

ORIGINAL PAPERS

## Infliximab improves quality of life in the short-term in patients with fistulizing Crohn's disease in clinical practice

V. Cadahia, A. García-Carbonero, S. Vivas<sup>1</sup>, D. Fuentes, P. Niño, P. Rebollo and L. Rodrigo

Service of Digestive Diseases. Hospital Central de Asturias. Oviedo. <sup>1</sup>Section of Digestive Diseases. Hospital Central de León. Spain

### ABSTRACT

**Objectives:** to assess the effect of infliximab on quality of life in a series of patients with fistulizing Crohn's disease.

**Patients and methods:** a prospective observational study was made. A total of 25 patients with single or multiple draining abdominal or perianal fistulas were selected for the study. All received an intravenous infusion of infliximab at a dose of 5 mg per kilogram of body weight in weeks 0, 2, and 6. The clinical activity was calculated every two weeks over a 10-week follow-up. HRQOL (SF-36 and IBDQ scores) were compared at baseline and at weeks 4 and 10.

**Results:** sixty-four percent of patients had a clinical response to treatment with infliximab, with complete closure of fistulas. The mean values of CDAI decreased during follow-up, with a significant difference between weeks 0 and 10 ( $p < 0.01$ ). Health-related quality of life (HRQOL), as measured by means of SF-36, showed an overall improvement in the physical domain (PCS) after 4 and 10 weeks ( $p < 0.05$ ). An increase was also observed in IBDQ overall score on comparing the results obtained at week 0 and week 4 ( $p < 0.01$ ). The social functioning domain of IBDQ was not significantly changed with treatment.

**Conclusions:** treatment with infliximab in active fistulizing Crohn's disease results in a significant increase in the quality of life of patients at short-term.

**Key words:** Infliximab. Crohn's disease. Health-related quality of life (HRQOL).

---

Cadahia V, García-Carbonero A, Vivas S, Fuentes D, Niño P, Rebollo P, Rodrigo L. Infliximab improves the quality of life in the short-term in patients with fistulizing Crohn's disease in clinical practice. Rev Esp Enferm Dig 2004; 96: 369-378.

---

Received: 27-10-03.

Accepted: 15-12-03.

Correspondence: Luis Rodrigo. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Central de Asturias. C/ Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. Telf.: 985 10 80 58. Fax: 985 27 36 14. e-mail: lrodrigos@terra.es

### INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory disease of the digestive tube of unknown etiology characterised by segmentary transmural inflammation and occasional granulomatous changes. Although it mainly affects the distal small intestine and the colon, it can affect any part of the gastrointestinal tract from the mouth to the anus. This transmural inflammation penetrates adjoining organs and the skin, with a formation of fistulas. The development of fistulas in CD is a frequent complication, and they arise during the clinical course of the disease in around one third of cases (1,2).

Several therapies have been used for the treatment of fistulous disease based on the use of antibiotics and immunomodulators. However, these have not demonstrated clear effects (3-5). The efficacy of infliximab, a chimeric murine-human monoclonal IgG1 antibody against TNF-alpha has been clearly shown its efficacy in the treatment of CD (6), and infliximab has also proven very efficient in the closure of fistulas (7).

On the other hand, in chronic diseases such as this, where no cure exists, health-related quality of life (HRQOL) is often turned into another therapeutic aim (9). CD is characterised by its chronicity and absence of curative treatment, which together with its different complications causes a considerable impairment of quality of life in these patients (10). Thus, it is currently considered that the treatment of patients with CD must be directed not only toward the management of digestive and systemic symptoms, but also toward improved health-related quality of life.

In this sense, it is important that the extent of HRQOL reduction, and in which dimensions, be known (8). Thus, we can evaluate the various treatments for this disease by studying the changes in HRQOL as expressed by patients treated.

In order to evaluate HRQOL in patients with CD a specific instrument has been designed for this illness,

namely "the inflammatory bowel disease questionnaire" (IBDQ). IBDQ was designed by Guyatt et al (11), and its usefulness for assessing HRQOL in patients with CD and ulcerative colitis (UC) has been demonstrated. IBDQ meets the criteria of simplicity and reliability, and reflects disease activity to a better degree. Quality of life has been evaluated by means of IBDQ in controlled clinical trials of infliximab treatment for CD (12-14). However, little is known of the influence of infliximab on the quality of life of these patients in everyday clinical practice.

Data referring to the influence of treatment with infliximab on HRQOL in patients with fistulas, the most incapacitating form of this disease, and which most affects quality of life, are scarce.

The aim of this study was to evaluate the efficacy of infliximab in the treatment of the fistulous form of Crohn's disease, and to demonstrate its influence on the quality of life of these patients in the clinical context and not in controlled clinical trials.

## PATIENTS AND METHODS

### Patients

An observational prospective study was undertaken in a total of 25 patients with single or multiple draining abdominal or perianal fistulas. These patients were consecutively included between April 2001 and December 2002. All patients were recruited at the Gastroenterology Service of Hospital Central of Asturias. A written informed consent was obtained prior to inclusion in the study.

Patients younger than 18 years of age, those with active infection at the time of inclusion, those who did not receive the complete treatment regimen, and those who did not complete HRQOL questionnaires were excluded.

### Methods

All patients had received an unsuccessful immunosuppressive and/or antibiotic treatment prior to their inclusion in the study (azathioprine 2.5 mg/kg/day for at least 6 months, plus metronidazole 500 mg/12 h and ciprofloxacin 500 mg/12 h for at least 6 weeks). Infliximab treatment consisted of an i.v. infusion of 5 mg of infliximab per kilogram of body weight at weeks 0, 2, and 6.

Patients were followed up for at least 10 weeks from treatment onset in order to evaluate their clinical response. A clinical evaluation was carried out at weeks 0, 2, 4, 6, 8, and 10. An assessment of HRQOL was made at weeks 0, 4, and 10 using the validated SF-36 and IBDQ tests.

## CLINICAL EVALUATION

Besides evaluating partial or complete fistula closure in order to correlate clinical activity and quality of life, we used the Crohn's disease activity index (CDAI), which has been previously used to evaluate the efficacy of infliximab in the treatment of CD (7). CDAI incorporates eight related variables:

1. Number of stools per day.
2. Severity of abdominal pain.
3. General well-being.
4. Extraintestinal manifestations.
5. Abdominal mass.
6. Use of antidiarrheal drugs.
7. Hematocrit.
8. Body weight (16).

These items yield a composite score ranging from 0 to 600; scores below 150 indicate remission, whereas scores above 400 indicate severe illness. A CDAI was calculated every two weeks over ten weeks of follow-up (weeks 0, 2, 4, 6, 8 and 10).

## HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE ASSESSMENT (HRQOL)

Health-related quality of life (HRQOL) was assessed by means of a generic questionnaire, the SF-36 Health Survey (SF-36), and by means of the disease-specific inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ), both previously translated into Spanish and validated (17). These HRQOL questionnaires were self-administered by patients at weeks 0, 4 and 10,

SF-36 is a generic HRQOL instrument which includes eight dimensions:

1. PF - physical functioning (10 questions).
2. SF - social functioning (2 questions).
3. PR - physical role (4 questions).
4. ER emotional role (3 questions).
5. MH - mental health (5 questions).
6. VT - vitality (4 questions).
7. BP - bodily pain (2 questions).

8. GH - general health (5 questions) and two summary scores (PCS - Physical Component Summary; and MCS - Mental Component Summary). Each dimension of SF-36 can be scored from 0 (worst HRQOL) to 100 (best HRQOL). A standardization of these scores was made according to age and gender using Spanish population normative data (18), which were obtained from a study carried out on a random stratified sample of 9,151 subjects from the general population who answered the questionnaire, and by applying a formula proposed by the authors (20), that is:

$$\text{Standardized score} = \frac{\text{patient score} - \text{population mean score}}{\text{population standard deviation}}$$

Here "patient score" is the score for the patient (from 0 to 100). "Population mean score" is the mean score for a group from the Spanish general population of the same age (divided into groups of 10 years) and gender. "Population standard deviation" is the standard deviation corresponding to the mean score of the general population used. A standardized score greater than 0 indicates better HRQOL than the general population of same age and gender; and a score below 0 indicates worse HRQOL.

The Spanish version of IBDQ was validated from the 36-item version of Love et al (21). IBDQ items are grouped into five domains of health:

1. Bowel symptoms (8 items).
2. Systemic symptoms (7 items).
3. Functional impairment (7 items).
4. Social impairment (6 items).
5. Emotional function (8 items).

Responses are scored on a seven-point Likert scale, in which 7 corresponds to the best function and 1 to the worst function.

## STATISTICAL ANALYSIS

Differences between means were assessed using Mann-Whitney's test. Those between proportions were established by using Fisher's exact test. Paired median scores were compared using Wilcoxon's test. Correlations among IBDQ, SF-36 and CDAI scores were calculated using Spearman's correlation. The accepted level of statistical significance was considered as  $p < 0.05$ .

## Results

### Sample description

The characteristics of the patients studied are shown in table I. Most patients had a perianal fistula (80%) and 44% had multiple fistulas. In accordance with the Vienna classification of CD (15) all patients were diagnosed as having CD under forty years of age, and the major illness site was the ileocolonic tract (52%) (Table I).

### Clinical response

Of 25 patients receiving infliximab, 16 (64%) responded to treatment, this being considered a complete closure of fistulas. Of these, 14 responded completely within the first 2 weeks.

Regarding the CDAI index, total score decreased during treatment. Mean values at weeks 0, 4, 8 and 10 were 220.5, 108.5, 87.5 and 110.2, respectively ( $p < 0.01$  between weeks 0 and 10) (Fig. 1).

Treatment was well tolerated and few secondary effects were observed during infusion (headaches, dizziness and fever in 2 patients) (8%).

**Table I. Characteristics of the study patients**

<b>Sample description (n = 25)</b>	
Age, (mean ± S.D.), years	40 ± 14
(Range)	(19-59)
Gender Male, number (%)	13 (52%)
Duration of the disease (mean ± S.D.), years	7,6 ± 6
(Range)	(1-13)
Location of fistula, number (%)	
Perianal	20 (80)
Other	5 (20)
Type of fistula, number (%)	
Single	14 (56)
Multiple	11 (44)
Duration of the fistula (mean ± S.D.), years	2,3 ± 2,5
(Range)	(1-10)
Location, number, (%)	
Ileal	9 (36)
Colonic	3 (12)
Ileocolic	13 (52)

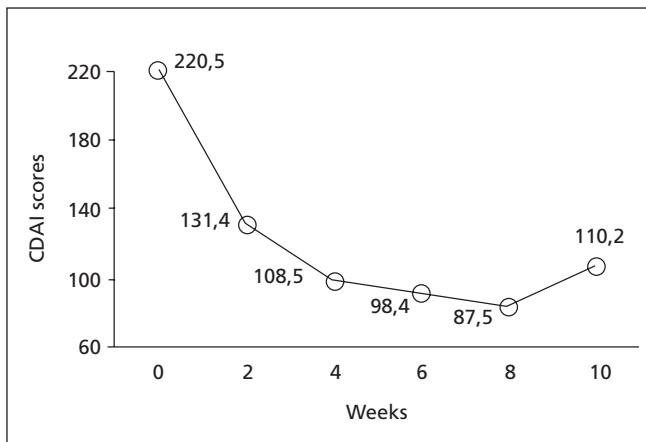


Fig. 1.- Mean values of CDAI during the treatment and short-term follow-up.

Evolución de la actividad clínica medida mediante el CDAI a lo largo del periodo de seguimiento.

### HRQOL response

Mean standard scores on SF-36 increased in all cases when week 0 was compared to week 10. Differences between weeks 4 and 10 were not statistically significant in any of the cases (Fig. 2).

In the IBDQ test a significant increase was observed in total score on comparing week 0 to weeks 4 and 10 ( $p < 0.01$ ). Between weeks 4 and 10 the difference in score did not reach statistical significance. The scores for the different scales, when studied separately, also showed a statistically significant difference in all cases ( $p < 0.01$ ), except for social functioning (Fig. 3).

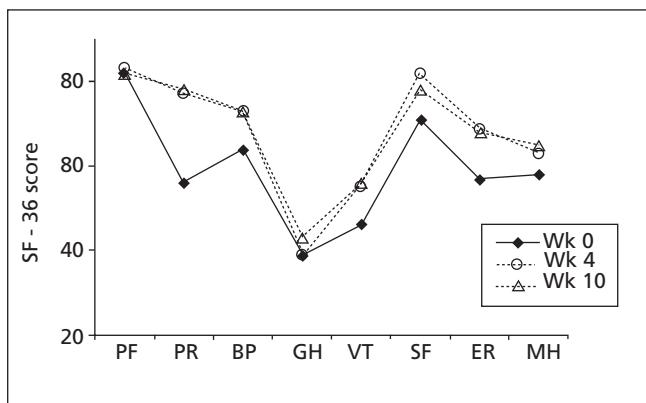


Fig. 2.- Mean values of the SF-36 components at weeks 0, 4 and 10. PF = physical function; PR = physical role; BP = body pain; GH = general health; VT = vitality; SF = social function; ER = emotional role; MH = mental health.

Evolución de la CVRS evaluada mediante el cuestionario SF-36, en las semanas 0, 4 y 10. PF = función física; PR = rol físico; BP = dolor corporal; GH = salud general; VT = vitalidad; SF = función social. ER = rol emocional; MH = salud mental.

A correlation was observed between clinical response as measured by CDAI and improvement in quality of life as registered in the IBDQ questionnaire (Fig. 4) ( $r = -0.57$ ;  $p = 0.003$ ), ( $r = -0.53$ ;  $p = 0.007$ ) and ( $r = -0.52$ ;  $p = 0.008$ ) at weeks 0, 4 and 10, respectively. This correlation could not be demonstrated between CDAI and SF-36 questionnaires, in neither the initial nor the final scores of both

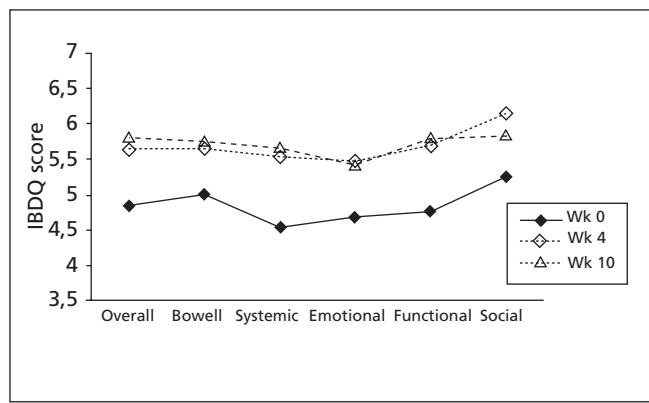


Fig. 3.- Mean values of the IBDQ components at weeks 0, 4 and 10. Evolución de la CVRS evaluada mediante el IBDQ, en las semanas 0, 4 y 10.

questionnaires ( $r = -0.084$  and  $r = 0.106$ ). This demonstrated the greater sensitivity of measuring quality of life using specific, rather than generic questionnaires (Fig. 4).

On analyzing the different components of SF-36, differences were statistically significant for physical role (PR), bodily pain (BP), general health (GH), vitality (VT), mental health (MH) and physical component summary (PCS) scores when week 0 was evaluated with respect to week 4, and for physical role (PR), social functioning (SF) and the physical component summary (PCS) (Fig. 5).

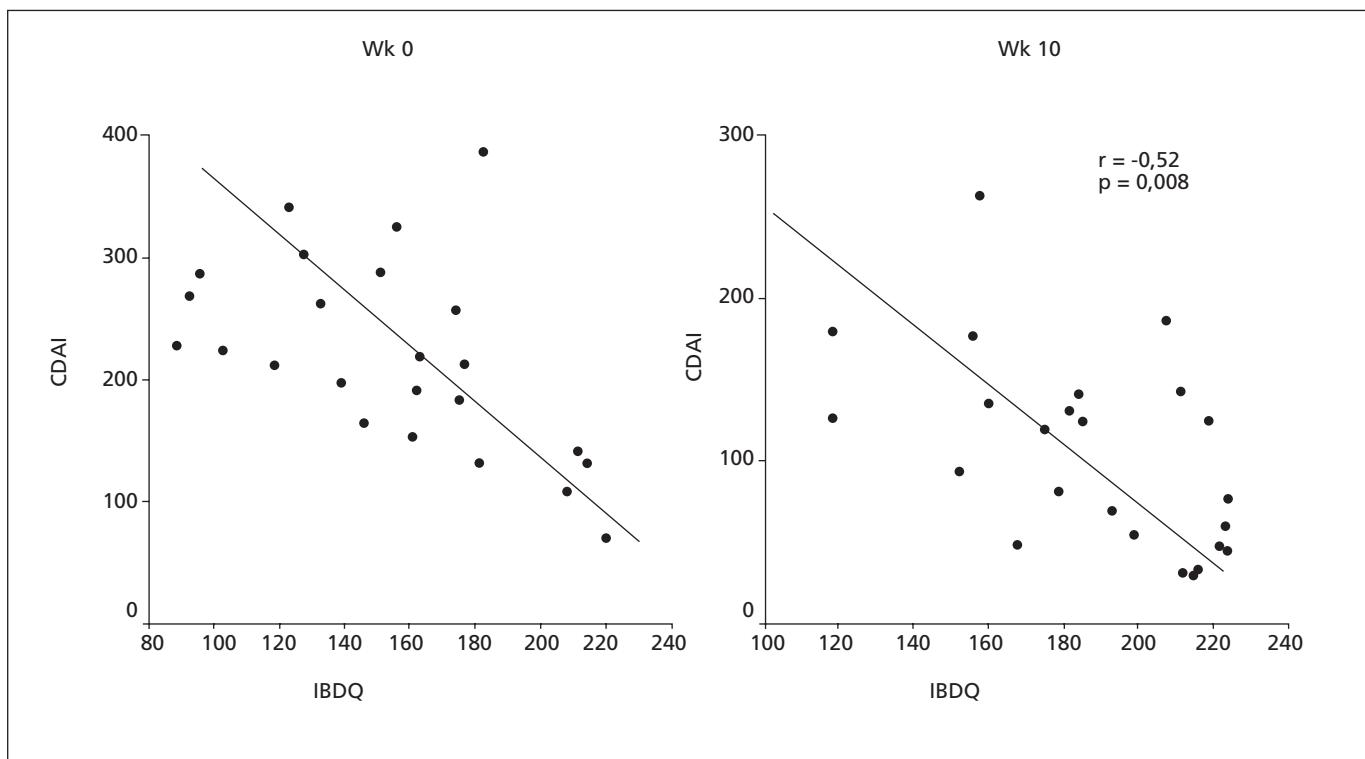


Fig. 4.- Linear correlation between mean values of CDAI and IBDQ at weeks 0 and 10. Correlación entre los índices de actividad clínica (CDAI) y CVRS evaluada mediante el IBDQ a las semanas 0 y 10.

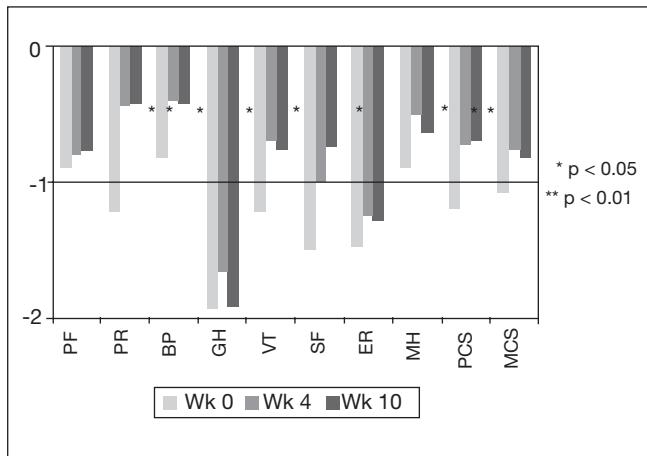


Fig. 5.- Statistical evaluation of mean values of each component of SF-36 at weeks 0, 4 and 10. PF = physical function; PR = physical role; BP = body pain; GH = general health; VT = vitality; SF = social function; ER = emotional role; MH = mental health; PCS = physical component summary; MCS = mental component summary.

Estudio comparativo de la CVRS evaluada mediante el cuestionario SF-36, en las semanas 0, 4 y 10. PF = función física; PR = rol físico; BP = dolor corporal; GH = salud general; VT = vitalidad; SF = función social. ER = rol emocional; MH = salud mental; PCS = índice del componente físico; MCS = índice del componente mental.

## DISCUSSION

This prospective observational study describes the response to short-term treatment with infliximab and its effect on HRQOL in patients with fistulizing CD. This character of the study, without group manipulations, allows us to know the way this treatment behaves in clinical practice. Outside the realm of "clinical trials" infliximab is shown to be effective in the treatment of fistulizing CD, and improvements in HRQOL have been reported by patients.

The percentage response to treatment (64%) is similar to that reported by Present et al (68%) with the same dose of this drug (7). The measurement of response using CDAI also shows scores similar to those referred to by these authors, although in our study the initial mean score was greater, but the final result reached showed a similar mean. In this way a clear clinical response to infliximab can be observed in this group of patients.

HRQOL of patients treated with infliximab and evaluated using the IBDQ and SF-36 Health Questionnaires also shows significant improvement. Good tolerance to treatment should also be stressed, as there were few significant adverse effects and it was no therapy interruption or withdrawal was deemed necessary.

Other immunomodulatory drugs such as azathioprine (AZA) and 6-mercaptopurine (6-MP) have also been shown to be efficient for the improvement of HRQOL, as

the number of relapses decreased (3). These drugs, however, have risks of toxicity, delayed action and need for monitorization, and their use has thus a lesser impact on health as perceived by the patient. Methotrexate (MTX), another effective immunosuppressive agent, has also demonstrated a significant improvement in IBDQ scores, although at the expense of a high number of dropouts from treatment due to the development of undesirable secondary effects (22).

Generic questionnaires such as SF-36 have been shown to be useful in the evaluation of quality of life in patients with Crohn's disease (23). Our results show a significant improvement in quality of life as measured using this instrument, this being seen above all in physical aspects. Increases in PCS (physical component summary) are greater than those of MCS (mental component summary), and this has been shown to be statistically significant.

The impact of treatment with infliximab on the IBDQ scores is in accordance with that reported by Lichtenstein et al (14), although in this study measurements were made in the context of a clinical trial which included a placebo group, and the improvement of IBDQ was significantly greater in the therapeutic group *versus* the placebo group. The results of this study did not consider the subgroup of patients with fistulizing disease separately. Neither did the study by Present et al (7) analyze the influence of infliximab on quality of life in fistulizing CD –it only demonstrated its clinical efficacy.

The IBDQ questionnaire is the more specific, most extensive and most widely used questionnaire today in the assessment of quality of life using the various treatments for inflammatory bowel disease (24). It allows us to evaluate overall response both through and across its different domains. Our results show an improvement in overall score and in the scores of its different domains, except for social functioning. This result is similar to that reported in a study by Casellas et al (10), where the social dimension was less affected in these patients versus other dimensions such as the organic and emotional ones. In agreement with these authors this could be due to the fact that patients with CD attempt to maintain their social activities, even when the disease remains active. It has been suggested that patients with poorer social functioning in IBDQ may visit their gastroenterologists more often, and are also hospitalized with greater frequency, than those with better social functioning (25).

The considerable effect that fistulizing disease has on quality of life makes its measurement necessary in the evaluation of the different treatments available for the disease. Perhaps the best option is IBDQ, given its high sensitivity and good validation in many studies.

Further quality of life findings are expected from ongoing clinical trials of infliximab long-term maintenance treatment in patients with fistulizing CD.

## REFERENCES

- Lichtenstein GR. Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 1132-47.
- Williams DR, Collier JA, Corman ML, Nugent FW, Veidenheimer MC. Anal complications in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 22-4.
- Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-42.
- Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Parternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6 mercaptopurine: a long term, randomized, double-blind study. *N Eng J Med* 1980; 302: 981-7.
- Hanauer SB, Smith MB. Rapid closure of Crohn's disease fistulas with continuous intravenous cyclosporin A. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 646-9.
- Bell S, Kiamm MA. Antibodies to tumour necrosis factor  $\mu$  as treatment for Crohn's disease. *Lancet* 2000; 355: 858-60.
- Present DH, Rutgeerts PR, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Hogezaand V, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
- Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994; 106: 287-96.
- Bungay KM, Ware JE. Medicación y control de la calidad de vida relacionada con la salud, conceptos actuales. Monografía editada por Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan. 1996.
- Casellas F, Lopez Vivancos J, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Influence of inflammatory bowel disease on different dimensions of quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 567-72.
- Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 804-10.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor  $\mu$  for Crohn's disease. *N Eng J Med* 1997; 337: 1029-35.
- Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 761-9.
- Lichtenstein GR, Bala M, Chenglong H, De Woody K, Schaible T. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 237-43.
- Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: Report of the Working Party for the World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 8-15.
- Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Dern FJr. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
- Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): Un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin-Barcelona* 1995; 104 (20): 771-6.
- Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. Valores poblacionales de Referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. *Med Clin-Barcelona* 1998; 111 (11): 410-6.
- Ware JE, Konsinski M, Keller SD. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: a user's manual. The Health Institute, New England Medical Center, Boston, Massachusetts, 1994.
- López-Vivancos J, Casellas F, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Validation of the Spanish version of the inflammatory bowel disease questionnaire in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestion* 1999; 60: 274-80.
- Love JR, Irvine EJ, Fedorak RN. Quality of life in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 15-9.
- Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-7.
- Blondel-Kucharski F, Chircop C, Marquis P, Cortot A, Baron F, Gendre JP, et al. Health-related quality of life in Crohn's disease: a prospective longitudinal study in 231 patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2915-20.
- Casellas F, Lopez-Vivancos J, Vergara M, Malagelada JR. Impact of inflammatory bowel disease on health-related quality of life. *Dig Dis* 1999; 17: 208-18.
- De Boer A, Wijker W, Bartelsman J, de Haes HCJM. Inflammatory bowel disease questionnaire: cross-cultural adaptation and further validation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 1043-50.

## Infliximab mejora la calidad de vida en pacientes con enfermedad de Crohn fistulosa

V. Cadahia, A. García-Carbonero, S. Vivas<sup>1</sup>, D. Fuentes, P. Niño, P. Rebollo y L. Rodrigo

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Central de Asturias. Oviedo. <sup>1</sup>Sección de Aparato Digestivo. Hospital Central de León

### RESUMEN

**Objetivos:** evaluar el efecto del infliximab sobre la calidad de vida en pacientes con enfermedad de Crohn fistulosa.

**Pacientes y métodos:** se realizó un estudio prospectivo observacional encuadrado en la práctica clínica. Se seleccionaron un total de 25 pacientes con enfermedad de Crohn todos ellos con fistulas asociadas. Fueron tratados con tres infusiones intravenosas de infliximab a la dosis de 5 mg por kilogramo de peso en cada una de ellas, administradas a las semanas 0, 2, y 6. Todos los pacientes fueron seguidos durante 10 semanas. La actividad

clínica medida con el CDAI, se determinó cada dos semanas. La calidad de vida relacionada con la salud (CVR) se evaluó mediante un cuestionario general (SF-36) y otro específico (IBDQ), a las semanas 0, 4 y 10.

**Resultados:** sesenta y cuatro por ciento de los pacientes presentaron respuesta clínica completa con infliximab, consistente en el cierre total de las fistulas, al final del tratamiento. Los valores medios del CDAI disminuyeron durante el seguimiento, con diferencias significativas entre las semanas 0 y 10 ( $p < 0,01$ ). La CVR medida por el cuestionario SF-36, mostró una mejoría en el área física (PCS) en las semanas 4 y 10 ( $p < 0,05$ ) comparadas

con la basal. Igualmente se observó una mejoría en la puntuación global del IBDQ, al comparar los resultados obtenidos entre las semanas 0 y 4 ( $p < 0,01$ ). El área de función social del IBDQ, sin embargo, no mostró cambios significativos con el tratamiento.

**Conclusiones:** el tratamiento con infliximab en la enfermedad de Crohn fistulosa, además de conseguir el cierre de fistulas en un elevado porcentaje de pacientes (64%), produce también un aumento significativo a corto plazo en la calidad de vida de los pacientes tratados en la práctica clínica.

**Palabras clave:** Infliximab. Enfermedad de Crohn. Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante del tubo digestivo de etiología desconocida, caracterizada por la presencia de inflamación transmural, segmentaria, con lesiones granulomatosas ocasionales. Aunque incluye principalmente al intestino delgado y colon, puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano. Esta inflamación puede llegar a perforar la pared del tubo digestivo formando fistulas que comunican con órganos adyacentes o con la región perianal, entre otras. La aparición de fistulas en la EC es una complicación frecuente, con un riesgo de aparición durante la evolución clínica de la enfermedad estimado en torno a un tercio de los casos (1,2).

Varias terapias han sido empleadas para el tratamiento de EC fistulosa basadas en el empleo de inmunomoduladores y/o antibióticos. Sin embargo, estos no han demostrado efectos claros sobre el cierre definitivo de las fistulas (3-5). La eficacia del infliximab, anticuerpo monoclonal químérico IgG-k humano/murino anti-TNF alfa, se ha mostrado claramente eficaz en el tratamiento de la EC inflamatoria pura (6) y también ha demostrado ser altamente eficaz en el cierre permanente de las fistulas asociadas (7).

Además en procesos inflamatorios crónicos tales como la EC, en los que no se dispone por el momento, de un tratamiento definitivo, la CVRS se convierte en un importante objetivo terapéutico (9). La EC se caracteriza por presentar un curso clínico crónico, salpicado por frecuentes brotes de recidivas, que junto con sus distintas complicaciones, causan un considerable deterioro en la calidad de vida de los pacientes que la presentan (10). Por todo ello, actualmente el tratamiento de estos pacientes con EC no está encaminado únicamente al control de los problemas digestivos y sus manifestaciones sistémicas, sino también, a conseguir una mejoría sostenida en la CVRS, que les permita realizar una vida lo más normal posible, en todos sus aspectos.

En este sentido, es importante conocer el grado de afectación de la CVRS y en particular, qué dimensiones de ella, se encuentran más afectadas (8). De esta manera

podremos evaluar la eficacia de los diversos tratamientos utilizados, analizando los cambios vitales evolutivos que presentan estos pacientes.

Para analizar la CVRS en los pacientes con EC, se diseñó un cuestionario específico para esta enfermedad, denominado *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), actualmente validado en español. El IBDQ fue diseñado por Guyatt y cols. (11), que demostraron su utilidad para evaluar la CVRS en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU). El IBDQ se ha utilizado en ensayos clínicos controlados con infliximab en EC para evaluar la CVRS (12-14). Sin embargo, es poco conocida la influencia que ejerce este anticuerpo monoclonal sobre la calidad de vida de estos pacientes en la práctica clínica cotidiana.

Igualmente son escasos los datos existentes actualmente sobre el efecto del tratamiento con el infliximab sobre la CVRS en pacientes con EC fistulosa, que es la forma más incapacitante de presentación de la enfermedad y la que más afecta por consecuencia, a la CVRS.

El objetivo principal del presente estudio ha sido el de evaluar la eficacia del infliximab en el tratamiento de la EC fistulosa a corto plazo y valorar su influencia sobre la calidad de vida de estos pacientes, en el contexto clínico de la práctica clínica diaria y no en el seno de un ensayo controlado.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

Se realizó un estudio prospectivo observacional sobre un total de 25 pacientes con EC fistulosa. Los pacientes fueron incluidos consecutivamente entre los meses de abril de 2002 a septiembre de 2003. En un principio se seleccionaron un total de 31 pacientes, de los que 6 fueron excluidos; 4 por no tener completados todos los cuestionarios por diversos motivos y 2 por no haber completado el tratamiento; uno, por haber sido intervenido de un absceso abdominal después de la segunda dosis y otro, por cambio de residencia. Todos los pacientes recibieron el tratamiento en régimen de hospital de día en el Servicio de Aparato Digestivo. A todos los pacientes se les practicó una prueba de la tuberculina al 1/10.000 y una placa de tórax para descartar la posible existencia de tuberculosis pulmonar, antes de la inclusión en el estudio. Se obtuvo un consentimiento informado previo a la inclusión en el estudio.

Como criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Pacientes menores de 18 años de edad.
2. Pacientes que presentaban abscesos abdominales o perianales.
3. Pacientes que tenían signos de infección activa en el momento de inclusión.

4. Pacientes con alergias conocidas a proteínas de origen humano o murino.
5. Pacientes con historia de alergia importante o hipersensibilidad a proteínas extrañas.
6. Mujeres con riesgo de quedar embarazadas o que no querían o podían seguir un método seguro anti-conceptivo.
7. Pacientes que no recibieron el ciclo completo de tratamiento.
8. Pacientes que no completaron las encuestas de CVRS.

## Métodos

Todos los pacientes habían recibido previamente a la inclusión en el estudio tratamiento inmunosupresor y antibiótico sin éxito respecto al cierre de las fistulas (consistente en la administración de azatioprina a la dosis de 2,5 mg/kg/día durante por lo menos 6 meses, junto con metronidazol 500 mg/12 h y ciprofloxacino 500 mg/12 h durante por lo menos 6 semanas). El tratamiento con infliximab consistió en la infusión intravenosa de 5 mg por kilogramo de peso del fármaco, administrado a las semanas 0, 2, y 6.

Los pacientes fueron seguidos durante un período de 10 semanas desde el comienzo del tratamiento para evaluar su respuesta clínica con controles efectuados en las semanas 0, 2, 4, 6, 8 y 10. La valoración de la CVRS, se llevó a cabo mediante los cuestionarios SF-36 y el IBDQ aplicados en las semanas 0, 4 y 10.

## EVALUACIÓN CLÍNICA

Además de evaluar el cierre parcial o completo de las fistulas para realizar una correlación entre la actividad clínica y la calidad de vida, utilizamos el “Índice de Actividad de la EC” (*Crohn's Disease Activity Index* o CDAI) que se emplea habitualmente para valorar la eficacia del infliximab y otros fármacos en el tratamiento de la EC (7). El CDAI incorpora ocho variables relacionadas con la actividad clínica de la EC, a saber:

1. Número de deposiciones/día.
2. Intensidad del dolor abdominal.
3. Grado de bienestar general.
4. Presencia o no de manifestaciones extra-intestinales.
5. Presencia de masa abdominal.
6. Empleo de fármacos anti-diarreicos.
7. Hematocrito.
8. Peso (16).

Estas variables transformadas mediante una escala de coeficientes apropiados para cada variable, configuran una puntuación total, que oscila de 0 a 600. Puntuaciones inferiores a 150 indican remisión clínica y las superiores a 400, señalan la presencia de una enfermedad con importante actividad inflamatoria asociada. El CDAI se determinó en 6 ocasiones, a intervalos de 2 semanas, durante las diez semanas del período de estudio (semanas 0, 2, 4, 6, 8 y 10).

## CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (CVRS)

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluó por medio de un cuestionario genérico (SF-36), y mediante un cuestionario específico el *inflammatory bowel disease questionnaire* (IBDQ), ambos adaptados y validados en sus versiones españolas (17). Estos cuestionarios se auto-administraron a los pacientes en las semanas 0, 4 y 10.

El SF-36 es un cuestionario genérico que incluye ocho dimensiones, a saber:

1. Función física (10 preguntas).
2. Función social (2 preguntas).
3. Limitaciones de la actividad por problemas físicos (4 preguntas).
4. Limitaciones de la actividad por problemas emocionales (3 preguntas). El área del bienestar incluye las dimensiones de:
  5. Salud mental (5 preguntas).
  6. Vitalidad (4 preguntas).
7. Dolor (2 preguntas). Finalmente, la evaluación general de la salud, incluye la dimensión de:
  8. Percepción de la salud general (5 preguntas) y dos puntuaciones globales: (resumen del componente físico =PCS y resumen del componente mental = MCS)(19). Cada dimensión del SF-36 puede oscilar de 0 (peor CVRS) a 100 puntos (mejor CVRS). Se realizó una estandarización de estas puntuaciones, según la edad y sexo, utilizando datos de la población española normalizados (18) que se obtuvieron de un estudio realizado mediante una estratificación efectuada al azar de una muestra de 9.151 individuos en población general española que contestaron a una encuesta y se aplicó la siguiente fórmula propuesta por los autores (20):

$$\text{Puntuación estandarizada} = \frac{\text{Puntuación del paciente} - \text{Puntuación media poblacional}}{\text{Desviación estándar poblacional}}$$

Una puntuación estandarizada mayor de 0, indica una CVRS mejor que la población general de la misma edad y género; y una puntuación estandarizada por debajo de 0, indica una peor CVRS que la población general.

La versión adaptada al español del IBDQ, es una desarrollada posteriormente por Love y cols. (21) con 36 preguntas distribuidas en 5 dimensiones:

1. Síntomas intestinales (8 preguntas).
2. Síntomas sistémicos (7 preguntas).
3. Función emocional (8 preguntas).
4. Función social (6 preguntas).
5. Problemas funcionales (7 preguntas).

Las categorías de respuesta se mantienen respecto a la versión original (escala de Likert de 7 puntos, donde 7 indica ausencia de problemas y 1 valora un problema como muy grave), obteniendo una puntuación final que abarca

un rango de 36 (peor calidad de vida) a 252 (mejor calidad de vida).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se evaluaron las diferencias entre medianas, mediante el empleo de la prueba U de Mann-Whitney. En el caso de proporciones se establecieron por la prueba exacta de Fisher. Las medianas apareadas se compararon utilizando el test de Wilcoxon. Las relaciones entre el IBDQ, SF-36 y CDAI, se calcularon mediante la correlación de Spearman. El nivel aceptado de significación estadística, fue considerado como  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Descripción de la muestra

De acuerdo con la clasificación de Viena de la EC (15) todos los pacientes incluidos eran menores de cuarenta años de edad al momento del diagnóstico y la localización principal de la enfermedad fue íleo-cólica (52%). Más de las tres cuartas partes de los pacientes presentaban fistulas perianales (80%) y 44% tenían fistulas múltiples. Las características clínicas de los pacientes, la duración de la enfermedad y de sus fistulas se describen a continuación (Tabla I).

**Tabla I. Características de los pacientes**

<b>Descripción de la muestra (n = 25)</b>	
<i>Edad, (media ± desv.estandar), años</i>	40 ± 14
(Límites)	(19-59)
<i>Sexo masculino, n (%)</i>	13 (52%)
<i>Duración de la enfermedad (años)</i>	7,6 ± 6
(Límites)	(1-13)
<i>Localización de las fistulas, nº (%)</i>	
Perianal	20 (80)
Otras	5 (20)
<i>Tipos de fistula, nº (%)</i>	
Simple	14 (56)
Múltiple	11 (44)
<i>Duración de las fistulas, (media ± desv. est.), años</i>	2,3 ± 2,5
(Límites)	(1-10)
<i>Localización, nº (%)</i>	
Ileal	9 (36)
Colónica	3 (12)
Ileocólica	13 (52)

### Respuesta clínica

Se entiende por cierre parcial el de al menos el 50% de las fistulas y por cierre completo el 100% de las fistulas, evaluados tanto clínica, endoscópica y/o radiológicamente, al final de la administración de la tercera dosis de infliximab.

De los 25 pacientes que recibieron infliximab, 16 (64%) respondieron de forma completa. De ellos 14 (56%) respondieron precozmente, en las 2 primeras semanas tras su administración.

La puntuación total del índice de actividad clínica (CDAI) disminuyó de forma continuada y progresiva a lo largo de todo el tratamiento, ascendiendo ligeramente una vez finalizado el mismo. Los valores medios en las semanas 0, 4, 8 y 10 fueron  $220,5 \pm 3,5$ ,  $108,5 \pm 4,3$ ,  $87,5 \pm 3,7$ , y  $110,2 \pm 4,1$  respectivamente, con diferencias significativas ( $p < 0,01$  entre las semanas 0 y 10) (Fig. 1).

El tratamiento fue bien tolerado y los efectos secundarios durante la infusión (cefalea, vértigo y fiebre) fueron escasos y se presentaron en 2 pacientes (8%).

### Respuesta CVRS

Las puntuaciones medias estandarizadas del SF-36 aumentaron en todos los casos, cuando se comparó la semana 0 con la semana 10. Las diferencias entre las semanas 4 y 10 no fueron estadísticamente significativas en ningún caso (Fig. 2).

Para el cuestionario IBDQ, se observó un aumento significativo en la puntuación total al comparar la semana 0 con las semanas 4 y 10 ( $p < 0,01$ ). Entre las semanas 4 y 10 las diferencias no fueron significativas.

Cuando se compararon las subescalas de forma aislada, también mostraron diferencias significativas en todos los casos ( $p < 0,01$ ), excepto en la función social (Fig. 3).

Se observó correlación entre la respuesta clínica, medida por el CDAI y la mejora en la calidad de vida registrada por el IBDQ (Fig. 4) ( $r = -0,57$ ;  $p = 0,003$ ), ( $r = -0,53$ ;  $p = 0,007$ ) y ( $r = -0,52$ ;  $p = 0,008$ ) en las semanas 0, 4 y 10 respectivamente.

Esta correlación no pudo demostrarse entre el CDAI y el SF-36, ni en las puntuaciones iniciales ni en las finales de ambos cuestionarios ( $r = -0,084$  y  $r = 0,106$ ).

Esto demuestra la mayor sensibilidad que existe al valorar la calidad de vida con los cuestionarios específicos en relación de los genéricos (Fig. 4).

Analizando las diferentes subescalas del SF-36, las diferencias fueron estadísticamente significativas para el área física (RF), dolor corporal (BP), salud general (GH), vitalidad (VT), salud mental (MH), y el PCS, cuando se comparaba la semana 0 con la semana 4, y para el área física (PR), el área de funcionamiento social (SF) y el PCS en las semanas 0, 4 y 10 (Fig. 5).

## DISCUSIÓN

Este estudio observacional prospectivo, describe la respuesta a corto plazo del tratamiento con infliximab, y el efecto que ejerce sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en los pacientes con enfermedad de Crohn fistulosa. Esta característica del estudio, sin manipulación de grupos, nos permite saber cómo este tratamiento se comporta en la práctica clínica. Así fuera del ámbito de los ensayos clínicos, el tratamiento con infliximab se ha mostrado efectivo en la enfermedad de Crohn fistulosa, mostrando los pacientes mejoría en su CVRS.

El porcentaje de respuesta al tratamiento (64%) es similar al informado por Present y cols. (68%) con la misma dosis del fármaco (7). La medida de la respuesta que usa el CDAI, muestra cifras similares a aquellos referidos por dichos autores, aunque en nuestro estudio la cifra media inicial era mayor, el resultado final alcanzó una media similar.

La CVRS de los pacientes tratados con infliximab se evaluó usando los cuestionarios IBDQ y el SF-36, que también muestran una mejoría significativa. La buena tolerancia del tratamiento también debe enfatizarse, los efectos adversos fueron escasos y no fue necesario interrumpir o retirar el tratamiento.

Otros fármacos inmuno-moduladores como la azatioprina (AZA) y la 6-mercaptopurina (6-MP), también se han mostrado eficaces en la mejora de la CVRS y en la disminución del número de recaídas (3). Estos fármacos sin embargo, presentan riesgos de toxicidad, inicio de efecto terapéutico tardío y precisan de monitorización, no sólo de los niveles de TPMT al principio, sino también del hemograma y pruebas hepáticas periódicamente a todo lo largo del tratamiento para detectar la posible aparición de efectos secundarios, de esta manera produce un menor impacto en la salud percibida por los pacientes (22).

El metotrexate (MTX), otro agente inmunosupresor eficaz, también ha demostrado una mejoría significativa en las puntuaciones del IBDQ, aunque presenta un número elevado de abandonos del tratamiento, debido a la aparición de efectos secundarios indeseables.

Cuestionarios genéricos como el SF-36 se han mostrado útiles en la evaluación de la calidad de vida en los pacientes con enfermedad de Crohn (23).

Nuestros resultados muestran una mejoría significativa en la calidad de vida usando este instrumento, sobre todo en los aspectos físicos. El aumento en el PCS es mayor que en el MCS, y se ha demostrado como estadísticamente significativo.

El impacto del tratamiento con infliximab en el cuestionario IBDQ está de acuerdo con el demostrado por Lichtenstein y cols. (14), aunque en ese estudio la medida se realizó en el contexto de un ensayo clínico que incluyó grupo placebo, y la mejora en el IBDQ fue significativamente mayor en el grupo terapéutico que en el placebo. Los resultados de este estudio no distinguieron entre el subgrupo de pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante. Tampoco el estudio de Present y cols. (7) analiza la influencia del infliximab en la calidad de vida en la enfermedad de Crohn fistulizante; sólo demostró su eficacia clínica.

El cuestionario IBDQ es el más específico y el más ampliamente usado, hoy en día para evaluar la respuesta en la calidad de vida con los diferentes tratamientos para la enfermedad inflamatoria intestinal (24); nos permite evaluar la respuesta global y a través de sus diferentes subescalas. Nuestros resultados muestran una mejoría global y en sus diferentes componentes exceptuando la función social. Esto es similar a los resultados obtenidos en un estudio realizado por Casellas y cols. (10), donde la dimensión social se vió menos afectada que otras dimensiones como la orgánica y la emocional. De acuerdo con estos autores ello podría ser debido al hecho que los pacientes con enfermedad de Crohn intentan mantener sus actividades sociales, aunque la enfermedad permanezca activa. Se ha sugerido que los pacientes con peor función social en el IBDQ visitan más a su especialista y también son hospitalizados con mayor frecuencia que aquellos que presentan un buen funcionamiento social (25).

No hemos utilizado un índice específico como el PDAI (*perianal disease activity index*) hecho que sí hace Present en su trabajo sobre eficacia del infliximab (7), lo que hubiese sido interesante, ya que el PDAI posee dos apartados con referencia específica a la afectación fistulosa perianal, como son la restricción de la actividad sexual y de la actividad física en general.

El efecto considerable que ejerce la enfermedad inflamatoria intestinal fistulizante sobre la calidad de vida, hace necesaria su medida en la evaluación de los diferentes tratamientos disponibles para la enfermedad. Quizá la mejor opción es el IBDQ dada su alta sensibilidad, así como su aceptación y uso en muchos estudios.

Sin embargo, es necesaria la realización de más ensayos clínicos para analizar la influencia sobre la calidad de vida en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo con infliximab, en pacientes con enfermedad de Crohn fistulosa.