

# Tercera mesa redonda española en espondilitis anquilosante. Terapias anti-TNF. Situación actual

Madrid

Sábado, 18 de enero de 2003

Panel de expertos seleccionados por Schering Plough

*E. Martín Mola, R. García de Vicuña, J. Braun, E. Collantes, C.M. González, P. Nos, A. Bañares, J. Gómez-Reino Carnota y J. Román*

## Estudio cooperativo de calidad de vida COP-QoL

Dr. E. Martín Mola

*Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.*

El COP-QoL (Cooperative on Quality of Life, Maini, Kalden, Smolen, Antoni y Gefeller) es un estudio transversal multicéntrico que ha evaluado la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide (AR) y espondilitis anquilosante (EA) en 11 países europeos. Los instrumentos utilizados han sido los siguientes: HAQ (capacidad funcional), SF-36 (perfil de salud), RADAI (Stucki) (actividad AR percibida), BASFI (capacidad funcional EA) y las evaluaciones globales del paciente y del médico en escalas visuales analógicas (EVA). Fueron administrados 7.699 cuestionarios, de los que el 80% se consideró apto para el análisis. El 89,4% (5.237) de los entrevistados fueron pacientes con AR y el 10,6% (619), con EA.

Los pacientes con AR fueron en su mayoría mujeres (76,4%) con una edad media superior a los 60 años (48,2%). En el 33,1% de los casos el tiempo de evolución de la enfermedad era menor de 3 años y el 32% necesitó visitar a un especialista al menos 7 veces durante el último año. El RADAI es un índice de actividad por autoevaluación, muy útil como método complementario de las valoraciones del médico, y que es corto, fácil y correlaciona con el índice DAS. Se puntúa de 0 a 10. En el COP-QoL la media del RADAI fue de 4,1 y el 10-15% de los

pacientes presentó una actividad elevada de la AR. La puntuación de actividad del RADAI fue parecida en los 11 países en los que se realizó el estudio y osciló entre 4,5 en el Reino Unido y 3,7 en Holanda y Austria. Cuando se comparó la actividad global de la AR mediante EVA, se observó una discrepancia entre la opinión del médico y la del paciente. La media de actividad fue de 3,8 para el médico y de 5,1 para el paciente. Esta incongruencia fue confirmada cuando se comparó la actividad autoevaluada de la AR con el número de articulaciones inflamadas o dolorosas. Un pequeño número de pacientes con un número elevado de articulaciones inflamadas creía tener una actividad muy baja, mientras que otro porcentaje pequeño de pacientes sin articulaciones dolorosas o inflamadas creyó tener una actividad de la AR muy elevada.

La capacidad funcional de los pacientes con AR evaluados en el COP-QoL estaba muy disminuida. El 14% de los pacientes tenían una gran discapacidad (HAQ > 2) y el 22%, una discapacidad importante (HAQ, 1,4-2). La calidad de vida de los pacientes con AR medida mediante el SF-36 confirmó los datos del HAQ. Cuando se compararon los resultados con la población europea, las dimensiones de función física, problemas físicos y dolor percibido fueron las de peor puntuación. Un 39,7% de los pacientes con empleo manifestaron que su trabajo se había visto muy afectado por la AR y el 41,5% de los desempleados consideraron a la AR responsable de su situación laboral.

El COP-QoL estudió también las pautas terapéuticas de la AR en Europa. El 88,9% de los pacientes estaba siendo tratado, al menos, con un fármaco anti-reumático de acción lenta (FARAL), el 27,9% con una combinación de más de un FARAL y el 12,4% con un anti-TNF. El 27,3% de los pacientes habían sufrido alguna intervención quirúrgica debido a su enfermedad reumática.

Los 619 pacientes con EA eran en su mayoría varones (72,5%) de entre 40 y 60 años (51,1%) que, al igual que los pacientes con AR, acudían con mucha frecuencia al especialista: un 22,5% realizaba más

Correspondencia: Sra. Aurora Alonso.  
Schering Plough, S.A.  
P.º de la Castellana, 143, planta 11.  
28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: aurora.alonso@spcorp.com

Manuscrito recibido el 12-3-2003 y aceptado el 12-3-2003.

de 7 visitas al año. La capacidad funcional se encontró muy disminuida, con una media del índice BASFI de 4,2 y un 17% con una puntuación mayor de 7. Los resultados del SF-36 y su comparación con la población europea son similares a los de la AR, con una diferencia mayor en las dimensiones de función física, problemas físicos y dolor percibido. El 37,9% de los pacientes consideró que su trabajo se había visto muy afectado por la EA, y un 67,7% de los desempleados atribuyeron su situación laboral a la enfermedad.

En conclusión, el grado de actividad clínica de ambas enfermedades es elevado y muy similar en los

11 países en los que se realizó el estudio. Un RADAÍ de 4,1 equivale aproximadamente a un índice DAS de 5, lo que significa una enfermedad muy activa, por lo que existen pacientes que necesitan un tratamiento más agresivo. A la vista de los resultados del estudio, se va a realizar una segunda versión, COP-QoL II, en la que se va a ahondar más en la situación laboral del paciente, sus actividades diarias, la presencia de comorbilidad y en el que se añadirá, además, el cuestionario EuroQoL. Se realizará en España y México en aproximadamente 2.000 pacientes con AR y EA durante febrero de 2003.

## Espondilitis anquilosante: valoración del estado de la enfermedad y de la respuesta terapéutica

Dra. R. García de Vicuña

*Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.*

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica que produce un deterioro físico, psicológico y funcional que llega a ser irreversible cuando se produce una alteración estructural. El aumento de la mortalidad y las repercusiones económicas, fundamentalmente indirectas (absentismo laboral e incapacidad) son comparables a las de la artritis reumatoide (AR). La historia natural de la EA no está tan bien estudiada como en la AR, pero sabemos que el mayor daño y pérdida de función se produce durante los primeros 10 años, por lo que el retraso medio de 5-7 años en el diagnóstico hace que los pacientes estén ya muy comprometidos cuando hacemos la primera evaluación. Con los nuevos tratamientos, fundamentalmente anti-TNF, necesitamos establecer el estadio de la enfermedad, identificar variables pronósticas y utilizar medidas rigurosas para definir la respuesta terapéutica.

Cualquier índice del estado de salud debe ser simple, fácil de puntuar, comprensible y barato. Las variables a medir deben ser válidas, fiables, reproducibles y sensibles. En la EA, siguiendo el marco establecido por la OMS, se deben valorar varias dimensiones de la enfermedad: la actividad, la función, el daño estructural y la percepción del estado de salud.

Definir el estadio de la EA es importante por su curso clínico largo y porque los criterios diagnósticos y de clasificación actuales no son válidos para pacientes de inicio y no discriminan entre diferentes niveles de gravedad. La estadificación debe incluir el grado radiológico,

el tipo de afección articular y extraarticular, y la valoración objetiva de la actividad y la función. Resulta útil tanto para el manejo terapéutico como para la asignación de recursos sanitarios.

El grupo europeo de estudio de la EA (ASAS) llegó a un consenso en 1997 sobre los parámetros mínimos a medir cuando utilizamos fármacos controladores de la enfermedad: función física, dolor, movilidad y rigidez espinal, valoración global del paciente, afección periférica, reactantes de fase aguda y radiología. El ASAS definió también los instrumentos válidos para medir estos parámetros. El Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) es un cuestionario autoaplicado que mide la actividad de la enfermedad (6 escalas de 0-100). Es muy rápido, fácil de completar, reproducible, fiable y sensible (16% = cambio significativo). Aunque no existe consenso, los valores  $\geq$  de 35-40 significan actividad. El Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) mide la capacidad funcional en un cuestionario de 10 escalas (0-100) con características de rapidez, reproducibilidad, fiabilidad y sensibilidad muy similares al BASDAI. Es capaz de detectar mejorías significativas ( $\geq$  20%) en 2-3 semanas. El índice funcional de Dougados tiene una buena relación con el BASDAI, BASFI y BASRI, pero no es autoaplicable, es difícil de completar, representa peor a toda la escala de pacientes y es menos sensible que el BASFI. El HAQ modificado (HAQ-EA) es poco sensible y ha sido desplazado por el BASFI. El dolor percibido (dolor nocturno en la última semana) se mide mediante una escala analógica visual (EAV), al igual que la valoración global de la enfermedad por el paciente. La rigidez se recoge en las 2 últimas escalas del BASDAI.

Existen más de 50 métodos metrologógicos distintos. El Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) recoge 5 medidas con un rango final de 0 a 10. Mide la distancia trago-pared, el índice de Schöber, la rotación cervical, la flexión lumbar lateral y la distancia intertrocanterea. El índice se puede completar en 7 min, es reproducible y suficientemente

sensible. El grupo ASAS estima suficiente medir el índice de Schober, la distancia occipucio-pared y la expansión torácica. Respecto a la afección periférica, se recomienda un recuento de 44 articulaciones. El recuento de zonas de entesitis es más controvertido, tedioso y sólo hay un índice publicado.

Los reactantes de fase aguda (VSG y PCR) ofrecen mucha variabilidad y poca sensibilidad en ensayos con AINES y FAMES, a diferencia de su alto poder de discriminación del cambio en ensayos clínicos con agentes anti-TNF.

El índice radiológico más extendido es el del grupo de Bath (BASRI), que recoge los cambios en la columna lumbar, las vértebras sacroilíacas y las caderas, pero precisa mucho tiempo para detectar cambios significativos. La progresión radiológica en la EA es muy lenta y lineal (35% del cambio de la escala BASRI cada 10 años), por lo que actualmente se están imponiendo índices basados en métodos de imagen

mucho más sensibles, como la resonancia magnética. El ASAS ha definido recientemente unos criterios de mejoría y remisión de la EA. Aunque inicialmente se definieron para una mejoría del 20% en ensayos clínicos a corto plazo, la aplicación de las nuevas terapias anti-TNF ha ampliado la definición para respuestas ASAS al 50 y el 70%. Los criterios ASAS cuantifican la mejoría en cuatro índices (0-100): la valoración global del paciente, el dolor, el BASFI y la inflamación medida por las dos últimas preguntas del BASDAI.

Los fármacos anti-TNF podrían cambiar la historia natural de la EA en los próximos años. De ahí la importancia de definir el estadio de la enfermedad y la búsqueda de factores pronósticos para seleccionar a los pacientes candidatos idóneos. Asimismo, la valoración de la mejoría terapéutica exige utilizar los instrumentos de medida y criterios óptimos, consensuados por toda la comunidad reumatológica.

## Los nuevos desarrollos en el diagnóstico y tratamiento de la espondilitis anquilosante

Dr. J. Braun

*Rheumazentrum Ruhrgebiet. Alemania.*

La estrecha relación que existe entre la enfermedad inflamatoria intestinal y las espondiloartritis seronegativas, el aumento de expresión del TNF en las articulaciones sacroilíacas y el éxito del tratamiento de la enfermedad de Crohn con infliximab nos sugirieron que este fármaco era útil en la espondilitis anquilosante (EA), por lo que diseñamos un estudio abierto aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, de 12 semanas de duración seguido de un estudio de 48 semanas incorporando a la rama Tratamiento a los pacientes procedentes de la rama placebo. La dosis de infliximab utilizada fue de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 y esta dosis se utilizó posteriormente cada 6 semanas. El objetivo primario del ensayo clínico fue la disminución de la actividad de la enfermedad en un 50%. La actividad clínica se midió mediante los índices BASDAI, BASFI, BASMI y SF-36, y la actividad biológica mediante la VSG y la PCR. Los criterios de inclusión fueron: EA diagnosticada según los criterios de Nueva York, BASDAI mayor de 4 y dolor lumbar (EVA) mayor de 4.

En el estudio se incluyeron 34 pacientes tratados con infliximab y 35 en el grupo control, con características basales similares: 65% de varones; edad me-

dia, 40 años; duración media de la enfermedad, 16 años; HLA-B27 positivo en el 30%; media de articulaciones periféricas inflamadas, 4,5; historia de uveítis anterior en el 50%; BASDAI 6,4 y EVA dolor 6,5.

A las 12 semanas de tratamiento el BASDAI se había reducido de 6,6 a 3,3 en el grupo con infliximab, comparado con 6,3 a 5,7 en el grupo control tratado con AINE ( $p < 0,001$ ). La reducción del BASDAI fue significativa desde la segunda semana de tratamiento (3,9 frente a 6;  $p < 0,0001$ ). El 53% de los pacientes tratados con infliximab redujo el BASDAI en un 50% comparado con un 9% en el grupo control ( $p < 0,0001$ ). El dolor lumbar (EVA) pasó de 7,9 a 3,7 ( $p < 0,0001$ ). También mejoraron la fatiga, el entumecimiento matutino, el dolor en articulaciones periféricas y las enteritis ( $p < 0,0001$  en todos). El 41% de los pacientes tratados con infliximab alcanzó una remisión de la EA del 50% según el criterio ASAS en comparación con el 2% en el grupo control ( $p < 0,0001$ ). También mejoró de forma significativa la capacidad funcional, medida mediante los índices BASFI ( $p < 0,01$ ) y BASMI ( $p < 0,001$ ), de los pacientes tratados con infliximab respecto al grupo control. La calidad de vida, medida mediante los dominios físicos del SF-36, se incrementó significativamente ( $p < 0,0001$ ) y, en menor medida, también lo hizo el componente mental (0,063).

La PCR disminuyó de forma significativa durante todo el ensayo clínico desde la segunda semana ( $p < 0,001$ ) en los pacientes tratados con infliximab. Cuando se realizó un análisis de subgrupos se observó una respuesta clínica diferente según los niveles de PCR. El 64% de los pacientes con PCR mayor de 10 mg/dl alcanzó una respuesta ASAS del 50%, en comparación con ningún paciente del subgrupo con PCR menor de 10 mg/dl. La presencia de HLA-B27 también parece ser un predictor de

respuesta a infliximab, lo que no ocurre con la afectación radiológica, la edad ni el sexo.

Los efectos adversos más frecuentes durante el ensayo clínico fueron las infecciones superiores del aparato respiratorio, sin encontrarse diferencias significativas entre el grupo con infliximab y el grupo placebo (15% frente a 17%). El porcentaje de todas las infecciones fue del 35% en el grupo tratado y 51% en el grupo placebo. Sin embargo, tres pacientes tratados con infliximab fueron retirados del estudio por efecto adverso grave, frente a ninguno del grupo control ( $p = 0,239$ ). Uno de ellos presentó una tuberculosis diseminada, el segundo una granulomatosis alérgica que se resolvió al suspender el tratamiento con infliximab, y el tercero presentó una leucopenia transitoria.

En la prolongación a 48 semanas que ha seguido al doble ciego de 12 semanas ha aumentado la mejo-

ría del BASDAI, con una media de 2,4 en la semana 48 comparado con 3,3 en la semana 12 y 6,6 al inicio. La mitad de los pacientes, tanto los pacientes tratados desde el principio con infliximab como los tratados desde la semana 12, presentan una mejoría del BASDAI, mayor del 50% a las 48 semanas. Estos pacientes han completado ahora un seguimiento de dos años, y el 78% continúa siendo tratado con infliximab, lo que demuestra su alta eficacia y buena tolerabilidad.

En este ensayo clínico, infliximab ha demostrado que mejora de forma rápida y significativa la actividad clínica, la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con espondilitis anquilosante. Este efecto se ha mantenido durante 48 semanas y existe una tendencia a mejorar aún más a lo largo del tiempo. La seguridad y la tolerancia de infliximab es similar a la encontrada en otras indicaciones.

## Experiencia nacional. El tratamiento de las espondiloartropatía con infliximab

Prof. E. Collantes

*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.*

La eficacia de infliximab en la artritis reumatoide (AR) y el comienzo de algunos estudios en otros países nos animó a realizar un estudio abierto, multicéntrico, prospectivo, limitado en principio a 38 semanas para comprobar la eficacia y los posibles efectos secundarios de infliximab en pacientes con espondiloartropatías activas y refractarias. Se incluyeron 42 pacientes de 6 hospitales (Reina Sofía de Córdoba, Parc Taulí de Sabadell, Clínic de Barcelona, Monte Naranco de Oviedo, Gregorio Marañón de Madrid y Fundación Alcorcón de Madrid), que cumplían los criterios de Clasificación del Grupo Europeo de Espondiloartritis (ESSG) y/o los de Amor, con enfermedad activa, definida como dolor lumbar inflamatorio, BASDAI mayor de 40 o artritis periférica, y refractaria, definida en las formas axiales como falta de respuesta terapéutica a AINE a dosis plenas durante 4 semanas y en las formas mixtas, además, ineficacia de salazopirina (2 g/día) durante 3 meses o metotrexato (15 mg semanales) durante 2 meses. La dosis de infliximab utilizada en el estudio fue de 5 mg/kg de peso en monoterapia en las semanas 0, 2, 6, 14, y después cada 8 semanas. Las variables de respuesta utilizadas fueron: ASAS20, BASDAI50, BASFI, EVA global del paciente, SF-36, VSG y PCR. Características de

los pacientes: edad media, 40 años; 78%, varones; tiempo medio de evolución, 16 años; 19 formas axiales y 23 mixtas; HLA-B27, 88%. El 35% tenía sacroileítis grado III-IV, el 20%, coxitis radiológica y el 23% había tomado corticoides.

La disminución del dolor, la inflamación, el BASDAI, el BASFI, la valoración global y los reactantes de fase aguda fue estadísticamente significativa desde la semana 2 hasta la 36 (final de la primera fase del estudio). También habían mejorado de forma significativa al final del estudio los índices petrológicos: expansión torácica, de Schober y la distancia dedo-suelo, no así la distancia occipucio-pared. El 52,5% de los pacientes presentaron una mejoría mayor del 50% en el BASDAI en la semana 38, y un 60% sobrepasó el criterio ASAS20. También se obtuvo una mejoría significativa en los 9 dominios del SF-36. Tuvieron que ser retirados tres pacientes por efectos adversos: hipertransaminasemia por hepatitis alcohólica, intolerancia al fármaco y coriorretinitis macular. Otros efectos adversos que requirieron la suspensión temporal de infliximab fueron una hipertransaminasemia por isoniácida y una prostatitis infecciosa. En conclusión, el tratamiento con infliximab produce una mejoría clínica y analítica desde la primera perfusión, que se mantiene hasta la semana 38. Infliximab es una alternativa terapéutica eficaz en las espondiloartropatías activas y refractarias a otros tratamientos.

Durante el estudio encontramos que algunos pacientes no respondían adecuadamente al tratamiento, por lo que diseñamos una extensión del estudio con dos grupos de tratamiento con el objetivo de conocer si este grupo de pacientes poco respondedores lo hacían al cambiar la frecuencia del régimen de perfusión, como previamente había demostrado algún estudio. Los pacientes con

una respuesta limitada recibirían infliximab cada 6 semanas, y los demás se mantendrían en régimen de cada 8 semanas. Los pacientes en remisión saldrían del estudio. En el grupo de tratamiento cada 8 semanas entraron 17 pacientes, y 12 en tratamiento cada 6 semanas. Al inicio del estudio de extensión, el grupo con peor respuesta al tratamiento tenía, como es lógico, puntuaciones estadísticamente peores en dolor, inflamación, BASDAI, valoración global, BASFI y reactantes de fase aguda. Los pacientes no respondedores, al ser tratados con infliximab cada 6 semanas mejo-

raron en dolor, inflamación, BASDAI y reactantes de fase aguda, igualándose en estos parámetros con el grupo de los respondedores. Ambos grupos alcanzaron respuesta ASAS 20 BASDAI50 tras la tercera perfusión del estudio de extensión, no habiéndose registrado ningún efecto adverso grave. Como conclusión, el acortamiento en el tiempo entre infusiones de infliximab mejora la respuesta terapéutica en los pacientes no respondedores. La mejoría clínica y analítica en este grupo de pacientes se obtiene desde la primera perfusión del nuevo régimen

## Espondiloartropatías e infliximab. La práctica clínica

Dr. C.M. González

*Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.*

Para estudiar la eficacia y la seguridad de infliximab a dosis de 5 mg/kg de peso cada 8 semanas en pacientes con espondiloartropatías hemos realizado un seguimiento prospectivo de los pacientes de nuestro hospital, a los que el Ministerio de Sanidad ha autorizado el tratamiento como uso compasivo según los criterios acordados con la SER. Hasta el momento, hemos recogido 34 pacientes (13 espondilitis anquilosante, 9 artritis psoriásica, 7 espondiloartropatías asociadas a enfermedad intestinal y 5 indiferenciadas) con un seguimiento mediano de 17 meses (rango, 0,5-27 meses). La edad mediana de los pacientes fue de 43 años, con una evolución de la enfermedad de 12 años. El 66,6% eran varones, un 78,8% con afección axial, un 44,7% con afección periférica, un 27,6% ocular, HLA-B27 positivo en el 58,8%, uso de esteroides en el 58,8% y uso de FARAL en el 78,8%. La eficacia ha sido evaluada mediante BASDAI, BASFI, ASAS, evaluación del paciente (EVA), PCR, HAQ, HAQ-EA, SF-36 y número de articulaciones inflamadas y dolorosas. Para evaluar la seguridad se recogieron los efectos adversos y las causas de retirada de medicación.

Todos los parámetros de eficacia mejoraron de forma estadísticamente significativa desde la primera perfusión de infliximab y esta mejoría se mantuvo durante todo el seguimiento de los pacientes. Las medianas al inicio y a los 18 meses fueron las siguientes: evaluación del paciente (EVA), 68,1 frente a 17,4; BASDAI, 73,7 frente a 13,0; BASFI, 57,9 frente a 8,0; articulaciones inflamadas, 4,3 frente a 0,5; PCR, 1,7 frente a 0,3; HAQ, 1,60 frente a 0,75;

HAQ-EA, 1,4 frente a 0,6. El porcentaje de pacientes con una mejoría del BASDAI mayor del 50% a los 6 meses fue del 71%, y se mantuvo por encima del 55% a los 18 meses de tratamiento con infliximab. De forma similar, el 62% de los pacientes alcanzaron una mejoría ASAS 50 a los 6 meses y un 48% la mantenía a los 18 meses de tratamiento. Las dimensiones del SF-36 se reagruparon en componentes de salud física y de salud mental. Ambos parámetros demostraron una mejoría significativa a los 18 meses del tratamiento con infliximab. De los 34 pacientes del estudio, el 70,6% redujo la dosis de AINE y el 11,7 lo suspendió por completo. A los 18 meses de tratamiento, el 7% de los pacientes seguía tratamiento con esteroides frente al 58,8% inicial.

Se registraron 4 (11,8%) efectos adversos graves que obligaron a la retirada del fármaco: 2 reacciones alérgicas, una pansinusitis por *S. viridans* y una hipertransaminasemia atribuida a metotrexato. En otros 3 pacientes (8,8%) el producto se retiró por ineficacia. Otros efectos adversos leves fueron: 2 exantemas cutáneos transitorios, una migraña y una bursitis séptica. El 17,6% de los pacientes fueron diagnosticados de tuberculosis latente (Mantoux o efecto *booster* positivo) y se comenzó el tratamiento antituberculoso profiláctico al menos un mes antes de la primera perfusión de infliximab. No se registró ningún caso de tuberculosis activa durante el estudio. El 53,8% presentó ANA con patrón homogéneo (IFI) a títulos bajos, sin clínica asociada ni alteración de la eficacia de infliximab. Al final del seguimiento mediano de 18 meses (521 pacientes-meses), el 79,4% de los pacientes seguía siendo tratado con infliximab.

En conclusión, infliximab mejoró de forma rápida (2 semanas) y significativa la actividad clínica y biológica, la función física, la salud y la calidad de vida de los pacientes con espondiloartropatías, y esta mejoría se mantuvo durante todo el seguimiento. Infliximab es seguro cuando se utiliza de forma apropiada y la adhesión al tratamiento es superior al resto de los FARAL.

## Experiencia en la enfermedad de Crohn

Dra. P. Nos

*Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.*

La enfermedad de Crohn es un proceso inflamatorio crónico intestinal, puede afectar a todo el tracto digestivo, es transmural, cursa con dolor abdominal y diarrea, tiene una gran tendencia a la fistulización, fundamentalmente perianal, y presenta complicaciones extraintestinales bien conocidas por los reumatólogos. Es una enfermedad que tiene una edad de inicio precoz, su incidencia está en aumento en los últimos años, y observamos cada vez más formas agresivas refractarias al tratamiento que afectan seriamente a la calidad de vida del paciente. En contraste con las espondiloartropatías, la actividad de la enfermedad de Crohn es más fácilmente cuantificable, en especial cuando están afectadas las áreas más frecuentes, el colon y el íleon distal. Con la colonoscopia podemos identificar la mucosa intestinal afectada y las lesiones específicas, creando un índice colonoscópico, además de los índices histológicos obtenidos mediante biopsia. Como no existe una correlación clara entre los síntomas y los índices endoscópicos utilizamos también índices clínicos, siendo el Crohn Disease Activity Index (CDAI) el más utilizado. Este índice valora, además de la presencia de dolor abdominal, diarrea o fistulas, otros síntomas que en ocasiones son debidos a estenosis intestinal ya establecida y cuyo tratamiento es puramente quirúrgico, no médico. Existen tres patrones de enfermedad bien definidos: *a)* inflamatorio, donde existen úlceras, edema de pared y afección transmural; *b)* estenótico, que presenta fibrosis establecida y cursa con seudooclusión intestinal, y *c)* fistuloso, en el que se producen fistulas entre las asas intestinales y, más frecuentemente, en la región perianal. El patrón estenótico tiene generalmente solución quirúrgica, y los otros dos son tributarios de tratamiento médico.

El arsenal terapéutico en la enfermedad de Crohn se compone de aminosalicilatos, corticoides, azatioprina, nutrición enteral, antibióticos y, desde finales de los años noventa, el infliximab, que representa una auténtica novedad, especialmente en los casos

refractarios al tratamiento habitual. Infliximab suprime la respuesta Th1 exacerbada en la enfermedad de Crohn. Esta respuesta inmunitaria anómala se supone producida por la presencia de un antígeno intestinal desconocido que desencadena la enfermedad, modula la expresión de las moléculas de adhesión y promueve la muerte por apoptosis de los clones de linfocitos T autorreactivos de la lámina propia intestinal.

El uso de infliximab en la enfermedad de Crohn se fundamenta en tres ensayos clínicos realizados en enfermedad activa, enfermedad fistulizante y en mantenimiento de la remisión. Tiene un buen nivel de evidencia (Ib) y, por tanto, un grado A de recomendación. Considerado como un tratamiento en la cima de la pirámide terapéutica, algunos autores consideran la «inversión» de la pirámide y su uso más temprano, al igual que lo hacen los reumatólogos con la artritis reumatoide. La aparición de casos de tuberculosis ha conllevado que se realice un cribado similar al que se hace en las enfermedades reumáticas.

En el Hospital La Fe de Valencia hemos tratado con infliximab a 56 pacientes con enfermedad de Crohn, 36 con patrón fistulizante y 20 con patrón inflamatorio. La localización más frecuente fue la ileocólica (25), seguida de la colónica (18). El patrón fistulizante se trató con 5 mg/kg de peso en las semanas 0, 2 y 6, y se utilizó una sola dosis en los pacientes con patrón inflamatorio. Desconocemos si el tratamiento concomitante con azatioprina (72%) mejora la respuesta terapéutica, pero sí se sabe que disminuye la inmunogenicidad del producto. Obtuvieron una remisión completa el 65% de los pacientes, parcial el 23%, y no fue efectivo en el 12%. Es muy probable que los pacientes presenten recidivas después del tratamiento; en nuestra serie el 15% de los pacientes están en retratamiento con infliximab, por lo que estamos esperando la autorización del Ministerio de Sanidad para el mantenimiento de la remisión.

El Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa ha realizado una revisión de consenso y una guía para el uso de infliximab. Nuestra mayor dificultad, al igual que ocurre en las enfermedades reumáticas, es encontrar factores pronósticos que identifiquen a los pacientes en los que una intervención precoz pueda alterar la historia natural de la enfermedad y, por tanto, el pronóstico del paciente.

## El tratamiento de las uveítis asociadas a las enfermedades reumatológicas

Dr. A. Bañares Cañizares

*Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Madrid. Madrid. España.*

La uveítis se entiende como la expresión de diferentes enfermedades, más que como una entidad aislada. Mientras que la uveítis anterior se trata con corticoides tópicos, las uveítis intermedia y posterior necesitan corticoides sistémicos e inmunosupresores en ausencia de respuesta al tratamiento. Es necesario llegar no sólo al diagnóstico topográfico sino al etiológico, dado que existen enfermedades infecciosas que afectan a la úvea y que deben ser descartadas antes de la utilización de inmunosupresores. Tratamos las uveítis no infecciosas del polo posterior (UP) con 1 mg/kg/día de prednisona o equivalente durante un mes, y en ausencia de respuesta utilizamos ciclosporina A en dosis de 5-10 mg/kg/día, disminuyendo la dosis cada 3 meses. En los casos refractarios a ciclosporina A utilizamos combinaciones con otros inmunosupresores, fundamentalmente azatioprina y metotrexato.

La decisión de tratar la UP con anti-TNF alfa se debe a la existencia de casos refractarios, a que la patogenia de la UP no infecciosa está mediada por células Th1 y, por tanto, dirigidas por TNF alfa e IL-1 beta, y a que estas dos citocinas son responsables del modelo de UP experimental inducido por lipopolisacáridos. Nos planteamos como objetivo determinar la utilidad de infliximab en el tratamiento de pacientes con UP no infecciosa resistente a corticoides y al menos un inmunosupresor (ciclosporina A, azatioprina, metotrexato) en un estudio abierto de 48 semanas de duración. Incluimos a 7 pacientes de los que 5 cumplían criterios de enfermedad de Behçet, un caso de sarcoidosis y una coroiditis multifocal. Utilizamos tres dosis de infliximab de 5 mg/kg de peso las semanas 0, 2 y 6, y otra dosis si recidiva. Se suspendieron los

inmunosupresores menos metotrexato un mes antes del inicio del tratamiento, se ajustó la prednisona a 0,5 g/kg y se mantuvieron los corticoides tópicos. Se realizaron angiofluoresceingrafías, retinogramas y valoraciones oftalmológicas seriadas, y se redujo la dosis de prednisona en ausencia de inflamación.

En los pacientes con enfermedad de Behçet la turbidez vítrea mejoró de forma significativa tanto a las 16 como a las 48 semanas. La agudeza visual también mejoró de forma significativa. La dosis de prednisona se redujo de forma rápida y al año ningún paciente tomaba más de 5 mg de prednisona al día. A las 48 semanas dos de los 5 pacientes han necesitado una dosis más por brote ocular y otro requiere infliximab en mantenimiento cada 8 semanas y en ningún caso ha sido necesario aumentar la dosis de corticoides para controlar la uveítis. Dos pacientes con episodios recidivantes de meningitis aséptica no han tenido nuevos episodios. Uno de los pacientes desarrolló una trombosis venosa profunda que obligó a reiniciar el tratamiento inmunosupresor y otro tuvo un aumento de la actividad mucocutánea. No se encontraron otros efectos adversos. La respuesta fue también buena en el caso de sarcoidosis, no así en la coriorretinitis, al no tener una vasculitis como sustrato anatómico.

La Agencia Española del Medicamento ha aprobado un estudio abierto de infliximab en el tratamiento de la uveítis o vasculitis endógena refractaria al tratamiento clásico. El objetivo primario es determinar si infliximab permite mejorar o mantener la agudeza visual, suspendiendo el uso de otros inmunosupresores en las primeras 6 semanas. Los objetivos secundarios son determinar la remisión a largo plazo de la inflamación ocular, la mejoría de la calidad de vida (SF-36) y la calidad de visión (NEI-VFQ-25). Se incluirán 50 pacientes con uveítis bilateral no infecciosa, 25 con uveítis intermedia o sarcoidosis y 25 con enfermedad de Behçet o vasculitis idiopática. La dosis de infliximab será de 5 mg/kg de peso las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas hasta la 46. Con este ensayo clínico pretendemos reproducir los resultados del estudio previo también en casos refractarios como paso previo a estudios comparativos en tratamiento inicial con infliximab.

## Seguridad a largo plazo de los inhibidores de TNF. BIOBADASER

Prof. J. Gómez-Reino Carnota

*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.*

La seguridad de los medicamentos se establece en la fase prerregistro a través de los estudios preclínicos y los ensayos clínicos y en la fase posregistro mediante la recogida de las declaraciones espontáneas de efectos adversos, los ensayos clínicos de larga duración, los estudios observacionales y la creación y el análisis de los registros de pacientes. Este último sistema está basado en un seguimiento activo de los pacientes tratados, y ofrece resultados muy valiosos. Por eso, la SER decidió crear un registro, el BIOBADASER, de pacientes tratados con terapias biológicas, que es uno de los primeros registros europeos.

Los objetivos de BIOBADASER, creado en enero de 2000, son el seguimiento activo de la supervivencia de los fármacos biológicos, la identificación de los acontecimientos adversos y la cuantificación del riesgo de estos acontecimientos. A BIOBADASER se comunica la inclusión del paciente con terapia biológica y, posteriormente, los efectos adversos, los cambios de medicación o la interrupción de la terapia. Actualmente, se pueden incluir registros en la base de datos a través de la página de Internet de la SER, así como consultar los informes.

Hasta diciembre de 2002 se habían incluido 2.317 pacientes con terapias biológicas, 1.786 con artritis reumatoide (AR), 168 con espondilitis anquilosante (EA), 163 con artritis psoriásica, 71 ACJ, 56 espondiloartritis indiferenciada y 73 con otros diagnósticos. De estos pacientes, 2.069 habían recibido infliximab, 316 etanercept y 7 anakinra. Un total de 88 pacientes habían sido tratados con más de un inhibidor de TNF.

La supervivencia de los inhibidores de TNF a los 3 años es del 80%. En otras palabras, los pacientes que comienzan el tratamiento tienen un 80% de probabilidades de seguir con él al cabo de 3 años, un porcentaje bastante elevado.

La causa más importante de interrupción de tratamiento ha sido la presencia de acontecimientos adversos (228), seguido de ineficacia (110). Las medicaciones concomitantes más frecuentes en pacientes con acontecimientos adversos fueron metotrexato, corticosteroides, AINE y leflunomida. Los acontecimientos adversos más frecuentes han sido las infecciones (9%), seguido de reacción infusional (6%) y afección cutánea (1%). Las infecciones de las vías respiratorias (79), piel y tegumentos (41), sistema musculoesquelético (21), sistema urinario (17) e infección sistémica o sepsis (16) resultaron las más frecuentes. Las infecciones del sistema musculoesquelético han sido articulares (12), en bolsas (3), hueso (3), otras dos de prótesis y una en músculo. Los microorganismos más frecuentes aislados han sido bacterias sin especificar (32), *Mycobacterium tuberculosis* (25), bacilos gramnegativos (23), herpes zoster (22) y cocos grampositivos (17). La mayoría son patógenos intracelulares, lo que no es de extrañar debido al papel del TNF alfa en la destrucción de estos microorganismos.

BIOBADASER ha registrado 25 casos de tuberculosis desde su creación en el año 2000. Su incidencia se ha ido reduciendo desde los 1.893/100.000 del año 2000 (riesgo relativo [RR], 90, comparado con la incidencia en este año) hasta 120/100.000 en 2002 (RR: 6). No se ha registrado ningún caso nuevo de tuberculosis en los pacientes que comenzaron el tratamiento después de febrero de 2002, pese a que el número de pacientes tratados ha seguido aumentando. Es lógico pensar que gracias a las medidas de prevención que estamos realizando, la tuberculosis es un problema controlable.

En resumen, podemos destacar los siguientes aspectos: *a)* la supervivencia de los inhibidores de TNF es superior a la de los DMARD clásicos; *b)* la infección es el acontecimiento adverso más grave en los pacientes, afecta con frecuencia a las vías respiratorias, la piel, el sistema musculoesquelético o el urinario, y puede producirse por una variedad de microorganismos, con frecuencia patógenos intracelulares, y *c)* la infección tuberculosa se puede controlar con la aplicación de las medidas recomendadas.

## Hospitales de día en reumatología

Dr. J. Román

*Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España.*

La aparición de terapias biológicas de administración parenteral ha obligado a un cambio en la estrategia de actuación de los reumatólogos, ya que además de necesitar de una modificación logística se hace imprescindible un incremento en la vigilancia y la monitorización de la seguridad y la eficacia de los fármacos administrados. Si a todo ello añadimos el continuo uso de otros fármacos no biológicos de administración parenteral, se justifica la necesidad de creación de los hospitales de día.

El hospital de día es una estructura dinámica analizable. Se entiende como una unidad asistencial en la que se lleva a cabo una serie de procedimientos que no pueden ser asumidos de forma ambulatoria, pero que tampoco requerirían el ingreso hospitalario. Las ventajas que presenta un hospital de día son:

- Disminuye la hospitalización.
- Minimiza el aislamiento social y familiar derivado del ingreso.
- Compatibiliza la actividad profesional y laboral del paciente.
- Disminuye el gasto global en la atención hospitalaria.

La estructura y el funcionamiento de un hospital de día viene dado por el espacio, el personal facultativo, de enfermería y auxiliar, el equipamiento y el horario de funcionamiento.

El comienzo del uso de terapias biológicas en nuestro país, hace aproximadamente 3 años, y la generalización de su uso ha obligado a los reumatólogos a buscar modelos para la creación de los hospitales de día de reumatología, buscando la experiencia de otras especialidades como oncología, hematología y diálisis, que son útiles en cuanto a la estructura y el análisis de costes, pero que no es superponible en el funcionamiento ya que se trata de enfermedades diferentes. También existía la experiencia de hospitales de reumatología en otros países; así, por ejemplo, en Canadá existen centros

independientes de los hospitales o consultas, donde se realiza la administración del fármaco, y tanto la cita como el informe con las incidencias del procedimiento se comunica por fax.

La primera reunión de hospitales de día de reumatología se realizó a principios de noviembre de 2002, y hemos recibido información de 23 hospitales. Estos hospitales son muy diversos, cubren un área que puede variar de 250.000 a 1 millón de habitantes. En el 52% de los casos el hospital de día es propio del servicio y en el resto se comparte con otras especialidades. La enfermedad más frecuente es la artritis reumatoide (AR), seguida de ACJ, aunque también se realiza tratamiento parenteral en pacientes con enfermedad de Paget, LES, osteoporosis, vasculitis sistémica y otras. También hay centros que utilizan los hospitales de día para artroscopias, biopsias salivares, óseas, sinovectomía radioisotópica, incluso algún hospital de día dispone de ecógrafo y ECG. La dotación de personal es también heterogénea, dependiendo de la vinculación del hospital de día, y la presencia de reumatólogos puede ser permanente o estar simplemente localizados. El material del que se dispone es también diverso. Unos disponen de sillones y otros de camas. La media varía entre cuatro sillones o dos camas, además del equipo adecuado para la administración del fármaco y, por supuesto, carro de parada. En cuanto al horario, éste suele ser de mañana, y no todos funcionan cada día de la semana. El registro y el control de la medicación son propios de la enfermería y el servicio de farmacia. En casi todos los centros la medicación se prepara en la farmacia, y la administración de fármacos, tanto de infliximab como de otros, está protocolizada en todos los casos. La información del tratamiento y las incidencias es recogida en un 99% de los casos por personal médico, y 17 de los 23 hospitales (74%) envían información a BIOBADASER.

Existen problemas comunes a los hospitales de día. La saturación es probablemente el más importante. La tardanza en recibir la medicación preparada por el servicio de farmacia es también habitual. También quiero destacar el trabajo que llevan a cabo día a día los becarios del hospital de día, que se dedican a tiempo completo a esta actividad y que deberían tener algún reconocimiento a su trabajo a través de la SER o de las autoridades sanitarias.