por antígenos.

Existen dos estudios que han demostrado que la administración de pamidronato endovenoso muestra beneficios en pacientes con espondiloartritis anquilosante refractarios a la terapia con antiinflamatorios no esteroidales, pero no son estudios técnicamente bien realizados, por no ser randomizados ni doble ciego (10).

Los pacientes enrolados en este estudio son mayores de 18 años y cumplen con los criterios diagnósticos de espondiloartritis anquilosante y han estado sintomáticos por seis meses o más.

La actividad de la enfermedad se evaluó en base a una serie de escalas que asignan puntajes a distintas situaciones cotidianas, ya sea evaluando persistencia de síntomas y habilidad para tareas específicas (BASDAI), clasificación de diversas actividades, como fácil o difícil (BASFI), evaluación de fatigabilidad mediante escala análoga de fatiga y asignación de puntajes crecientes según compromiso de diversos tendones examinados, según índice de actividad de Newcastle. Para fines de este estudio, se definió como espondiloartritis anquilosante activa por un índice de BASDAI mayor o igual a 4 puntos, y por rigidez matutina, mayor a 45 minutos a pesar de dosis máximas de antiinflamatorios.

Para ser incluidos, los pacientes debían estar con dosis estables de AINE, por lo menos el mes precedente, y los que recibían terapia de segunda línea debían tener dosis estables de por lo menos tres meses.

Se excluyeron los pacientes en estados avanzados de evolución de la enfermedad, con anquilosis severa, infiltraciones o corticoides sistémicos en los últimos tres meses, insuficiencia renal crónica, úlcera gastroduodenal o infecciones severas.

El pamidronato se administró en dosis de 10 y 60 mg en 500 cc de suero glucosado al 5% en un plazo de seis horas. Se administró mensualmente por seis meses.

Las primeras dosis se administran lentamente para evitar aparición de artralgias y/o mialgias.

La randomización fue hecha con técnicas de computación.

La eficacia fue medida por índices funcionales y globales, velocidad de sedimentación y proteína C reactiva.

Las evaluaciones tanto clínicas como de laboratorio fueron hechas basal, tres meses, cinco meses y seis meses.

El análisis estadístico fue simple: comparativo y test de Fisher.

Resultados

Un total de 99 pacientes fueron elegidos para el estudio, entre septiembre 1997 a octubre 2000.

84 pacientes fueron enrolados y randomizados, 41 fueron randomizados a dosis de 60 mg de pamidronato y 43, a dosis de 10 mg, no existiendo diferencias significativas entre los dos grupos (Tabla A).

Se observó una reducción dosisdependiente de los índices de actividad después de la administración por seis meses de pamidronato (Gráficos A-B-C).

A los tres meses no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

TABLA A.
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

	60 mg	10 mg
Edad	38,8	40,3
Duración	14,3	15,9
AINE	37	36
Sinovitis	8	8
% HLA B27+	92,1	95,1
BASDAI	6,4	6,2
BASFI	5,6	5,4
BASGI	6,9	6,8
BASMI	2,2	2,9
VHS	25,4	29,7
PCR	22,2	29,8

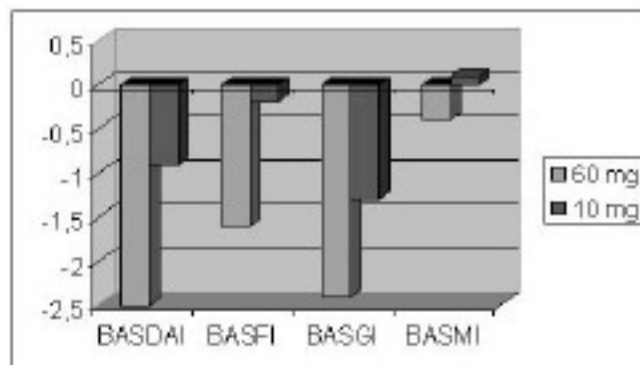


Gráfico A. Se demuestra una reducción en los diversos índices de actividad, con descensos estadísticamente significativos en el grupo que recibió pamidronato 10 mg versus el que recibió 60 mg.
BASDAI: índice de actividad de la enfermedad $p = 0,002$
BASFI: índice de funcionalidad de la enfermedad $p < 0,001$
BASGI: índice global de actividad $P = 0,01$
BASMI: índice de movilidad espinal $p = 0,03$

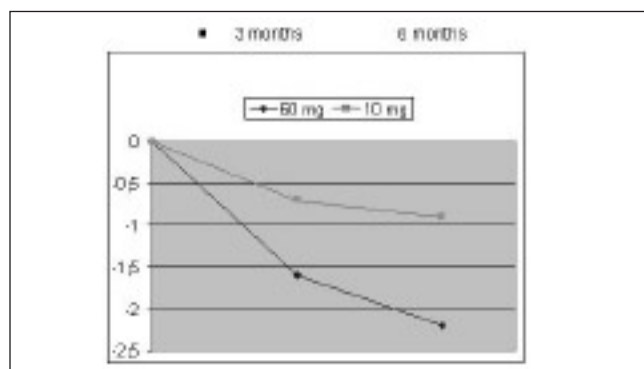


Gráfico B. Muestra la reducción del índice de actividad de la enfermedad a los tres y seis meses en los pacientes que recibieron 60 y 10 mg de pamidronato.

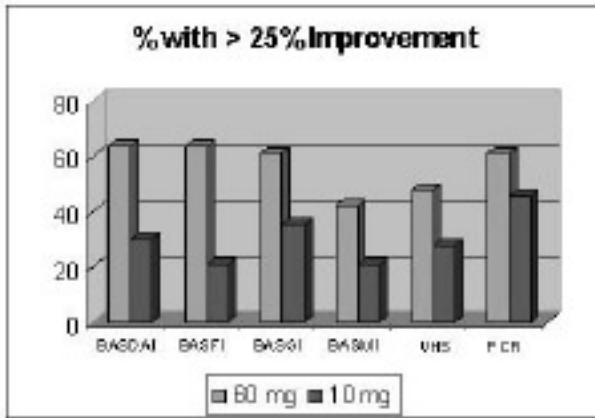


Gráfico C. Este gráfico demuestra el porcentaje de pacientes que presentan una mejoría mayor o igual al 25% en los parámetros allí señalados.

Resultados

El tratamiento en general fue bien tolerado. Los eventos adversos caracterizados por artralgiyas y mialgias posteriores a la primera infusión se presentaron en el 68,3% de los pacientes que recibieron 60 mg, y en el 45,6% de los que recibieron 10 mg.

El subgrupo de pacientes incluidos en este estudio son de mayor severidad y de peor pronóstico, ya que han sido refractarios a tratamientos habituales; a pesar de ello, el 40% muestra respuesta clínica con el tratamiento.

Los resultados pudieran explicarse principalmente por inducción de la apoptosis de los osteoclastos, y supresión de las citoquinas proinflamatorias derivadas de la serie monocítica, efectos que son dosisdependientes.

En los primeros 10 días postadministración del bifosfonato se pudo observar linfopenia por redistribución de la serie blanca.

La eficacia debe ser establecida a largo tiempo.

Los resultados actuales sugieren que la terapia en pulsos por periodos cortos es efectiva y podría inducir una supresión de la actividad de la enfermedad más prolongada.

Todo ello necesita ser reevaluado con nuevos estudios.

Desde el punto de vista de seguridad hay estudios con dosis de 90 mg de pamidronato en pacientes con neoplasias en que no se han observado efectos adversos.

La terapia con pamidronato podría ser una alternativa a las terapias con antifactor de necrosis tumoral a en pacientes con baja respuesta a AINE. Existen otros dos estudios publicados a esa fecha con resultados similares (10-13).

Discusión

El demostrar eficacia de nuevos productos farmacológicos para ser usados en pacientes con espondiloartritis anquilosante ha sido complejo. Lamentablemente, la mayoría de los estudios cuentan con errores metodológicos o con números de pacientes demasiado pequeños que impiden darles la validez que quisiéramos. Estos dos últimos estudios abren una luz de esperanza, por los alentadores y sostenidos resultados que se obtienen. Se encuentran, además, avalados por bases fisiológicas del desarrollo de la enfermedad. Los autores creen que aún falta mucho por investigar, pero se tienen dos grandes líneas que se han abierto y en nuevos estudios se pudiera encontrar la solución para muchos de los problemas que afectan a nuestros pacientes con espondiloartritis anquilosante.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Dougados, Behier et al. Efficacy celecoxib a cyclooxygenase 2 specific inhibitor in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:180-5.
- Dougados van der Linden et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1995; 38:618-27.
- O'Dell JR. Anticytokine Therapy - A new era in the treatment of rheumatoid arthritis? *N Engl J Med* 1999; 340:310-312.
- Weinblatt, Kremer, Bankhurst. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with Rheumatoid Arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340:253-259.
- Text book of Rheumatology, 5th edition, William Kelly, chapter 59:969-82.
- Rojas C. Espondiloartritis Anquilosante. En: Aris H y Valenzuela F. Reumatología, Fundación de Investigación y Perfeccionamiento Médico 1995; capítulo 29:281-292.
- Van der Uuden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the spondylitis. *New York Criteria. Arthritis Rheum* 1984; 27:361-368.
- Gorman, Kenneth, Sack, Davis. Treatment of Ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346:1349-56.
- Maksymowych, Gian, Jhangri, Avrin, Fitzgerald, Sharon LeClercq, Peter Chiu, Alex Yan. A six month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism* Marzo 2002; Vol 46:766-73.
- Maksymowych, Jhangri, LeClercq et al. Clinical and radiological amelioration of refractory spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol* 2001; 28:144-55.
- Brand, Haibel et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti Fc gamma 1b monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1346-52.
- Stone, Salonen, Lax. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheum* 2001; 28:1605-14.
- Maksymowych, Jhangri. An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998; 25:714-7.