

Cómo evaluar a los pacientes con espondilitis en la práctica clínica diaria

P. Zarco

Unidad de Reumatología. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. España.

Introducción

La introducción de las nuevas terapias biológicas en el tratamiento de las espondiloartritis ha obligado, al igual que ocurrió anteriormente con la artritis reumatoide, a buscar nuevos sistemas de evaluación de la actividad y de la respuesta al tratamiento en estos enfermos. En la primera parte de este artículo se llevará a cabo una revisión sobre el concepto y las herramientas disponibles para valorar la actividad, y en la segunda parte, sobre las herramientas de medida y los criterios de consenso de respuesta al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y con terapias biológicas.

Valoración clínica de la actividad en espondilitis

Cuando pretendemos evaluar la actividad en un paciente con espondilitis se nos plantean varios interrogantes: ¿que síntomas se deben valorar?, ¿qué sistema de evaluación se debe utilizar para la valoración de esos síntomas?, ¿cuál es el límite cuantitativo o cualitativo de esos síntomas?, ¿qué parámetros de exploración física son más adecuados?, ¿se deben incluir criterios radiológicos o de laboratorio?

La “actividad en espondilitis” es un término utilizado con frecuencia, tanto en la clínica diaria como en investigación; sin embargo, hasta la aparición de las nuevas terapias biológicas carecía de “utilidad práctica” en el tratamiento del paciente con espondilitis, ya que tan sólo condicionaba la modificación en la pauta utilizada de AINE. Esta situación ha motivado que hasta los últimos 3 años no se hayan publicado los primeros criterios de consenso, para cuya aplicación son necesarias medidas de desenlace específicas.

La aplicación de medidas de desenlace en espondilitis es fundamental por varios motivos:

1. La ausencia de signos objetivos de inflamación axial en la exploración física, al contrario de lo que ocurre con la artritis reumatoide.
2. Las medidas biológicas son poco sensibles; tanto la velocidad de sedimentación globular (VSG) como la proteína C reactiva (PCR) pueden ser normales en los pacientes con formas activas axiales o periféricas.
3. La baja sensibilidad al cambio de los métodos radiológicos; son necesarios más de 2 años para poder objetivar cambios por los estudios de radiografía simple.

Las herramientas utilizadas para la obtención de las medidas de desenlace aportan parámetros cuantificables, permiten la comparación de resultados, facilitan la protocolización de los procesos y la utilización de criterios de calidad, son necesarias para establecer criterios de utilización de terapias biológicas y para la aplicación de guías de consenso, y tienen importantes implicaciones económicas. Son, además, cuestionarios sencillos, autoaplicables y para su utilización existe una motivación creciente del reumatólogo tras la aplicación de herramientas similares en la artritis reumatoide en la práctica diaria.

En relación con este tema, se planteó al grupo de revisores para la elaboración del documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) para el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) en espondiloartritis, la siguiente pregunta: “¿Qué herramientas de medida son más adecuadas (sensibles, creíbles, fáciles de medir y de interpretar) para valorar la evolución de la enfermedad en la práctica clínica en la espondilitis anquilosante?”. Sin embargo, esta pregunta fue la única de las planteadas que no se pudo contestar a través de la revisión sistemática de la bibliografía por la dificultad que entrañaba.

El congreso OMERACT-IV (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials), celebrado en 1998, tuvo como objetivo principal el análisis de medidas en espondilitis; para ello, se designó como comité específico para el tema seleccionado al grupo ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group), un grupo internacional compuesto por miembros de 21 países que incluye a expertos en espondilitis, epidemiólogos, representantes de la industria farmacéutica y ligas de pacientes. Se definieron los escenarios en los que se podrían aplicar estas medidas, se formularon y se seleccio-

Correspondencia: Dr. Pedro Zarco
Unidad de Reumatología. Fundación Hospital Alcorcón.
c/Budapest, 128922 Alcorcón. Madrid.
Correo electrónico: pzarco@halcorcon.es

naron los dominios y los instrumentos de medida específicos para cada dominio; por último, se elaboraron las guías de consenso^{1,2}. Este grupo consideró 3 escenarios diferentes:

1. Estudios de fármacos modificadores de síntomas (FAMS) y terapia física.
2. Estudios de tratamientos antirreumáticos controladores o modificadores de la enfermedad (FAME).
3. De aplicación en la práctica clínica diaria.

Para la selección de las diferentes medidas de desenlace en cada escenario se utilizó un filtro OMERACT en el que se incluyeron los elementos de verdad, discriminación y viabilidad. Dentro de cada variable, el grupo ASAS realizó una selección de los instrumentos de medida más adecuados tanto para estudios clínicos como en la práctica diaria utilizando los mismos instrumentos independientemente del escenario en que se aplicase. Para la valoración de la función física se seleccionaron el índice funcional de Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [BASFI]) o el índice funcional de Dougados (DFI). Para la variable de dolor se seleccionaron 2 escalas analógicas visuales (EVA) de 10 cm, una de dolor y otra de dolor nocturno asociadas a la espondilitis durante la última semana. Se seleccionaron 3 instrumentos de medida de la movilidad de columna: el test de Schober modificado, la expansión torácica y la distancia occipucio-pared. Para la valoración global del estado de la enfermedad por el paciente se seleccionó una escala EVA referida también a la última semana. Para el número de articulaciones dolorosas se seleccionó un recuento articular de 44 articulaciones (esternoclaviculares, acromioclaviculares, hombros, codos, muñecas, rodillas, tobillos, 10 metacarpofalángicas, 10 interfalángicas proximales y 10 metatarsfalángicas). En el estudio radiológico de columna se decidió incluir la pelvis, y la columna cervical y lumbar. Se propusieron 2 sistemas de puntuación radiológica: el índice de Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index [BASRI]) y el de Stoke (SASS), diseñados para valorar el daño estructural radiológico de la columna. Sin embargo, la sensibilidad de estos 2 métodos a los cambios y la fiabilidad interobservador fueron moderadas.

Además de la selección realizada por el grupo ASAS hay otra serie de instrumentos cuya utilización en los ensayos clínicos y en la práctica clínica en los últimos años ha sido cada vez mayor. El BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) es un índice combinado compuesto por 6 ítems que valoran la fatiga, el dolor axial, la afectación articular periférica, la entesopatía y la rigidez matutina. Actualmente es el índice de actividad más utilizado en espondilitis y es un índice sensible al cambio en períodos relativamente cortos. Tanto en el caso del BASFI como en el del BASDAI existen versiones validadas recientemente en español^{3,4}.

Se ha comprobado que la radiografía simple no es una técnica que sea sensible al cambio en períodos inferiores a 2 años, la resonancia magnética (RM) podría representar el mejor método para la documentación objetiva de las modificaciones producidas por la inflamación del esqueleto axial en las espondiloartropatías. La RM dinámica con gadolinio permite la detección de la inflamación en las sacroilíacas y en la columna en los estadios tempranos de la enfermedad y en algunos estudios se ha comprobado su valor predictivo en el diagnóstico temprano de la sacroileítis. Esta técnica se utiliza cada vez más en estudios clínicos como parámetro de valoración de la respuesta al tratamiento en enfermos con espondiloartropatías; sin embargo, todavía no existe un método consensuado para su utilización y tampoco se ha establecido su correlación con la evolución del daño estructural en la enfermedad.

Por tanto, hasta la fecha, las medidas de desenlace en espondilitis se basan fundamentalmente en los datos proporcionados por el paciente respecto a su enfermedad. Como veremos posteriormente las medidas seleccionadas para cada escenario por el grupo ASAS han sufrido diferentes cambios en los últimos 2 años y la limitación fundamental que se plantea en la utilización de estas herramientas en la práctica clínica diaria es la falta de tiempo por parte del médico para su aplicación. En nuestro centro, en colaboración con la Unidad de Rehabilitación, se está elaborando una historia clínica electrónica específica para espondiloartritis. El objetivo principal es obtener un sistema que permita de forma sencilla y con el menor tiempo posible recoger y explotar toda la información clínica del paciente en la consulta diaria. Este sistema permitiría el análisis de actividad y respuesta al tratamiento de forma automática de acuerdo con los criterios de consenso establecidos.

Valoración de la respuesta al tratamiento en espondilitis

La respuesta al tratamiento con FAMS o con FAME en espondilitis se evalúa a través de las medidas específicas de actividad. Estas medidas son además necesarias para establecer los criterios de uso de terapias biológicas.

A través del Grupo para el Estudio de Espondiloartritis de la SER (GRÉSSER) se establecieron como criterios de actividad en espondilitis⁵: la valoración del dolor nocturno axial (EVA 0-10 cm) ≥ 4 cm y al menos 1 de los siguientes criterios: BASDAI ≥ 4 cm, elevación de reactivantes de fase aguda (VSG > 30 mm o PCR > 5 mg/l) y, en las formas periféricas, persistencia de ≥ 1 localización inflamada (articular o periarticular). Para valorar los criterios de mejoría en pacientes con espondilitis, el grupo ASAS ha publicado un estudio en el que se realiza una evaluación de las variables de desenlace incluidas en 5 ensayos de tratamiento con AINE, conocidos como cri-

terios ASAS 20⁶. En este trabajo se seleccionaron las variables con mayor capacidad de discriminación para distinguir entre la respuesta al tratamiento con AINE y placebo en estudios controlados de corta duración (< 6 semanas). En un principio se incluyeron las variables recomendadas por ASAS para la evaluación de FAMS, posteriormente, se excluyó como criterio de mejoría la movilidad de columna por la falta de respuesta de cualquiera de las medidas utilizadas para la valoración de esta variable en este tipo de estudios. Se definieron los criterios de mejoría como una mejoría porcentual $\geq 20\%$ y una mejoría neta ≥ 10 unidades en una escala EVA de 0-100 en cada una de al menos 3 variables, sin que existiese empeoramiento de la cuarta, y las variables incluidas fueron: función física, dolor, evaluación global de la enfermedad por parte del paciente y rigidez de columna/inflamación. Se definió empeoramiento de una variable como un deterioro porcentual $\geq 20\%$ y ≥ 10 unidades en una escala EVA de 0-100 en cada variable. El grupo ASAS, en el mismo trabajo, elaboró una definición de remisión parcial para los pacientes con espondilitis que presentan un bajo nivel de actividad de la enfermedad. Estarían incluidos aquellos casos con < 20 unidades en una escala de 0-100 en cada una de las 4 variables anteriormente seleccionadas: función física, dolor, evaluación global de la enfermedad por parte del enfermo y rigidez de columna/inflamación.

Estos criterios de mejoría en espondilitis son conceptualmente similares a los criterios de mejoría del American College of Rheumatology (ACR) en la artritis reumatoide. En los criterios ACR se define una mejoría ACR 20 como aquella mejoría $\geq 20\%$ en el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas y en, al menos, 3 de las otras 5 variables que incluyen: función física, dolor, evaluación global de la enfermedad por parte del enfermo, evaluación global de la enfermedad por parte del médico y reactantes de fase aguda. Hay que tener en cuenta que los criterios ACR se utilizan como criterios de valoración de respuesta a tratamientos modificadores de enfermedad en estudios de duración más prolongada que los realizados con AINE en pacientes con espondilitis, donde sólo existe una evaluación de los síntomas en un corto período. Al igual que ocurrió en la artritis reumatoide con las repuestas ACR 50 o 70, en la espondilitis también se han desarrollado porcentajes diferentes de respuesta al tratamiento con los mismo criterios que el ASAS 20: del 40, el 50 o el 70% (ASAS 40, 50 o 60, respectivamente); el ASAS 40 es el que ha tenido mayor aceptación.

Para valorar la aplicación en la práctica clínica de los criterios ASAS 20, se realizó un estudio Delphi de 3 vueltas dirigido a expertos del grupo ASAS, comparando sus criterios clínicos de respuesta a AINE en un mismo grupo de pacientes con los criterios ASAS 20⁷, las conclusiones del estudio fueron que los criterios ASAS 20 son altamente específicos y, por tanto, muy

útiles en estudios clínicos; sin embargo, tienen una baja sensibilidad y se deben utilizar con reservas en la clínica diaria. El dolor de columna fue considerado el dominio aislado con mayor poder de discriminación, y la valoración global de la actividad de la enfermedad por el enfermo, el segundo; la mayoría de los expertos consideraron suficiente la mejoría en 2 dominios como criterio de respuesta al tratamiento en la clínica diaria.

Con el objetivo de seleccionar los criterios de respuesta con mejor poder de discriminación entre el tratamiento con antagonistas del TNF- α y el placebo en espondilitis, se han establecido unos criterios sobre la base de los criterios ASAS 20 pero a los que se les ha añadido 2 dominios cualitativamente de gran relevancia para el análisis de la repuesta a este tipo de tratamiento, como son la movilidad de columna y los reactantes de fase aguda. Estos criterios, pendientes de validación y conocidos como ASAS 5/6⁸, incluirían una mejoría porcentual $\geq 20\%$ y una mejoría neta ≥ 1 cm (EVA 0-10) en ≥ 5 de las 6 variables: evaluación global de la enfermedad por el paciente; dolor raquídeo; función física (BASFI); inflamación (rigidez de columna evaluada por la media de los últimos 2 ítems del BASDAI); movilidad de columna (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index [BASMI]), y reactantes de fase aguda.

La aplicación de las nuevas terapias biológicas en espondiloartritis aporta un modelo ideal para la validación de los criterios de actividad, remisión y refractariedad, ya que son terapias altamente eficaces, con un período corto de respuesta, capaces de modificar las variables biológicas y probablemente capaces de modificar el daño osteoarticular, por lo que serían el primer tratamiento modificador de enfermedad en la espondilitis; sin embargo, este punto esta hoy por hoy todavía por demostrar.

Cuando queremos valorar la respuesta al tratamiento con antagonistas del TNF- α se plantean varios interrogantes:

1. ¿Qué medidas de actividad debemos utilizar: las recomendaciones del grupo ASAS para FAMS o para FAME; variables biológicas, o estudios de imagen (radiografía, RM)?
2. ¿Cuál debe ser el criterio de respuesta al tratamiento: criterios de mejoría ASAS 20, ASAS 40, ASAS 5/6; evaluación del dolor; evaluación global de la enfermedad por parte del paciente, o BASDAI?
3. ¿Cuál debe ser el objetivo final del tratamiento: remisión parcial; remisión; disminución de la inflamación articular (RM); evitar la progresión del daño osteoarticular?

Recientemente, se ha realizado un estudio aleatorizado controlado con placebo de un grupo de enfermos con espondilitis en tratamiento con etanercept, con el objetivo de valorar la sensibilidad y la capacidad de discriminación de las medidas de desenlace recomendadas por el

grupo ASAS para los FAME⁹. Los resultados del estudio indicaron, al mes y a los 3 meses de tratamiento, una alta sensibilidad y capacidad de discriminación de las medidas: evaluación global de la enfermedad por el enfermo, dolor raquídeo, función física (BASFI), inflamación (rigidez de columna), reactantes de fase aguda y dentro de los parámetros de movilidad la expansión torácica, en cambio, el test modificado de Schober presentó una baja sensibilidad y capacidad de discriminación. Por otro lado, encontraron que otras medidas no incluidas en las recomendaciones del grupo ASAS como el cuestionario de calidad de vida SF 36 (subescalas de función física y dolor) y la evaluación global de la enfermedad por el médico, presentaban también una alta sensibilidad y capacidad de discriminación; sin embargo, la valoración por el médico es probable que aporte poco valor intrínseco, ya que estaba condicionada en gran medida a otras variables como los reactantes de fase aguda, lo que la convertiría en una variable dependiente.

Este mismo mes se ha publicado una serie de recomendaciones elaboradas por el grupo ASAS y la Asociación Americana de espondilitis (SAA) para la evaluación y seguimiento de estudios clínicos en espondilitis anquilosante¹⁰. Según estas recomendaciones, las herramientas que se deberían utilizar para la valoración de la movilidad espinal son: la distancia occipucio-pared, el Schober modificado, la expansión torácica y la flexión lateral de columna o el BASMI. Para la valoración de respuesta al tratamiento con FAMS: el ASAS 20. Para la valoración de respuesta al tratamiento con FAME: el ASAS 20, el ASAS 40, el ASAS 5/6 o el BASDAI. Para la valoración del daño estructural el índice de Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score modificado (M-SASSS). El estudio RM de sacroilíacas se reservaría para la valoración de la sacroileítis temprana y estaría pendiente de confirmación la relación existente entre el edema óseo espinal valorado por estudio RM (secuencias STIR y Gd-DTPA) y el daño estructural.

En los últimos 2 años se han elaborado varios documentos de consenso para la utilización de fármacos anti-TNF- α en espondilitis. Los requisitos de actividad de la enfermedad establecidos por el consenso internacional ASAS¹¹ fueron: un BASDAI ≥ 4 cm y la opinión de un experto, y se consideró como tal un médico, habitualmente un reumatólogo, con experiencia en enfermedad inflamatoria de espalda y en la utilización de antagonistas del TNF- α . En la evaluación del médico se deberían incluir aspectos clínicos, reactantes de fase aguda y pruebas de imagen y la enfermedad debería permanecer activa, al menos, durante un período de 4 semanas. La respuesta al tratamiento se definió como una mejoría del BASDAI $\geq 50\%$ (o 2 cm en la escala EVA) y la opinión de un experto a las 6-12 semanas de iniciado el tratamiento.

Los criterios de actividad de las guías de la SAA son similares a las del grupo ASAS: un BASDAI ≥ 4 cm, y en

TABLA 1. Conjunto básico de medidas recomendado en la práctica clínica

BASDAI
Evaluación de la actividad de la enfermedad por el paciente (EVA)
Dolor raquídeo (EVA)
Reactantes de fase aguda (VSG, PCR)
Exploración movilidad: Schober modificado, expansión torácica, distancia occipucio-pared, flexión lateral columna
Número de articulaciones inflamadas (recuento 44 articulaciones)
Estudio radiográfico (pelvis y columna lumbar y cervical)
BASFI

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index; EVA: escala visual analógica; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

este caso la opinión del médico se cuantifica a través de una escala Likert de 0-4 y se considera como criterio un valor ≥ 2 . Los criterios de respuesta al tratamiento serían: mejoría ≥ 2 cm del BASDAI y mejoría en la evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico ≥ 1 ; la evaluación se realiza a las 6-8 semanas del tratamiento. Las Guías de la Sociedad Británica de Reumatología (BSR) se diferencian de las de ASAS en que sustituyen el requisito de "opinión del experto" por el de dolor raquídeo por escala EVA ≥ 4 cm y el período de actividad se establece ≥ 2 semanas; el criterio de respuesta al tratamiento establece una mejoría $\geq 50\%$ (o 2 cm) aplicada a estos conceptos, a las 12 semanas de tratamiento. En la elaboración de los criterios de consenso de la SER para la utilización antagonistas del TNF- α en espondiloartritis se establecieron 2 grupos diferentes en función del patrón de afección articular: formas axiales y formas periféricas. Se definieron como formas activas:

1. Formas axiales: BASDAI ≥ 4 cm, asociado al menos 1 de los siguientes: valoración de la enfermedad por el enfermo ≥ 4 cm, dolor raquídeo ≥ 4 cm o elevación de reactantes de fase aguda.

2. Formas periféricas: artritis y/o entesitis ≥ 1 localizaciones, asociado al menos 1 de los siguientes: valoración de la enfermedad por el paciente ≥ 4 cm o elevación de reactantes de fase aguda.

Los criterios de respuesta al tratamiento fueron:

1. Formas axiales: mejoría $\geq 50\%$ (o ≥ 2 cm) del BASDAI y en al menos 1 de los siguientes: valoración de la enfermedad por el paciente, dolor raquídeo o reactantes de fase aguda.

2. Formas periféricas: mejoría $\geq 50\%$ en el número de articulaciones o entesis inflamadas y $\geq 50\%$ (o ≥ 2 cm) en al menos 1 de los siguientes: valoración de la enfermedad por el paciente o reactantes de fase aguda, evaluados a las 12 semanas del tratamiento.

En la tabla 1 se detalla el conjunto básico de medidas recomendado en la práctica clínica en orden de prioridad en cuanto a su relevancia actual y su aplicabilidad práctica.

Resumen

Con la incorporación de las terapias biológicas al tratamiento de los pacientes con espondilitis ha sido necesario la creación de nuevos criterios para poder definir conceptos como actividad y respuesta al tratamiento.

La evaluación de la actividad y la limitación funcional en la espondilitis se basan fundamentalmente en parámetros subjetivos proporcionados por el paciente.

Al igual que ha ocurrido con la artritis reumatoide, es necesario implantar de forma progresiva la utilización de herramientas específicas de medida en espondilitis, tanto en la práctica clínica diaria como en estudios de investigación.

Ya hay criterios internacionales de consenso (probablemente sujetos a próximas modificaciones) sobre: actividad de la enfermedad, respuesta al tratamiento con AINE y respuesta al tratamiento con terapias biológicas. Tanto para la selección de pacientes como para el seguimiento de las nuevas terapias biológicas en las espondiloartritis en la práctica clínica diaria es necesario conocer estos criterios y las herramientas que permitan su correcta aplicación.

Bibliografía

1. VanderHeijde D, VanderLinden S, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA. Which domains should be included in a core set for endpoints in ankylosing spondylitis? Introduction to the ankylosing spondylitis module of OMERACT IV. *J Rheumatol.* 1999;26:945-7.
2. VanderHeijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, VanderLinden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26:951-4.
3. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003;49:483-7.
4. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Navarro-Sarabia F. La versión española del BASDAI es fiable y se correlaciona con la actividad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31:372-8.
5. Zarco P. Valoración de la actividad, respuesta al tratamiento y criterios de refractariedad en espondiloartropatías. *Rev Esp Reumatol.* 2001;28:387-94.
6. Anderson JJ, Baron G, Van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1876-86.
7. Van Tubergen A, Van der Heijde D, Anderson J, Landewe R, Dougados M, Braun J, et al. Comparison of statistically derived ASAS improvement criteria for ankylosing spondylitis with clinically relevant improvement according to an expert panel. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:215-21.
8. Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, Van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1438-44.
9. Wanders AJ, Gorman JD, Davis JC, Landewe RB, Van der Heijde D. Responsiveness and discriminative capacity of the assessments in ankylosing spondylitis disease-controlling antirheumatic therapy core set and other outcome measures in a trial of etanercept in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2004;51:1-8.
10. Van der Heijde D, Dougados M, Davis J, Weisman MH, Maksymowych W, Braun J, et al. Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group. Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:386-94.
11. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, Van der Linden S, Dougados M, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:817-24.