

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

# Historia de las espondiloartropatías seronegativas

Antonio Iglesias Gamarra<sup>1</sup>, Rafael Valle O.<sup>2</sup>, José Félix Restrepo Suárez<sup>3</sup>

## Resumen

En este artículo, hacemos una recopilación extensa y real sobre la historia de las espondiloartropatías, desde sus inicios en el estudio de esqueletos de mamíferos hasta llegar al hombre. Ya desde 3000 años a. C. se demostró la presencia de la enfermedad en los esqueletos estudiados por diversos autores. Discutimos sobre el posible origen africano de las espondiloartropatías, el origen europeo de las mismas, la historia acerca del inicio de las primeras descripciones clínicas, radiológicas y gammagráficas, las manifestaciones extra-articulares, los casos familiares y del tratamiento.

**Palabras clave:** espondiloartropatías seronegativas, historia.

## Summary

In this paper we made an extensive and real compile about the history of spondyloarthropathies, since the early study of mammalian skeletons until the human being. Several authors demonstrated the presence of these diseases in skeletons from 3000 years BC. We discuss about the possible African or European origin of the spondyloarthropathies, the history about the firsts clinical, radiological and scintigraphic descriptions, the

extra-articular findings, the family cases, and their treatment.

**Key words:** seronegative spondyloarthropathies, history.

## Introducción

En los diferentes estudios sobre paleopatología, especialmente en esqueletos petrificados de períodos geológicos remotos, el estudio de esqueletos de dinosaurios, felinos, gorilas, aves, caballos, camellos, cocodrilos, en donde se han observado osificación del ligamento amarillo, y osificación y neoformación óseos, sugieren que puede tratarse de enfermedad articular degenerativa o de mecanismos óseos de defensa para proteger la columna<sup>1-11</sup>.

Se ha documentado que las espondiloartropatías no sólo ocurren en humanos, sino que posiblemente tengan una evolución transmamaria en su naturaleza; por ello es importante entender la antigüedad y el origen de estas patologías en los diferentes mamíferos. Algunos estudios realizados por Bruce M. Rothschild y Robert S. Woods<sup>3-4, 8, 10</sup> son muy interesantes, al estudiar 35 individuos de 16 poblaciones de la unión americana (Fontenac, Klunk Mound, Kodiak Island, Madisonville, Pueblo Bonito, Pueblo San Cristóbal, Hardin Village, Kuava Mound, Pottery Mound, Amelia Island, Yokem Mound, etc.). Los investigadores analizaron los esqueletos de acuerdo

---

1 Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

2 Profesor de Medicina Interna y Reumatología, Hospital Militar Central.

3 Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología, Universidad Nacional de Colombia.

---

Recibido para publicación: abril 23/2004

Aceptado en forma revisada: julio 16/2004

con la antigüedad, desde 3000 años a. C. hasta la población de Amelia Island, 500 años a. C. Este estudio de población precolombina demostró que la frecuencia de espondiloartropatías en los años 2000 a 3000 a. C. es baja, pero a partir del 2000 a. C. se empezaron a observar en las poblaciones indígenas de Norteamérica (como los pies negros, Watford y Cree) datos de espondiloartropatías. En el análisis de los esqueletos se encontró una expresión fenotípica de la enfermedad tanto geográfica como cronológicamente. La frecuencia de la distribución articular y el carácter del compromiso articular se identificaron en todos los sitios. La anquilosis de columna y de articulaciones periféricas, al igual que la formación reactiva del hueso, son características de las espondiloartropatías y es totalmente diferente a la artritis reumatoide<sup>10-11</sup>. El compromiso Pauci y poliarticular se pudo observar, así como también las erosiones y la anquilosis de articulaciones periféricas se observaron, siendo estas características más frecuentes en las espondiloartropatías. Es posible que las malas condiciones sanitarias contribuyeran con algunos brotes epidémicos de agentes infecciosos que ocasionaron el síndrome de Reiter como una forma de espondiloartropatía.

Bruce Rothschild, Prothero y C. Rothschild<sup>9</sup> estudiaron fósiles de mamíferos de perissodactyl de Norteamérica y encontraron que las espondiloartropatías eran muy comunes en los fósiles estudiados. En las familias ya extinguidas, tales como los Brontotheridae y Chalicotheridae, se encontró una alta frecuencia de espondiloartropatías, que también se han observado en los Equidae (equinos) y Rhinocerotidae. Es posible que este tipo de patología ósea, que se presentó en muchas de estas especies de mamíferos, se desarrolló como un “beneficio” para los mamíferos afectados<sup>3-4, 8-10</sup>.

En un estudio reciente, Bruce Rothschild y cols.<sup>11</sup> analizan una serie de esqueletos del oeste del río Tennessee en donde encontraron algunos con artritis reumatoide (AR) y analizan la importancia de la cuenca de los ríos y el papel de la tuberculosis en el desarrollo de la AR o de las espondiloartropatías. Los autores concluyen que tanto la tuberculosis como las espondiloartropatías ocurren simultáneamente alrededor de la cuenca del río, pero les llama la atención la posibilidad de que la tuberculosis los proteja

de la AR. Los autores plantean además que los dinocleotidos no metilados CpG que se encuentran en las microbacterias pueden activar el sistema inmunitario. De todas maneras los autores abren una caja de pandora que posiblemente se va a dilucidar en el futuro.

En el capítulo de epidemiología del libro sobre espondiloartropatías, publicado por Andrei Calin en 1984, se menciona una frecuencia de 60 casos por cada 1000 habitantes en los indígenas Pimas y una alta incidencia del HLA-B27 en los mismos. La mayoría de los estudios en los cuales se asocia las espondiloartropatías con el HLA-B27 dejan entrever que la enfermedad se encontraba en América durante la conquista, de acuerdo con los estudios de Rothschild; pero Gustavo Samano-Tirado<sup>12</sup> en 1999 revisó los documentos y descripciones de los Pimas al contacto español, en la colonia y después de la independencia, y halló una evidencia contraria. Analizó los estudios de Francisco Eusebio Kino<sup>13-14</sup> sobre una crónica de la Pimería Alta escrito en 1708, los estudios de Juan de Esteyneffer<sup>15</sup> en 1712, Juan Mateo Mange<sup>16</sup> en 1723, Philip<sup>17-18</sup> Segesser en 1737, Juan Nentuig<sup>19-20</sup> entre 1762 y 1764 y el estudio de Ignacio Pfefferkorn<sup>21-22</sup> de 1795. En los diferentes textos antes mencionados se afirma que la salud de los Pimas era buena ya que tenían excelentes sembradíos y acequias, además tenían buena salud, y los indígenas Pimas no tenían incapacidades, como lo narra Juan Mateo Mange<sup>16</sup>, ya que el trabajo de los indígenas era fundamental para el mantenimiento de las misiones y la falta de cumplimiento se castigaba con azotes.

Sólo hasta 1895 Lumholtz<sup>23</sup> detectó problemas de dolores en la espalda y de costado en los Pimas, al igual que el antropólogo Hrdlička<sup>24</sup>, quien, sin ser médico, realiza una descripción de las enfermedades de los Pimas en 1904 y de la distribución geográfica de los mismos, en donde los Pimas alto estaban en las reservaciones de los Estados Unidos. Según los estudios de Samano-Tirado<sup>12</sup>, se sugiere que la espondiloartropatía estuvo ausente en los Pimas durante la época de la colonia, pero con el mestizaje empezaron a aparecer los problemas de columna que describen Lumholtz<sup>23</sup> y Hrdlička<sup>24</sup>.

Además de los estudios de Bruce Rothschild y de sus colaboradores, Manuel Martínez-Lavin,

Mansila, Pineda y otros colaboradores<sup>25</sup> informaron en 1995 el caso de un indígena del período post clásico (900-1521 a. C.) que vivió en México y que padeció espondilitis anquilosante, lo cual sugiere la existencia de este padecimiento en América antes de la llegada de los españoles. Algunos estudios paleopatológicos sugieren que la espondilitis anquilosante se originó posiblemente en el continente Africano, de acuerdo con los estudios de Ruffer<sup>26</sup>, Ruffer y Rietti<sup>27</sup> y Roger y cols.<sup>2</sup>, y del continente Africano emigró, al continente europeo. Por ello hemos querido retomar la concepción histórica del extraordinario reumatólogo E.G.L. Bywaters sobre las espondiloartropatías, quien las analiza en 5 etapas (etapa fósil, la descripción clínica y patológica, la radiología, la epidemiología y los estudios familiares); algunas de estas etapas las compartimos, pero haremos algunas modificaciones a esta concepción para que el análisis histórico sea más claro<sup>28, 30</sup>. De acuerdo con la narración histórica de E. Collantes Estevez y B. Amor en el capítulo de espondiloartropatías en el tratado español de reumatología, en la década de 1950 en el mundo médico científico existían dos escuelas médicas en Europa y en la unión Americana, la agrupacionista y la separatista, por ellas la reumatología, que era una especialidad joven, no se podía abstraer de esta influencia. La artritis reumatoide se consideraba un síndrome inespecífico que, se planteaba, era desencadenado por una serie de factores etiológicos, tales como psoriasis, uretritis o colitis ulcerosa.

En esa década no existía aún la clasificación y nomenclatura de las enfermedades reumáticas, y la artropatía psoriásica, la enfermedad de Reiter y la espondilitis anquilosante eran consideradas formas especiales atípicas de artritis reumatoide. En España la influencia de Marañón<sup>32</sup> era muy grande por su libro "Diecisiete lesiones sobre el reumatismo", editado en 1955. En el capítulo que realiza J. Gimena sobre reumatismos vertebrales se sostenía que la espondilitis anquilopoyética o anquilosante no es otra cosa que una artritis reumatoide de localización vertebral, lo que era un reflejo del pensamiento de esa época en España y obviamente en los países de Latinoamérica. Por fortuna, para beneficio de la reumatología y de los pacientes, la teoría separatista triunfó y empezaron a cambiar los conceptos de acuerdo con uno de los primeros artículos de esa

época escrito por McEwen, ZIF, Carmel, Ditata y Tanner<sup>33</sup> en 1958. Se confundía y se asociaba el síndrome de Reiter con la espondilitis anquilosante y ésta con la enfermedad de Crohn.

En Europa J. Forestier, F. Jacqueline y J. Rotes-Querol<sup>34</sup> publicaron su libro la "Spondylarthritis ankylosante" en 1951, en donde hacían una descripción clínica, radiológica, anatomopatológica y del tratamiento de esta enfermedad como una entidad nosológica diferente. Hace cuarenta años las enfermedades inflamatorias de tipo reumático se clasificaban de manera diferente en Europa y en Norteamérica<sup>35</sup>. Mientras que en Europa se consideraban diferentes enfermedades a la artritis reumatoide, la espondiloartritis anquilosante, la enfermedad de Reiter y la artritis psoriásica, en la unión Americana se consideraba que se trataba de una sola enfermedad: la artritis reumatoide, las demás eran simples variantes de la misma y todas éstas tenían una causa única y un mismo mecanismo patológico, tal como se describe en el libro cumbre sobre artritis reumatoide, que fue considerado en su época (1957), como el trabajo más importante de la reumatología americana descrito por Short, Bauer y Reynolds<sup>36</sup>, además estos conceptos eran mantenidos por la American Rheumatism Association (ARA).

Dos hechos importantes contribuyeron a que la ARA liberara a las espondiloartropatías del grupo de la AR. La descripción del factor reumatoide por Rose y Waaler, que resultaba negativo en estas enfermedades, por lo que empezaron a denominar poliartritis seronegativas a: las espondiloartritis, artritis psoriásica, enfermedad de Reiter, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, artritis crónica juvenil, enfermedad de Whipple, síndrome de Behçet y a las artritis reactivas<sup>35,37</sup>. A pesar de que la ARA mantuvo esta concepción, el golpe contundente que revirtió el yugo de la AR sobre las espondiloartropatías fueron los trabajos de dos extraordinarios ingleses: J.M.H. Moll del General Infirmary de Leeds y Verna Wright del Royal Bath Hospital en Harrógate<sup>38-39</sup>, quienes desde 1971 hasta 1974 escribieron diversos artículos donde definen varios rasgos comunes en las espondiloartritis como se mencionaba anteriormente las artritis periféricas, las artritis axiales (sacroilitis con y sin espondilitis anquilosante), tendencia a las manifestaciones clíni-

cas extraarticulares comunes, tendencia a la agrupación familiar y el factor reumatoide negativo. Moll y Wright empezaron a utilizar el concepto de espondiloartropatía, de Pathía que significa enfermedad de la columna y de las articulaciones, y le quitaron la terminación itis. A partir de 1974 el Vennumbrella de Wright<sup>38</sup> se empezó a aceptar y de esta manera todas las enfermedades mencionadas anteriormente se entrelazan con la columna (espondilitis), la entesitis y el B27 (Figura 1).

### Origen africano de las espondiloartropatías seronegativas

Muchas de las enfermedades del hombre, que se han observado desde la antigüedad, han sido denominadas con otros nombres, al igual que muchas de las nuevas enfermedades que se están describiendo y que recibieron nuevos términos en muchas oca-

siones originaron confusiones por la designación semántica, la cual se ha venido aclarando. Así ha ocurrido con las espondiloartropatías y la psoriasis.

Las espondiloartropatías seronegativas son un grupo de enfermedades que han recibido varias denominaciones como espondilitis reumatoide, pelvoespondilitis osificante, espondilitis rizomélica, enfermedad de Marie-Strümpell, morbus de Bechterew y espondilitis anquilosante. Sobre esta enfermedad, aparentemente nueva, no se conocía su pasado hasta que los estudios de Ruffer<sup>26-27</sup> y Rietti<sup>27</sup>, y los estudios de Rogers, Watt y Dieppe<sup>2</sup> empezaron a desenrañar el origen de esta interesante enfermedad.

Así como el hombre se originó en África, la EA también tiene un origen africano de acuerdo con los estudios citados. En 1907 el gobierno egipcio decidió analizar y estudiar los esqueletos de Nubia y otras poblaciones egipcias<sup>26-27</sup>. Las primeras observacio-

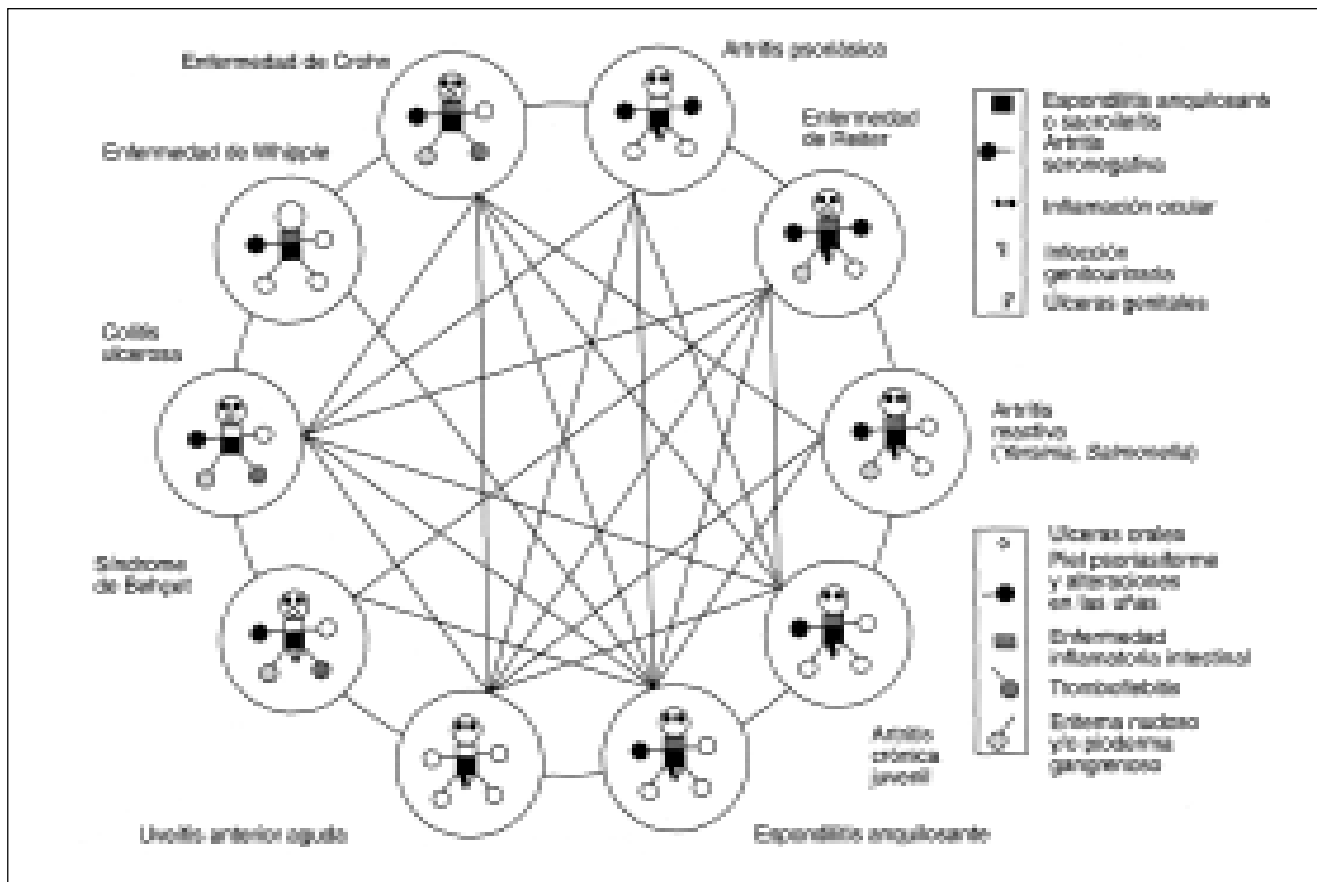


Figura 1. Manifestaciones articulares y extraarticulares comunes a las diversas poliartritis seronegativas.

nes las realizó Fouquet en 1889 al estudiar algunas tumbas egipcias y momias en una expedición a cargo de Sir Gaston Maspero, Flinders, Keatinge y Breccia, quienes estudiaron los mejores especímenes patológicos que se encontraban en la escuela de medicina del Cairo, donde se estudiaron a nivel macro y microscópico algunas enfermedades óseas, especialmente procedentes del norte de Egipto y Alejandría<sup>26-27</sup>. Uno de los esqueletos más antiguos es el de un hombre que se llamó Nefêrmaat, a quien se le diagnosticó una espondilitis deformans, artritis, y su origen se remonta a la III dinastía entre el 2980 y el 2900 antes de Cristo. Dentro de estos esqueletos se encontró uno en el que se observó la fusión total desde la cuarta vértebra cervical hasta el coxis; otro esqueleto de la dinastía XII con el mismo diagnóstico también fue informado por este grupo.

Elliot Smith describe una momia de la dinastía XXI, 1090-1045 a. C., en la cual se observó sacroilitis izquierda y artrosis de las caderas. Además se estudiaron esqueletos de la ocupación Persa en Egipto en los años 500 a. C., los esqueletos de los soldados de Alejandro el Grande y Ptolomeo en Chatby en los años 300 a. C. y algunos esqueletos de la influencia de Roma en Egipto en los años 200 a. C.<sup>26-27</sup>. La mayoría de las lesiones que se describieron en los esqueletos de Nubia y Alejandría, cerca de 3000 años a. C., tenían artritis y anquilosis en las articulaciones sacroilíacas y en los huesos largos de los miembros inferiores. En estos estudios casi no se informa del compromiso articular, excepto de los cambios en las manos por "osteo-artritis", pero sí llama la atención el compromiso de las facias, las inserciones de los tendones (entesopatía) y llama la atención la descripción de procesos de osificación, especialmente en cuatro esqueletos de la III dinastía<sup>26-27</sup>. Sobre la anquilosis parcial de las articulaciones sacroilíacas algunos de los investigadores de la época como Elliot Smith, Ruffer y Ferguson pensaban que eran producidos por algunos procesos "infecciosos crónicos". De acuerdo con estos hallazgos paleopatológicos, si le aplicamos los criterios radiológicos de New York de 1966<sup>40</sup>, Amor de 1990<sup>41</sup> y los europeos de 1991<sup>42</sup> en los que se describen la etapa II de la sacroilitis unilateral, la entesopatía y el origen infeccioso del síndrome de Reiter, estos pueden ser compatibles con el diagnóstico de espondiloartropatías.

En otro estudio paleopatológico dirigido por Sir Armand Ruffer<sup>26-27</sup> sobre artritis deformans y espondilitis en el Egipto antiguo, se analizaron esqueletos y momias de la época predinástica de Egipto, especialmente en Faras (Nubia), el cementerio de Dabod, Merawi (Sudán), momias cópticas, esqueletos de soldados macedonios, griegos, egipcios y persas (también otros soldados turcos incorporados por los griegos: berberinos, herzegovinos, bosnios, búlgaros, serbios y algunos sirios y judíos). En estos esqueletos se observó compromiso articular, especialmente en rodillas, húmero, caderas, manos, codos, en donde se aprecia sobre-crecimiento óseo, compromiso periarticular, pero además anotaron coxavara, compromiso axial con los hallazgos de sobre-crecimiento óseo como osteofitos y anquilosis de sacroilíacas<sup>26-27</sup>. El autor afirma que la espondilitis deformans existía en Nubia ocho siglos antes de la conquista de Egipto por los ejércitos griegos, macedonios y romanos, y un ejemplo claro es el caso del estudio del esqueleto de Nefêrmaat descubierto por Wainwright en 1900, de la III dinastía Mastaba y Méydum (2000-1788 a. C.)<sup>26-27</sup>. En estas descripciones no es posible descartar la posibilidad de un raquitismo-osteomalacia y/o osteoartritis y el mal de Pott, en estos esqueletos. En cambio, la descripción de Elliot Smith sobre el caso de una mujer llamada Nesi-Tet-Nabtari, que es una momia de la dinastía XXI, si es clara, ya que describe una anquilosis completa de las articulaciones sacroilíacas, la entesitis del ligamento sacro-coxígeo de la tuberosidad isquiática, la fascia del obturador y las caderas. La otra momia descrita por Elliot Smith también tenía las mismas características de Nesi-Tet-Nabtari, es probable que esta momia sea el primer caso de espondilitis anquilosante en el mundo<sup>26-27</sup>.

Ruffer<sup>26-27</sup> empezó a utilizar el término de espondilitis deformans al utilizar la clasificación de Thomas Macrae, en el artículo de Ruffer<sup>26</sup>, sobre las artritis deformans y las espondilitis en el antiguo Egipto, al observar artritis de las articulaciones de la columna; además notó la presencia de proliferación ósea, atrofia del cartílago y su reemplazo por hueso, y cambios óseos en los ligamentos.

Después de la ocupación griega en el 332 a. C., hasta los 300 d. C., es decir 600 años, y las ocupaciones de los romanos y de los soldados proceden-

tes de Europa y Asia, la enfermedad a través de la mezcla genética entre las diferentes razas empezó su diseminación en Europa. Rogers, Watt y Dieppe<sup>2</sup> analizaron 560 esqueletos intactos de los períodos de la 21 dinastía Egipcia, y algunas momias, hasta algunos esqueletos del siglo XIX; los autores anotan que observaron compromiso asimétrico a nivel de columna y compromiso de articulaciones periféricas que sugieren enfermedad de Reiter o espondilitis por psoriasis. Los autores, además, infieren que los especímenes paleopatológicos informados como EA podrían ser ejemplo de hiperostosis esquelética idiopática o enfermedad de Forestier u otras espondiloartropatías, pero estos autores no analizaron la anquilosis de las articulaciones sacroilíacas que fueron informadas por Ruffer<sup>26-27</sup>. En 1912 Raymond<sup>43</sup>, demostró la presencia de espondilitis en algunas momias de Egipto. Antes de la descripción de Connor<sup>44</sup>, Pausanias<sup>45</sup> durante el reinado de Pericles en los 100 años a. C., describe el cuerpo de Protofanes, quien ganó una de las carreras olímpicas, y quien tenía una fusión de las costillas y los hombros; sería éste el primer caso de EA en Europa. Sin embargo, en la Biblia, en el capítulo XIII de San Lucas, en el versículo 11, en el pasaje de la higuera y la mujer encorvada, se narra la historia de una mujer que por espacio de 18 años padecía una enfermedad “causada por un maligno espíritu; y andaba encorvada, sin poder mirar poco ni mucho hacía arriba”, cuando la vio Jesús, la llamó y le dijo: “mujer, libre quedas de tu achaque. Puso sobre ella las manos, y se enderezó al momento, y daba gracias y alabanza a Dios”, sería éste el primer tratamiento para la EA.

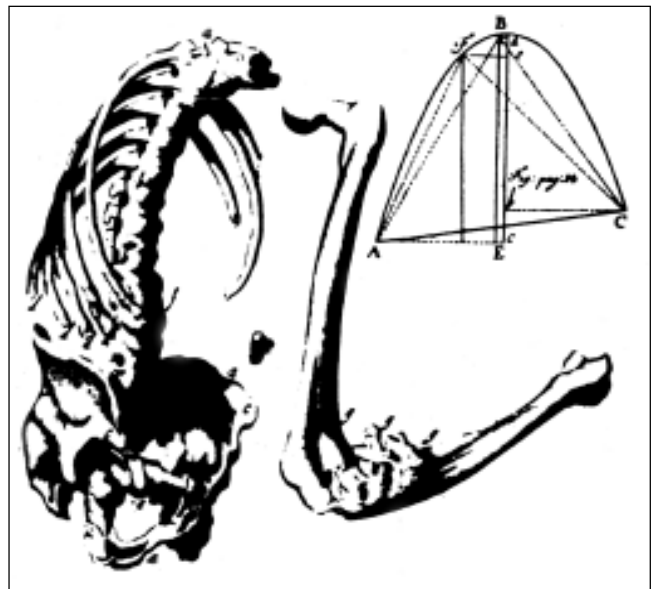
### Origen europeo de las espondiloartropatías

No existen evidencias claras del papel de los soldados griegos, romanos, persas, turcos, judíos, herzegovinos, egipcios, ni de la posibilidad de una mezcla genética como su posible origen de las artritis reactivas en esta población y su paso a Europa.

En algunos estudios históricos se describe la espondilitis, como en el realizado por el gran maestro del London Hospital E.G.L. Bywaters<sup>28, 30</sup> y por Baruch Blumberg y Charles Ragan<sup>46</sup> de Columbian University del Presbyterian Hospital de Nueva York,

quienes citan las descripciones de C.W. Buckley<sup>47-48</sup>, Golding<sup>49</sup>, Hart y cols.<sup>50, 52</sup>, Jones<sup>53</sup>, Polley<sup>54</sup>, Rolleston<sup>55</sup> y Van Swaay<sup>56</sup>, quienes afirman que el médico de origen Irlandés, Bernard Connor<sup>39</sup> u O'Connor, quien nació en County Kerry en 1666 y se educó en París, Montpellier y Rheims, publicó en 1691 en francés y en París, un esqueleto con espondilitis que encontró en un cementerio, del que se describe la fusión de la tercera vértebra dorsal hasta la pelvis, incluyendo las articulaciones sacroilíacas y las costillas. Por lo que se confirma en una pintura de esa época, no hay duda de que se trata de un caso bien documentado de espondilitis anquilosante seronegativa; ya que las vertebras, la pelvis y las costillas se constituyen en un solo hueso continuo e inseparable (Figura 2). En 1695 Connor<sup>57</sup> le envía una carta a Sir Charles Walgrave, que se publica en Transactions of the Royal Society, en la que describe y diagrama un esqueleto encontrado en una iglesia<sup>57</sup>.

Un segundo esqueleto, con las características que describió Connor<sup>57</sup>, fue encontrado por unos estudiantes en un jardín botánico, cerca de Coburg el día en que se celebraba el Goddes Flora<sup>28</sup>; el profe-



**Figura 2.** Ilustración de la descripción de Connor de un espécimen patológico de espondilitis reumatoide. Se aprecia la espina con fusión de las vértebras de un caso y una rodilla anquilosada de otro esqueleto.

sor de estos estudiantes, John Sebastián Albrecht<sup>58</sup>, publicó estos hechos en 1748. Cien años después de la descripción de Connor<sup>57</sup>, en el museo de Anatomía de Leiden, E. Sandifort<sup>28</sup> y su pupilo Wynnpersse<sup>28</sup>, en 1793, describen otros cambios a nivel de la columna compatibles con espondilitis. En el museo Hunteriano de Londres hay un espécimen posiblemente observado por John Hunter<sup>28</sup> quien no se dio cuenta de este compromiso, pero que Buess y Koelbing<sup>59</sup> describen muy bien en 1964.

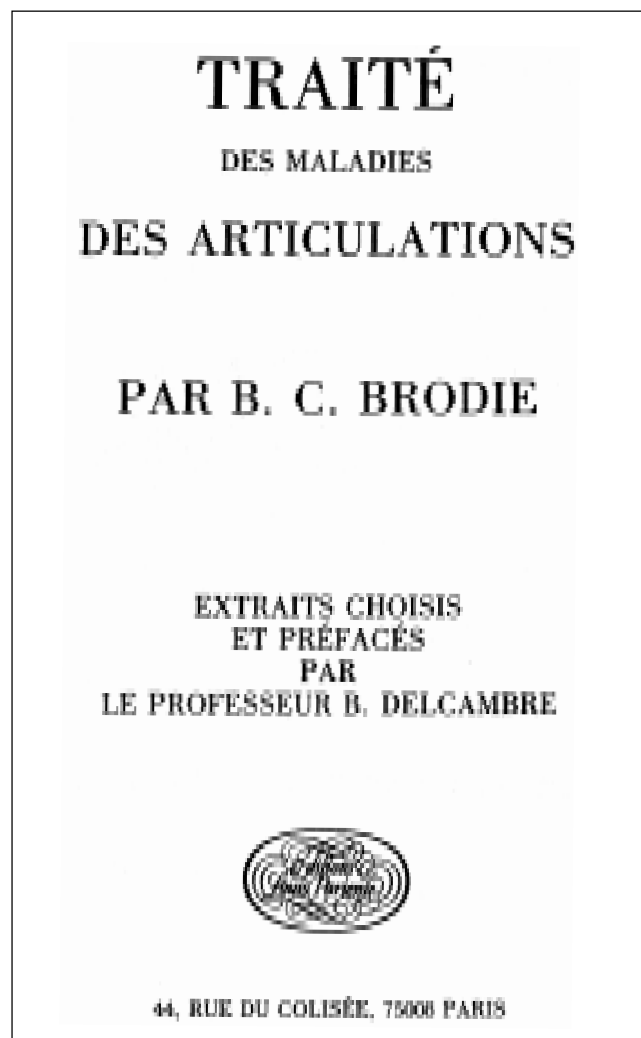
En Alemania, especialmente en Frankfurt en 1824, Carl Wenzell<sup>60</sup> delinea muy bien un ejemplo de un caso de espondilitis y el diagnóstico diferencial de un esqueleto con espondilosis hiperostótica. Estas descripciones prácticamente se realizaron en esqueletos de pacientes con espondilitis, ya que las evidencias fotográficas y las descripciones de algunos autores lo confirman. El mismo Wenzel<sup>60</sup> en 1824 y Lyons<sup>61</sup> en 1832 lograron diferenciar la miositis osificante de la espondilitis anquilosante y Rokitansky en 1850 logró diferenciar la espondilitis anquilosante de la hiperostosis<sup>30</sup>. Por lo tanto, ya a comienzos del siglo XX, cuando se estudiaron los esqueletos y las momias por Ruffer<sup>26-27</sup> en el antiguo Egipto, existía un conocimiento de estas patologías.

En España, D. Campillo ha mostrado una documentación de hallazgos procedentes de la época medieval en la necrópolis situada en el subsuelo del Real Monestir de Sta. María en el Ripoll (S. IX), y el más típico en el castillo de Calafell (Baix Penedes) de esqueletos con espondiloartropatías<sup>31</sup>.

### Inicio de la descripción clínica

A través de las descripciones clínicas de ingleses como Thomas Sydenham, Robert Willan y Thomas Bateman, un médico del famoso Hospital St. Thomas, Benjamín Travers<sup>62</sup> en 1824, describe un paciente de 16 años, fecha en que se inicia la enfermedad por rigidez de la columna, hasta comprometer la columna cervical a la edad de 19 años por “osificación de la sustancia intervertebral”, como la denominó Travers<sup>62</sup>. El segundo caso fue descrito en 1831 por Philip Moyle Lyons<sup>61</sup> en Brighton, quien estudio al señor Ratcliffe, de 36 años, cuya enfermedad tuvo un curso progresivo de 15 meses de evolución, con

anquilosis de las articulaciones periféricas y la columna. Al paciente lo remiten a Dublín donde muere y Houston reorganiza el caso clínico y lo describe en el museo del Trinity College<sup>28</sup>, como lo menciona O'Connell<sup>28, 63</sup> en 1956. Lyons<sup>61</sup>, en 1832, distingue la EA de la miositis osificante que había sido descrita por Robert en 1741, obispo de Corke<sup>28</sup>. Así como Philip Lyons informó sobre el primer caso clínico en un varón, Wilson Baltimore en 1856, describe el segundo caso en una mujer; si bien el primero es la momia de Elliot Smith<sup>26-27</sup>. Tal vez una de las mejores descripciones clínicas la realiza Sir Benjamín Brodie<sup>64</sup> del hospital St. George de Londres en su famoso libro “Diseases of the Joints” en 1850 (Figura 3), quien describe un paciente con rigidez y



**Figura 3.** Facsímil del libro de Benjamín Brodie sobre enfermedades de las articulaciones.

dolor en la columna, artritis de la rodilla e iritis; este autor también describe el absceso de Brodie (una forma de osteomielitis crónica). Con este paciente se describe la artritis periférica y por primera vez el compromiso ocular<sup>64</sup>. Este autor diferencia la anquilosis angular del mal de Pott, enfermedad que se observó en los esqueletos egipcios del 3000 a. C.

En Londres se realizan otras descripciones de casos por Sir James Paget<sup>65</sup> en 1877, W. Sturge<sup>66</sup> en 1879, H. Clutton<sup>67</sup> en 1883 y por N. Davies-Colley<sup>68</sup> en 1885. La primera correlación clínico-patológica la realiza Charles Fagge<sup>69</sup>, un médico del Guy hospital, quien realiza la autopsia de su paciente con EA en 1877. El paciente había consultado por tos, y rigidez de la columna y las costillas fijas; además tenía una respiración abdominal<sup>69</sup>. Al practicársele la autopsia encontraron una anquilosis de los cuerpos vertebrales, articulaciones apofisiarias en costilla y la cadera derecha; se describe por primera vez la fibrosis pulmonar, la bronquiectasias y el compromiso de las válvulas cardíacas, aunque no es claro si es endocarditis o una arteritis<sup>69</sup>.

En la segunda mitad del siglo XIX se conocía la descripción de la enfermedad en esqueletos de París y de Londres y se habían realizado varias descripciones clínicas de la enfermedad; Fagge<sup>69</sup> inició la correlación clínico-patológica. Al finalizar el siglo XIX, en pleno auge del positivismo, se realizaron las mejores descripciones clínicas y algunas correlaciones clínico-patológicas. Estas descripciones se inician en forma cronológica por Adolf Strümpell (1853-1925, de Leipzig) quien, en su libro publicado en 1884<sup>70</sup> informa sobre dos casos y describe posteriormente la clásica postura en zeta en 1897<sup>71</sup> y aparecen las primeras fotografías de pacientes con EA, en Leipzig (Alemania). Cinco años después en San Peterburgo, V.M. Bechterew<sup>72</sup> (1857-1917), quien era neurólogo, publica cinco casos, si bien pensaba que estaba describiendo una enfermedad neurológica que se caracterizaba por cifosis dorsal, rigidez de la columna y síntomas radicales. Es posible que Bechterew<sup>72</sup> por su formación neurológica estuviera describiendo el síndrome de la cauda equina ocasionada por la EA<sup>72-73</sup> o alguna enfermedad en algunos de estos casos.

Al parecer esta descripción, como lo anotan Dunham y Kautz<sup>74</sup> en sus informes sobre 20 pacientes con EA, se confundió con la asociación de cifosis y una enfermedad articular degenerativa de la columna, especialmente en el anciano, que denominaban “espondilitis deformans”, que pudiesen ser pacientes con osteoporosis, osteoporomalacia y enfermedad de Forestier. Esta espondilitis deformans introdujo mucha confusión y demoró la separación de la EA como una entidad diferente, pero la observación de Strümpell sobre el compromiso de la columna fue objetiva y contundente por la EA. En la última década del siglo XIX surgen las figuras de Pierre Marie (1853-1940)<sup>75, 77</sup> en Salpêtrière y Leri<sup>76-77</sup>, quienes realizaron las mejores descripciones clínicas de la enfermedad. En el artículo “Sur la Spondylose rhizomélique” de Pierre Marie, publicado en *Revue de Médecine* en abril de 1898, se da la descripción más extraordinaria que se haya realizado hasta esa fecha de la EA y además en forma clara utiliza algunas publicaciones que se habían realizado por esa época para los diagnósticos diferenciales. Utiliza los términos espondilosis rizomelica de la raíz griega (σπονδυλος = vértebra), spondylose (anquilosis vertebral); ριζα = raíz, μελζ = miembro.

Marie<sup>75</sup> informa que M. Charcot, maestro de Marie, describe en 1886 un paciente que tenía compromiso severo y rigidez de la columna vertebral que, por la ignorancia en ese momento, pensaron era una osteitis deformante de Paget, descrita en 1877 por Sir James Paget<sup>65</sup>. En las observaciones de sus tres casos, Marie describe el compromiso articular de todo el esqueleto axial, el compromiso de tórax, la articulación escapulo-humeral, las articulaciones coxofemorales, las rodillas, es decir el cuadro clínico completo de la EA<sup>75</sup>. En las otras tres observaciones informa el caso de R. Koehler<sup>78</sup>, y el de Beér<sup>79</sup>. En la observación seis realiza un resumen del compromiso articular, pero además utiliza el esqueleto 69, de la colección y del museo de Dupuytren, en el que aprecia claramente la anquilosis del esqueleto axial y la osificación de los ligamentos espinales. Menciona el artículo de Strümpell<sup>71</sup> de la revista *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkd*, analiza en forma objetiva los diagnósticos diferenciales con la hiperostosis, la atrofia muscular que ocasiona la enfermedad, la posición del individuo en zeta, la marcha de los pacientes, la diferencia con el mal de Pott,



la diferencia con la cifosis heredo-familiar, al publicar un caso con Astie<sup>80</sup> en 1897; la diferencia con el reumatismo crónico deformante, y finalmente analiza el artículo de Bricon<sup>81</sup> sobre exostosis, hiperostosis y sinostosis múltiple en los felinos. De esta manera Marie realiza la mejor descripción clínica completa de la EA. Junto con Leri, discípulo de Marie<sup>76</sup>, describen dos casos completos en 1899, y describen la anquilosis de la columna, las costillas, las articulaciones sacroilíacas y el compromiso de las caderas en 1906<sup>77</sup>.

A raíz de estas descripciones se empieza a difundir el conocimiento de esta enfermedad y se publican otros artículos en algunos países, como los de Henri Forestier, el padre de Jacques Forestier, en 1901<sup>82</sup>. A raíz de las descripciones de Strümpell, Bechterew, Marie y Leri a finales del siglo XIX, y de los estudios de Ruffer<sup>26-27</sup> en los esqueletos de Nubia y de Egipto, Thomas McCrae<sup>26</sup> dividió las artritis deformans en tres grupos:

1. Un grupo, en la que los cambios se encuentran especialmente en los cartílagos y constituye la forma periarticular.
2. Otro grupo, en la que predomina la atrofia marcada de los huesos y cartílagos, lo que ocasiona cambios atróficos en los músculos y conforma la forma atrófica.
3. La forma hipertrófica, donde existe una proliferación ósea a nivel de la columna, articulaciones y ligamentos, como ocurre en la EA.

En la página 1128 del libro de William Osler y Thomas McCrae<sup>83</sup> "The Principles and Practice of Medicine", 9ª edición publicada en 1920, en el capítulo sobre enfermedades del aparato locomotor y de las artritis deformans, este par de autores describen que las espondilitis se pueden asociar o no a compromisos de las articulaciones periféricas y plantean dos tipos de espondilitis<sup>83</sup>. La variedad de Bechterew que sólo compromete la columna, y el compromiso de las raíces nerviosas, ya que los pacientes tienen dolor, anestesia y atrofia de los músculos con degeneración de los cordones ascendentes, posiblemente por una meningitis que compromete las raíces nerviosas y genera atrofia muscular; esta descripción es prácticamente la de una enfermedad neurológica. En dos de los cinco pacientes informa-

dos por Wladimir Bechterew, a diferencia del tipo Strümpell-Marie, en la que existe compromiso de columna, caderas y hombros y pocos síntomas neurológicos, existe la verdadera EA o la espondilosis rizomeliza de Marie<sup>83</sup>. Con las descripciones de Adolf Strümpell<sup>71</sup>, en 1897, y Pierre Marie<sup>75</sup>, en 1898, se descartó la idea prevaleciente de que la espondilitis era consecuencia de traumatismos, pero a pesar de las extraordinarias descripciones se obvió de una manera errónea la predisposición genética.

Osler y McCrae<sup>83</sup>, en 1920, creen que estos dos tipos de artritis deformans, o la espondilitis deformans, son más frecuentes en el hombre y pueden ocasionar compromiso a nivel de la región lumbar y ciática, ocasionando dolor, parestesias y atrofia de los músculos. Es decir, en esta novena edición, publicada en 1920 en Nueva York y Londres, se realizó una descripción breve de la EA como una nueva entidad nosológica<sup>83</sup>.

Hasta 1930 el compromiso de las articulaciones sacroilíacas casi no había sido informado, excepto en las narraciones ya citadas, de todas maneras el término espondilitis anquilosante se empezó a utilizar después de la descripción de Wladimir Bechterew<sup>72</sup>, quien propuso el término "inflamación anquilosante de la columna y de las articulaciones de los grandes miembros" entre los años 1927 al 1957, empezando así a generalizar el uso de la EA para describir la enfermedad.

### Inicio de la descripción radiológica

Wilhem Röntgen<sup>28</sup> descubre los rayos X en 1895 y dos años después la nueva técnica se empezó a aplicar en especímenes de esqueletos con espondilitis: en 1897 por Beneke<sup>84</sup>, 1899 por Hoffa<sup>85</sup> y en 1903-1904 por Fraenkel<sup>86</sup>; este último empezó a dilucidar y diferenciar la EA de la hiperostosis. En 1899 Valenti, citado por Dunham y Kautz<sup>74</sup>, informó algunas de las alteraciones radiológicas de la columna cervical y dorso-lumbar, es decir, describe el compromiso de la columna de un paciente con espondilitis. Sólo hasta 1934 Aachem y Scout llamaron la atención sobre la afección característica de la EA, la sacroilitis<sup>30-31</sup>.

En 1906 CR. Schlayer<sup>87</sup> empezó a utilizar la nueva técnica en pacientes con problemas de columna;

previamente Simmonds<sup>88</sup> y Fraenkel<sup>86</sup>, ambos en 1904, correlacionaron los estudios clínicos con material de autopsias y realizaron la descripción clínico-patológica de la enfermedad, enfatizando la anquilosis de las articulaciones diartrodiales y el compromiso de la cara posterior de los cuerpos vertebrales sin comprometer los discos. Llama la atención el vacío histórico en los primeros 30 años del siglo XX, ya que muy pocas publicaciones se realizaron. En 1930 se publican dos artículos, uno de Krebs<sup>89</sup> y el otro de Bachman<sup>90</sup> en donde se describe el compromiso de las articulaciones sacroilíacas; un año después Buckley<sup>91-92</sup> confirma los hallazgos radiológicos a nivel de columna y especialmente de las articulaciones sacroilíacas descritos por Krebs<sup>89</sup> y Bachman<sup>90</sup>. Con el descubrimiento y perfeccionamiento de las técnicas de radiología finaliza el siglo XIX y se inicia el siglo XX. Durante estos años la EA recibió varios nombres como espondilitis rizomélica, enfermedad de Marie-Strümpell, síndrome de Bechterew, pelvoespondilitis osificante, espondilitis osificante ligamentosa y en la unión americana se conoció como espondilitis reumatoide, nombre que mantuvo la ARA hasta 1963; lo que llama la atención es que el compromiso de las articulaciones sacroilíacas muy poco se mencionaba, por ello el retardo en reconocer la afección de estas articulaciones.

El compromiso de las articulaciones sacroilíacas y columna se empieza a establecer en grados, y se describen el compromiso de las otras articulaciones como los hombros, acromio-clavicular, coracoclavicular, caderas, en las diferentes revisiones clínicas: las de Forestier y Robert<sup>93</sup> en 1934, y las de Forestier, Jacqueline y Rotes-Querol<sup>94</sup> en 1956. Uno de los artículos de Jacques Forestier<sup>95</sup> ayudó a entender el compromiso de las articulaciones sacroilíacas en forma temprana en 1939, y a partir de esa fecha se fue estructurando el conocimiento de la EA. Otros estudios que se publicaron, que se enumeran a continuación, lograron ir descifrando el conocimiento de la radiología y la clínica como los de Mery en 1941 citado por Dunham y Kautz<sup>74</sup>, la tesis de Polley<sup>54</sup> sobre 1.035 casos, Borak<sup>96</sup> en 1946 sobre el significado del compromiso de las articulaciones sacroilíacas, el artículo de Rees y Murphy<sup>97</sup>, Dunham y Kautz<sup>74</sup>, pero el que merece resaltarse es el de Boland y Shebesta<sup>98</sup> en 1946, en el que se realiza

una excelente correlación clínica-radiológica. Un año después se publica la serie más grande de espondilitis reumatoide en la que se estudian 1.035 casos de pacientes por Polley y Slocumb<sup>99</sup> de la clínica Mayo, la serie de Rosen y Graham<sup>100</sup> que revisan 128 pacientes, Wilkinson y Bywaters<sup>101</sup> sobre 222 pacientes, Gofton, Lawrence, Bennett y Burch<sup>102</sup> sobre sacroilitis en 8 poblaciones, el artículo de Blumberg y Ragan<sup>103</sup> sobre historia natural de la EA, el artículo de Colins<sup>104</sup> sobre patología de las enfermedades de la columna, la tesis de Van Swaay<sup>56</sup>, el artículo de Engfeldt, Romanus y Yden<sup>105</sup> quienes correlacionan la clínica, la histología y la radiología en 1954, y los dos artículos clásicos de Romanus<sup>106-107</sup> (vértebra de Romanus), todos con sus diferentes aportes a la radiología, a la clínica y a la patología describen las principales lesiones radiológicas a nivel de columna, articulaciones sacroilíacas y articulaciones periféricas y dieron pie a que otros grupos de investigación empezaran a preparar los criterios de Roma y de Nueva York.

Al difundirse los criterios de Roma y de Nueva York se publican otra serie de artículos clásicos que estructuran y amplían los conocimientos de la radiología, de la patología y de la clínica de las espondiloartropatías seronegativas, como los de Cruickshank<sup>108</sup> en patología en 1971, Macrae, Haslock y Wrigth<sup>109</sup>, quienes establecen los grados en las articulaciones sacroilíacas, Berens<sup>110</sup> en 1971, Dihlmann<sup>111</sup> en 1974, Resnick y Niwayama<sup>112</sup> en 1977, quienes describen y resumen los hallazgos establecidos anteriormente y los patrones clásicos para el diagnóstico de la espondiloartropatía a nivel de la radiografía convencional, que junto con el artículo de Moll y cols.<sup>38</sup> en 1974 generan el conocimiento moderno de las espondiloartropatías como se conoce actualmente.

## Estudios gamagráficos

Estos estudios se inician en la década de 1970 como una necesidad para detectar e identificar el compromiso de las articulaciones sacroilíacas en forma temprana, ya que es difícil hacerlo por las técnicas convencionales de radiografías simples. El primer estudio lo realizan Dihlmann y cols.<sup>113</sup> en 1971, utilizando el 85SR, y Bull y cols.<sup>114</sup> en 1974. Pero el artículo clásico que estableció la técnica lo realizan

el grupo de Anthony Russell, Brian Lentle y John Percy<sup>115</sup>, de la universidad de Alberta en Edmonton (Canadá), quienes utilizan el tecnecio 99 y utilizan un excelente diseño para establecer el compromiso de las articulaciones sacroilíacas. También establecen el índice sacroilíaco que aún se continúa utilizando. Este grupo publica otros 3 artículos donde se amplía el conocimiento sobre esta técnica, en 1977 y 1979<sup>116-118</sup>. Esta técnica se ha reproducido en todos los países, por ello se encuentra validada y su uso es rutinario.

Con las técnicas de tomografía axial y especialmente con la resonancia magnética se puede detectar en una forma temprana el compromiso de las articulaciones sacroilíacas.

### Otras descripciones clínicas

El compromiso extra-axial se describe en muchas series de casos, por ello sólo mencionaremos la descripción de la lesión, el año en el que se realizó y los autores. La asociación de la EA con manifestaciones extraespinales y articulares, específicamente la uveítis, fue establecido en 1930 por Kunz y Kraupa, pero ya se había informando, pero no relacionado, desde mediados del siglo XIX<sup>30, 35</sup>; el compromiso cardíaco, especialmente el compromiso de las válvulas cardíacas, que se atribuyó erróneamente a la fiebre reumática, lo fue en 1949 y 1951 por Lilli Bernstein, quien logró definir el daño valvular de la EA<sup>119-120</sup>.

#### Manifestaciones cardíacas

Las complicaciones cardíacas fueron estudiadas inicialmente por Bernstein y Broch en 1949 y 1951<sup>119-120</sup>.

1. Gleckler<sup>121</sup> en 1954 realiza una de las primeras publicaciones sobre el compromiso cardíaco.
2. Aortitis en espondilitis por Ansell, Bywaters y Doniach<sup>122</sup> en 1958;
3. Bloqueo cardíaco en espondilitis lo describieron Julkunen y Luomaki<sup>123</sup> en 1964.
4. Aortitis e insuficiencia aórtica por Bulkley y Roberts<sup>124</sup> en 1973.
5. Enfermedad aórtica aguda por Stewart, Robbins y Castles<sup>125</sup> en 1979.

6. Asociación de bloqueo cardíaco y HLA-B27. Bergfeldt y cols.<sup>126</sup> en 1984.
7. Asociación del HLA-B27 con manifestaciones cardíacas por Bergfeldt<sup>127</sup> en 1997.
8. Compromiso del sistema nervioso autónomo por Toussiroty y cols.<sup>128</sup> en 1999.

#### Manifestaciones pulmonares

Hamilton<sup>129</sup> en 1949 publica uno de los primeros artículos sobre el compromiso pulmonar en EA, informa sobre dos pacientes con fibrosis apical de los pulmones.

Compromiso pulmonar por Appelrouth y por Gottlieb<sup>130</sup> en 1975.

El compromiso pleuro-pulmonar fue descrito por Rosenow, Strimlan y Muhn<sup>131</sup> en 1977.

Síndrome de la cauda equina por Bowie y Glasgow<sup>132</sup> en 1961, y por Russell, Gordon y Ogryzlo<sup>133</sup> en 1973.

Estudio del líquido cefalorraquídeo hecho por Boland y cols.<sup>134</sup> en 1948.

#### Compromiso renal

El compromiso renal lo informa por primera vez Cruickshank<sup>108,135</sup> cuando realiza el estudio clásico de la patología de la EA; informa la amiloidosis renal. Las alteraciones de la vasculatura renal las estudian Pasternack y cols.<sup>136</sup> en 1970, Andrei Calin<sup>137</sup> en 1975 no encuentra alteraciones de la función renal en pacientes con EA. Jennette y cols.<sup>138</sup> describen la nefropatía por IgA en pacientes con EA en 1982.

#### Compromiso ocular

La iritis como una complicación de la EA se informó en la década del cuarenta por Buckley<sup>47</sup> en 1940, Boland<sup>139</sup> en 1946, Hart y cols.<sup>51</sup> en 1949, Simpson y Stevenson<sup>140</sup> en 1949, Parr y cols.<sup>141</sup> en 1951 y Birbeck y cols.<sup>142</sup> en 1951; estos últimos autores fueron los primeros en informar que la iritis puede ser la manifestación inicial de la EA.

#### Restricción de la movilidad torácica

La restricción de la movilidad torácica o lumbar es un signo físico que puede estar ausente en mu-

chos pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de sacroilitis, en la que la postura y la movilidad de la columna puede ser normal. La primera medición semiobjetiva de la restricción en la flexión de la columna fue realizada por Shober<sup>143</sup> en 1937, utilizando el hoyuelo de Venus midiendo 10 cm y luego indicándole al paciente que realice una flexión del tronco. Posteriormente Macrae y Wright<sup>144</sup> en 1969 modificaron la técnica, especialmente en lo relacionado con las correcciones dependientes de la edad, sexo, y los movimientos de la flexión anterior y la movilidad de la columna que se observa en individuos normales, como lo estudiaron Moll y Wright<sup>145</sup> en 1971. En 1972 Moll y cols.<sup>146</sup> introducen la metodología para medir la flexión lateral de la columna y la extensión de la columna vertebral; es posible que los autores estudiaran la información que publicó Wade<sup>147</sup> en 1945 sobre los movimientos de la caja torácica y el diafragma en la respiración. Hart y cols.<sup>52, 148</sup> en 1950 y 1955 son los que informan la restricción de la movilidad de la caja torácica y el estudio de la fisiología respiratoria; los defectos restrictivos los establecen por primera vez D'Silva y cols.<sup>149</sup> en 1953.

### Otros signos físicos diagnósticos

Newton<sup>150</sup> describe el método de tensión o (stressing) sobre la articulación sacroilíaca como un signo físico para detectar o generar dolor en las articulaciones sacroilíacas. Existen varios métodos. El primero es el signo de Gaenlen que lo informan Romanus e Ydén<sup>150</sup> en 1955 y consiste en hiperextender una cadera mientras se produce una hiperflexión en la otra. Newton<sup>151</sup> describe el método en la cual se presionan las espinas ilíacas superiores hacia atrás, de esta forma los huesos ilíacos se presionan hacia la parte media, o presionar directamente en posición prono las articulaciones sacroilíacas. Otro método para desencadenar el dolor en las articulaciones sacroilíacas es el descrito por Latham<sup>152</sup> en 1965, en la cual se fija un hombro con el paciente tendido en posición supina mientras se fleja el muslo ipsilateral. Otras características físicas de la EA son la posición en Z que describe Marie, o el encorvamiento que describe Bechterew y que lo explican muy bien Ogryzlo y Rosen<sup>153</sup> en 1969, al informar los cambios posturales en un paciente que observaron durante 20 años.

### Espondilitis sin sacroilitis

Descrita por Andrei Calin<sup>154</sup> en 1979.

### Familias con múltiples casos

Wladimir Von Bechterew<sup>72-73</sup> describió la ocurrencia de casos familiares de EA en mujeres; Graham y Uchida volvieron a enfatizar la asociación con la enfermedad en hermanos, padres y familiares a mediados del siglo XX<sup>17-18</sup>.

Otros estudios de asociación familiar los informaron West<sup>155</sup> en su artículo de 1949, en la cual describen el informe de Clausen y Kober en 1936 (citado por West)<sup>155</sup>, la incidencia en familia por Rogoff y Freyburg<sup>156</sup> en 1949, en el estudio de población urbana de Kellgren y cols.<sup>157</sup> en 1953, y el de Hersh y cols.<sup>158</sup> en 1950 en el cual se establece la herencia.

### Raza

Los primeros estudios sobre diferencias raciales y especialmente la asociación de espondilitis en población indígena en Canadá fue realizada por Robinson, Gofton y Price<sup>159</sup> en 1963.

### Tratamiento

En forma sucinta describiremos cómo se ha desarrollado históricamente el tratamiento de las espondiloartropatías. Siempre a través del tiempo se ha insistido en que el tratamiento se debe establecer con base en:

- a. Mejorar el dolor.
- b. Prevención de la deformidad de la columna.
- c. Evitar la anquilosis de columna, cadera y rodillas.
- d. Permitir al paciente que realice sus actividades básicas cotidianas, y tener adecuada actividad social, recreacional y familiar.
- e. Mejorar la información y conocimiento de la enfermedad por parte del paciente.

Esto se ha venido construyendo a través del tiempo de la siguiente manera:

1. En el siglo XVI Sculteus (1595-1645)<sup>160</sup> utilizó un método para reducir la cifosis a través de barras que presionaban el área de la misma.
2. En 1861 Roth<sup>161</sup> implementa la terapia física y ocupacional para mejorar la postura.

## 3. Terapias anecdóticas:

- a. Paratiroidectomía por Leriche y Jung<sup>28</sup> en 1931.
- b. Vacuna contra la fiebre tifoidea<sup>162</sup>.
- c. Tratamiento con bismuto sódico.
- d. Uso del torio<sup>162</sup>.
- e. Uso del radio<sup>28</sup>.

## 4. Radioterapia:

- a. Kohler<sup>163</sup> en 1926.
  - b. Gilbert Scott<sup>164</sup> en Londres en la década de 1930.
  - c. Smith y cols.<sup>165</sup> en 1941.
  - d. Spishakoff y cols.<sup>166</sup> en 1949.
  - e. Sharp y Easson<sup>167</sup> en 1945.
  - f. Van Swaay<sup>56</sup> en 1955.
  - g. Court-Brown y Abbatt<sup>168</sup> en 1955.
  - h. La primera gran serie sobre tratamiento por Hernaman-Johnson y Law<sup>169</sup> quienes trataron 1.000 pacientes con EA en 1949.
5. Osteotomía de la columna en 1955, por Smith-Petersen y cols.<sup>170</sup> en 1945.
6. Artroplastía con molde de vitalio por Hammond y cols.<sup>171</sup> en 1955.
7. Uso de los anti-inflamatorios:
- a. Uso de la fenilbutazona en 1952<sup>172</sup>.
  - b. Indometacina en 1963.
  - c. En 1955 Holbrook<sup>172</sup> utilizó la cortisona, la ACTH y la fenilbutazona, para el tratamiento de la artritis reumatoide y posteriormente se empezó a utilizar para la EA. Antes se había utilizado la aspirina.
  - d. El estudio de Godfrey, Calabro, Mills y cols.<sup>173</sup>, uno de los primeros estudios doble ciego en donde se compara la aspirina, la indometacina y la fenilbutazona en EA. En este estudio se demostró que la aspirina era menos efectiva que la indometacina y la fenilbutazona en el tratamiento de la EA.

Este estudio se realizó en 1972 y desde esa época se empezó a utilizar la indometacina y la fenilbutazona para tratar la EA, pero la fenilbutazona era la más efectiva, de acuerdo al estudio de Calin y Grahame<sup>174</sup> en 1974; Boersma<sup>175</sup> en 1976 afirmaba que la fenilbutazona “influenciaba el curso natural de la EA al inhibir la formación del sindesmofito y la osificación de los ligamentos paravertebrales”.

Por los efectos secundarios (aplasia medular y agranulocitosis) ocasionados por la fenilbutazona, siendo usada en las décadas de los setenta, ochenta, y a mediados de los noventa se dejó de utilizar.

8. Bird y Dixon<sup>176</sup> demostraron que la D-penicilamina fallaba en el tratamiento de la EA, en 1977.
9. La sulfasalazina se empezó a utilizar desde 1984. Ha demostrado ser efectiva en mejorar la sinovitis de las articulaciones periféricas, pero no en la enfermedad axial<sup>177-178</sup>.
10. Varios estudios con metotrexate demuestran que este medicamento no es efectivo en los pacientes que no respondan a los Aines y a la sulfasalazina<sup>179-184</sup>.
11. Breban y cols.<sup>185</sup> demuestran la eficacia de la talidomida en el tratamiento de la espondilitis anquilosante refractaria.
12. Macksymowych y cols.<sup>186</sup>, en un estudio controlado durante seis meses, demuestran la eficacia del pamidronato intravenoso en los pacientes con EA refractarias, en el 2002.
13. Terapia biológica.
  - a. En el 2000 Mease y cols.<sup>187</sup> demuestran la eficacia del etanercept en el tratamiento de la artritis psoriática.
  - b. Braun y cols.<sup>188</sup> en el 2002, en un estudio multicéntrico y controlado, demuestran la eficacia del infliximab en el tratamiento de la EA. En el mismo año Van Den Bosch y cols.<sup>189</sup> obtienen los mismos resultados que Braun y cols.<sup>188</sup> al utilizar un placebo.

## Referencias

1. Spencer Dg, Sturrock RD, Buchanan WW. Ankylosing spondylitis. Yesterday and today. *Med Hist* 1980; 424: 60-69.
2. Rogers J, Watt I, Dieppe P. Paleopathology of spinal osteophytosis, vertebral ankylosis, ankylosing spondylitis and vertebral hyperostosis. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 113-120.
3. Rothschild BM, Woods RJ. Espondyloartrópatía en gorilas. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 18: 267-276.
4. Rothschild BM, Woods RJ. Spondyloartrópatía as an World phenomenon. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21: 306-316.
5. Rothschild BM, Wang X-M, Cifelli R. Spondyloartrópatía in ursidae: A sexually transmitted disease? *Natl Geographic Res* 1993; 9: 382-384.
6. Rothschild BM, Wang X-M, Shoshani J. Spondyloartrópatía en proboscídeos. *J Zoo Wildlife Med* 1994; 25: 360-366.
7. Rothschild BM, Rothschild C. No laughing matter: Spondyloartrópatía en hyaenidae. *J Zoo Wildlife Med* 1994; 25: 259-263.
8. Rothschild BM, Woods RJ. Arthritis in New World monkeys: Osteoarthritis, calcium pyrophosphate deposition disease spondyloartrópatía. *Intl Primatol* 1993; 14: 61-78.
9. Rothschild BM, Prothero DR, Rothschild C. Origins of spondyloartrópatía in perissodactyla. *Clin. Exp. Rheumatol* 2001; 19: 628-632.
10. Rothschild BM, Woods RJ. Character of pre-Columbian North American spondyloartrópatía. *Journal Rheumatology* 1992; 19: 229-235.
11. Rothschild MB, Woods RJ. Erosive arthritis in representative defleshed bones. *Am J Phys Anthropol* 1991; 85: 125-134.
12. Samano-Tirado José Gustavo. Ausencia de espondiloartrópatías en los indígenas pimas en la época colonial. *Rev Mex Reumat* 1999; 14: 89-92.
13. Kino EF. Crónica de la Pimería Alta. Favores celestiales 3era ed. Gobierno del Estado de Sonora, Hermosillo, 1985; 13-16.
14. Kino EF. Crónica de la Pimería Alta. Favores celestiales, capítulo III.-Entrada a misión del padre visitador Antonio Leal en la Pimería a los sobaipuris del norte y a la costa del noroeste y del poniente de día y vuelta de 240 lenguas, desde 24 de octubre hasta el 18 de noviembre de 1699 años. 3ª ed. Gobierno del Estado de Sonora, Hermosillo, 1985; 13-16.
15. Esteyneffer J. de. Florilegio Medicinal. Tomo I. Capítulo LXXIII. Del reumatismo. 6ª ed. Academia Nacional de Medicina, México, 1978; 454-459.
16. Mange JM. Diario de las exploraciones en Sonora. Capítulo X. Y es sección del título del capítulo 9 de las cualidades y temperamento de esta Pimería, origen y costumbre de sus naturales y otras noticias hasta su conversión. Gobierno del Estado de Sonora, México, 1985; 125-134.
17. Segesser Ph. La relación de Philip Segesser. Capítulo V. Brujos, mitos y ritos. Hopkins Durazo A. ed. Hermosillo, 1991; 79-81.
18. Segesser Ph. La relación de Philip Segesser. Capítulo V. Brujos, mitos y ritos. Hopkins Durazo A. ed. Hermosillo, 1991; 47.
19. Nentuig J. El Rudo Ensayo. Descripción Geográfica, natural y curiosa de la provincia de Sonora, 1764. 7ª ed. Instituto Nacional de antropología e Historia, México, 1977; 76-77.
20. Nentuig J. El Rudo Ensayo. Descripción Geográfica, natural y curiosa de la provincia de Sonora, 1764. 7ª ed. Instituto Nacional de antropología e Historia, México, 1977; 61-65.
21. Pfefferkorn I. Descripción de la provincial de Sonora. Libro segundo. Enfermedades, curas, muerte y funerales de los Sonoras. Hopkins Durazo A. 3ª ed. Gobierno del Estado de Sonora, Hermosillo, 1983; 75-82.
22. Pfefferkorn I. Descripción de la provincial de Sonora. Libro segundo. La institución física de los Sonoras. Hopkins Durazo A. 3ª ed. Gobierno del Estado de Sonora, Hermosillo, 1983; 23-25.
23. Hrdlička A. Physiological and medical Observations among the Indians of Southwestern United States and Northern México. Smithsonian Institution Bureau of American Ethnology Bulletin 1908; 34: 172-175.
24. Hrdlička A. Notes on the indians of Sonora. México. *American Anthropologist* 1904; 6: 54.
25. Martínez-Lavin M, Mansila J, Pineda C, et al. Ankylosing spondylitis is indigenous to mesoamerica. *J. Rheumatol* 1995; 22: 2327-2330.
26. Ruffer A. Studies in palaeopathology: Arthritis deformans and spondylitis in ancient Egypt. *J Pathol Bacteriol* 1918-1919; 22: 152-196.
27. Ruffer MA, Rietti A. On osseous lesions in ancient Egyptians. *J Pathol Bacteriol* 1912; 16: 439-465.
28. Bywaters EGL. Historical aspects of ankylosing spondylitis. *Rheum Rahab* 1979; 18: 197-203.
29. Bywaters EGL. The pathology of the spine, in Sokoloff L (Ed): *The joints and synovial fluid* Vol. 2. New York, Academic Press, 1980; 427-547.
30. Bywaters EGL. Historical introduction. En Moll JM (ed). *Ankylosing Spondylitis* Edinburgh. Churchill Livingstone 1980; 1-15.
31. Collantes Estevez E, Amor B. Espondiloartrópatías. Concepto, clasificación y características generales. En: tratado de Reumatología. Editores: Eliseo Pascual Gómez, Vicente Rodríguez Valverde, Jordi Carbonell Abelló, Juan J. Gómez-Reino Carnota. ARÁN. Ediciones S.A, 1998. Madrid capítulo 5.2, tomo I, pp. 977-996.
32. Gimena J. Reumatismo vertebral. En: Marañón G, Gimena J y Mercahn M. Editores. Diecisiete lecciones sobre reumatismo. España-Calpe. Madrid 1955; 259-281.
33. McEwen C, ZIF M, Carmel P, Ditata D, Tanner M. The relationship to rheumatoid arthritis of the so-called variants. *Arthritis Rheumatism* 1958; 1: 481-489.
34. Forestier J, Jacqueline J, Rotes-Querol J. La spondylarthritis ankylosante. 1951 Ed. Masson & CIE, París.
35. Benedek KTG, Rodnan GP. A brief history of the rheumatic diseases. *Bull Rhem Dis* 1982; 32: 93-102.
36. Jaime RQ. Comentarios sobre las espondiloartrópatías. *Rev Esp Reumatol* 1995; 22: 276-286.
37. Short LCh, Bauer W, Reynolds WE, editors. *Rheumatoid arthritis*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1957.
38. Moll JMH, Haslock I, Macrae IF, Wriugh V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies and Behçet syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 343.
39. Wriugh V. Relationships between ankylosing spondylitis and other spondylarthritides. En: Moll, JHM, editor. *Ankylosing spondylitis*. 42 Edimburgo: Churchill Livingstone 1980; 42.

40. Bennett PH, Burch TA. New York symposium of population studies in the rheumatic disease: new diagnostic criteria. *Bull Rheum Dis* 1967; 32: 181-201.
41. Amor B, Dougados M, Milhyyama M. Critères de classification des spondyloarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoar* 1990; 57: 85-90.
42. European spondyloarthropathy study group. Preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-1226.
43. Raymond P. Les maladies denos ançetres a l'ge de la piètre (the diseases of our ancestors in the stone age). *Aeschalpe* 1912; 2: 121.
44. Connor B, Charles Walgrave published in French at Paris. *Philos Transact R Soc London* 1965; 9: 21-27.
45. WHS. Jones in the loeb classical library. Cambridge, MA. Harvard, 1977.
46. Baruch B, Charles R. The natural history rheumatoid spondylitis. *Medicine* 1956; 35: 1-31.
47. Buckley CW. Spondylitis anchylopoetica. *Nord Med* 1940; 5: 12.
48. Buckley CW. Spondylitis deformans. *Brit M J* 1931; 1: 1108.
49. Golding FC. Spondylitis anjylopoietica (spondylitis ossificans ligamentosa). *Brit J Surg* 1936; 23: 484.
50. Hart FD. Ankylosing spondylitis: a survey. *Ann Rheum Dis* 1943; 13: 186.
51. Hart FD, Maclagan NF. Ankylosing spondylitis, a review of 184 cases. *An Rheum Dis* 1955; 14: 77.
52. Hart FD, Robinson KC, Allchin FM, Maclagan NF. Ankylosing spondylitis. *Quart J Med* 1949; 18: 217.
53. Jones L. arthritis deformans. William Wood & Co. New York page 278, 1949.
54. Polley HF. A study of 1035 cases of rheumatoid spondylitis. Thesis. Graduate School, University of Minnesota, March 1945.
55. Rolleston H. The history of chronic rheumatism in a survey of chronic rheumatic diseases. R.G. Gordon, ed. London. Oxford Univ. Press, 1938; 3.
56. Van Swaay H. Spondylosis ankylopoëtica. Een pathogenetische studie. Thesis, Leiden, 1950; 182.
57. Connor B. An extract a letter from Bernard Connor, M.D. to Sir Charles Walgrave. *Philosophical Transactions* 1695; 19: 21.
58. Albrecht JS. *Acta Physico-Medico sive Epheremides*. 1748; 8: 452-458.
59. Buess H, Koelbing HM. Kurze geschichte der ankylosierenden spondylitis und spondylose bale- *Acta Rheumatol Documenta Geigy* 1964; 22.
60. Wenzell C. Über die krankheiten am rücggrate bamberg weschè. 1824.
61. Travers B. Curious case of ankylosis, of a great part the vertebral column, probably produced by an ossification of the intervertebral substance. *Lancet* 1824; 5: 254.
62. Lyons Ph M. Remarkable case of rapid ossification of the fibrocartilaginous tissue of pure general ankylosis. *Lancet* 1831-1832; i: 27-29.
63. O'Connell D. Ankylosing spondylitis: The literature up to the close of the 19<sup>th</sup> century. *Ann Rheum Dis* 1906; 15: 119-123.
64. Brodie Sir BC. *Phatological and surgical observations on the diseases of the joints* 5<sup>th</sup> edn. London: Longman 1840.
65. Paget Sir James. On a form chronic inflammation of bones. *Med Chir Trans* 1877; 60: 37-64.
66. Sturge WA. A case of spondylitis deformans. *Trans Clin Soc London* 1879; 12: 204-207.
67. Clutton HH. A case of spondylitis deformans. *Trans Clin Soc London*. 1883; 16: 232-235.
68. Davies-Colley N. Synostosis of vertebrae. *Trans. Path soc* 1885; 36: 359-363.
69. Fagge CH. A case of simple synostosis of the ribs to the vertebrae, and of the arches processes of the vertebrae themselves, and also of one hip-joint. *Trans Pathol Soc London* 1877; 28: 201-206.
70. Strümpell A. *Lehrbuch der speziellen pathologie und therapie der inneren krankheiten*. Leipzig: Verlag con F.C.W. Vogel. 1884; 2: 457-458.
71. Strümpell A. Bemerkung über die chronische ankylosierende entzündung der wirbelsäule und der hüftgelenke. *Dtsch. Z. Nervenheilkd* 1897; 11: 338-342.
72. Bechterew VM. Steinfinkeit der wirbelsäule und ihre verkrümmung als besondere erkrankungsform. *Neurol Zentralbl* 1893; 12: 426-434.
73. Von Bechterew W. Über ankylosierenden entzündung der wirbelsäule und der grossen extremitätsgelenke. *Dtsch Z Nerven Heilk* 1899; 15: 37-47.
74. Dunham CL, Kautz FG. Spondylitis ankylopoietica. Review and report of twenty cases. *Am J Med* 1941; 201: 232.
75. Marie P. Sur la spondylose rhizomelique. *Rev Med* 1898; 18: 285-315.
76. Marie P, Léri A. Examen du rachis dans un cas de spondylose rhizomelique. *Bull Soc Med Hop* 1899; 16: 237-239.
77. Marie P, Léri A. La spondylose rhizomelique. *Nouv. Iconog. Salpetrière* 1906; 19: 32-49.
78. Koehler R. Ein seltener fall von spondylitis deformans (Charité Annalen XII, 1887. p. 619). *Rev Med* 1898 Tome XVIII.
79. Beér B. Ueber Rigidität der Wirbel säule. *Wiener Medizinische Blätter* 1897; n° 8-9.
80. Marie P, Astié C. Cyphose heredotraumatique. *Rev Med* 1898; 18: 285-315.
81. Bricon. Exostoses, hyperostoses et synostoses multiples la colonne vertebrale chez un chat. *Bull de la Soc Anat Juillet* 1884; 478.
82. Forestier H. De la spondylose rheumartismale. *Aech Gen Med nouv Serv* 1901; 188: 129-168.
83. Osler W, McCrae T. The principles and practice of medicine. Editorial Dappteron and Co, 1920, p. 1182.
84. Beneke R. Zur lehre von der spondylitis deformans. In: *Beiträge zur wissenschaftlichen medizin*. 1897; 109 Braunschweig Bruhn.
85. Hoffa A. Die chronisch ankylosische entzündung der wirbelsäule. *Volmann's Samml Klin. Votr. Cited in wiss. Z.* 1969; 18: 13-21.
86. Fraenkel E. Über chronische ankylosierende wirbesäuleversteifung. *Fortschr Roentgenstr* 1903-1904; 7: 62-90.
87. Schlayer CR. Über chronische wirbelsäulenversteifung. *Fortschr Roentgenstr* 1906; 10: 261.
88. Simmonds M. Über spondylitis deformans und ankylosierende spondylitis. *Fortschr. A.d. geb. d. Röntgenshlen* 1904; 7: 51.
89. Krebs W. Zur frage der sogennamten rheumatischen erkrankungen der wirbelsäule. *Dtsch Med Wochenscr* 1930; 56: 220-222 and 270-272.
90. Bachmann A. Ein beitrage zur spondylarthritis ankylopoietica. *Fortschr Roentgen* 1930; 8: 452-458.

91. Buckley CW. The differential diagnosis of spinal arthritis in young subjects. *Brit M J* 1943; 1: 4.
92. Buckley CW. The differential diagnosis of spinal arthritis in young subjects. *Brit M J* 1943; 1: 4.
93. Forestier J, Robert P. Osteophytes et syndesmophytes. *Gazette Medicale de France (Radiology supplement)* 1934; 196-202.
94. Forestier J, Jacqueline F, Rotes-Querol J. Ankylosing spondylitis: Clinical considerations, roentgenology, pathology anatomy, treatment. Springfield, Illinois Charles C Thomas, 1956 (English translation of the 1951 french edition).
95. Forestier J. The importance sacro-iliac changes in the early diagnosis of ankylosing spondylarthritis. *Radiology* 1939; 33: 389.
96. Borak J. Significance of the sacroiliac findings in Marie Strümpell spondylitis. *Radiology* 1946; 47: 128.
97. Rees SE, Murphy W. Roentgenotherapy of spondylitis adolescens. *North West Med* 1942; 41: 164.
98. Boland EW, Shebesta EM. Rheumatoid spondylitis. *JAMA* 1945; 129: 843.
99. Polley HF, Slocumb CH. Rheumatoid spondylitis, a study of 1035 cases. *Ann Int Med* 1947; 26: 240 and *Ann Rheum* 1947; 6: 95.
100. Rosen PS, Graham W. Ankylosing (Marie-Strümpell) spondylitis (a clinical review of 128 cases) *AIR* 1962; 5: 158.
101. Wilkinson M, Bywaters EGL. Clinical features and course of ankylosing spondylitis as seen in a follow up of 222 hospital referred cases. *Ann Rheum* 1958; 17: 209.
102. Gofton JP, Lawrence JS, Bennett PH, Burch TA. Sacroiliitis in eighth populations. *Ann Rheum Dis* 1966; 25: 528.
103. Blumberg B, Ragan Ch. The natural history of rheumatoid spondylitis *Medicine* 1956; 35: 1-31.
104. Collins DH. The pathology of articular and spinal diseases. E. Arnold & Co. London 1949; 316.
105. Engfeldt B, Romanus R, Yden S. Histological studies of pelvospondylitis ossificans (ankylosing spondylitis) correlated with clinical and radiological findings. *Ann Rheum Dis* 1954; 13: 219.
106. Romanus R, Yden S. Destructive and ossifying spondylitic changes in ankylosing spondylitis. *Acta Orthoped Scand* 1952; 22: 88.
107. Romanus R. Pelvospondylitis ossificans in the male and genitourinary infection. *Acta Med Scand* 1953; 145: suppl 280.
108. Cruickshank B. Pathology of ankylosing spondylitis. *Bull rheum Dis* 1960; 10: 211-214.
109. Macrae IF, Haslock DI, Wriqth V. Grading of films for sacroiliitis in frühkriterium population studies. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 58.
110. Berens DL. Roentgen features of ankylosing spondylitis. *Clin Orthop Rel Res* 1971; 74: 20.
111. Dilhmann W. Das "bunte sakroiliakabild" das roentgenologische frühkriterium der ankylosierenden spondylitis. *Fortschr Geb Roentgenstr Nuklearmed* 1974; 121: 564.
112. Resnick D, Niwayama G, Goergen TG. Comparison of radiographic abnormalities of the sacro-iliac joint in degenerative disease and ankylosing spondylitis. *Am J Roentgenol* 1977; 128: 189.
113. Dilhmann W, Klemm C, Stockberg H, Bultmann -fj. Sakroiliakale 85SR-profilographisch bei der ankylosierenden spondylitis. *Fortschr Geb Roentgenstr Nuklearmed* 1971; 115: 42.
114. Bull U, Schattenkirchner M, Frey KW. Vergleich röntgenologischer und szintigraphischer benfunde bei der spondylitis ankylopoetica. *Fortschr Geb Roentgenstr Nuklearmed* 1974; 121: 369.
115. Russell AS, Lentle BC, Percy Js. Investigation of sacroiliac disease: comparative evolution of radiological and radionuclide techniques. *J Rheumatol* 1975; 2: 45.
116. Lentle BC, Russell AS, Percy JS, Jackson FI. Scintigraphic findings in ankylosing spondylitis. *J Nucl Med* 1977; 18: 524.
117. Lentle BC, Russell AS, Percy JS, Jackson FI. Scintigraphic investigation of sacroiliac disease. *J Nucl Med* 1977; 18: 5294.
118. Chalmers JM, Lentle BC, Percy JS, Russell AS. Sacroiliitis detected by bone scintiscanning: a clinical radiological, and scintigraphic follow-up study. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 112.
119. Bernstein L, Broch OJ. Cardiac complication in spondylarthritis ankylopoetica. *Acta Med Scand* 1949; 135: 185.
120. Bernstein L. Cardiac complications in spondylarthritis ankylopoetica. *Rheumatism* 1951; 7: 18.
121. Gleckler WJ. Rheumatoid spondylitis with carditis. *Am J Med* 1954; 16: 284.
122. Ansell BM, Bywaters EGL, Doniach I. The aortic lesion of ankylosing spondylitis. *Br Heart J* 1958; 20: 507-515.
123. Julkunen H, Luomammaki M. Complete heart-block in rheumatoid (ankylosing) spondylitis. *Acta Med Scand* 1964; 176: 410.
124. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. *Circulation* 1973; 48: 1014-1027.
125. Stewart SR, Robbins DL, Castles JJ. Acute fulminant heart disease in ankylosing spondylitis. *N Engl Med* 1979; 199: 1448-1449.
126. Bergfeldt L, Vallin H, Edhag O. Complete electrophysiological and clinical disease. Electrophysiological and clinical characteristics. *Br Heart J* 1984; 51: 184-188.
127. Bergfeldt L. HLA-B27 associated cardiac disease. *Ann Intern Med* 1997; 127: 621-629.
128. Toussirot E, Bahjaoui-bouhaddi M, Poncet JC et al. Abnormal autonomic cardiovascular control in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 481-487.
129. Hamilton KA. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylarthritis. *Ann Int Med* 1949; 31: 216.
130. Appellrouth D, Gottlieb NL. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Rheumatol* 1975; 2: 446-453.
131. Rosenow III EC, Strimlan CV, muhn JR. Pleuro-pulmonary manifestations ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 641-649.
132. Bowie EA, Glasgow GL. Cauda equina lesions associated with ankylosing spondylitis. *BR Med J* 1961; ii: 24-27.
133. Rusell ML, Gordon DA, Ogryzlo MA. The cauda equina syndrome of ankylosing spondylitis. *Ann Intern Med* 1973; 78: 551-554.
134. Boland Ew, Hwadley NE, Hench PS. The cerebro-spinal fluid in rheumatoid spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1948; 7: 195-199.
135. Cruickshank B. Pathology of ankylosing spondylitis. *Clin Orthop* 1971; 74: 43-58.
136. Pasternack A, Tallqvist G, Martio J. Renal vascular changes in ankylosing spondylitis. *Acta Med Scand* 1970; 187: 519-523.
137. Calin A. Renal glomerular function in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1975; 4: 241-242.



138. Jennette JC, Ferguson AL, Moore MA, et al. IgA nephropathy associated with seronegative spondylarthropathies. *Arth Rheum* 1982; 25: 144-149.
139. Boland EW. Rheumatoid spondylitis: its general features and management. *California Med* 1946; 65: 1.
140. Simpson NRW, Stevenson CJ. An analysis of 200 cases of ankylosing spondylitis. *Brit Med J* 1949; 1: 214.
141. Parr LJA, White P, Shipton E. Some observations on 100 cases of ankylosing spondylitis. *Med J Aus* 1951; 1: 544.
142. Birkbeck MQ, Buckler WSt. J, Mason RM, Tegner WS. Iritis as the presenting symptom in ankylosing spondylitis. *Lancet* 1951; 2: 802.
143. Shober O. Lendewirbelsäule und Kreuzschmerzen. *Münch Med Wschr* 1937; 84: 336.
144. Macrae IF, Wright V. Measurement of back movement. *Ann Rheum Dis* 1969; 28: 584.
145. Moll JMH, Wright V. Normal range of spinal mobility. An objective clinical study. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 381.
146. Moll JMH, Liyanage SP, Wright V. An objective clinical method of measure spinal extension, *Rheum. Phys. Med.* 1972; 11: 293.
147. Wade OL. Movements of the thoracic cage and diaphragm in respiration, *J physiol. (Lond)*, 1954; 124: 193.
148. Hart FD, Bodgdanovitch A, Nichol WD. The thorax in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1950; 9: 116.
149. D'Silva JL, Freeland DE, Kazantzis G. The performance of patients with ankylosing spondylitis in the maximum ventilatory capacity test. *Thorax* 1953; 8: 303.
150. Romanus R, Ydén S. Pelvo-spondylitis Ossificans. Rheumatoid or Ankylosing-A Roentgenological and Clinical Guide to its Early Diagnosis (especially anterior Spondylitis), Muksgaard, Copenhagen, 1955; 22.
151. Newton DRL. Discussion on the clinical and radiological aspects of Sacro-iliac disease. *Proc Roy Soc Med* 1957; 50: 850.
152. Latham BA. Ankylosing spondylitis, *Bull. Post-grad. Comm Med Univ Sydney*, 1965; 20: 294.
153. Ogryzlo MA, Rosen PS. Ankylosing (Marie-Strümpell) spondylitis. *Postgrad Med* 1969; 45: 182.
154. Calin A. Ankylosing spondylitis sine sacroilitis. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 303-304.
155. West HF. The aetiology of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1949; 8: 143-148.
156. Rogoff B, Freyberg RH. The familial incidence of rheumatic spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1949; 8: 139-142.
157. Kellgren JH, Lawrence J, Aitken-Swan J. Rheumatic complaints in an urban population. *Ann Rheum Dis* 1953; 12: 5-15.
158. Hersh AH, Stecher RM, et al. Heredity in ankylosing spondylitis. *Am J Hum Genet* 1950; 2: 391-408.
159. Robinson HS, Gofton JP, Price GE. A study of rheumatic disease in a Canadian Indian population. *Ann Rheum Dis* 1963; 22: 232-236.
160. Sculteus J. The churgeon's workmate London. 1674.
161. Roth H. The prevention of spinal deformities London. Groombridge 1861.
162. Boland EW. Spondylitis. In Hollander JL (Ed.): *Arthritis and allied conditions*. Lea and Fabiger, Philadelphia 1949; 559-581.
163. Kohler A. Über die roentgen behandlung der arthritis und spondylitis deformans. *Klin Wochenschr* 1926; 12: 5-15.
164. Gilbert Scott S. Adolescent spondylitis or ankylosing spondylitis. London, Oxford Medical Publications. 1942; 1: 132.
165. Smith CJ, Freyberg RH, Lampe I. Roentgen therapy for rheumatoid arthritis of the spine. *JAMA* 1941; 117: 826.
166. Spishakoff NM, Low-Beer BVA. Roentgen therapy of rheumatoid spondylitis. *California Med* 1949; 70: 124.
167. Sharp J, Easson EC. Deep-x-ray therapy in spondylitis. *Birt Med J* 1945; 1: 619.
168. Court-Brown WM, Abbatt JD. The incidence of leukaemia in ankylosing spondylitis with X-ray treatment. *Lancet* 1955; i: 1283-1285.
169. Hernaman-Johnson F, Law WA. Ankylosing spondylitis. Butterworth Medical Publications, 1949; 1-200.
170. Smith-Petersen MN, Larson CB, Aufranc OE. Osteotomy of the spine for correction of flexion deformity in rheumatoid arthritis. *J Bone and Joint Surg* 1945; 27: 1.
171. Hammond G, Crawford HR, Haggart GE. Vitalizeum mold arthroplasty of hip. *JAMA* 1955; 158: 161.
172. Holbrook WP. Cortisone, ACTH and phenylbutazone in long-term therapy of rheumatoid arthritis. *Med Clin North Am* 1955; 39: 405.
173. Godfrey RG, Calabro JJ, Mills D, et al. A double-blind cross-over trial of aspirin, indomethacin and phenylbutazone in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1972; 15: 110.
174. Calin A, Grahame R. Double-blind cross-over trial of flurbiprofen and phenylbutazone in ankylosing spondylitis. *Br Med J* 1974; 4: 496.
175. Boersma JW. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenilbutazone. *Scand J Rheumatol* 1976; 5: 60.
176. Bird HA, Dixon A. St. J. Failure of D-penicillamine to affect peripheral joint involvement in ankylosing spondylitis or HLA-B27 associated arthropathy. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 289.
177. Nissala M, Lehtinen K, Leirisalo-Repo M, Luukkainen R, Mutru O, Yli-Kerttula U. Sulfasalazine treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1111-1116.
178. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A department of veterans affair cooperative study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2004-2012.
179. Creemers MCW, van De Putte PLCM, Franssen MJAM, van De Putte LBA, Gribnau FW. Second line treatment in seronegative spondiloarthropathies. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 71-81.
180. Creemers MC, Franssen MJ, van De Putte LB, Gribnau FW, van Riel PL. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis. An open study. *J Rheumatol* 1995; 22: 1104-1107.
181. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 160-162.
182. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, Pacor ML, Maleknia T, Bambara LM. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosis spondylitis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 114-117.
183. Altan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydiner S, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 255-259.
184. Roychaudhry B, Bintley-Bagot S, Hunt J, Tunn EJ. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis. A randomized placebo controlled, double-blind observer study ((abstract). *Rheumatology* 2001; 40(suppl.1): 43.
185. Breban M, Gombert B, Amor B, Dougados M. Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 580-581.

186. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, et al. 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 Rheum* 2002; 46: 766-773.
187. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Ficck B, Buerge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 385-390.
188. Braun J, Brand J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomized controlled multicenter trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-1193.
189. Van de Bosch F, Kruithof E, Beaten D, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spodyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755-765.