

Nuestra producción científica en el campo de las espondiloartritis

Eduardo Collantes Estévez* y Grupo Español de Espondiloartritis (GRESSER)

Hospital Universitario «Reina Sofía», Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Universidad de Córdoba, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de diciembre de 2011

Aceptado el 9 de febrero de 2012

On-line el 10 de marzo de 2012

Palabras clave:

Espondiloartritis
GRESSER
Regisponser
Respondia
Programa ESPERANZA

Keywords:

Spondyloarthritis
GRESSER
Regisponser
Respondia
ESPERANZA program

R E S U M E N

GRESSER (Grupo de Estudio de Espondiloartritis de la SER) reúne desde 1999 a reumatólogos españoles interesados en profundizar y difundir el conocimiento de las espondiloartritis. A lo largo del tiempo, ha mantenido una importante actividad científica basada en el desarrollo de diferentes proyectos de investigación (Regisponser y sus cohortes de seguimiento: Early y EA, Respondia, Programa Esperanza, etc.), de los cuales se ha derivado una interesante producción científica en publicaciones científicas en revistas de alto factor de impacto y en comunicaciones en congresos nacionales e internacionales.

Sin embargo, y a pesar de ser muy notable esta producción, GRESSER ha conseguido, sobre todo, llamar la atención de estas enfermedades a los reumatólogos españoles y crear un campo de estudio interesante que ofrecer a los nuevos y jóvenes profesionales que, de una u otra forma, se acerquen a estas patologías tan intrigantes.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Our scientific production in the field of spondyloarthritis

A B S T R A C T

GRESSER (the Spondyloarthritis Study Group of SER) reunites, since 1999, Spanish rheumatologists interested in learning and disseminating knowledge on spondyloarthritis, and over the years has maintained an important scientific activity based on the development of various research projects (Regisponser and follow up cohorts: Early and EA, respondia, the ESPERANZA Program, etc.) which has resulted in interesting scientific publications and high impact communications in national and international journals.

However, and despite this production being very noticeable, Gresser has managed, above all, to draw attention to these diseases by Spanish rheumatologists and create an interesting field of study that offers new and young professionals, in one way or another, access to these intriguing conditions.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La actividad investigadora es la mejor cualificada dentro del conjunto de las actividades científicas y forma (debería formar) parte indisoluble del quehacer médico, junto con la asistencia, la docencia y la gestión. La investigación biomédica es el único camino válido para avanzar en el conocimiento de las enfermedades y de los enfermos, pero debe realizarse adecuadamente mediante la aplicación formal de los procedimientos sistemáticos que componen el método científico; es lo que diferencia la investigación de calidad/excelencia de la mera recogida y almacenamiento de la información. La investigación, de este modo, se convierte de una tarea complementaria en una auténtica vocación que sustenta y da sentido a sus compañeras: la asistencia y la docencia.

Desde 1999 existe en España un grupo de estudio integrado por reumatólogos especialmente interesados en el campo de las espondiloartritis: GEEES; posteriormente, vino a denominarse GRESSER al constituirse como Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Reumatología, cuyos objetivos fueron (y son): desarrollar actividades clínicas, docentes y de investigación en las enfermedades que forman el grupo de las espondiloartritis. Doce años después de su creación, REUMATOLOGÍA CLÍNICA nos ofrece la oportunidad de revisar cuál ha sido la trayectoria científica del grupo y ninguna forma mejor que analizar cual ha sido nuestra producción científica, la que abordaré sobre la base de los proyectos de investigación desarrollados y las publicaciones que se han derivado de estos trabajos.

Cronológicamente, y después de algunos trabajos previos sobre la validación de los criterios de clasificación de espondiloartropatías de Bernard Amor y del Grupo Europeo (ESSG) de estudio de espondiloartritis¹⁻³ y de nuestra experiencia terapéutica con fármacos anti-TNF- α ⁴⁻⁶, se puso en marcha REGISPONSER (Registro Español de Espondiloartritis)⁷. Este proyecto, financiado a partes

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ecollantes@ser.es

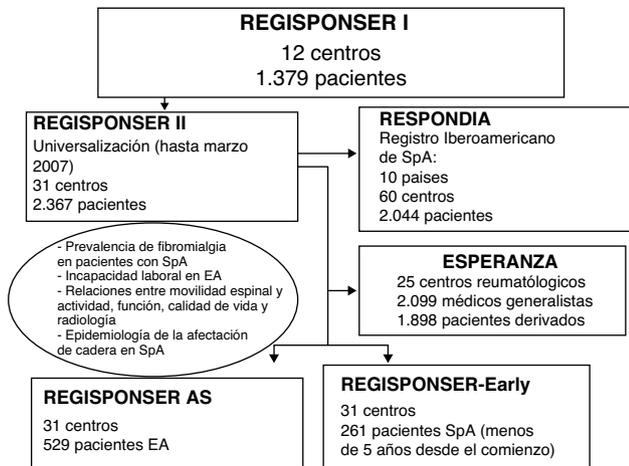


Figura 1. Esquema de la evolución de Regisponser.

iguales por Abbot Lab., Schering Plough y Wyeth, y gestionado a través de la Fundación Española de Reumatología, tenía como objetivo general crear, desarrollar y explotar los datos obtenidos del registro y como objetivos específicos: a) conocer y describir las características (sociodemográficas, clínicas, radiológicas, analíticas y de tratamiento) de los pacientes con espondiloartritis asistidos en las consultas de reumatología de los centros españoles mediante un diseño de estudio transversal, y b) permitir el desarrollo de subproyectos que respondan a preguntas de investigación concretas. Además, existían unos objetivos implícitos, no escritos, que eran: interesar o incrementar el interés de los reumatólogos españoles por las espondiloartritis a través de un mejor conocimiento de las mismas y aumentar la «visibilidad» de las espondiloartritis en España.

Regisponser se puso en marcha en abril de 2004 e involucró inicialmente a 8 centros españoles en los que, a lo largo de un año y medio, se reclutó a 1.385 pacientes. Posteriormente, se puso en marcha una segunda fase (Regisponser II), que incrementó la participación en el proyecto a más de 40 reumatólogos españoles de 31 unidades de reumatología de diferentes hospitales españoles y se incluyeron 2.367 pacientes con espondiloartritis; de todos quedó constancia de las características clínicas, radiográficas, genéticas y terapéuticas en una base de datos anidada en una aplicación informática de la SER. Un primer análisis descriptivo se publicó en REUMATOLOGÍA CLÍNICA⁸.

Resultados

Este proyecto fue el germen de proyectos posteriores (véase la fig. 1): Regisponser II (universalización, con una ampliación del número de centros involucrados y pacientes incluidos), RESPONDIA (Registro Iberoamericano de Espondiloartritis, fue la aplicación, en 10 países iberoamericanos, de la experiencia de Regisponser, finalmente se involucraron más de 200 reumatólogos de México, Brasil, Costa Rica, Perú, Chile, Argentina, Ecuador, Portugal, Venezuela y España. Se incluyeron 3.124 pacientes con espondiloartritis)^{9,10}; REGISPONSER-AS y REGISPONSER-Early (2 cohortes de seguimiento a partir de los pacientes incluidos en Regisponser II, que se han mantenido activas hasta 2010) y la fuente de datos para el desarrollo posterior de trabajos epidemiológicos, clínicos y genéticos, entre los que merece la pena destacar los siguientes (cronológicamente, siguiendo su orden de publicación):

1. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: Description of the first national registry (Regisponser). *Rheumatology*. (Oxford). 2007;46(8):1309-1315.

FI: 4.171 Posición de la revista: 9/29 Q2/D2 Citas recibidas: 29.

Este fue el primer trabajo publicado, 3 años después de comenzado el proyecto, con los datos obtenidos en Regisponser; en él se hacía un análisis descriptivo de las características clínicas, demográficas, radiológicas, genéticas y terapéuticas de los pacientes con espondiloartritis asistidos en las consultas de reumatología de centros españoles. El elevado número de citas que ha recibido lo están posicionando como referente para trabajos posteriores.

2. The burden of ankylosing spondylitis in Spain. *Value in Health*. 2008;11(3):408-415.

FI: 2.342 Posición de la revista: 16/72 Q1 Citas recibidas: 2.

3. The cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in Spain. Comparison of clinical trial and clinical practice data. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(1):62-71.

FI: 2.594 Posición de la revista: 15/29 Q3/D2 Citas recibidas: 3.

Dos trabajos realizados en colaboración con la Universidad de Berlín (Charité) y el Grupo de Estudios de Economía de la Salud de Suecia, en el que pudimos definir el coste de los pacientes con espondiloartritis anquilosante (EA) españoles y calcular el coste/eficacia en aquellos sometidos a terapia biológica con infliximab. «Conclusiones: al igual que en estudios realizados en otros países, todos los tipos de costos se aceleran fuertemente con el empeoramiento de la enfermedad, mientras que la utilidad se reduce significativamente, lo que sugiere la necesidad de evitar la progresión de la enfermedad y nuestros resultados indican que la terapia con infliximab en pacientes con EA activa es rentable tanto en la perspectiva de la sociedad (dominante) y en la perspectiva del sistema de salud (oscila entre 5.300 euros a 32.000 euros por QUALY) en España».

4. First signs and symptoms of spondyloarthritis. Data From an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER- Early). *Rheumatology* (Oxford). 2009;48(4):404-409.

FI: 4.171 Posición de la revista: 9/29 Q2/D2 Citas recibidas: 7.

En este trabajo, realizado a partir de los datos de los pacientes incluidos en la cohorte Regisponser Early, describimos por vez primera las formas clínicas de comienzo (pacientes con menos de 2 años de evolución, desde los primeros signos o síntomas indicativos de espondiloartritis, en España, evitando el sesgo de memoria tan frecuente en trabajos previos. Nuestros resultados fueron: «De los 150 pacientes incluidos, 46 tenían EA, 51 espondiloartritis psoriásica (EspPsor), 43 espondiloartropatía indiferenciada, 5 artritis reactiva (ARe), 4 artropatía asociada a enfermedad intestinal inflamatoria y artritis crónica juvenil 1. La edad media de inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico fue mayor en el grupo EspPsor ($48,1 \pm 13,6$) que en el grupo de EA ($38,1 \pm 12,8$) y la espondiloartropatía indiferenciada ($36,3 \pm 11,5$). Los signos más frecuentes o los síntomas fueron dolor de espalda: 72% como grupo y 56% en el grupo espondiloartropatía indiferenciada. Sacroilitis radiológica se observó en todos los pacientes con EA, de los cuales el 54% de grado II, el 39% de grado III y el 7% de grado IV. Conclusiones: en nuestra población, las primeras manifestaciones de las espondiloartritis eran lumbalgia inflamatoria y el síndrome sacroiliaco. Podemos encontrar la afectación temprana de la articulación SI en los pacientes con EA».

5. Relationship between spinal mobility and disease activity, function, quality of life and radiology in a cross-sectional Spanish register of spondylarthropathies (Regisponser). *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(3):439-445.

FI: 2.358 Posición de la revista: 17/29 Q3 Citas recibidas: 7. En este trabajo, realizado en 842 pacientes con espondilitis anquilosante definida, incluidos en Regisponser, se correlacionaron los datos metrológicos de la movilidad de la columna vertebral con los datos de actividad de la enfermedad como el BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) y el dolor nocturno; el índice radiológico Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI); el índice funcional Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), y de calidad de vida el formato corto-12 (SF-12) y la calidad de vida más específica de la vida Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL).

Se obtuvieron los siguientes resultados: hubo una correlación moderada entre la distancia dedo-suelo y la rotación cervical lateral, con el BASFI ($p < 0,01$). Buena correlación evidente entre la distancia pared-occipucio y la rotación cervical lateral, con el BASRI ($p < 0,01$). Moderada correlación se encontró entre la expansión del tórax, la prueba de Schöber modificada y la distancia dedo-suelo con el BASRI total ($p < 0,01$). La medición antropométrica con el valor más bajo de correlación fue de flexión lumbar lateral. Se encontró asociación significativa entre la prueba de Schöber modificada y el BASFI, el BASDAI y el BASRI ($R^2 = 0,37$, $p < 0,001$), la expansión del tórax y el BASFI, el BASDAI y el BASRI ($R^2 = 0,25$, $p < 0,001$). Con ello pudimos concluir que, en nuestro estudio, la distancia occipucio-pared y la rotación cervical lateral mostraron la correlación más fuerte con el BASRI. Del mismo modo, la distancia dedo-suelo y la rotación cervical lateral mostraron la correlación más cercana al BASFI.

6. Work disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009;36(11):2512-2516.

FI: 3.551 Posición de la revista: 11/29 Q2 Citas recibidas: 2.

En este trabajo, realizado igualmente en 699 pacientes con EA de Regisponser, pudimos definir que la prevalencia de las incapacidades laborales permanentes en pacientes españoles con EA es importante y que los principales factores relacionados con ella son la edad, la duración de la enfermedad, el daño estructural y la función física.

7. Fibromialgia in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and utility of the measures of activity, function and radiological damage. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28 6 Suppl 63:S33-39.

FI: 2.358 Posición de la revista: 17/29 Q3 Citas recibidas: 0.

En este trabajo obtuvimos como resultados: la prevalencia de la fibromialgia en todos los EA fue del 4,11%. Entre las mujeres con EA, la prevalencia de la FM aumentó a 10,83%. El BASDAI, el BASFI y el BASRI totales estaban fuertemente influenciados por la presencia de FM. La relación inversa entre el BASDAI y el BASFI y el BASRI total sugiere que, si el paciente presenta BASDAI/BASRI $\geq 1,5$ o BASFI/BASRI $\geq 1,08$, la probabilidad de tener FM era muy alto. Conclusión: existe un riesgo no despreciable de FM en las mujeres que padecen EA. El hecho de tener FM distorsiona las medidas de la actividad y el daño funcional de EA y ello puede conducir a que algunos pacientes con EA y FM estén sobretratados. Las relaciones de BASDAI/BASRI y BASFI/BASRI son muy útiles para identificar a estos pacientes.

8. Prevalence of vertebral fractures by semi-automatic morphometry in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2011;38:893-897.

FI: 3.551 PR 11/29 Q2.

Este trabajo definió por primera vez en nuestro país que la prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con EA es del 32,4% (IC del 95%, 25,5%-39,3%), que la mayoría de ellas se

localizan en el segmento torácico (82%) y que fueron de carácter leve el 64,8%.

9. Phenotypic differences between familial versus sporadic ankylosing spondylitis: a cross-sectional Spanish registry of spondyloarthropathies (Regisponser). *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(5):822-827.

FI: 2.358 Posición de la revista: 17/29 Q3.

En este reciente trabajo, igualmente basado en los pacientes incluidos en Regisponser, se ha podido definir las características diferenciales en cuanto a la expresión clínica de la enfermedad de los pacientes que pertenecen a una familia con varios miembros afectados (espondiloartritis familiar) de aquellos en los que no se evidencia este rasgo; así los pacientes con EA familiar son más jóvenes al inicio de los síntomas y tienen una menor evaluación global de su enfermedad y su BASDAI que el otro grupo. Hay una mayor prevalencia en mujeres de uveítis, HLA-B27 positivo, prótesis de cadera y una mejor respuesta a los AINE en la forma familiar como grupo, frente a la esporádica.

Investigación genética: especial mención merecen los trabajos publicados sobre la genética de las espondiloartritis, mediante colaboración con grupos de investigación básicos de reconocido prestigio, con datos procedentes de los pacientes de Regisponser, de los que se había obtenido muestras de saliva para aislar el ADN, con ellos se han estudiado aspectos de gran interés.

10. Association of the intergenic snp rs10865331 (2p15) with ankylosing spondylitis in Spanish population. *J Rheumatol.* 2010;37:2345-2347.

FI: 3.551 Posición de la revista: 11/29 Citas recibidas: 2 Q2.

En este estudio pudimos replicar por primera vez, en una cohorte independiente (Regisponser), la asociación del SNP intergénico rs10865331 con la susceptibilidad al desarrollo de EA.

11. Fine mapping of major histocompatibility complex in ankylosing spondylitis: association of HLA-DPA1 and HLA-DPB1 region. *Arthritis and Rheumatism.* 2011;63:3305-3312.

FI: 8.435 Posición de la revista: 2/29 Q1 D1 Citas recibidas: 0.

En este trabajo en colaboración con el grupo de López-Larrea pudimos identificar una región localizada cerca de los locus HLA-DPA1 y HLA-DPB1 asociada con EA, y otra región dentro del MHC diferente del HLAB27.

12. ERAP 1 polymorphisms and haplotypes are associated with ankylosing spondylitis susceptibility and functional severity in a spanish population. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(11):1969-1975.

FI: 4.171 Posición de la revista: 9/29 Q2/D3.

Mediante este trabajo pudimos concluir que el gen ERAP1 está asociado a una predisposición genética al desarrollo de EA en los pacientes españoles, como ya se había descrito previamente para otras poblaciones, pero que además parece tener una clara influencia en la severidad funcional de la enfermedad.

Consensos: a lo largo del tiempo, el grupo ha desarrollado, en colaboración con la Unidad de Investigación de la FER, el consenso sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis y una guía de práctica clínica en espondiloartritis (ESPOGUIA, disponible en: <http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/index.php>).

13. Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF- α en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2007;3 Supl 2:S61-71.

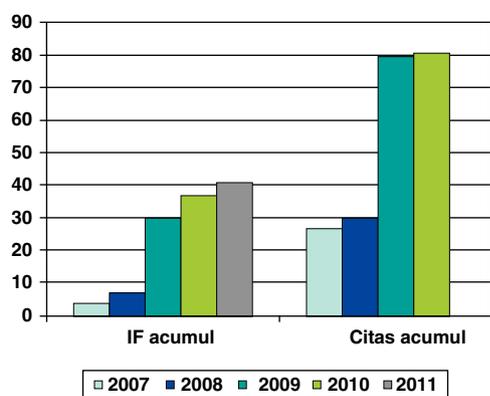


Figura 2. Gráfico con el factor de impacto y las citas acumuladas.

14. Documento SER sobre el uso de terapias biológicas en espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2011;7(2):113-124.

RESPONDIA: consideración aparte nos merece el trabajo realizado en colaboración con los reumatólogos latinoamericanos involucrados en el proyecto RESPONDIA y nuestro más cordial y sincero reconocimiento a la Dra. Janitzia Vazquez Mellado, que durante 6 años ha coordinado el proyecto de forma magistral; los resultados fueron publicados en número monográfico de REUMATOLOGÍA CLÍNICA, con la aportación descriptiva de las espondiloartritis en Iberoamérica.

15. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): ¿qué es, cómo surgió, quiénes somos y qué hacemos? *Reumatol Clin.* 2008;4 Supl 4:S17-22.

El grupo editó también una de las monografías SER «Monografía SER sobre espondiloartritis», Editorial Panamericana, ISBN: 84-7903-905-1.

Programa ESPERANZA: a partir del año 2007 se puso en marcha el Programa ESPERANZA, con el ambicioso objetivo de conseguir disminuir el retraso diagnóstico de la espondiloartritis en nuestro país y además conseguir que cada hospital dispusiera de una unidad monográfica de espondiloartritis; el programa se ha desarrollado satisfactoriamente hasta conseguir alcanzar los primeros objetivos estratégicos y ha proporcionado otra importante base de datos que está comenzando a ser explotada. Hasta el momento se han publicado 3 artículos y comunicado más de 20 ponencias y pósteres en congresos nacionales e internacionales. Más información acerca del programa se puede obtener en: <http://www.ser.es/investigacion/Proyectos/Esperanza/ESPERANZA.php>

16. A model for the development and implementation of a national plan for the optimal management of early spondyloarthritis: the Esperanza program. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:827-830.

FI: 9.082 Posición de la revista: 1/29 Q1/D1.

17. Enthesis erosion in spondyloarthritis is not a persistent structural lesion. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:2008-2010.

FI: 9.082 Posición de la revista: 1/29 Q1/D1.

18. Diagnostic accuracy of entheses ultrasound in the diagnosis of early Spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):434-439.

FI: 9.082 Posición de la revista: 1/29 Q1/D1.

En la figura 2 se expresa numéricamente la producción científica del grupo GRESSER.

Conclusiones

Esta es la historia científica, hasta el momento, de un grupo de reumatólogos ilusionados con una idea, que han trabajado intensamente y que, a mi juicio, han llevado el interés por la espondiloartritis al ánimo de la reumatología española.

He de manifestar aquí que, aunque orgulloso de haber participado en esta magnífica tarea, no es el objetivo de este trabajo la autocomplacencia, en absoluto. Espero que la lectura de este artículo sirva a 3 objetivos:

1. Agradecer la participación y el magnífico trabajo desarrollado por tantos reumatólogos e investigadores asociados a lo largo de estos años, que de forma desinteresada han demostrado que se puede hacer investigación de calidad en reumatología.
2. Incentivar, animar y mostrar a los jóvenes reumatólogos españoles que se puede investigar de forma simultánea a la actividad asistencial y que la investigación, cuando se hace con dedicación, rigor y entusiasmo, produce resultados útiles tanto para la comunidad como para los propios investigadores.
3. Dejar constancia, al menos por una vez, de forma compilada de la producción científica derivada de la actividad investigadora de los reumatólogos que formamos GRESSER.

Bibliografía

1. Muñoz Gomariz E, Ciscal del Mazo A, Collantes E, Estévez. Validación de criterios diagnósticos y de clasificación de las espondiloartropatías: estudio multicéntrico en España. *Rev Esp Reumatol.* 1994;21:426-9.
2. Collantes E, Muñoz E, Ciscal A. Assessment of two systems of spondylarthropathy diagnostic and classification criteria (Amor and ESSG) by a Spanish Multicenter Study. *J Rheumatol.* 1995;22:246-51.
3. Collantes E, Veroz R, Escudero A, Muñoz E, Muñoz MC, the Spanish Spondyloarthropathy Study Group. Can some cases of "possible spondyloarthropathy" be classified as "definitive" or "undifferentiated" spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. *J Bone Spine.* 2000;67:1-5.
4. Grupo de interés en el estudio de espondiloartropatías español, francés, belga, alemán. Eficacia de infliximab en espondiloartropatías refractarias. Resultados de la experiencia europea. *Rev Esp Reumatol.* 2001;9:400-2.
5. Collantes Estevez E, Muñoz Villanueva MC, Sanmarti i Sala R, Cañete JD, González C, Gratacós J, et al. Infliximab in refractory spondyloarthropathies. A multicentre 38-week open study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1239-40.
6. Collantes-Estevez E, Muñoz-Villanueva MC, Zarco P, on behalf of Spanish Spondyloarthropathies Study Group. Effectiveness of reducing Infliximab dose interval in non-responder patients with refractory spondyloarthropathies. An open extension of a multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:1555-8.
7. Juanola Roura X. Regisponser II. *Reumatol Clin.* 2007;3 Suppl 2:S33-5.
8. Miranda García MD, Font Ugalde P, Muñoz Gomariz E, por Regisponser. Registro Nacional de Pacientes con Espondiloartritis (REGISPONSER). Análisis descriptivo de los 2.367 pacientes españoles incluidos. *Reumatol Clin.* 2008;4 Supl 4: S48-55.
9. Vander Cruyssens B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, De Vlan K, Boonen A, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:73-81.
10. Pérez Alamino R, Maldonado Cocco JA, Citera G, Arturi P, Vazquez-Mellado J, Sampaio-Barros PD, et al., on behalf of RESPONDIA GROUP. Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Rheumatol.* 2011;38: 1656-60.