

REGISPONSER

R. Ariza, y Grupo de Estudio de Espondiloartropatías de la SER (GRESSER)*

Reumatólogo. Doctor en Medicina. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

Introducción

Las espondiloartropatías o espondiloartritis son un grupo de enfermedades reumáticas que presentan características epidemiológicas, clínicas, radiológicas y genéticas comunes. Las principales entidades nosológicas que se consideran dentro de este grupo son la espondilitis anquilosante (EA), algunas formas de artritis psoriásica (AP), la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), las artritis reactivas (ARe) y las formas juveniles e indiferenciadas. Existen criterios de clasificación, principalmente los del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías (ESSG)¹ y los de Amor et al² que permiten identificar con una sensibilidad y una especificidad buenas a los pacientes con espondiloartropatías, incluso si no reúnen criterios de una determinada entidad nosológica.

Consideradas en su conjunto, las espondiloartropatías tienen una prevalencia superior al 1%³, si bien en España no hay datos de su frecuencia en la población general. En todo caso, el impacto socioeconómico de las espondiloartropatías ha demostrado ser importante donde se ha estudiado⁴, con importantes grados de incapacidad laboral asociada. Por otro lado, la evolución de las espondiloartropatías es muy variable, en buena parte re-

flejo de la heterogeneidad de las enfermedades que conforman el grupo, y los factores predictores de mal pronóstico no están bien identificados. Esto adquiere especial relevancia en un momento en que la incorporación de los agentes biológicos al tratamiento ha ampliado notablemente las posibilidades de intervención sobre estas enfermedades. Por un lado, el probable efecto modificador de la enfermedad a largo plazo de estos agentes no está completamente establecido y es necesario disponer de un conjunto adecuado de medidas de desenlace que integre todos los aspectos relevantes de estas enfermedades y tenga suficiente sensibilidad al cambio para demostrar dicho efecto. Aunque se dispone de criterios de respuesta a corto plazo consensuados y validados para la EA⁵, la medición del efecto modificador a largo plazo en la EA y de la respuesta al tratamiento en otras espondiloartropatías no está bien establecida. Por otro lado, el importante incremento de los costes directos asociados a la utilización de tratamientos biológicos pone de manifiesto la necesidad de conocer factores relacionados con la mala evolución que permitan identificar precozmente formas graves susceptibles de tratarse con agentes biológicos. Aunque existen diferentes consensos para la selección de pacientes candidatos a terapia biológica, dichos factores pronósticos, como se ha mencionado anteriormente, no están bien establecidos. Los registros de enfermedades son un instrumento de gran utilidad para esclarecer aspectos epidemiológicos, pronósticos y de respuesta a intervenciones, y pueden proporcionar información sobre el impacto de las enfermedades en términos socioeconómicos y de calidad de vida relacionada con la salud. Esto es posible debido a que se basan en grandes bases de datos elaboradas con información obtenida de forma prospectiva y estandarizada a partir de grandes poblaciones de pacientes. En diversos países hay algunos registros de enfermedades reumáticas⁶⁻⁹ que han contribuido de modo importante a su conocimiento, aunque es destacable la escasez de registros de espondiloartropatías. La existencia de estos registros, sobre todo si incluyen un seguimiento prospectivo de los pacientes, contribuiría, sin duda, a dar respuesta a algunas de las cuestiones anteriormente mencionadas y que aún permanecen sin resolver.

*Investigadores participantes en REGISPONSER: Eduardo Collantes Estévez (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba), Pedro Zarco Montejo (Fundación Alcorcón, Madrid), Carlos González Fernández (Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid), Juan Mulero Mendoza (Clínica Puerta de Hierro, Madrid), Juan Carlos Torre Alonso (Hospital Monte Naranco, Oviedo), José Luis Fernández Sueiro (Hospital Universitario Juan Canalejo, La Coruña), Jordi Gratacós Mastmíjā (Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona), Raimón Sanmartí i Salas (Hospital Clínic, Barcelona), Xavier Juanola Roura (Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona), Enrique Batlle Gualda (Hospital Universitario de Alicante, Alicante), Rafael Ariza Ariza (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla), Pilar Fernández Dapica (Hospital 12 de Octubre, Madrid), Blanca Hernández Cruz (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla), Luis Francisco Linares Ferrando (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia), Ana Turrión Nieves (Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid).

Correspondencia: Dr. R. Ariza.
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Virgen Macarena.
Avda. Dr. Fedriani, 3. 41009 Sevilla. España.
Correo electrónico: rariza@supercable.es

Características del proyecto

REGISPONSER es un proyecto de la Sociedad Española de Reumatología que tiene como principal objetivo la creación, el desarrollo y la explotación de un Registro Nacional de Espondiloartropatías en España. Los objetivos específicos del proyecto son:

1. Obtener información en un corte transversal acerca de las características clínicas, genéticas y sociodemográficas de los pacientes con espondiloartropatía, así como de los tratamientos empleados y del impacto de estas enfermedades sobre la capacidad funcional, laboral y de calidad de vida relacionada con la salud.
2. Configurar una cohorte incidente de pacientes con espondiloartropatía que se puedan elegir de forma prospectiva.
3. Permitir el desarrollo de diferentes subproyectos que puedan generarse sobre la base de la información contenida en el Registro, lo que conllevará en la mayoría de los casos un seguimiento prospectivo de los pacientes.

El núcleo fundamental de REGISPONSER es una base de datos central donde se incluye a pacientes que reúnen los criterios de clasificación para la espondiloartropatía del ESSG. Los pacientes que, además, cumplen criterios de alguna de las entidades nosológicas incluidas en el grupo de las espondiloartropatías pasan a formar parte del Registro de forma definitiva, mientras que los que tienen espondiloartropatía indiferenciada se mantienen en una situación de prerregistro hasta que hayan transcurrido 2 años desde el diagnóstico o reúnan criterios de una entidad determinada, entonces pasan a formar parte del Registro. En el caso de que estos pacientes dejen de cumplir criterios de espondiloartropatía mientras se encuentran en la fase de prerregistro serán excluidos. Precisamente, el seguimiento prospectivo de los pacientes con espondiloartropatía indiferenciada es una de las posibilidades con mayor potencial de desarrollo de las contenidas en REGISPONSER.

Esta base de datos central contiene variables sociodemográficas (edad, sexo, situación laboral, actividad física), clínicas, analíticas (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, HLA-B27), radiológicas y de tratamiento farmacológico, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides y fármacos de segunda línea (FAME), y biológicos.

Las variables clínicas incluyen el año de inicio de los primeros signos/síntomas de la enfermedad, la fecha de diagnóstico, los criterios de Amor et al y del ESSG, el tipo de espondiloartropatía, la forma clínica, la historia familiar de la espondiloartropatía, la enfermedad concomitante, el número de articulaciones inflamadas, el número de articulaciones dolorosas a la exploración, y la presencia de entesitis (fascitis plantar o tendinitis), dactilitis o psoriasis. Además, de manera específica, se re-

gistra la valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico y el paciente en una escala visual analógica (EVA) de 10 cm (0 = muy bien a 10 = muy mal), la valoración del dolor por el paciente en EVA de 10 cm (0 = ningún dolor a 10 = máximo dolor), el índice de actividad BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), el índice funcional BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), el índice metroológico BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), que incluye la distancia trago-pared, la rotación cervical, la flexión lateral, la distancia intermaleolar y el Shober modificado, y los cuestionarios de calidad de vida SF-12 y ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire).

Las variables radiológicas incluyen la valoración radiográfica anteroposterior y lateral de la columna lumbar, y lateral de la columna cervical, las sacroilíacas y las caderas. En la columna lumbar, la cervical y las caderas se estudia la presencia de erosiones, osteófitos y protrusión. Para las sacroilíacas se aplican los criterios de Nueva York, mientras que para la columna lumbar, cervical y las caderas se calcula el BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index). Las radiografías son leídas sucesivamente por 2 reumatólogos después de un período de entrenamiento.

Además de la base de datos central, se contempla la existencia de bases de datos locales donde se realizará la inclusión de pacientes y cuya información se transmite a la base de datos central. Las bases de datos locales pueden contener de un conjunto ampliado de variables necesarias para la realización de determinados subproyectos incardinados en el Registro. La propiedad de la información de las bases de datos locales es de cada uno de los investigadores correspondientes, en tanto que la información de la base de datos central es propiedad de la SER.

Fases del proyecto

REGISPONSER está estructurado en 3 fases fundamentales. La primera es la creación, el desarrollo y la validación de la base de datos central. En la actualidad esta fase está prácticamente concluida y se ha realizado, básicamente, en los servicios de reumatología de los 9 hospitales españoles que solicitaron la Red Temática de Espondiloartropatía, integrados en el Grupo de Espondiloartropatías de la Sociedad Española de Reumatología (GRESSER); si bien, el número de investigadores se ha incrementado hasta 15 con la incorporación de otros también integrados en GRESSER. La previsión era incluir, aproximadamente, a 150 pacientes por cada uno de los 9 hospitales inicialmente involucrados en el proyecto.

La segunda fase es la de desarrollo del Registro, en la que se prevé la incorporación de todos los servicios de reumatología que lo deseen, así como la puesta en mar-

cha de diferentes subproyectos que traten de responder a preguntas concretas de investigación planteadas en el campo de las espondiloartropatías. Los aspectos concretos del desarrollo de esta fase se están diseñando en la actualidad. La última fase comprende el mantenimiento del Registro, análisis periódico de resultados y difusión y publicación de éstos.

Situación actual

En la actualidad, como se ha dicho, está finalizando la primera fase del proyecto. Hasta el día 17 de febrero de 2005 se había incluido a 1.172 pacientes. El 3 de enero de 2005 se realizó un corte para la presentación de datos preliminares en el Simposio de Espondiloartritis de la SER (Córdoba, 19 de febrero de 2005). Hasta ese momento había 994 pacientes, de los cuales 33 (3,3%) no cumplían los criterios ESSG, por lo que fueron excluidos. A continuación, se describen las principales características de los 961 pacientes que cumplen los criterios para su inclusión en el Registro hasta la fecha de corte. Los datos son preliminares y se presentan únicamente con carácter descriptivo, sin realizar ningún tipo de análisis inferencial.

Características generales de los pacientes incluidos

De los 961 pacientes, 650 son varones (67,6%). La edad (media \pm desviación estándar [DE]) es de $47,9 \pm 13,4$ años, con el grupo más numeroso de pacientes entre los 30 y los 49 años (44,6%), seguido de los que tienen entre 50 y 69 años (37,8%). Un 30% de los pacientes tiene enfermedad de menos de 10 años de evolución, aunque en la mayoría de los casos (62,4%) la duración de la enfermedad está entre 10 y 40 años (un 34,1% entre 20 y 39 años y un 28,3% entre 10 y 19 años de evolución). Únicamente un 37% de los pacientes realiza ejercicio físico de forma habitual, y la prevalencia de incapacidad laboral es del 24,85%, distribuida de la siguiente forma: incapacidad laboral transitoria, 3,52%; incapacidad permanente parcial, 3,92%; total, 5,84%; absoluta, 10,97%, y gran invalidez, 0,60%.

Tipo y forma clínica de las espondiloartropatías

La entidad más frecuente es la EA (560 pacientes, 58,3%), seguida de la AP (202 pacientes, 21%). Siete pacientes tienen diagnóstico de ARe (0,7%), 10 de AEII (1%) y 8 de espondiloartropatía juvenil (0,8%). Ciento treinta y siete pacientes (14,3%) no cumplen criterios de una entidad determinada, por lo que, por el momento, se consideran como espondiloartropatías indiferencia-

das, en tanto que 37 pacientes (3,9%) primeramente clasificados como EA se han considerado mal clasificados. La forma clínica predominante es la axial (524 pacientes, 54,5%), seguida de la mixta (225 pacientes, 23,4%) y la periférica (197 pacientes, 20,5%). Sólo 5 pacientes (0,5%) presentan una forma predominantemente entesítica, aunque la entesopatía está presente en el 27,5% de los pacientes. El 72,27% de los pacientes es HLA B-27 +; la frecuencia más alta corresponde a la EA (80%) y la más baja, a la AP (12%).

Los síntomas iniciales más comunes fueron la lumbalgia (53,6%), la artritis de los miembros inferiores (28,2%) y el síndrome sacroilíaco (25,8%). Otros síntomas/signos fueron menos frecuentes, como la artritis de los miembros superiores (16,6%), la entesitis (7,8%), la cervicalgia (5,7%), la coxalgia/coxitis (2,5%) y la dactilitis (1,9%). Entre las manifestaciones asociadas, las más frecuente son la uveítis (15,7%), la dactilitis (10,7%) y la afección ungueal (8,8%); otras aparecen con una frecuencia mucho menor, incluyendo pustulosis palmoplantar (0,8%), acné conglobata (0,6%), balanitis (0,3%) y afección cardíaca (1%) o pulmonar (1,1%).

Principales variables clínicas y de tratamiento

En la tabla 1 se presentan las medidas de tendencia central y dispersión correspondientes a las valoraciones globales de médico y paciente, y del dolor por el paciente, BASDAI, BASFI, articulaciones inflamadas, número de entesis dolorosas, reactantes de fase aguda, medidas metrológicas, ASQoL y BASRI. Las puntuaciones promedio de las EVA de médico y paciente, BASDAI y BASFI (todas ellas comprendidas entre 0 y 10) estuvieron comprendidas entre 3,01 (valoración global del médico) y 4,69 (valoración global del paciente). Es destacable la amplia variabilidad de las puntuaciones (intervalos mínimo-máximo muy amplios), lo que refleja la amplitud del espectro clínico de los pacientes incluidos y la propia heterogeneidad existente dentro del grupo de las espondiloartropatías.

En la tabla 2 se presentan las puntuaciones de las variables mencionadas en cada uno de los principales tipos de espondiloartropatías incluidas en REGISPONSER. Los datos se presentan de modo descriptivo, sin analizar comparaciones entre los diferentes tipos de espondiloartropatías, ya que no es éste el objetivo de esta presentación.

En cuanto a los tratamientos en el momento de la inclusión, 637 pacientes (66,29%) tomaban AINE; los que se consumieron con más frecuencia fueron la indometacina (37,5%), el aceclofenaco, el naproxeno y el diclofenaco (9,4% cada uno de ellos).

Ochenta y cuatro pacientes (8,74%) tomaban corticoides, 139 (14,46%) metotrexato, 106 (11%) sulfasalacina y 15 (1,56%) leflunomida. Ciento veintiocho pacientes (13,3%) estaban en tratamiento con agentes biológicos,

TABLA 1. Medidas de tendencia central y dispersión de las principales variables en los 961 pacientes incluidos en REGISPONSER

Variable	Promedio	DE	Mediana	Mín.-Máx.
EVA paciente ^a	4,69	3,37	5	0-10
EVA DN ^a	3,67	3,04	3	0-10
EVA dolor ^a	3,9	2,84	4	0-10
EVA médico ^a	3,01	2,13	3	0-10
BASDAI ^a	4,24	2,41	4	0-10
BASFI ^a	3,25	2,77	3	0-10
Articulaciones inflamadas	0,52	1,75	0	0-24
Entesis dolorosas	1,96	2,05	2	0-13
VSG	19,18	17,05	14	1-111
PCR (mg/l)	9,34	14,88	5	0-158
Schober	3,42	1,95	4	-
Expansión torácica (cm)	4,05	2,01	4	-
Distancia occipucio-pared	3,22	5,35	0	-
ASQoL ^b	6,85	5,21	6	0-18
BASRI ^c	5,48	4,18	4	2-16

Mín.-máx.: mínimo-máximo; EVA: escala visual analógica; DN: dolor nocturno; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire; BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index.

^aDe 0 a 10, de mejor a peor. ^bDe 0 a 18, de mejor a peor. ^cDe 2 a 16, de mejor a peor.

TABLA 2. Principales variables en los tipos más frecuentes de espondiloartropatías incluidas en REGISPONSER

Variable	EA (n = 500)	EAP (n = 35)	EAEI (n = 31)	AP (n = 202)	Eind (n = 124)
EVA paciente ^a	4,9 ± 3,8	5,0 ± 2,8	4,5 ± 2,7	4,8 ± 2,7	4,0 ± 2,7
EVA DN ^a	4,1 ± 3,0	4,0 ± 3,0	3,5 ± 3,4	2,9 ± 3,0	3,3 ± 2,9
EVA dolor ^a	4,3 ± 2,7	4,4 ± 2,6	3,8 ± 2,9	3,0 ± 3,0	3,8 ± 2,8
EVA médico ^a	3,2 ± 2,1	3,4 ± 2,2	3,2 ± 2,8	2,5 ± 2,1	2,8 ± 2,0
BASDAI ^a	4,4 ± 2,3	4,3 ± 2,6	3,6 ± 2,4	4,5 ± 2,6	3,8 ± 2,4
BASFI ^a	3,6 ± 2,8	4,1 ± 2,6	3,2 ± 2,5	2,9 ± 2,8	2,4 ± 2,4
Articulaciones inflamadas	0,3 ± 1,3	0,2 ± 0,4	0,1 ± 0,4	1,2 ± 2,5	0,6 ± 1,9
Entesis dolorosas	2,0 ± 2,1	3,4 ± 4,1	1,4 ± 2,1	2,2 ± 1,6	1,7 ± 1,0
VSG	19,0 ± 18,2	20,2 ± 15,6	23,1 ± 19,6	20,2 ± 14,7	17,2 ± 13,9
PCR (mg/dl)	9,8 ± 15,3	9,8 ± 17,0	10,4 ± 12,1	8,9 ± 11,7	8,2 ± 18,1
Schober	3,0 ± 1,9	3,7 ± 1,9	3,4 ± 2,2	4,2 ± 1,7	4,2 ± 1,7
Expansión torácica (cm)	3,9 ± 2,0	3,2 ± 1,9	4,3 ± 2,1	3,8 ± 1,4	5,3 ± 2,2
Distancia occipucio-pared	4,5 ± 6,0	5,6 ± 6,1	2,5 ± 5,4	1,2 ± 3,3	1,0 ± 2,4
ASQoL ^b	7,1 ± 5,1	7,3 ± 4,9	6,5 ± 5,5	7,0 ± 5,3	5,9 ± 5,4
BASRI ^c	7,0 ± 4,0	7,0 ± 4,3	5,1 ± 4,1	2,4 ± 2,9	2,3 ± 1,8

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar (DE).

EA: espondilitis anquilosante; EAP: espondilitis anquilosante asociada a psoriasis; EAEI: espondilitis anquilosante asociada a enfermedad inflamatoria intestinal; AP: artritis psoriásica; Eind: espondiloartropatía indiferenciada; EVA: escala visual analógica; DN: dolor nocturno; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire; BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index.

^aDe 0 a 10, de mejor a peor. ^bDe 0 a 18, de mejor a peor. ^cDe 2 a 16, de mejor a peor.

99 (10,3%) con infliximab y 29 (3,02%) con etanercept. Ningún paciente realizaba tratamiento con adalimumab.

En definitiva, REGISPONSER es un proyecto en pleno desarrollo. Ya en su primera fase permite realizar un estudio transversal de las espondiloartropatías en España, con un tamaño de muestra muy importante y claramente superior a los de los estudios realizados hasta la fecha. En la segunda fase del proyecto, con la ampliación a todos los servicios de reumatología que deseen participar, el número de pacientes incluidos aumentará de modo considerable. En todo caso, la clave para que REGISPONSER pueda responder a muchas de las preguntas actualmente planteadas en el terreno de las espondiloartropatías y mencionadas al principio de esta presentación, está en el seguimiento prospectivo de subgrupos de pacientes que se consideren de interés para dar respuesta a preguntas concretas formuladas en los subproyectos que se planteen.

Bibliografía

1. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt, Amor B, Calin A, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218-27.
2. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères diagnostiques des spondyloarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57:85-9.
3. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41:58-67.
4. Guillemin F, Briçon S, Pourel J, Gaucher A. Long-term disability and prolonged sick leaves as outcome measurements in ankylosing spondylitis. Positive predictive factors. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1001-6.
5. 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.
6. Mayes MD, Giannini EH, Pachman LM, Buyon JP, Fleckman P. Connective tissue disease registries. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1556-9.
7. Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. *J Rheumatol.* 1996;23:1981-7.
8. Bond C. South Australian Scleroderma Register: analysis of deceased patients. *Pathology.* 1998;30:386-90.
9. Mayes MD. The establishment and utility of a population based registry to understand the epidemiology of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2000;2:512-6.