



ORIGINAL BREVE

Nivel funcional y calidad de vida en espondilitis anquilosante. Estudio piloto tras 16 semanas de tratamiento anti-TNF

Gracia María Abalos-Medina <sup>a</sup>, Gonzalo Ruiz-Villaverde <sup>b</sup>, Daniel Sánchez-Cano <sup>c</sup>, Ricardo Ruiz-Villaverde <sup>d,\*</sup>, Francisco Ocaña-Peinado <sup>e</sup> y Carmen Villaverde-Gutiérrez <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

<sup>b</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>c</sup> Unidad de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

<sup>d</sup> Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén, España

<sup>e</sup> Departamento de Estadística, Universidad de Granada, España

<sup>f</sup> Departamento de Fisiología, Universidad de Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 27 de febrero de 2010

Aceptado el 28 de abril de 2010

On-line el 13 de noviembre de 2010

*Palabras clave:*

Calidad de vida

Espondilitis anquilosante

Terapia anti-TNF

RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo del presente estudio ha sido valorar el efecto de infliximab y etanercept, sobre la capacidad funcional y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de 13 pacientes, mayores de 65 años, con espondilitis anquilosante (EA).

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron de forma consecutiva aquellos pacientes mayores de 65 años, refractarios al tratamiento convencional con fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) diagnosticados en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínico San Cecilio de Granada. Para evaluar actividad de la enfermedad utilizamos el índice BASDAI (bath ankylosing spondylitis disease activity index); para capacidad funcional y CVRS, el índice BASFI (bath ankylosing spondylitis functional index) y ASQoL (ankylosing spondylitis quality of life) respectivamente.

**Resultados:** Se trata de un estudio piloto para valorar la respuesta a fármacos anti-TNFalfa (bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa) de 13 pacientes con EA mayores de 65 años, en los que se constata la disminución de actividad de la enfermedad. Los valores medios de las puntuaciones del dolor y de la enfermedad (BASDAI), muestran un descenso de 6,72 a 3,67 y de 6,15 a 2,79 respectivamente ( $p < 0,0001$ ), por debajo de 4, considerado como respuesta aceptable. También hubo mejorías significativas en la capacidad funcional (BASFI) pasando de 6,15 a 2,79 ( $p < 0,001$ ) y de la calidad de vida (ASQoL) de 13,85 a 4,22 ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusiones:** Nuestros resultados están en la línea de lo informado por otros autores sobre la eficacia de los fármacos anti-TNF, reduciendo significativamente la sintomatología clínica inflamatoria de la enfermedad a las 16 semanas y mejorando la funcionalidad y CV en pacientes con EA, mayores de 65 años.

© 2010 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**Functional level and quality of life in ankylosing spondylitis, pilot study after 16 weeks TNF blocker treatment**

ABSTRACT

*Keywords:*

Quality of life

Ankylosing spondylitis

TNF blocker therapy

**Background and objectives:** The aim of the present study is to assess the impact of infliximab and etanercept, TNF-alpha (tumour necrosis factor-alpha blockers) on functional disability and quality of life in thirteen patients over 65 years-old with ankylosing spondylitis (AS).

**Patients and methods:** We consecutively included patients over 65 years-old, attending our clinic from Rheumatology Service in Hospital Clínico de Granada. These patients were all refractory to conventional therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD). Disease activity was assessed using BASDAI index (bath ankylosing spondylitis disease activity index). Functional disability was assessed using BASFI (bath ankylosing spondylitis functional index) and ASQoL index (ankylosing spondylitis quality of life index).

**Results:** We present a pilot study with 13 patients over 65 years-old treated with TNF blockers for 16 weeks. A significant decrease in disease activity was observed. Mean values of VAS (visual analogue scale) pain scores and disease decreases significantly after treatment (from 6.72 to 3.67 and 6.15 to 2.79 respectively), less than 4, which is considered an acceptable BASDAI response. Functional ability (BASFI)

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ismenios2005@gmail.com (R. Ruiz-Villaverde).

and health related quality of life (HRQOL) improved significantly from 6.15 to 2.79 and 13.85 to 4.22. **Conclusions:** Our results are consistent with the data available in the literature about TNF blockers decreasing clinical signs of the disease. Disease activity had significantly decreased 16 weeks after the onset of TNF blocker therapy. Functionality and quality of life have been also improved in elderly people with AS.

© 2010 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad reumática inflamatoria de evolución crónica que afecta fundamentalmente al esqueleto axial (tórax, columna vertebral y pelvis), siendo la presencia de sacroileitis el hallazgo radiológico característico. El nombre de la enfermedad proviene de las raíces griegas *angkylos*=rigidez o fusión, y *spondylos*= vértebra. Sin embargo, la anquilosis espinal aparece sólo en estadios muy tardíos de la enfermedad y puede no producirse en pacientes con afectación moderada. Además de la afectación del esqueleto axial, puede manifestarse por inflamación en articulaciones periféricas y entesis, así como manifestaciones extrarticulares<sup>1</sup>.

La función física es un área fundamental de la calidad de vida de las personas e incluye aspectos relacionados con la movilidad y capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria. La EA provoca deterioro de la función física (o capacidad funcional) de los pacientes, por lo que este dominio se considera de gran importancia para valorar la respuesta al tratamiento, utilizándose en la actualidad varios instrumentos para su evaluación, aunque es el índice BASFI<sup>2</sup> (bath ankylosing spondylitis functional index) el utilizado en la mayoría de los estudios publicados sobre los efectos de las terapias biológicas<sup>3,4</sup>, informando de una importante mejoría funcional y prevención de la destrucción de las articulaciones.

El objetivo del tratamiento consiste en reducir al mínimo la actividad inflamatoria de la enfermedad, que mejore los signos y síntomas como inflamación articular, dolor, rigidez, y preserve la capacidad funcional manteniendo la calidad de vida<sup>5</sup>. Este aspecto es especialmente importante en personas mayores, en las que el pronóstico se ensombrece por los cambios deletéreos que acompañan al envejecimiento, y precipitan la dependencia para las actividades cotidianas. Aunque la presentación de la enfermedad no es frecuente en edades avanzadas, consideramos de interés valorar la respuesta a los fármacos anti-TNF en mayores de 65 años, teniendo en cuenta los riesgos que pueden derivarse de su administración, tanto a nivel local como sistémico.

## Pacientes y método

**Muestra:** Se trata de un estudio piloto para valorar la respuesta inicial al tratamiento con fármacos anti-TNFalfa (bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa) en 13 pacientes con EA, mayores de 65 años, abierto a continuar el tratamiento después de las primeras 16 semanas, si los resultados indican la remisión o actividad baja a moderada, además de tolerancia por el paciente y ausencia de complicaciones.

La selección se realizó en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínico San Cecilio de Granada de forma consecutiva, por ser pacientes refractarios al tratamiento convencional con FAME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), corticoides o AINE (antiinflamatorios no esteroideos) y subsidiarios de terapia biológica, en los que se descartó contraindicación por enfermedad infecciosa activa en evolución o crónica (tuberculosis, hepatitis B, VIH positivo), insuficiencia cardiaca grave y evidencia de enfermedad desmielinizante.

**Procedimiento:** Los fármacos empleados fueron infliximab y etanercept, dado que no existe evidencia científica que avale la superioridad de uno sobre otro, y según ficha técnica, ambos estarían indicados.

La recogida de información se realizó en dos momentos, basal y semana 16 del tratamiento. Los pacientes fueron sometidos a una vigilancia continuada, para detectar posibles reacciones o contraindicaciones a la medicación.

Para la realización del trabajo se han tenido en cuenta todos los principios y recomendaciones éticas preceptivas para este tipo de estudios, según los dictámenes del Comité de Ética y Ensayos Clínicos de nuestro hospital, incluyendo en todos los casos el consentimiento informado de los pacientes para tratamiento anti-TNF.

**Instrumentos:** La actividad de la enfermedad se ha valorado con el índice BASDAI (bath ankylosing spondylitis disease activity index)<sup>6</sup>, un cuestionario de 6 preguntas sobre fatiga, dolor en esqueleto axial, dolor e inflamación en articulaciones periféricas, malestar al tacto o presión y rigidez matutina a la que se refieren 2 preguntas, sobre intensidad y duración. Las 5 primeras se responden sobre escala analógica visual (EVA de 10 cm), a la izquierda figura la palabra «no» y a la «muy severo». La pregunta sobre duración de la rigidez matutina en horas, se contesta también sobre una línea de 10 cm, en la que figuran los puntos correspondientes desde 0-2 h. El paciente señala el punto que mejor represente su situación en la última semana. El BASDAI global es el promedio de las 6 preguntas y varía de 0 (no actividad) a 10 (máxima actividad). La determinación de los datos de laboratorio, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) resultan de interés por su utilidad como marcadores biológicos de inflamación, siendo esta información objetiva y complementaria al BASDAI. Este cuestionario constituye una herramienta de gran importancia para valorar la actividad de la enfermedad en EA, por su validez, fiabilidad y fácil aplicación, pudiendo autocumplimentarse. Ha sido el instrumento de elección en numerosos estudios realizados en pacientes con EA, incluyendo ensayos clínicos con terapias biológicas<sup>7</sup>, convirtiéndose en un instrumento de obligado uso en los estudios de EA para medir actividad de la enfermedad. Existe consenso en considerar que una puntuación superior a 4 indica enfermedad activa, mientras que puntuaciones inferiores a 4 indicarían actividad de baja a moderada, interpretándose como respuesta adecuada a fármacos antagonistas del TNF-alfa en las espondiloartritis<sup>8,9</sup>.

La capacidad funcional se valoró mediante escala visual analógica (EVA) del dolor y de la enfermedad, que puntúan de 0-10. Cuanto mayor es el valor, mayor la sensación de dolor y de enfermedad por parte del paciente y mediante el índice BASFI<sup>2,10</sup> de 8 preguntas relacionadas con la capacidad funcional de diferentes regiones anatómicas y otras dos acerca de la capacidad del paciente para realizar actividades cotidianas. La puntuación global es el promedio de las 10 preguntas y varía de 0 (mejor función) a 10 (peor función).

Para valorar el efecto del tratamiento en la calidad de vida, se utilizó el ASQoL (ankylosing spondylitis quality of life)<sup>11</sup>, originalmente desarrollado en Reino Unido y Países Bajos de forma paralela, con intención de reflejar no sólo sintomatología

clínica y la discapacidad que provoca la EA sino el impacto global de la enfermedad en la vida de los pacientes. Su uso en diversos estudios en pacientes con EA, ha demostrado buenas propiedades clínicas. Consta de 18 preguntas, con dos posibles respuestas (afirmativa y negativa). La puntuación global varía entre 0 (mejor CVRS) y 18 (peor CVRS). Con más de 3 preguntas en blanco no se puede calcular la puntuación global. La versión española del ASQoL es válida, fiable y fácil de aplicar en nuestro medio, demostrando una alta correlación con la mayoría de los «constructos» representativos de la EA<sup>5</sup>.

El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 15.0 para Windows. Para valorar los efectos terapéuticos de la medicación, se procedió a la comparación de medias para muestras relacionadas mediante el estadístico *t* de Student, previa comprobación de la normalidad de las variables.

## Resultados

La edad media de los pacientes fue de  $69,86 \pm 10,59$  años, siendo varones el 89%. La evolución de la enfermedad desde su diagnóstico, fue superior a un año e inferior a cinco en todos los pacientes.

Los resultados se presentan en tablas indicando los valores obtenidos antes de iniciar el tratamiento anti-TNF (basal) y 16 semanas después. En la tabla 1, se muestran los resultados para las variables clínicas y de laboratorio y en la tabla 2, la actividad de la enfermedad; capacidad funcional y calidad de vida.

En todos los pacientes la enfermedad reumática presentaba actividad clínica, a pesar del tratamiento convencional correctamente pautado con corticoides, AINE y/o FAME. En solo 3 casos los pacientes no habían recibido tratamiento previo con FAMES, al tratarse de EA con afectación predominantemente axial, para los cuales no existe suficiente evidencia de que los FAMES sean realmente eficaces.

Como puede observarse en la tabla 1, los valores medios del número de entesis dolorosas así como la valoración del dolor y de la enfermedad por los pacientes (EVA), muestran un descenso

importante después del tratamiento anti-TNF, ( $p < 0,0001$ ) con cifras descendentes desde 7,34 y 7,38 hasta 3,29 y 3,25 respectivamente, que superan el 50% y se sitúan por debajo de 4, nivel considerado aceptable como respuesta al tratamiento anti-TNF<sup>8,9</sup>. La respuesta para los reactantes de fase aguda, VSG y PCR resulta igualmente significativa reduciéndose también alrededor del 50% ( $p < 0,0001$ ).

En ninguno de los pacientes se observaron reacciones adversas ni complicaciones a la administración de los fármacos.

## Discusión

Nuestros resultados muestran una muy significativa disminución de la actividad de la enfermedad tras 16 semanas de tratamiento con fármacos anti-TNF, constatada tanto por los parámetros clínicos y de laboratorio, como por el Índice BASDAI<sup>9,12</sup>, cuya respuesta se sitúa alrededor del 50%.

La disminución de la capacidad funcional, adquiere en estos pacientes una gran relevancia por su impacto en las actividades básicas de la vida diaria y por tanto en la calidad de vida, ya que la enfermedad tiene un alto potencial discapacitante tanto en jóvenes como en personas mayores. Las puntuaciones medias del índice BASFI (tabla 2) se modifican de forma significativa en respuesta al tratamiento anti-TNF pasando de 6,72 a 3,67 para un recorrido de 0 (mejor función) a 10 (peor función). Los fármacos anti-TNF reducen significativamente la actividad inflamatoria, mejorando la función física, lo que redundaría en una mejor calidad de vida<sup>12</sup>.

En este sentido, hemos podido constatar como el tratamiento con infliximab y etanercept se asocia a una mayor capacidad funcional para realizar las actividades de la vida diaria, utilizando cuestionarios específicos como el BASFI y ASQoL para pacientes con EA, dada su eficacia en la evaluación de las características de dicha patología y en la demostración de los cambios producidos como efecto del tratamiento<sup>12,13</sup>. Hemos preferido las ventajas de estas escalas de medición frente a otras, ya que están validadas, son de fácil aplicación, y tienen la posibilidad de poderse utilizar en la consulta.

Como conclusión, según los datos obtenidos en nuestro estudio piloto de pacientes con EA, el tratamiento con fármacos anti-TNF representa una opción terapéutica de gran interés para mejorar la capacidad funcional y mantener la autonomía para realizar las actividades cotidianas en pacientes mayores de 65 años. Se hace necesario un seguimiento prolongado de estos pacientes así como ampliar la muestra para ratificar estos resultados y poder valorar los mismos según la edad y en su caso el sexo.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimiento

A la Fundación del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, por su apoyo.

## Bibliografía

- Sanmartí R, Cañete JD. Espondilitis Anquilosante. En: Pascual E, Rodríguez-Valverde V, Carbonell J, Gomez Reino JJ, editores. Tratado de Reumatología. Madrid: Aran Ediciones; 1998. p. 997–1019.
- Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J Rheumatol. 1994;21:2281–5.

**Tabla 1**  
Variables clínicas y de laboratorio

Student				
	Basal	Semana 16	Basal-Sem 16	p-Valor
NED	$1,08 \pm 1,11$	$0,00 \pm 0,00$	$1,07 \pm 1,11$	< 0,005
EVA-dolor	$7,34 \pm 1,25$	$3,29 \pm 1,53$	$4,05 \pm 1,56$	< 0,0001
EVA-enfer	$7,38 \pm 1,25$	$3,25 \pm 1,51$	$4,13 \pm 1,61$	< 0,0001
VSG	$40,16 \pm 17,68$	$17,68 \pm 12,73$	$22,48 \pm 16,65$	< 0,0001
PCR	$2,67 \pm 2,61$	$0,68 \pm 0,80$	$1,98 \pm 2,69$	< 0,0001

Media ± DT: EVA: escala analógica visual del dolor y de la enfermedad; NED: número de entesis dolorosas; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

**Tabla 2**  
Capacidad funcional, actividad de la enfermedad y c. de vida

Student				
	Basal	Semana 16	Basal-Sem 16	p-Valor
BASFI	$6,72 \pm 1,01$	$3,67 \pm 1,92$	$3,05 \pm 1,34$	< 0,001
BASDAI	$6,15 \pm 1,34$	$2,79 \pm 1,17$	$3,36 \pm 1,41$	< 0,0001
ASQoL	$13,85 \pm 3,82$	$4,85 \pm 4,22$	$9,00 \pm 7,38$	< 0,0001

ASQoL: ankylosing spondylitis quality of life; BASDAI: bath ankylosing spondylitis disease activity index.

Media ± DT: BASFI: bath ankylosing spondylitis functional index.

3. Collantes-Estevez E, Muñoz-Villanueva MC, Cañete-Crespillo JD, Sanmarti-Sala R, Gratacós-Masmitjá J, Zarco-Montejo P, et al. Infliximab in refractory spondyloarthropathies: a multicentre 38 week open study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1239-40.
4. Freeston J, Barkham N, Hensor E, Emery P, Fraser A. Ankylosing spondylitis, HLA-B27 positivity and the need for biologic therapies. *Joint Bone Spine.* 2007;74:140-3.
5. 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.
6. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21:2286-91.
7. 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.
8. Braun J, Pham T, Sieper J, Landewe RB, 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.
9. Collantes E, Fernández Sueiro JL, García-Vicuña R, Gratacós J, Mulero J, Muñoz Fernández S, et al. Actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF-alfa en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2007;3(Supl 2):S61-71.
10. Cardiel MH, Londono JD, Gutierrez E, Pacheco-Tena C, Vazquez-Mellado J. Translation, cross-cultural adaptation, and validation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and the Dougados Functional Index (DFI) in a Spanish speaking population with spondyloarthropathies. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:451-8.
11. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Hellier PS, Kay LS, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:20-6.
12. Han C, Smolen J, Kavanaugh A, Van der Heijde D, Braun J, Westhovens R, et al. The impact of infliximab treatment on quality of life in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:R103.
13. Boonen A, Patel V, Traina S, Chiou C-F, Maetzel A, Tsuji W. Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72 weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept. *J Rheumatol.* 2008;35:662-7.