

**CAMBIO EN LA CAPACIDAD FUNCIONAL, CALIDAD DE VIDA Y ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD, EN UN GRUPO DE PACIENTES COLOMBIANOS CON ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIA AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL, QUE RECIBIERON TERAPIA CON INFliximab COMO MEDICAMENTO DE RESCATE**

JOHN LONDOÑO P., M.D.<sup>1</sup>, DANIEL G. FERNÁNDEZ A., M.D.<sup>2\*</sup>, JUAN C. SALAZAR, M.D.<sup>3</sup>, DIEGO L. SAIIBI, M.D.<sup>4</sup>, JOSÉ F. MOLINA, M.D.<sup>5</sup>, RAFAEL VALLE O., M.D.<sup>1</sup>, OSCAR RUIZ, M.D.<sup>6</sup>, ANTONIO IGLESIAS, M.D.<sup>7</sup>, PEDRO SANTOS, M.D.<sup>1</sup> Y ELSA REYES S., M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Reumatólogo, Servicio de Reumatología Hospital Militar Central, Bogotá, <sup>2</sup>Residente del Programa de Reumatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, <sup>3</sup>Reumatólogo de la Fundación Cardio Infantil, Bogotá,

<sup>4</sup>Reumatólogo de la Clínica Carlos Ardila Lule, Bucaramanga, <sup>5</sup>Reumatólogo de la Clínica de las Américas, Medellín,

<sup>6</sup>Reumatólogo de la Clínica Colombia, Sánitas EPS, Bogotá, <sup>7</sup>Reumatólogo, Profesor de la Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

### Resumen

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente las articulaciones, produciendo destrucción articular, deformidad, discapacidad y deterioro de la calidad de vida. Como nuevas opciones de tratamiento, producto del avance tecnológico y del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, han aparecido recientemente en el mercado los denominados agentes biológicos. Teniendo en cuenta que no hay reportes colombianos sobre la experiencia con *infiximab* en pacientes con AR, el objetivo de este estudio fue cuantificar en un grupo de pacientes colombianos con AR de larga evolución (13±10 años) y refractarios al tratamiento convencional, el cambio en la calidad de vida, la capacidad funcional, en los síntomas y signos relacionados con la actividad inflamatoria y en la seguridad terapéutica producidos por *infiximab*. Un total de 31 pacientes, 22 mujeres y 9 hombres, con edades de 51±12 años y un promedio de evolución de enfermedad de 13,2±10,4 años, que permanecieron activos a pesar de recibir metotrexate o leflunomida en combinación con otros agentes modificadores de la enfermedad, bajas dosis de glucocorticoides, analgésicos y antiinflamatorios, recibieron infusiones de *infiximab* de tres mg/kg dosis durante 22 semanas, siguiendo las recomendaciones de la Asociación Colombiana de Reumatología, en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22. Se encontró que la capacidad funcional medida por HAQ-DI pasó de 1,2±0,54 a 0,29±0,28, que la calidad de vida medida por Spanish-AIMS mejoró en su calificación global de 48,4±14,4 a 29,4±8,2 y en cada uno de sus ocho componentes. Hubo también mejoría en los componentes del SF-12, pues la salud física pasó de 39,9±13,7 a 55,5±24,1 y la salud mental de 57,0±24,2 a 74,6±17,0. Aunque el 71% refirió algún evento adverso durante el seguimiento, estos fueron menores y no obligaron a la suspensión del medicamento. Sólo tres pacientes fueron retirados, uno por hipotensión repetitiva al inicio de la infusión, otro por reacción anafiláctica que requirió reanimación y el otro por tuberculosis pleural luego de dos meses de iniciado el medicamento. Se encontró entonces que de acuerdo con los reportes internacionales, la administración de *infiximab* conlleva a una mejoría significativa en los enfermos con AR refractaria a los tratamientos comunes, evidenciada en los signos y síntomas relacionados con la actividad de la AR, así como en la calidad de vida y en la capacidad funcional. Teniendo en cuenta la posibilidad las reacciones adversas durante la aplicación y que en nuestro país la tuberculosis es un riesgo real, la administración del *infiximab* debe hacerse en unidades especializadas con personal entrenado y bajo la supervisión estricta del reumatólogo.

*Palabras clave:* artritis reumatoide, calidad de vida, *infiximab*

Recibido: Abril 6 de 2009

Aceptado: Abril 29 de 2009

\* Correspondencia: [mdfernandezmd@yahoo.com.mx](mailto:mdfernandezmd@yahoo.com.mx). Dirección postal: Servicio de Reumatología, Hospital Militar Central, Tr. 3 No. 49-00, Bogotá, D.C.

**CHANGES IN THE FUNCTIONAL CAPACITY, QUALITY OF LIFE AND ACTIVITY OF THE DISEASE IN A GROUP OF COLOMBIAN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS REFRACTORY TO THE CONVENTIONAL TREATMENTS, WHO WERE TREATED WITH INFILIXIMAB AS RESCUE THERAPY**

**Abstract**

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory process that affects mostly the joints leading to destruction of the joint, deformity, incapacity and deterioration of the quality of life. As a result of technologic advances and the better knowledge of the pathophysiology of the disease, there are new therapeutic options with biologic agents. There are no reports from Colombia about the experience with Infliximab in patients with rheumatoid arthritis. The objective of this study was to quantify the changes in quality of life, functional capacity, signs and symptoms related to the inflammatory activity and the therapeutic efficacy, in a group of Colombian patients with long term rheumatoid arthritis (13±10 years) refractory to conventional treatments. A total of 31 patients, 22 women and 9 men, aged 51±12 years and an average evolution of disease of 13.2±10.4 years, who had active disease in spite of having received Methotrexate or Leflunomide in combination with other agents, such as low doses of glucocorticoids, analgesics and antiinflammatories, received infusions of Infliximab at doses of 3mg/kg during weeks 0, 2, 6, 14, and 22, following the guidelines of the Colombian Rheumatology Association. It was determined that the median functional capacity measured by HAQ-DI went from 1,2±0,54 to 0,29±0,28, that the quality of life measured by Spanish-AIMS improved globally from 48,4±14,4 to 29,4±8,2 in each of its eight components. There was also improvement in the components of SF-12 since the physical health went from 39,9±13,7 to 55,5±24,1 and mental health from 57,0±24,2 to 74,6±17,0. Although 71% of the patients had some type of side effect, they were minor and the medication was not stopped. These findings agree with the international reports that the administration on Infliximab induces a significant improvement in those patients with refractory rheumatoid arthritis. Taking into account the potential side effects and the real risk of tuberculosis in our country, the administration of Infliximab must be carried out in specialized units with well trained personnel and under the strict supervision of a rheumatologist.

**Key words:** *rheumatoid arthritis, quality of life, infliximab*

**MUDANÇA NA CAPACIDADE FUNCIONAL, QUALIDADE DE VIDA E ATIVIDADE DA DOENÇA, NUM GRUPO DE PACIENTES COLOMBIANOS COM ARTRITES REUMATOIDE REFATÁRIA AO TRATAMENTO CONVENCIONAL, QUE RECEBERAM TERAPIA COM INFILIXIMAB COMO MEDICAMENTO DE RESGATE**

**Resumo**

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica que afeta principalmente as articulações, produzindo destruição articular, deformidade, incapacidade e deterioração da qualidade de vida. Como novas opções de tratamento, produto do avanço tecnológico e do conhecimento da fisiopatologia da doença, apareceram recentemente no mercado os denominados agentes biológicos. Tendo em conta que não há reportes colombianos sobre a experiência com infliximab em pacientes com AR, o objetivo deste estudo foi quantificar num grupo de pacientes colombianos com AR de longa evolução (13±10 anos) e refratários ao tratamento convencional, a mudança na qualidade de vida, a capacidade funcional, nos sintomas e signos relacionados com a atividade inflamatória e na segurança terapêutica produzidos por infliximab. Um total de 31 pacientes, 22 mulheres e 9 homens, com idades de 51±12 anos e uma média de evolução de doença de 13,2±10,4 anos, que permaneceram ativos apesar de receber metotrexate ou leflunomida em combinação com outros agentes modificadores da doença, baixas doses de glucocorticoides, analgésicos e antiinflamatórios, receberam infusões de infliximab de três mg/kg dose durante 22 semanas, seguindo as recomendações da Associação Colombiana de Reumatologia, nas semanas 0, 2, 6, 14 e 22. Encontrou-se que a capacidade funcional medida por HAQ-DEI passou de 1,2±0,54 a 0,29±0,28, que a qualidade de vida medida por Spanish-AIMS melhorou em sua qualificação global de 48,4±14,4 a 29,4±8,2 e em cada um de seus oito componentes. Teve também melhoria nos componentes do SF-12, pois a saúde física passou de 39,9±13,7 a 55,5±24,1 e a saúde mental de 57,0±24,2 a 74,6±17,0. Ainda que o 71% referiu algum evento adverso durante o seguimento, estes foram menores e não obrigaram à suspensão do medicamento. Só três pacientes foram retirados, um por hipotensão repetitiva ao início da infusão, outro por reação anafilática que requereu reanimação e o outro por tuberculose pleural depois de dois meses de iniciado o medicamento. Encontrou-se então que de acordo com os reportes internacionais, a administração de infliximab implica uma melhoria significativa nos enfermos com AR refratária aos tratamentos comuns, evidenciada nos signos e sintomas relacionados com a atividade da AR, bem como na qualidade de vida e na capacidade funcional. Tendo em conta a possibilidade às reações adversas durante a aplicação e que em nosso país a tuberculose é um risco real, a administração do infliximab deve fazer-se em unidades especializadas com pessoal treinado e sob a supervisão estrita do reumatologista.

**Palavras-chave:** *artrite reumatoide, qualidade de vida, infliximab*

## Introducción

La artritis reumatoide (AR), es un desorden crónico, autoinmune, de etiología desconocida, caracterizado por afección simétrica de las articulaciones, acompañado frecuentemente de compromiso sistémico(1). Aunque puede aparecer en cualquier edad, es común entre la cuarta y la quinta década de la vida (2), afectando más a mujeres que a hombres, esta diferencia disminuye con la edad (3). Su prevalencia, que varía de acuerdo con la población estudiada, se estima que nivel mundial está entre el 0,5% y el 1% (4). En Colombia no se tiene un estimado real de su prevalencia, excepto por lo reportado en la población afroamericana de la Región Pacífica, medida en el 0,01% (5). En otras poblaciones hispánicas como Cuba, México y España, la prevalencia se calcula entre el 0,03% y el 0,05% (6,8). Muchos pacientes exhiben un curso progresivo con destrucción articular, deformidad, discapacidad y muerte prematura (9,10). En muchos casos el tratamiento tradicional es poco tolerado, sin que haya demostrado ser efectivo en prevenir el deterioro a largo plazo (11,12), con consecuencias devastadoras sobre la calidad de vida (13) y la capacidad funcional de los individuos afectados y con el aumento secundario de los costos que esta situación de deterioro trae consigo (14,15).

En los últimos veinte años el avance en el conocimiento de la fisiopatología de la AR evidenció el papel preponderante de citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleuquina 1 (IL-1), tanto en el inicio como en la continuidad de la inflamación responsable del daño articular, a corto y a largo plazo(16), evidencia que para el tratamiento permitió la introducción de agentes como el Infliximab (18), el Etanercept (19), el Adalimumab (20), el Rituximab (21) y el Abatacept (22), que de manera selectiva bloquean la acción del TNF- $\alpha$  y de otras moléculas ligadas a procesos inflamatorios (17). Hasta el momento la experiencia clínica alcanzada con estos medicamentos soporta su uso en la efectividad y en la seguridad terapéutica y los resultados se han reportado como superiores, cuando se comparan con los obtenidos con esquemas convencionales, incluyendo la administración de metotrexate (23,24). En ellos se valora la eficacia en la reducción de la actividad de la enfermedad, la progresión del daño radiológico, así como el deterioro funcional y de la calidad de vida, sin que esta última sea el objetivo principal de los ensayos reportados (18), a pesar de las recomendaciones hechas por la Asociación Médica Americana desde finales de la década del 80, acerca de la necesidad de considerar el impacto en la calidad de vida,

como parte fundamental de los resultados de cualquier intervención terapéutica en AR (25,26).

Los instrumentos recomendados para medir la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con AR por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) son el HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) (27) y el AIMS (*The Arthritis Impact Measurement Scales*) para la calidad de vida(28). También se ha utilizado y aceptado de manera universal el instrumento genérico SF-12 (*MOS Short Form-12*), validado para evaluar el estado de salud de una persona independiente de su enfermedad, permitiendo comparar su salud con respecto a un individuo, o a una población control no enferma.

En el Hospital Militar Central durante los años 2002 a 2004 se adelantó un ensayo clínico abierto que pretendió cuantificar el cambio en la calidad de vida, la capacidad funcional, los síntomas y signos relacionados con la actividad inflamatoria y la seguridad terapéutica, producida por el infliximab en un grupo de pacientes colombianos con AR de larga evolución y refractarios al tratamiento convencional, evaluado por medio de instrumentos clinimétricos validados en población hispana, como el SF-12, el AIMS y el HAQ. La información relacionada con las características de la población atendida por el Hospital en ese período, como la que consultó al Servicio de Reumatología, incluyendo tanto los nuevos pacientes con diagnóstico de AR, como los que permanecían en control regular, se describieron previamente, incluyendo el análisis de los costos directos que le representaron a la institución (29). El estudio contó con la aprobación del comité de ética médica independiente del Hospital Militar Central y con el visto bueno del Centro de Investigaciones de La Facultad de Medicina de La Universidad Militar Nueva Granada. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

## Materiales y métodos

### Muestra

En el estudio se incluyeron pacientes hombres y mujeres mayores de 16 años con diagnóstico establecido de AR de acuerdo a los criterios del ACR(30). Se consideraron para el estudio pacientes que cumplieron con las recomendaciones del comité de expertos de La Asociación Colombiana de Reumatología (ASOREUMA) para recibir terapia biológica anti-TNF- $\alpha$ (31): más de cinco articulaciones dolorosas o inflamadas, elevación de un reactante de la fase aguda de la inflamación (proteína C reactiva (PCR) o velocidad

de sedimentación globular, VSG  $\geq 28$  mm/1 hora), clase funcional entre II y IV, estado anatómico recuperable, respuesta fallida al metotrexate en combinación con uno o más medicamentos modificadores de la enfermedad (DMARD) y/o contraindicación para el uso del metotrexate u otros DMARD. Se consideraron para el estudio aquellos pacientes con capacidad de entender y de desarrollar de manera precisa los diferentes instrumentos clinimétricos. Mediante la realización de una encuesta epidemiológica detallada, una radiografía simple de tórax y una prueba de tuberculina negativa, en todos los pacientes se descartó la posibilidad de sufrir tuberculosis. Se excluyeron los pacientes con comorbilidad importante (gastrointestinal, endocrina, metabólica, cardiovascular, neurológica, hematológica, hepática, cerebro vascular, respiratoria o renal), con infecciones importantes en los tres meses previos al inicio de la terapia, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con enfermedad linfoproliferativa o malignidad dentro de cinco años previos al estudio y quienes tenían historia de alergia a proteínas murínicas. Para el análisis final de los resultados no se tuvieron en cuenta los pacientes que durante el seguimiento sufrieron algún evento que de manera significativa les hubiese afectado su calidad de vida o su capacidad funcional como (cirugía mayor, hospitalizaciones prolongadas o trauma). Tampoco se consideraron mujeres en embarazo o en período de lactancia.

### Administración del medicamento

Los pacientes participantes en el estudio recibieron el esquema convencional de tratamiento con Infliximab para la AR (*Remicade*®, Schering-Plough S.A., Registro INVIMA M-14059, Bogotá. Colombia. S.A.) a dosis de 3mg/Kg. de peso corporal en infusión por vía intravenosa, disueltas en 250cc de SSN al 0,9%, administradas en un tiempo no inferior a dos horas, en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22 (32). Todos los pacientes continuaron con el mismo régimen terapéutico que tenían en el momento del inicio del estudio, permitiendo solamente el descenso en el consumo de anti-inflamatorios, de analgésicos y de glucocorticoides, cuando los parámetros de mejoría de la enfermedad así lo permitieron.

### Respuesta clínica

A todos los pacientes se les llenó un formulario estructurado que recolectó la información relacionada con las características demográficas y clínicas más relevantes de

su enfermedad: tiempo de evolución, edad de comienzo de los síntomas, retardo en el diagnóstico, inicio del tratamiento, regularidad del mismo, medicamentos recibidos, resultados obtenidos y antecedentes personales importantes relacionados con su enfermedad. Así mismo las indicaciones de la terapia biológica y el cumplimiento de la programación establecida.

Durante el seguimiento de los pacientes, en las fechas programadas para recibir la infusión del infliximab (semanas 0, 2, 6, 14, 22), se les aplicaron los instrumentos clinimétricos, determinando la actividad de la enfermedad de acuerdo a los criterios del ACR (33): número de articulaciones dolorosas e inflamadas, calificación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente y del médico, grado de dolor, rigidez y fatiga, todas ellas evaluadas utilizando una escala análoga visual de 0 a 10 cm. Para la mejoría de los pacientes se establecieron las medidas recomendadas por la ACR (34). Al inicio de la terapia biológica se recolectó también toda la información disponible considerada necesaria: anticuerpos antinucleares, anti-ADN y radiografías comparativas de manos.

### Pruebas de laboratorio

En la semana 0, en la semana 22, o cuando a juicio del médico tratante se consideró necesario, a los pacientes se les realizó cuadro hemático completo, aminotransferasas, fosfatasa alcalina, nitrógeno ureico, creatinina y parcial de orina.

### Evaluación de la limitación funcional y estado de salud (calidad de vida)

El grado de limitación funcional de los pacientes relacionados con la AR se evaluó con la versión adaptada y validada del Cuestionario de Evaluación de la Salud (*Spanish HAQ-DI*) (35) traducida al español, la cual cuantifica la habilidad para realizar las actividades de la vida diaria: aseo personal, vestirse, levantarse, caminar, comer, alcanzar objetos y capacidad de agarre. La calidad de vida, representada en el estado general de salud, se evaluó con dos instrumentos: el instrumento genérico *Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey* (SF-12) (36) traducido y validado al español, en el que se contemplan ocho aspectos relacionados con la salud general física y mental (la salud mental, la función social, la salud física, la salud emocional, el dolor y la vitalidad) y el instrumento específico para la enfermedad (*Arthritis Impact*

*Measurements (Spanish- AIMS)* que evalúa ocho dominios: movilidad, actividades físicas, destrezas, dolor, depresión, ansiedad, desempeño social y actividades cotidianas.

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15 para Windows. Los datos relacionados con las características más importantes del grupo de pacientes y de la enfermedad se presentaron en medidas de tendencia central y de dispersión, o en porcentajes, rangos y frecuencias, de acuerdo con el tipo de variables analizadas. Para las comparaciones de las variables numéricas se utilizó la prueba Kruskal-Wallis, dado el carácter no paramétrico de la distribución de las variables incluidas y el pequeño tamaño de la muestra. Para las variables categóricas la prueba de  $\chi^2$ , con la aplicación del test exacto de Fisher cuando fuese necesario. Se estableció como valor de significado estadístico una *p* menor o igual 0,05 y se fijaron intervalos de confianza del 95%.

## Resultados

### Características demográficas y de actividad basal de la enfermedad

Se incluyeron 31 pacientes que presentaban actividad de la enfermedad y que cumplían los criterios de ASO-REUMA para recibir terapia biológica (31). Un total de 22 mujeres (71%) y 9 hombres (29%) recibieron infusiones de infliximab en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22. En el 77,4% la indicación para recibir terapia biológica fue la ineficacia terapéutica de los tratamientos previos. Todos los pacientes recibieron el medicamento dentro de un régimen contributivo de salud. La edad de los pacientes fue de 51±12 años (rango 25-73) y el tiempo de evolución de la enfermedad fue de 13,2 ±10,4 años (rango 0,5- 40). El tiempo promedio transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 2,9 ± 6,4 años y el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento fue de 2,4 ± 4,8 meses. En el 87 % de los pacientes el diagnóstico definitivo de la enfermedad fue realizado por un médico reumatólogo. El 87% de los pacientes tenían un nivel de escolaridad igual o superior al bachillerato y solo el 7% se encontraba laboralmente activo. El 73% pertenecía a un estrato socioeconómico entre los niveles 3 y 6 (Información condensada en la tabla 1).

**TABLA 1.** Características generales de los pacientes

Características	N=31
Edad	51 ± 12 años
Sexo	22 (71%) / 9 (29%)
Tiempo de evolución	13,2 ±10,4 años
Tiempo entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico	2,9 ± 6,4 años
Tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento	2,4 ± 4,8 meses
Nivel Educativo	
Secundaria o nivel superior	19 (87%)
Ocupación	
Pensionados	13 (42%)
Desempleados	11 (35%)
Activos	7 (23%)
Estados socioeconómico	23 (73%)
Estrato 3-6	
Profesional que hizo diagnóstico	
Reumatólogo	27 (87,1%)
Factor Reumatoide positivo	31 (100%)
Indicación de agente biológico	
Falla a los medicamentos modificadores	27 (77,4%)

El 45% de los pacientes presentaban comorbilidad asociada (hipertensión arterial el 19%, osteoporosis el 19% y dislipidemia el 6,4%) y el 61% tenía al menos un antecedente de cirugía articular relacionada a la enfermedad. El 16,1% tenía antecedente de tabaquismo y el 90% consumo de licor (tabla 2).

**TABLA 2.** Antecedentes generales de los pacientes

Antecedentes	N=31(%)
Comorbilidad	
Osteoporosis	6 (19%)
Hipertensión arterial crónica	6 (19%)
Dislipidemia	2 (6,4%)
Ninguna	17 (54,8)
Antecedentes quirúrgicos relacionados con la AR	
Ninguna	12 (38,7%)
Mano	12 (38,7%)
Pie	3 (9,7%)
Cadera	3 (9,7%)
Rodilla	1 (3,2%)
Tabaquismo	5(16,1%)
Consumo de alcohol	28 (90%)

El 100% de los pacientes habían recibido previamente, al menos un DMARD, con un promedio 3,7±1.6 (rango 1-7). El 54,6% recibían 4 o más medicamentos para el tratamiento de la AR al inicio del estudio. El 51% habían recibido medicina alternativa con una pobre respuesta en el 74% de los casos Tabla 3).

**TABLA 3.** Antecedentes de los pacientes relacionados con el tratamiento

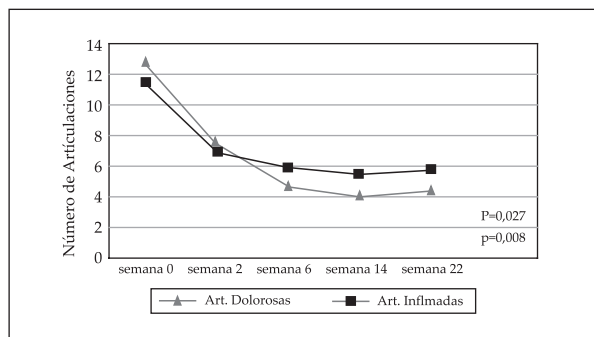
Antecedentes	N=31(%)
4 o más medicamentos en la actualidad	17 (55%)
Metotrexate	17 (55%)
Leflunomida	7 (23%)
Prednisona	24 (77%)
Aines	28 (90%)
Otros DMARD	5 (16%)
Promedio de DMARD previos	3,7 ± 1,5
Rango	1 - 7
Uso de medicina alternativa	16 (51%)
Malos resultados	23 (74%)
Regularidad del tratamiento	
Sin interrupción	23 (74,2%)
Interrupido	8 (25,8%)
Promedio de tiempo sin tratamiento (meses)	13,7 ±64,5

### Cambio en la actividad de la enfermedad

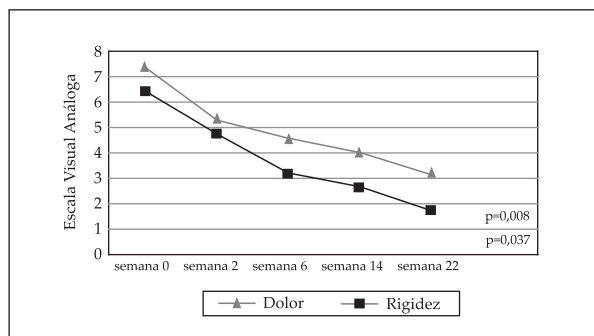
Al comparar con respecto al nivel basal, las medidas establecidas a la semana 6 y a la semana 22, se encontró una disminución importante en el número de las articulaciones dolorosas ( $12,9 \pm 7,3$  vs  $4,5 \pm 4,2$  vs  $4,0 \pm 4,2$ ), articulaciones inflamadas ( $11,4 \pm 5,0$  vs  $5,8 \pm 4,7$  vs  $5,1 \pm 4,0$ ) y en la duración de la rigidez matutina ( $107 \pm 128$  vs  $21,1 \pm 22,5$  vs  $7,4 \pm 11,5$  minutos) en cada una de las evaluaciones efectuadas, resultado estadísticamente significativo desde la semana 6 con respecto a la línea de base ( $p < 0,05$ , Kruskal-Wallis para muestras repetidas). Lo mismo sucedió para la valoración global de la actividad de la enfermedad dada por paciente ( $6,4 \pm 2,5$  vs  $4,1 \pm 2,0$  vs  $2,3 \pm 2,2$ ) y por el médico ( $6,5 \pm 1,7$  vs  $3,2 \pm 1,4$  vs  $2,3 \pm 2,2$ ), para el dolor ( $7,2 \pm 2,5$  vs  $4,5 \pm 2,2$  vs  $3,1 \pm 2,7$ ), la severidad de la rigidez matinal ( $6,4 \pm 2,5$  vs  $3,1 \pm 2,0$  vs  $1,7 \pm 2,3$ ) y la fatiga ( $5,9 \pm 1,9$  vs  $3,9 \pm 2,2$  vs  $1,6 \pm 1,2$ ). En la tabla 4 y en las figuras 1-3 se detallan los resultados.

**TABLA 4.** Mejoría en la actividad de la enfermedad

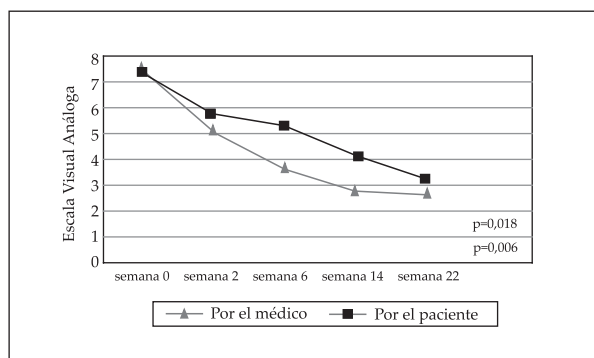
Actividad	Basal	Semana 6	Semana 22
Articulaciones dolorosas (PI ±DE)	12,99 ± 7,3	4,5 ±4,2	4,0 ±4,2
Articulaciones inflamadas (PI ±DE)	11,4 ±5,0	5,8 ±4,7	5,1 ±4,0
Duración rigidez matutina (minutos)	107 ±128	21,1 ±22,5	7,4 ±11,5
Actividad de la enfermedad por el paciente §	6,4 ±2,5	4,1 ±2,0	2,3 ±2,2
Actividad de la enfermedad por el médico §	6,5 ±1,7	3,2 ±1,4	2,3 ±2,2
Dolor §	7,2 ±2,5	4,5 ±2,2	3,1 ±2,7
Severidad de la rigidez §	6,4 ±2,5	3,1 ±2,0	1,7 ±2,3
Fatiga	5,9 ±1,9	3,9 ±2,2	1,6 ±1,2



**FIGURA 1.** Cambio en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas



**FIGURA 2.** Cambio en el dolor y la rigidez matutina



**FIGURA 3.** Evaluación de la actividad de la enfermedad

### Cambio en la capacidad funcional

Se encontró que la adición de infliximab al tratamiento convencional que recibía la mayoría de los pacientes con DMARD (antinflamatorios no esteroideos (AINES), glucocorticoides a bajas dosis y analgésicos), produjo una mejoría sostenida y significativa en la función física deteriorada por la actividad de la enfermedad, cuando se aplicó el el HAQ-DI. Esta mejoría fue evidente desde el inicio de la terapia (figura 4) y se continuó de manera progresiva hasta la evaluación de la semana 22 (Semana 0 =  $1,2 \pm 0,54$ ;

Semana 2 =  $0,98 \pm 0,63$ ; Semana 6 =  $0,47 \pm 0,35$ ; Semana 14 =  $0,3 \pm 0,46$ ; Semana 22 =  $-0,29 \pm 0,28$ ) con  $p < 0,002$  en todas las determinaciones a partir de la semana 6 (Kruskal-Wallis para muestras repetidas, no paramétricas).

### Cambio en la calidad de vida

El puntaje total de *Spanish-AIMS* en las valoraciones de las semanas 6 y 22 fue significativo con respecto al estado basal ( $48,4 \pm 14,4$  vs  $36,0 \pm 9,1$  vs  $29,4 \pm 8,2$ ;  $p=0$ , IC95%: 5,1-33,7). Cuando se discriminó el cuestionario *Spanish-AIMS* en sus ocho dominios, en la evaluación de la semana 22 con respecto al valor basal, se encontró una mejoría estadísticamente significativa en todos ellos (figura 5). Para el dominio de dolor esta diferencia fue evidente desde la semana dos. La mejoría en la calidad de vida medida por un instrumento genérico como el SF-12, confirmó la tendencia encontrada con el instrumento específico para la AR *Spanish-AIMS*. La evaluación en la semana 22 mostró un cambio en los componentes salud física:  $39,9 \pm 13,7$  vs  $55,5 \pm 24,1$  y salud mental:  $57,0 \pm 24,2$  vs  $74,6 \pm 17,0$ . También fue estadísticamente significativa la diferencia encontrada en los dominios de dolor, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y función mental (los resultados se detallan en la figura 6).

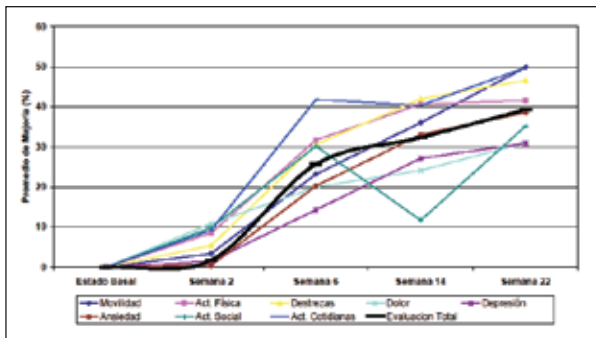


FIGURA 5. Mejoría en la calidad de vida medida por *Spanish-Aims*

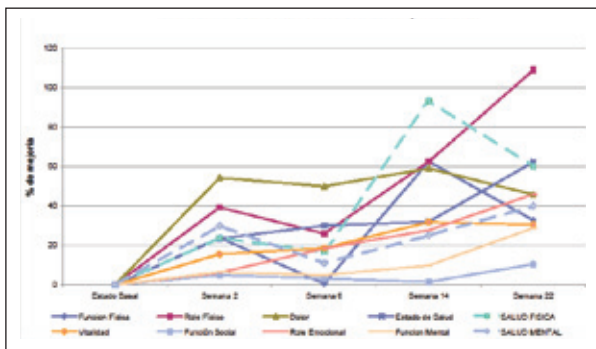


FIGURA 6. Cambio en la calidad de vida medida por SF-12

### Seguridad terapéutica

El 70% de los pacientes reportó algún evento adverso, la mayoría leves, relacionados con la administración del medicamento y presentados durante la segunda y la tercera infusión del medicamento, tal y como se ha reportado previamente (37) (siete refirieron cefalea en las primeras 24 horas luego de la administración de la infusión y cinco mareo autolimitado al segundo día de la infusión). Tres pacientes presentaron hipotensión, al parecer relacionada con la velocidad de infusión, la que se corrigió con el cierre de la infusión y con la administración de cristaloides; uno de ellos se retiró del estudio por reproducción de la hipotensión al intentar nuevamente la infusión. Sólo en un paciente se presentó reacción anafiláctica (durante la segunda infusión) con hipotensión severa, broncoespasmo y compromiso hemodinámico que requirió de reanimación con líquidos endovenosos, hidrocortisona y adrenalina subcutánea, obligando a la suspensión del tratamiento; el paciente se recuperó sin secuelas luego de 24 horas de observación intrahospitalaria. Otro paciente, después de dos meses de iniciado el infliximab, presentó un derrame pleural derecho del que se aisló bacilo tuberculoso en el cultivo en medio específico. Al revisar su prueba de tuberculina, previa al inicio de la medicación, se encontró que era positiva con lectura de 5 mm, lo que se relacionó con posible reactivación de una primoinfección en estado larvado, en un huésped inmuno comprometido. Tres pacientes se retiraron del estudio (9%).

Un total de tres pacientes presentó anticuerpos antinucleares positivos al final del seguimiento, uno de los cuales alcanzó títulos de 1/1280 con patrón difuso por inmunofluorescencia. Ninguno de ellos presentó anticuerpos anti-ADN nativo, ni signos clínicos de lupus eritematoso generalizado, continuando todos en el estudio.

### Discusión

Teniendo en cuenta que hay reportes en la literatura acerca de la evidente disminución de los signos y síntomas relacionados con la actividad de la AR luego de la administración de infliximab en un esquema regular de tratamiento de 3mg Kg. dosis, en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22 (18,23), en este trabajo se quiso, en un grupo de pacientes colombianos con AR refractaria atendidos de manera regular en el Hospital Militar Central durante los años 2002 a 2004, establecer el efecto que producía la adición infliximab a su tratamiento.

En concordancia con los resultados de otros grupos, se observó como en el 90% de los pacientes, seleccionados la mayoría (78%) por ineficacia terapéutica con los tratamientos anteriores, se producía una mejoría significativa que se hacía evidente desde la segunda semana y que se mantenía hasta el final del seguimiento. Es de anotar que al considerar como criterios de inclusión las recomendaciones establecidas por ASOREUMA respecto al uso de agentes biológicos en el tratamiento de la AR (31), los pacientes seleccionados tenían una marcada actividad de la enfermedad y resistencia al manejo combinado de mínimo dos DMARD (uno de los cuales debe ser metotrexate). El 75% de ellos tenía una evolución de la AR mayor de 4,2 años (PI  $13,2 \pm 10,4$  años), había recibido más de dos DMARD, con un promedio de 3,7 por enfermo (uno de ellos recibió siete de estos fármacos previo a la administración de infliximab), siendo los medicamentos más comunes en el momento de la adición del infliximab, metotrexate en 17 pacientes y leflunomida también en 17. De ahí que se pueda aseverar que en casos de pacientes con AR muy activos y refractarios, o con contraindicación para los medicamentos más comúnmente utilizados, el infliximab resulte una efectiva alternativa, ya sea como monoterapia, o en combinación con alguno de ellos.

Aunque ha sido establecido que para hablar de mejoría y de prevención de la discapacidad se requiere de dos años de seguimiento, los resultados sugieren que la adición de infliximab en pacientes refractarios mejora significativamente y de manera sostenida la limitación funcional, cuando esta se determina por instrumentos específicos para la AR como son el HAQ-DI, el *Spanish-AIMS* y el instrumento genérico SF-12. Al analizar el comportamiento de la capacidad funcional de los pacientes, mediante el HAQ-DI, el grupo de pacientes pasó de un estado importante de limitación, a tan sólo 0,2 unidades en la semana 22, lo que se puede considerar como un estado funcional asociado a la remisión de los signos y síntomas de la enfermedad. Los dominios de movilidad y actividad física del AIMS mejoraron en 50% y 58,5% respectivamente, mientras que los componentes de función física y el rol físico del SF-12 lo hicieron en 32,7% y 47,8%, parámetro este que adquiere trascendental importancia en países como Colombia, si se tiene en cuenta que al ser tan limitadas las ayudas de tipo social, de salud y económicas para los pacientes con enfermedades crónicas discapacitantes, lograr para ellos una independencia funcional y laboral les disminuye notoriamente la carga socioeconómica, al igual que a su entorno (38).

Como se esperaba, el impacto de la terapia con infliximab produjo también un cambio significativo en la calidad

de vida, determinado con los instrumentos clinimétricos SF-12 y el *Spanish-AIMS*. Cuando se analizaron los resultados valorados por el instrumento *Spanish-AIMS*, se encontró una mejoría significativa en la calificación global del instrumento, siendo los dominios de movilidad, dolor y actividad física los de mayor cambio. En todos los dominios, incluyendo destreza, depresión, ansiedad, desempeño social y actividades cotidianas, hubo una mejoría estadísticamente significativa, cuando se compararon los valores iniciales con los de la semana 22. La mejoría en todas las categorías, que también fue evidente desde la semana 2, se mantuvo durante el tiempo de seguimiento.

Cuando se analizó el cambio en la calidad de vida establecida por el instrumento SF-12, hubo una tendencia a la mejoría en los ocho dominios, también desde la segunda semana de tratamiento, siendo estadísticamente significativos los valores obtenidos en la semana 22 en dolor, salud general, vitalidad, función social y función mental. La mejoría en los dos grandes componentes del instrumento a la semana 22 fueron evidentes: salud física 42% y salud mental 31%, datos estadísticamente significativos y en concordancia con la mejoría en los parámetros de actividad de la enfermedad. Al igual que sucede con los cambios en la capacidad funcional de estos enfermos, la mejoría en sus condiciones de calidad de vida influyen de manera significativa su relación con el entorno, deteriorada generalmente desde el momento del diagnóstico a causa de los estigmas y falsas creencias que a nivel social, familiar y laboral se han impuesto en nuestra cultura (40).

La combinación de la mejoría a nivel de los signos y los síntomas de la enfermedad con una mejor capacidad funcional y mejor calidad de vida sugieren entonces que el Infliximab es un potente agente terapéutico en pacientes colombianos con AR, especialmente cuando se combina con la administración de metotrexate, o leflunomida, o ambos, que son los DMARD más comúnmente utilizados para este tratamiento. A ello hay que agregarle que aunque el número de pacientes fue pequeño y el tiempo de seguimiento fue corto, el Infliximab resultó ser seguro y bien tolerado, llamando la atención que no hubo un aumento significativo de infecciones comunes, al menos no más de las que se podrían haber producido con el tratamiento conjugado de metotrexate y bajas dosis de glucocorticoides. Si bien un grupo de pacientes presentó reacciones alérgicas durante la aplicación del medicamento, la mayoría se autolimitaron, relacionándose, parece ser, con la alta velocidad de la infusión, ya que al disminuirla, o con la suspensión de la administración por cortos periodos, estos síntomas se controlaron.



Como ya se indicó, dos pacientes debieron ser retirados del estudio por eventos relacionados con la administración del medicamento, uno de ellos por hipotensión recurrente y otro por choque anafiláctico, lo que permite enfatizar en la importancia de aplicar el Infiximab en condiciones logísticas que garanticen controlar adecuadamente la aparición de posibles complicaciones. ASOREUMA ha fijado claramente que menos del 3% de los pacientes requerirán de la utilización de alguna medida de soporte hemodinámico o respiratorio (32). El tercer paciente que debió retirarse desarrolló un derrame pleural al segundo mes de tratamiento, aislándose en el cultivo del líquido *Mycobacterium tuberculosis*. El paciente recibió esquema acordado supervisado, con recuperación completa del cuadro una vez terminado el tratamiento. A pesar de no encontrarse información sólida sobre la prevalencia de la tuberculosis en Colombia, las características sociodemográficas la colocan como una de las zonas endémicas para esta enfermedad (41). En el caso específico del paciente descrito, la aparición de tuberculosis pleural obliga a considerarla como primo-infección reactivada, consecuencia de su inmunocompromiso, lo que lleva a la necesidad de extremar las medidas clínicas, de laboratorio y epidemiológicas, de tal manera que cuando se seleccionen pacientes con AR candidatos para recibir terapia con agentes biológicos, estos tengan una baja probabilidad de reactivar o de desarrollar tuberculosis. Existen recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a recibir este tipo de medicamentos, que son válidas en las personas de nuestra región (42).

Como en otras poblaciones, la presencia de anticuerpos antinucleares es un fenómeno frecuente en los pacientes que reciben tratamiento con Infiximab. En este estudio, tres de los pacientes los desarrollaron durante el seguimiento, pero en ninguno de ellos estuvieron asociados a síntomas de auto inmunidad relacionadas con lupus eritematoso generalizado, o con la presencia de anticuerpos anti-ADN.

A pesar de las limitantes atribuidas al reducido número de pacientes, al corto periodo de seguimiento y al carácter de ensayo abierto no controlado, los resultados obtenidos concuerdan con los de estudios metodológicamente estructurados realizados en otras poblaciones. Al no tener información previa de estudios relacionados con la eficacia o seguridad terapéutica de estas nuevas alternativas de tratamiento en poblaciones latinoamericanas, se resalta la importancia de estos resultados, teniendo en cuenta la influencia de aspectos genéticos y ambientales en el desarrollo y evolución de la AR(43). Futuros estudios en grandes poblaciones y bajo condiciones metodológicas

estrictas, permitirán establecer el verdadero papel de estas nuevas terapias en un medio como Colombia y las limitantes de las infecciones crónicas en su utilización.

## Referencias

1. England Journal of Medicine. 1990;322(18):1277-1289.
2. Silman A J. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Apmis* 1994;102(10):721-8.
3. Alarcon G S. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheumatic Clinic Disease of North America*. 1995;21(3):589-604.
4. Lawrence R, Helmick C, Arnett F. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal. *Arthritis & Rheumatism* 1998;41(5):778-799.
5. Anaya J M, Correa P A, Mantilla R D, Jimenez F, Kuffner T, McNicholl J M. Rheumatoid arthritis in African Colombians from Quibdo. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2001;31(3):191-198.
6. Cardiel M H, Rojas-Serrano J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2002;20(5):617-624.
7. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Annals of the Rheumatic Disease*. 2001;60(11):1040-1045.
8. Reyes Llerena G A, Guibert Toledano M, Hernandez Martinez A A, Gonzalez Otero Z A, Alcocer Varela J, Cardiel M H. Prevalence of musculoskeletal complaints and disability in Cuba. A community-based study using the COPCORD core questionnaire. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2000;18(6):739-742.
9. Pincus T. Assessment of long-term outcomes of rheumatoid arthritis. How choices of measures and study designs may lead to apparently different conclusions. *Rheumatic Clinic Disease of North America*. 1995;21(3):619-654.
10. Scott D L, Symmons D P, Coulton B L, Popert A J. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet*. 1987;1(8542):1108-1111.
11. Pincus T, Callahan L F. Remodeling the pyramid or remodeling the paradigms concerning rheumatoid arthritis--lessons from Hodgkin's disease and coronary artery disease. *The Journal of Rheumatology*. 1990;17(12):1582-1585.
12. Van Der Heijden J W, Dijkmans B A, Scheper R J, Jansen G. Drug Insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs--from bench to bedside. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2007;3(1):26-34.
13. Prevalence of disabilities and associated health conditions among. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2001;50(7):120-125.
14. Van Jaarsveld C H, Jacobs J W, Schrijvers A J, Heurkens A H, Haanen H C, Bijlsma J W. Direct cost of rheumatoid arthritis during the first six years: a cost-of-illness study. *British Journal of Rheumatology*. 1998;37(8):837-847.
15. Cadena J, Vinaccia S, Pérez A, Rico M I, Hinojosa R, Anaya J M. The impact of disease activity on the quality of life, mental health status, and family dysfunction in colombian patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2003;9(3):142-150.
16. Maini R N, Brennan F M, Williams R. TNF-alpha in rheumatoid arthritis and prospects of anti-TNF therapy. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1993;11(8):173-175.
17. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370(9602):1861-74.

18. Maini R, St Clair E W, Breedveld F. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999;354(9194):1932-1939.
19. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(4):1063-74.
20. Weinblatt M E, Keystone E C, Furst D E. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(1):35-45.
21. Edwards J C, Szczepanski L, Szechinski J. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(25):2572-81.
22. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker J C, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(9):2807-16.
23. Lipsky P E, Van Der Heijde D M, St Clair E W. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(22):1594-1602.
24. Caballero C P, Londoño J. Guías para el tratamiento de la Artritis Reumatoide. 1 ed. Bogotá: Exlibris Editores S.A; 2002.
25. Steffen G E. Quality medical care. A definition. *Jama* 1988;260(1):56-61.
26. Quality of care. Council on Medical Service. *Jama* 1986;256(8):1032-1034.
27. Fries J F, Spitz P, Kraines R G, Holman H R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1980;23(2):137-145.
28. Abello-Banfi M, Cardiel M H, Ruiz-Mercado R, Alarcon-Segovia D. Quality of life in rheumatoid arthritis: validation of a Spanish version of the Arthritis Impact Measurement Scales (Spanish-AIMS). *The Journal of Rheumatology* 1994;21(7):1250-1255.
29. Londoño J, Valle R. Artritis reumatoide: redefinición basada en la efectividad de los nuevos tratamientos. Datos recientes de la enfermedad en el Hospital Militar Central de Bogotá. *Cuadernos de Medicina en Investigación y Salud* 2007;1(2):12.
30. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-324.
31. Londoño J, Rueda J, Diaz M. Recomendaciones del comite de expertos de la Asociacion Colombiana de Reumatologia para el empleo de terapia bloqueadora del factor de necrosis tumoral en artritis reumatoide. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2001;8(3):296-302.
32. Londoño J, Saibi D, Anaya J M. Normalización para la administración y el seguimiento de los agentes biológicos y de quimioterapia usados en reumatología. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2005;11(2):141-149.
33. Felson D T, Anderson J J, Boers M. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis & Rheumatism*. 1993;36(6):729-740.
34. Felson D T, Anderson J J, Boers M. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1995;38(6):727-735.
35. Cardiel M H, Abello-Banfi M, Ruiz-Mercado R, Alarcon-Segovia D. How to measure health status in rheumatoid arthritis in non-English speaking patients: validation of a Spanish version of the Health Assessment Questionnaire Disability Index (Spanish HAQ-DI). *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1993;11(2):117-121.
36. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana J. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gaceta Sanitaria*. 2005;19(2):135-150.
37. Lequerre T, Vittecoq O, Klemmer N. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology. *J Rheumatol* 2006;33(7):1307-1314.
38. Ariza-Ariza R, Mestanza-Peralta M, Cardiel M H. Direct costs of medical attention to Mexican patients with rheumatoid arthritis in a tertiary care center. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1997;15(1):75-78.
39. Pineda Tamayo R, Arcila G, Restrepo P, Tobón G J, Camargo J, Anaya J M. Costos médicos directos dela artritis reumatoide temprana. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2005;11(2):89-96.
40. Cadena J, Cadavid M, Ocampo M V, Velez M C, Anaya J M. Depresion y familia en pacientes con artritis reumatoide. *Revista Colombiana de Reumatología* 2002;9(3):184-191.
41. Kurth R, Haas W H. Epidemiology, diagnostic possibilities, and treatment of tuberculosis. *Annals of the Rheumatic Disease*. 2002;61(2):59-61.
42. Furst D E, Cush J, Kaufmann S, Siegel J, Kurth R. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. *Annals of the Rheumatic Disease*. 2002;61(2):62-63.
43. Cardiel MH. First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(2):7-22.