



## P028 - LA INCLUSIÓN DE DOS BIOMARCADORES PROTEICOS EN UN MODELO DE PREDICCIÓN CLÍNICA MEJORA LA DETECCIÓN DE PACIENTES EN RIESGO DE DESARROLLAR ARTROSIS DE RODILLA: DATOS DE LA OSTEOARTHRITIS INITIATIVE

C. Ruiz Romero, M. Camacho Encina, V. Balboa Barreiro, I. Rego Pérez, R. Paz González, V. Calamia, L. Lourido y F.J. Blanco

Grupo de Investigación de Reumatología (GIR). INIBIC-Hospital Universitario de A Coruña.

### Resumen

**Objetivos:** Con el fin de mejorar los métodos de diagnóstico temprano de la artrosis de rodilla (OAR), validamos y cualificamos la posible utilidad de 6 biomarcadores proteicos previamente asociados con la enfermedad, con el fin de predecir su futura aparición.

**Métodos:** Durante la fase de validación se seleccionaron al azar 749 sueros recogidos en la visita basal de participantes de la cohorte Osteoarthritis Initiative (OAI). La cuantificación de los 6 biomarcadores con potencial pronóstico se llevó a cabo a ciegas empleando microarrays de anticuerpos previamente desarrollados y optimizados en nuestro grupo de investigación. De los 749 sueros, 540 presentaban un grado de Kellgren and Lawrence (KL) de 0-1 al inicio del estudio en al menos una rodilla, de los cuales 209 fueron categorizados como incidentes ( $KL \geq 2$ ), y 331 como no incidentes ( $KL = 0-1$ ) tras un período de seguimiento de 96 meses. El test de Mann-Whitney se aplicó para detectar diferencias significativas entre los grupos de estudio. En la fase de cualificación, se evaluó el nivel de asociación de cada biomarcador con el riesgo de desarrollo de OAR a través de análisis de regresión univariable en los mismos pacientes ( $n = 540$ ). Para la generación del modelo clínico se llevó a cabo un análisis de regresión múltiple por pasos, incluyendo variables de carácter no radiográfico significativamente asociadas con la incidencia de la OA. La utilidad de los biomarcadores proteicos, individualmente o en combinación, se evaluó comparando el área bajo la curva (AUC) del modelo clínico con el modelo clínico más los biomarcadores. Además, se evaluaron los valores de sensibilidad, especificidad y los coeficientes predictivos, tanto positivo como negativo.

**Resultados:** La concentración en suero de los seis marcadores cuantificados en este estudio era significativamente más alta en el grupo de incidentes frente a los no incidentes ( $p < 0,05$ ) en la visita basal analizada. Además, 5 de ellos se encontraban también significativamente asociados a la futura aparición de OA radiográfica de rodilla, alcanzando Odds ratios (OR)  $\geq 10$  por cada 10  $\mu\text{g/ml}$  de incremento. De todas las combinaciones estudiadas, la inclusión de la combinación de dos biomarcadores en el modelo de predicción clínica generado dio lugar a una mejora significativa de la capacidad predictiva del mismo (AUCs = 0,78 vs 0,82,  $p = 0,044$ ), con una especificidad del 65% y una sensibilidad del 88%. En la Tabla se detallan las variables incluidas en el modelo de regresión y

las métricas correspondientes a ambos modelos.

Análisis de regresión múltiple comparando el modelo de pronóstico clínico con el modelo formado por la combinación de variables clínicas y los biomarcadores.

	Modelo clínico		Modelo clínico + biomarcadores	
	OR (IC95%)	p valor	OR (IC95%)	p valor
Covariable 1	1,05 (1,03-1,08)	6,000 <sup>-6</sup>	1,04 (1,01-1,06)	8,167 <sup>-3</sup>
Covariable 2	2,36 (1,58-3,54)	3,100 <sup>-5</sup>	2,55 (1,64-3,96)	3,000 <sup>-5</sup>
Covariable 3	1,16 (1,10-1,22)	3,046 <sup>-9</sup>	1,17 (1,11-1,24)	3,399 <sup>-9</sup>
Covariable 4	1,72 (1,12-2,65)	1,304 <sup>-2</sup>	1,79 (1,12-2,84)	1,440 <sup>-2</sup>
Covariable 5	2,47 (1,40-4,33)	1,686 <sup>-3</sup>	3,23 (1,71-6,10)	3,110 <sup>-4</sup>
Covariable 6	0,97 (0,95-0,99)	7,431 <sup>-3</sup>	0,97 (0,95-0,99)	7,185 <sup>-3</sup>
Biomarcador 1			1,01 (1,00-1,03)	3,530 <sup>-2</sup>
Biomarcador 2			1,03 (1,02-1,04)	1,208 <sup>-10</sup>
AUC (95%IC)	0,78 (0,73-0,81)		0,82 (0,79-0,86)	
p valor entre AUCs	4,400 <sup>-2</sup>			
Especificidad (IC95%)	0,79 (0,75-0,83)		0,65 (0,60-0,70)	
Sensibilidad (IC95%)	0,66 (0,59-0,72)		0,86 (0,81-0,91)	
VPP (IC95%)	0,67 (0,62-0,72)		0,61 (0,57-0,65)	
VPN (IC95%)	0,78 (0,75-0,82)		0,88 (0,85-0,92)	

**Conclusiones:** Hemos generado un modelo de predicción de OA radiográfica de rodilla que combina variables clínicas y dos biomarcadores con potencial utilidad en la rutina clínica diaria para identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.