

Las espondilartritis en BIOBADASER

L. Carmona y R. González

Unidad de Investigación. Fundación Española de Reumatología. Madrid. España.

Introducción

BIOBADASER es un registro nacional de pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento con agentes biológicos en centros que participan voluntariamente, cuyo objetivo principal es la identificación de acontecimientos adversos atribuibles al tratamiento con agentes biológicos y que, además, permite estimar la supervivencia del fármaco como índice secundario de efectividad. Existe información disponible en todos los informes semestrales o anuales publicados en la *Revista Española de Reumatología*¹⁻³, en artículos sobre aspectos concretos del seguimiento del registro^{4,5} y también en la página web del proyecto (<http://biobadaser.ser.es>). Desde su inicio en febrero de 2000 hasta enero de 2005 se han registrado en BIOBADASER 5.361 pacientes, procedentes de 100 centros españoles, en los cuales se han iniciado 6.109 tratamientos con agentes biológicos. Un 27% de los pacientes registrados en BIOBADASER tiene un diagnóstico clasificable entre las espondiloartritis, de los cuales la mayoría son espondilitis anquilosante, seguidas de artritis psoriásica (tabla 1). En el 76% de los tratamientos biológicos en pacientes con espondiloartritis se utilizó infliximab, seguido del etanercept en un 32%. El adalimumab se utilizó en 15 ocasiones (0,01%) y sólo en 1, el caso de un paciente con artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, se utilizó anakinra. La diferencia más clara con los pacientes de BIOBADASER sin diagnóstico clasificable entre las espondiloartritis, en lo referente al tratamiento es el uso de adalimumab, más extendido entre otros diagnósticos ($p < 0,001$), en concreto en la artritis reumatoide. La proporción de utilización de etanercept es, en realidad, la misma en ambos grupos de pacientes. Los pacientes con espondiloartritis son significativamente más jóvenes que los que no tienen esta afección (45 frente a 53 años de media; $p < 0,001$). Como es de esperar, los pacientes con formas juveniles son los más

TABLA 1. Subtipos de espondiloartritis en pacientes registrados en BIOBADASER

Diagnóstico	N	Porcentaje total BIOBADASER
Espondilitis anquilosante	624	11,6
Artritis psoriásica	552	10,3
Espondiloartropatía indiferenciada	174	3,3
Artritis-enfermedad de Crohn (EII)	62	1,2
Espondiloartropatía juvenil indiferenciada	12	0,2
Síndrome de Reiter	12	0,2
Oligoartritis crónica seronegativa	11	0,2
Espondilitis anquilosante juvenil	7	0,1
Total	1.454	27,1

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

jóvenes del grupo, con una edad media de 30 ± 13 años. La distribución por sexos en los pacientes con espondiloartritis también es distinta a la del resto de los pacientes incluidos en BIOBADASER. La proporción de mujeres es del 36% en las espondiloartritis como grupo frente al 78% en los otros diagnósticos ($p < 0,001$). Dentro de los subtipos, la proporción de sexos varía ligeramente. Hay más varones con espondilitis anquilosante (78%) o con formas juveniles (63%), mientras que en el resto de subtipos la proporción de varones oscila en torno al 54%. No se han encontrado diferencias entre los pacientes con o sin espondiloartritis en cuanto a la duración de la enfermedad al inicio del tratamiento con agentes biológicos (ambos, 10 ± 8 años).

¿Responden las espondiloartritis mejor que otras enfermedades reumáticas a los agentes biológicos?

La supervivencia del fármaco es una medida indirecta de la efectividad de un fármaco. No obstante, no es una medida pura, en el sentido de que la supervivencia de un fármaco puede prolongarse cuando no hay alternativas terapéuticas que puedan utilizarse tras finalizar el

Correspondencia: Dra. L. Carmona.
 Unidad de Investigación. Fundación Española de Reumatología.
 Recoletos, 9, 1.º A. 28001 Madrid. España.
 Correo electrónico: lcarmona@ser.es

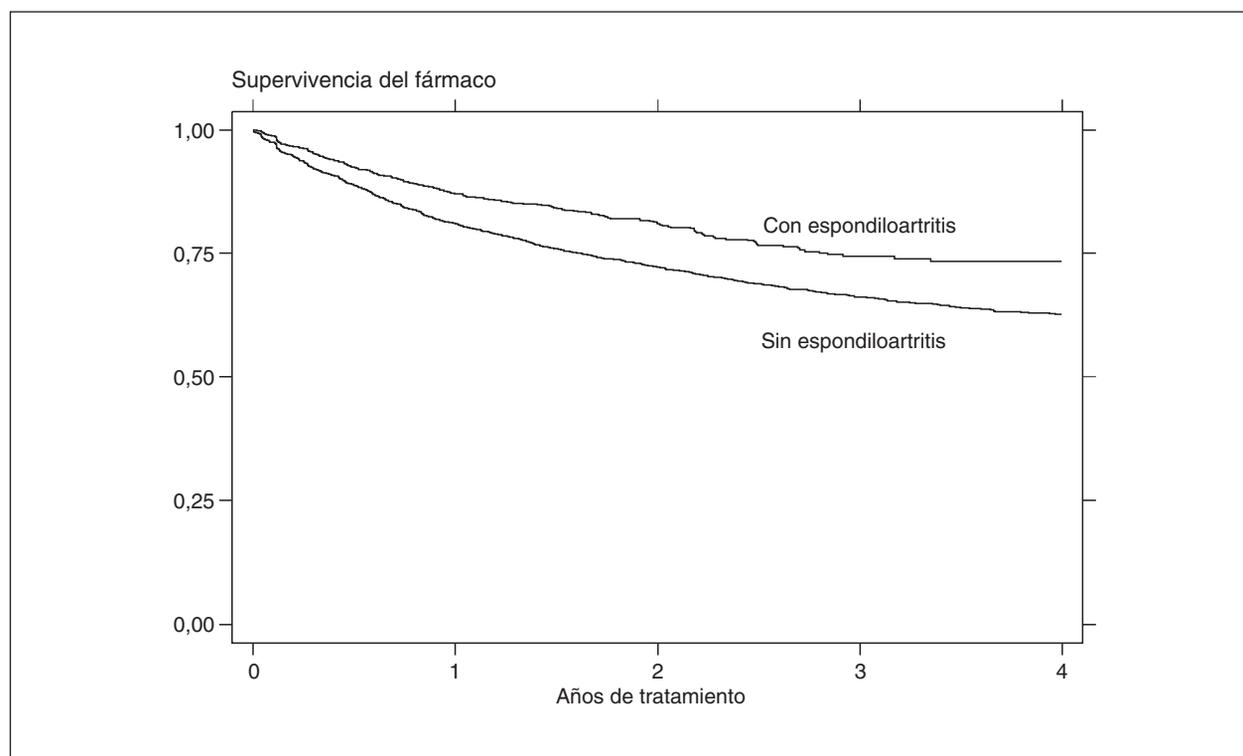


Figura 1. Supervivencia del fármaco en pacientes con y sin espondiloartritis.

tratamiento con dicho fármaco. La supervivencia de un fármaco también depende de su tasa de acontecimientos adversos y de su vía de administración, un factor muy importante que se debe tener en cuenta en los registros voluntarios. Los pacientes que no precisan una infusión intravenosa para la administración del fármaco, salvo excepciones, se siguen con menor celo que los que precisan acudir a un centro médico para la administración del fármaco. Esto se puede traducir en una comunicación incompleta de efectos adversos, ya que el período entre visitas es mayor y, por tanto, existe un sesgo de llamada y una infranotificación de la fecha de fin del tratamiento, ya que no existe un solo responsable del seguimiento del paciente.

Si comparamos la supervivencia del fármaco entre los pacientes con y sin espondiloartritis, la diferencia es significativa (fig. 1), y no lo es entre los distintos subtipos de espondiloartritis. El problema es que, como ya hemos visto, se trata de pacientes más jóvenes, hay una mayor proporción de varones y se utilizan los biológicos en distinta proporción. Es importante saber si estos factores interfieren con la supervivencia del fármaco antes de atribuir la mayor supervivencia sólo al hecho de tener un diagnóstico de espondiloartritis.

La edad es un factor relevante en la supervivencia de un fármaco. En concreto, en BIOBADASER, la diferencia entre las curvas de supervivencia del fármaco entre

mayores y menores de 60 años es estadísticamente significativa a favor de los más jóvenes. Es más, la diferencia entre las curvas de mayores y menores de 60 años es más patente en el grupo de las espondiloartritis.

El sexo es un factor de riesgo de supervivencia del fármaco en BIOBADASER. Las mujeres presentan peor supervivencia del biológico que los varones ($p < 0,001$). Curiosamente, cuando se analiza la diferencia entre sexos de forma desagregada en pacientes con y sin espondiloartritis, la diferencia entre sexos es evidente en las espondiloartritis ($p < 0,001$) pero no en pacientes con otros diagnósticos ($p > 0,050$).

El tipo de agente biológico empleado también determina la supervivencia. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre la supervivencia del etanercept y del infliximab en BIOBADASER. Es importante tomar con precaución este dato, ya que, como ya se ha comentado, es posible que se realice un seguimiento más activo en los pacientes con infliximab, ya que su administración es por vía intravenosa, lo que obliga a los pacientes a acudir a un medio hospitalario. El adalimumab tiene una supervivencia intermedia, aunque el seguimiento es inferior al de los otros 2 antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). La supervivencia de la anakinra es significativamente inferior a la de los otros biológicos.

La duración previa de la enfermedad no parece ser un factor que influya en la supervivencia del fármaco en los

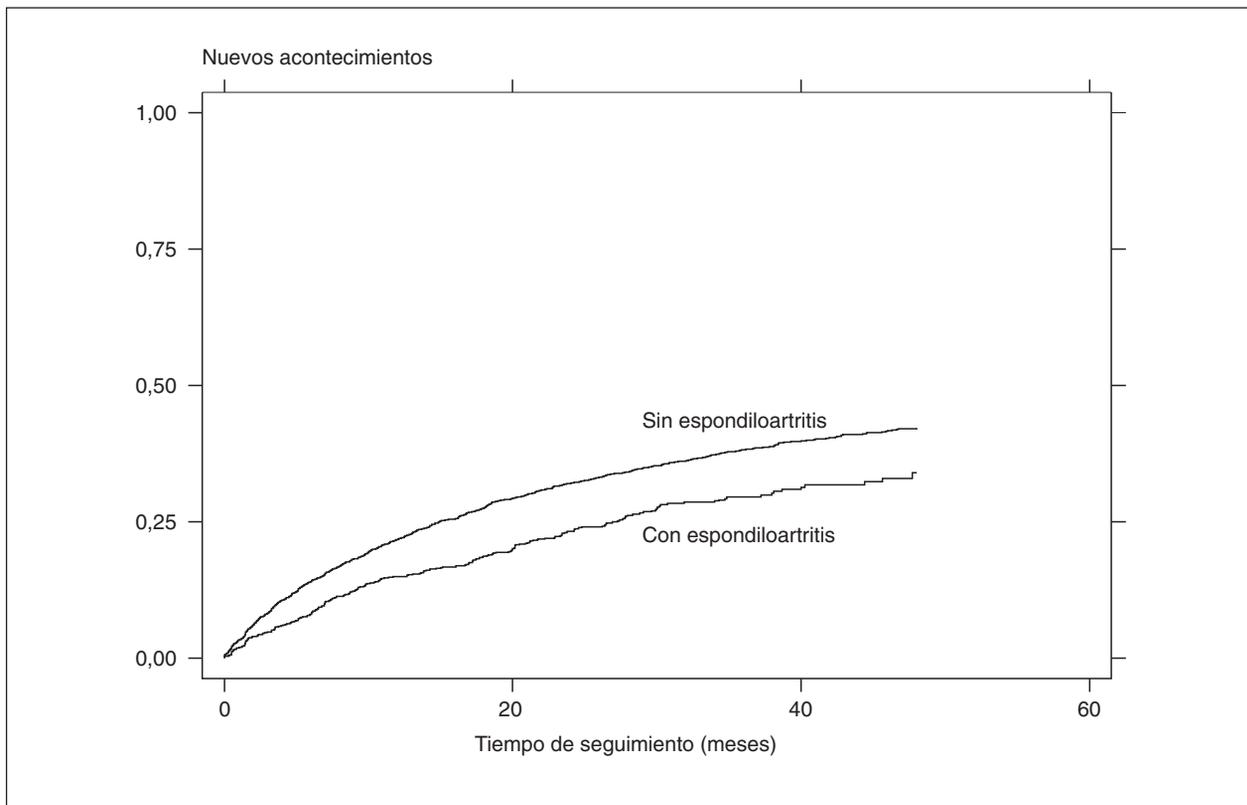


Figura 2. Tasa acumulada de acontecimientos adversos en pacientes con y sin espondiloartritis (SpA) en tratamiento con agentes biológicos.

biológicos. La curvas para los pacientes con más de 3 o menos de 3 años de evolución son prácticamente superponibles ($p = 0,137$).

El análisis multivariante muestra que tener un diagnóstico compatible con alguna espondiloartritis es un factor predictivo de mayor supervivencia del fármaco, con independencia de la edad, el sexo y el fármaco utilizado. La probabilidad por unidad de tiempo (*hazard ratio*) de que un paciente con espondiloartritis suspenda el tratamiento frente a otro sin espondiloartritis, que sean de la misma edad y utilicen el mismo agente biológico, es de 0,66 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,57-0,76), esto es, una reducción del 33%. En los modelos multivariantes el factor sexo desaparece, probablemente porque va ligado al diagnóstico y, si el diagnóstico es parte del modelo, ser de uno u otro sexo es irrelevante.

Como se sabe que esta mejor supervivencia del fármaco es independiente de otros factores que la afectan, como la edad o el fármaco utilizado, es importante reconocer otros factores que no se pueden tener en cuenta en BIOBADASER, porque el registro no está diseñado para ello, y que podrían ser la base de nuevas hipótesis de investigación. Pueden señalarse 2: las diferentes dosis utilizadas en los diferentes diagnósti-

cos, invariablemente más altas y con un ritmo diferente en las espondiloartritis, y las alternativas terapéuticas existentes para ambos grupos de pacientes. Es posible que el hecho de que no existan otras alternativas terapéuticas que hayan demostrado eficacia en las espondiloartritis, como sí ocurre con la artritis reumatoide y el tratamiento combinado, influya a la hora de suspender un tratamiento, aunque sea sólo parcialmente eficaz.

¿Es el perfil de seguridad de los agentes biológicos distinto en las espondiloartritis respecto del de otras enfermedades reumáticas?

La respuesta a esta pregunta podría, además, darnos una idea de hasta qué punto hemos errado en la hipótesis de falta de alternativas terapéuticas. Si en las espondiloartritis tuviera lugar una tasa más elevada de acontecimientos adversos que en el resto de las enfermedades reumáticas para las que se utilizan los biológicos, a pesar de tener una mayor probabilidad de continuar con el tratamiento a 4 años, eso apoyaría la

hipótesis de que el tratamiento se prolonga a “toda costa”.

El análisis de BIOBADASER revela que, no sólo la proporción de pacientes con algún acontecimiento adverso es menor entre las espondilartrosis (el 16 frente al 26% del resto de los diagnósticos; $p < 0,001$), sino que además la tasa de incidencia es significativamente menor (1,4 [IC del 95%, 1,3-1,5] frente a 1,1 [IC del 95%, 0,9-1,2] entre los no espondilartrosis y los espondilartrosis, respectivamente; ratio de las tasas de incidencia (IRR): 0,8 [IC del 95%, 0,7-0,8]). La tasa de acontecimientos es, pues, un 20% inferior entre los pacientes con espondilartrosis frente a los otros diagnósticos (fig. 2).

En cuanto a los tipos de acontecimientos adversos no se encuentran diferencias estadísticamente significativas con respecto a la frecuencia de aparición en unos y otros pacientes, y tampoco son acontecimientos más graves. El 2% de los acontecimientos adversos en pacientes con espondilartrosis acaban en fallecimiento, frente a un 4% de los que no presentan alguna espondilartropatía ($p = 0,030$), y necesitan hospitalización el 21% en espondilartrosis frente al 28% del resto de los pacientes ($p = 0,025$).

Existen diferencias muy claras con respecto al número de tratamientos concomitantes a que están sometidos los pacientes, mucho más elevado entre los no espondilartrosis. En concreto, el metotrexato se emplea en el 48% de las espondilartrosis frente al 60% en los otros diagnósticos ($p < 0,001$). Mayor diferencia se encuentra en el uso de los corticoides (un 66% en los pacientes no espondilartrosis y tan sólo un 29% en los espondilartrosis;

$p < 0,001$). Esto podría explicar la mayor tasa de acontecimientos adversos entre los no espondilartrosis.

Conclusión

Parece que los pacientes con espondilartrosis forman un grupo en el que la introducción del tratamiento con biológicos ha supuesto un avance terapéutico considerable, en que la duración del tratamiento es más prolongada que en otras afecciones, lo que refleja una menor tasa de acontecimientos adversos, independiente de la edad y del fármaco utilizado, y probablemente una mayor efectividad, aunque también pueden desempeñar un papel importante otros factores no medidos.

Bibliografía

1. Comité Científico de BIOBADASER. BIOBADASER: registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. *Rev Esp Reumatol.* 2002;29:292-9.
2. Comité Científico de BIOBADASER. BIOBADASER: informe de situación semestral. *Rev Esp Reumatol.* 2003;30:554-64.
3. Comité Científico de BIOBADASER. BIOBADASER: informe de situación semestral. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31:479-91.
4. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, Comité Científico de BIOBADASER. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2122-7.
5. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero MD, Pascual-Gómez E, Martín Mola E, et al, BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1766-72.