

Original

## ¿Cómo son los pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo en España? Descripción de la cohorte PROAR

Virginia Villaverde García<sup>a</sup>, Alejandro Balsa<sup>b,\*</sup>, Loreto Carmona<sup>c</sup>, Raimon Sanmartí<sup>d</sup>, Jesús Maese<sup>c</sup>, Dora Pascual<sup>e</sup>, José Ivorra<sup>f</sup> y Grupo Proar

<sup>a</sup> Unidad de Reumatología, Hospital de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital La Paz, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de Investigación, Fundación Española de Reumatología, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Inmunología, Hospital La Paz, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Dr. Peset, Valencia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 4 de marzo de 2008

Aceptado el 3 de septiembre de 2008

On-line el 9 de marzo de 2009

#### Palabras clave:

Artritis

Estudios de cohortes

Diagnóstico precoz

Enfermedades autoinmunitarias

### RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** Identificación de factores presentes en la artritis de reciente comienzo que puedan ayudar a predecir el desarrollo o no de artritis reumatoide (AR). Descripción de las características clínicas de una cohorte de AR de inicio.

**Pacientes y método:** Cohorte de inicio prospectiva de 5 años de duración en 34 servicios de reumatología españoles formada por pacientes con oligoartritis y poliartritis de menos de 1 año de evolución no tratados previamente. A todos los pacientes se les realizó al inicio una valoración de la actividad inflamatoria, capacidad funcional y factores de riesgo de AR. Además se realizaron radiografías de manos y pies y determinaciones de factor reumatoide (FR) y de anticuerpos anti-CCP. Tras 3 años, se evaluó el diagnóstico definitivo y las variables que determinaron la evolución hacia AR.

**Resultados:** Se incluyó a 171 pacientes, de los que 161 (94,2%) acabaron cumpliendo criterios diagnósticos de AR, la mayoría (157; 97,5%) en la visita inicial. Los factores relacionados con el diagnóstico de AR fueron: el FR positivo (*odds ratio* [OR] = 8,5; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1-69,8), los anti-CCP (OR = 8,5; IC del 95%, 0,96-75,7) y el DAS28 (OR = 1,9; IC del 95%, 1,1-3,3). El 65% de los pacientes presentaban erosiones en la visita basal.

**Conclusiones:** Tanto la extensión de la afección articular como tener un FR positivo y anticuerpos anti-CCP permiten predecir la evolución a AR. El daño radiológico, en muchos pacientes, ya está al inicio, por lo que es más importante un tratamiento contundente precoz que esperar a tener un diagnóstico de AR.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## What are patients with early rheumatoid arthritis like in Spain? Description of the PROAR cohort

### ABSTRACT

**Objective:** To identify factors present in recent onset arthritis that may help to predict rheumatoid arthritis (RA), and to describe a cohort of recent onset RA.

**Patients and method:** A 5 year prospective cohort of patients with early oligo and polyarthritis (< 1 year of evolution) from 34 rheumatology units, was studied. Sociodemographic, clinical features and RA risk factors were recorded. Rheumatoid factor (RF), anti-CCP determinations and radiographs of hands and feet were analyzed too. After three years, a diagnosis of certainty and the variables that determined the evolution to RA, were evaluated.

**Results:** One hundred and seventy one patients were included; 161 (94.2%) fulfilled RA diagnostic criteria; most of them (157; 97.5%) in the first visit. Factors associated with RA diagnosis were: positive RF, anti-CCP and DAS-28; 65% of the patients had radiological erosions in the first visit.

**Conclusions:** Positive RF, anti-CCP and the disease activity are predictive factors of RA. Radiological damage exists very early in most of patients, that's why it is more important to treat the disease aggressively instead than achieving an RA diagnosis of certainty.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Arthritis

Cohort studies

Early diagnosis

Autoimmune diseases

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [abalsa.hulp@salud.madrid.org](mailto:abalsa.hulp@salud.madrid.org) (A. Balsa).

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta, sobre todo, a las articulaciones y produce un gran deterioro de la capacidad funcional, disminución de la calidad de vida y aumento de la mortalidad<sup>1</sup>. Clínicamente la AR es muy heterogénea, con importantes diferencias no sólo entre pacientes, sino también en el mismo paciente en distintas fases de la evolución, lo que explica la dificultad de describir el curso natural de la enfermedad y, por lo tanto, la dificultad de predecir su evolución, aspecto de gran importancia si se quiere alterar de forma eficaz su curso<sup>1-3</sup>.

La intervención precoz en el curso de la AR y la estrategia terapéutica utilizada en la actualidad parecen haber influido de manera sustancial en la historia natural de la enfermedad a largo plazo<sup>4,5</sup>. Sin embargo, resulta difícil determinar qué pacientes con AR responderán adecuadamente a diversos regímenes terapéuticos. Esta circunstancia ha motivado el interés creciente en la búsqueda y la identificación de factores, presentes al inicio del proceso, que puedan predecir una enfermedad más grave, para tratarla de forma más agresiva y eficaz<sup>6</sup>. La decisión de usar o no estas estrategias, potencialmente más tóxicas y caras, debe basarse en el pronóstico de cada paciente en concreto.

La mayoría de los estudios pronósticos de la AR o de las artritis de reciente comienzo se han realizado en población americana o del norte de Europa<sup>4-7</sup>. Se ha apuntado que en países del área mediterránea la AR puede ser una enfermedad más benigna<sup>8,9</sup>, por lo que se necesitan estudios sobre factores pronósticos en las artritis de inicio en nuestro país, con el fin de establecer pautas de diagnóstico y tratamiento que redunden en una mejor atención del paciente y consigan mejorar su calidad de vida.

El estudio de los factores pronósticos de enfermedad grave en la artritis reumatoide de reciente comienzo (PROAR), promovido por la Sociedad Española de Reumatología, es una oportunidad única para conocer la relación entre los factores sociodemográficos, clínicos y serológicos y la evolución de la enfermedad: aparición o no de remisiones y su duración, alteración de la capacidad funcional, aparición y progresión de las lesiones radiológicas y la necesidad de cirugía articular. En este trabajo, se describen las características basales de las artritis de inicio en nuestro país y se evalúan los factores que podrían ser útiles en la predicción de AR en pacientes con artritis de reciente comienzo.

## Pacientes y métodos

El proyecto PROAR es un estudio longitudinal multicéntrico de 5 años de duración de una cohorte de pacientes con AR de corta evolución, cuyo objetivo es determinar el efecto de variables independientes en la actividad de la enfermedad, la capacidad funcional y el deterioro radiológico.

Todos los centros con atención especializada en reumatología de nuestro país fueron invitados a participar por medio de una carta personalizada al jefe de la unidad, de los que 34 aceptaron. En cada uno de los centros participantes, se seleccionó a un reumatólogo responsable.

El protocolo del estudio fue aprobado por el CEIC del hospital del investigador principal y los pacientes incluidos dieron su consentimiento a participar en el estudio. Todo el protocolo se ajustó a los principios de la Declaración de Helsinki de 1975 y sus modificaciones posteriores.

Se incluyó a pacientes con oligoartritis o poliartritis de menos de 1 año de evolución, cumplieren o no los criterios del American College of Rheumatology (ACR) de 1987 de AR<sup>10</sup> de entrada, que no hubieran sido tratados previamente con fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad y que no estuvieran en

tratamiento corticoideo en el momento de su inclusión. Se excluyó del análisis a los pacientes con un diagnóstico de artritis microcristalina o infecciosa.

El reclutamiento de los pacientes, que tuvo lugar durante 1 año, se basó en un muestreo consecutivo de los primeros 5 pacientes nuevos que llegaran a la consulta de los reumatólogos participantes y que cumplieran los criterios de inclusión. Por tratarse de un proceso de baja incidencia y de pacientes en su primera visita, el tipo de muestreo se considera probabilístico.

## Variables y grupos de estudio

Los datos de los pacientes fueron recogidos en formularios estandarizados durante visitas protocolizadas con cadencia semestral. En la visita basal, se recogieron las características de los pacientes que podían influir en el análisis de las variables principales: sexo, edad, duración desde el inicio de los síntomas, tratamiento médico que recibían o habían recibido, enfermedades concomitantes, nivel de estudios, clase social (se recogió la última profesión y la del cónyuge y se cruzaron con las tablas preparadas de la Sociedad Española de Epidemiología para la categorización de la clase social, a partir de la última ocupación profesional<sup>11</sup>), situación laboral en el momento de la recogida de datos, hábito tabáquico (en el momento de la recogida de los datos e historial previo y la duración), historia ginecológica (número de gestaciones, abortos e hijos nacidos vivos, edad de menarquia y menopausia y el uso y la duración de tratamiento hormonal sustitutivo y anticonceptivos) e historia de transfusiones (número, motivo y año de realización).

En la visita basal y cada 6 meses se determinó el dolor articular y la valoración general de la enfermedad por el paciente y el médico, mediante una escala visual analógica (EVA), el número de articulaciones dolorosas (índices de 52 y 28 articulaciones) e inflamadas (índices de 44 y 28 articulaciones), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), por el método habitual en cada centro y posterior conversión a unidades comunes en mg/dl, y el factor reumatoide (FR) en U/ml. Se definió una AR como seropositiva con una sola determinación positiva del FR, mientras que para considerarla seronegativa se debía comprobar que todas las demás determinaciones fueran negativas. La actividad inflamatoria se cuantificó por el DAS28, que es una medida agrupada a partir de los recuentos articulares, la evaluación de la enfermedad por el paciente y la VSG (Disease Activity Score)<sup>12,13</sup>. La medición de la capacidad funcional se realizó por medio de la autoaplicación del cuestionario Health Assessment Questionnaire (HAQ) en su versión española validada<sup>14</sup>, que puntúa la capacidad funcional del paciente en una escala de 0 a 3 (capacidad total a incapacidad absoluta) y la clase funcional de la ACR<sup>15</sup> (de I a IV, de mejor a peor).

Para cuantificar el daño articular, se utilizó el método radiológico de Sharp, modificado por Van der Heijde et al<sup>16</sup>. La puntuación máxima de erosión de todas las articulaciones de ambas manos es 160 y de los dos pies, 120. La puntuación máxima del pinzamiento del espacio articular en todas las articulaciones de ambas manos es 120 y en ambos pies, 48. Se evaluaron las radiografías de manos y pies de todos los pacientes, de forma centralizada por un experto, realizadas en el momento basal y anualmente.

Se recogió suero de los pacientes en todas las visitas para determinación de los anticuerpos contra péptidos citrulinados (anti-CCP). La determinación se realizó de forma centralizada en el Laboratorio de Inmunología del Hospital La Paz mediante el CCP-kit mark 2 de Eurodiagnóstica, un ELISA de segunda generación (máximo detectable, 1.600 U/ml; mínimo detectable, 25 U/ml).

También en cada visita se recogieron las manifestaciones extraarticulares de la AR (subluxación atlo-axoidea, nódulos

reumatoides, vasculitis, pleuritis o pericarditis, síndrome de Felty, neumopatía intersticial, afectación ocular, síndrome de Sjögren, amiloidosis, túnel carpiano y neuropatía periférica).

Para asegurar la calidad de la recogida de datos, se realizó un curso de estandarización de los procesos de recogida, previo estudio piloto de los formularios, con objeto de unificar criterios de exploración articular. Asimismo, se efectuó un seguimiento de la calidad y la fiabilidad de la recogida de datos por un monitor durante todo el seguimiento.

La definición de AR se basa en la acumulación de criterios de AR del ACR de 1987 desde el inicio de los síntomas, independientemente del juicio del médico que siguió al paciente. Inicialmente se consideró que la variable de análisis sería «desarrollo de AR en el seguimiento», diferenciando entre AR y sin AR, pero al observar a los pacientes que desarrollaban AR por criterios, pero lo hacían en el seno de otras enfermedades autoinmunitarias, se consideró un grupo conceptualmente suficientemente diferenciado, que se denominó «AR-overlap».

#### Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de tendencia central adecuadas a la distribución de las variables para la descripción de la muestra. Ello incluyó la realización de un test previo de normalidad de Kolmogorov para comprobar el ajuste de variables discretas o continuas a la normalidad. Para contrastar la hipótesis de diferencias entre grupos: AR, sin AR y AR-overlap, se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas, según la distribución de la variable. La prueba de Fisher se utilizó para contrastar hipótesis cuando en algún grupo había menos de 5 pacientes con características categóricas comparadas. Los análisis se realizaron con los paquetes estadísticos Stata y SPSS.

#### Resultados

Los 34 centros participantes llegaron a reclutar, durante el año de inclusión, a 171 pacientes con oligoartritis o poliartritis de menos de 1 año de evolución, de los que 161 (94,2%) acabaron cumpliendo los criterios diagnósticos para la AR del ACR durante el seguimiento. La media  $\pm$  desviación estándar de seguimiento de los pacientes fue  $3,6 \pm 1,6$  (intervalo, 0-5,6) años. La figura 1 muestra el flujo de pacientes, con las pérdidas del seguimiento por visitas.

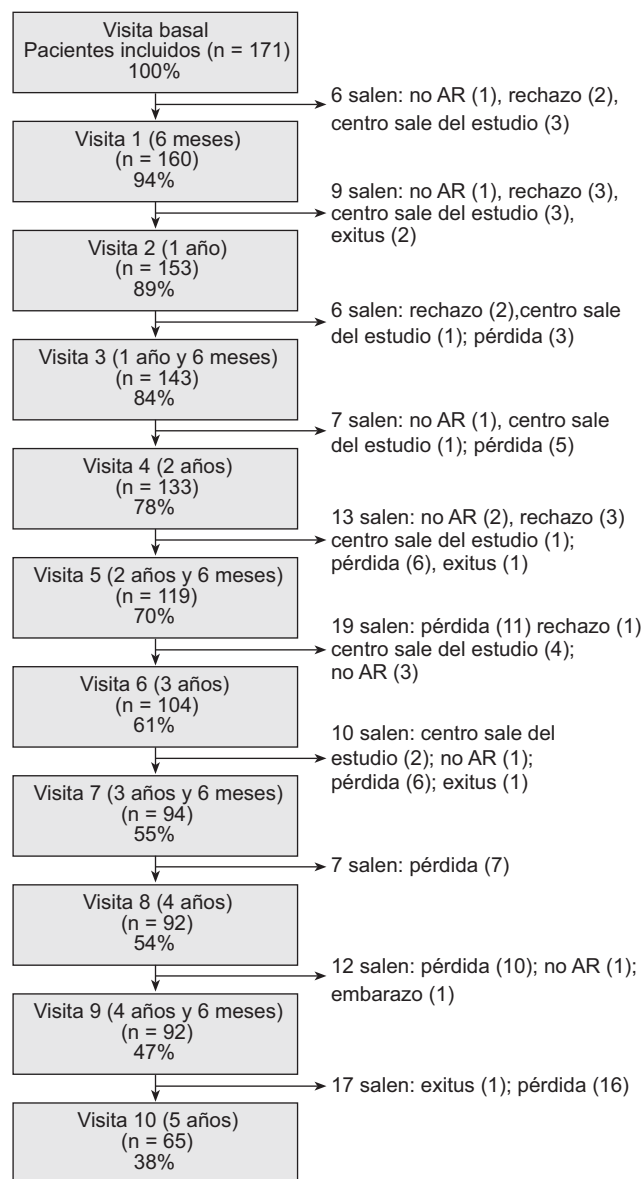
Los diagnósticos de las artritis que finalmente no cumplieron criterios de AR fueron: artritis indiferenciada ( $n = 8$ ), sarcoidosis ( $n = 1$ ) y espondiloartritis ( $n = 1$ ); 11 pacientes cumplían criterios de AR y de otras enfermedades inflamatorias articulares: artritis psoriásica ( $n = 2$ ), enfermedad indiferenciada del tejido conectivo ( $n = 1$ ), lupus eritematoso sistémico ( $n = 1$ ) y espondiloartritis con afección periférica ( $n = 7$ ). De esta forma, se incluyó a 150 pacientes en el grupo AR, 10 en el grupo sin AR y 11 en el grupo AR-overlap.

La media de tiempo de evolución de la enfermedad antes de la primera visita fue 5 meses (mediana, 4,5;  $P_{25-75}$ , 2,5-7,3). Los pacientes que finalmente cumplían criterios de AR, en su mayoría (157; 97,5%) fue en la visita inicial. Dos pacientes cumplieron criterios en la visita de 6 meses y los otros 2 restantes en la visita del año.

Las tablas 1 y 2 muestran las características sociodemográficas basales y los factores de riesgo de AR de los pacientes incluidos en PROAR, tanto de los que finalmente tuvieron AR como de los que no desarrollaron la enfermedad.

#### Características sociodemográficas

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes diagnosticados de AR, sin AR y AR-overlap en cuanto a edad, sexo,



**Figura 1.** Diagrama del flujo del estudio PROAR. Se muestran las visitas realizadas en cada uno de los periodos y los pacientes que salen de la cohorte tras cada visita. En una visita dada, los pacientes que siguen en la cohorte pueden ser más que las visitas realizadas porque los pacientes no acudieron a algunas visitas.

tiempo previo de evolución de los síntomas, enfermedades concomitantes, nivel de estudios, clase social, situación laboral, hábito tabáquico, historia ginecológica y número de transfusiones (tablas 1 y 2).

#### Características clínicas

La tabla 3 recoge las características basales de los pacientes en cuanto a la actividad y la afectación funcional de la enfermedad. En la primera visita se identificó a 5 pacientes con comienzo poliomiálgico y 1 con inicio extraarticular que finalmente desarrollaron AR (el 4% de las AR). La mayoría había tenido un comienzo poliarticular y un tercio, oligoarticular. El inicio de la enfermedad era más frecuentemente subagudo (69%) que agudo. El 21,5% de los pacientes que desarrollaron criterios de AR tenían alguna manifestación extraarticular en la visita inicial; la más frecuente fue la afección del nervio mediano que producía síndrome del

**Tabla 1**  
Características sociodemográficas de los pacientes a la entrada en la cohorte

	AR	Sin AR	AR-overlap	p
Edad actual (años), media ± DE	54 ± 15	48 ± 19	52 ± 12	0,369 <sup>a</sup>
Mujeres	107 (71)	7 (70)	6 (55)	0,502 <sup>b</sup>
Tiempo de evolución (meses), media ± DE	5 ± 3	6 ± 3	6 ± 3	0,935 <sup>a</sup>
Nivel de estudios				0,831 <sup>b</sup>
Sin estudios	6 (4)	0	0	
Elementales o primarios	83 (56)	5 (50)	7 (64)	
Secundarios o profesionales no universitarios	48 (32)	5 (50)	3 (27)	
Universitarios	11 (7)	0	1 (9)	
Clase social				0,579 <sup>b</sup>
Baja	57 (42)	2 (22)	6 (55)	
Media	68 (50)	6 (67)	4 (36)	
Alta	12 (9)	1 (11)	1 (9)	
Situación laboral <sup>c</sup>				0,720 <sup>b</sup>
Trabajan	55 (37)	4 (40)	6 (55)	
Jubilados	31 (21)	1 (10)	3 (27)	
Labores del hogar	39 (26)	3 (30)	0	
En paro	7 (5)	1 (10)	0	
Incapacidad laboral transitoria	13 (9)	1 (10)	2 (18)	
Incapacidad laboral permanente	3 (2)	0	0	

AR: artritis reumatoide; DE: desviación estándar.

Los resultados están expresados en n (%) a menos que se especifique otra forma.

<sup>a</sup> Prueba de ANOVA.

<sup>b</sup> Prueba de la  $\chi^2$ .

<sup>c</sup> No había ningún estudiante en la cohorte.

**Tabla 2**  
Factores de riesgo de artritis reumatoide (AR) en la visita basal de PROAR y su distribución entre los pacientes que desarrollaron finalmente criterios de AR o no

	AR	Sin AR	AR-overlap	p
Fumadores	56 (37)	4 (40)	6 (55)	0,525 <sup>a</sup>
Transfundidos en el pasado	12 (8)	1 (10)	0	0,6 <sup>a</sup>
Antecedentes familiares de artritis	21 (14)	1 (10)	2 (18)	0,864 <sup>a</sup>
<i>Sólo mujeres</i>				
Algún embarazo	88 (91)	5 (71)	6 (100)	0,182 <sup>a</sup>
Número de embarazos, media ± DE	3 ± 2	1 ± 1	3 ± 1	0,368 <sup>b</sup>
Menarquia (años), media ± DE	13 ± 2	12 ± 2	14 ± 2	0,929 <sup>b</sup>
Menopausia (años), media ± DE	47 ± 8	47 ± 4	46 ± 7	0,256 <sup>b</sup>
Tratamiento hormonal sustitutivo	12 (18)	0	1 (20)	0,646 <sup>a</sup>
Anticonceptivos orales	45 (45)	2 (33)	1 (17)	0,352 <sup>a</sup>

DE: desviación estándar.

Los resultados están expresados en n (%) a menos que se especifique otra forma.

<sup>a</sup> Prueba de la  $\chi^2$ .

<sup>b</sup> Prueba de ANOVA.

túnel del carpo, seguida de los nódulos reumatoides. El FR era positivo con más frecuencia entre los pacientes diagnosticados de AR (53%) que entre los que desarrollaron otra enfermedad (11,1%), con diferencia estadísticamente significativa, a pesar del bajo número de pacientes sin AR ( $p = 0,03$ ). Los pacientes incluidos en el grupo *AR-overlap* presentaban positividad para el FR y títulos más altos que los pacientes no diagnosticados de AR. La *odds ratio* (OR) de la relación entre FR positivo y diagnóstico de AR es 8,5 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1-69,8). También se encontraron diferencias significativas en cuanto a los títulos del FR, que eran más elevados en el grupo de pacientes diagnosticados de AR. Los anti-CCP también mostraron relación con el diagnóstico de AR (OR = 8,5; IC del 95%, 0,96-75,7) y, por lo tanto, son positivos con mayor frecuencia en los pacientes con artritis de

inicio diagnosticados de AR y en aquellos que inicialmente cumplían criterios de otra enfermedad, pero que acaban siendo diagnosticados de AR: grupo *AR-overlap* (prueba de la  $\chi^2$ ,  $p = 0,071$ ). La sensibilidad y la especificidad de los anti-CCP y del FR como factores predictivos de AR fueron del 63 y el 83% y el 52 y el 88%, respectivamente, mientras que la sensibilidad y la especificidad de la combinación (anti-CCP positivo y FR positivo) fueron del 37,4 y el 100%.

El número de articulaciones inflamadas en la primera visita, así como el DAS28, también se relaciona con el diagnóstico de AR. Por cada punto en el DAS, aumenta claramente la relación con el diagnóstico (OR = 1,9; IC del 95%, 1,1-3,3).

La mayoría de los pacientes diagnosticados de AR se encontraban al inicio en una clase funcional II (34%), seguida en frecuencia por las clases funcionales I y III (el 33 y el 24%, respectivamente). El 9% de los enfermos con AR de reciente comienzo tenían una clase funcional IV. La clase funcional no era estadísticamente distinta entre los pacientes de los tres grupos.

Se obtuvieron radiografías de pies y manos en 111 pacientes de la visita basal. De ellos, 72 (el 65% de los radiografiados) presentaban al menos una erosión. Los pacientes con AR tenían una puntuación máxima de erosión de todas las articulaciones de ambas manos y pies mayor que los pacientes que no desarrollaron AR, con diferencia estadísticamente significativa en el caso de las manos ( $p = 0,04$ ). En cuanto al pinzamiento articular de manos y pies, también fue mayor en los pacientes diagnosticados de AR ( $p = 0,009$  y  $p = 0,1$ , respectivamente). Los pacientes del grupo *AR-overlap* presentaron más erosiones que los pacientes no diagnosticados de AR, así como una puntuación radiológica total mayor, con diferencia significativa en el caso de las erosiones.

## Discusión

Los pacientes de PROAR conforman una muestra representativa de artritis de inicio en los servicios de atención especializada españoles. En este estudio se ha considerado con artritis de inicio a cualquier paciente con oligoartritis o poliartritis de menos de 1 año de evolución. Probablemente, se trate de un criterio de artritis de inicio un poco tardío. Dadas las características del sistema sanitario español, conocidas a partir del estudio emAR (estudio de la variabilidad en el manejo de la AR en España); sólo en la mitad de los pacientes que acuden a reumatología a través de urgencias el tiempo de evolución de la enfermedad es menor de 5 meses; el tiempo habitual gira en torno a los 14 meses de evolución de la AR antes de que el paciente sea atendido por un reumatólogo<sup>17</sup>. El efecto del tiempo de evolución se refleja, por otra parte, en el alto porcentaje de pacientes que cumplen criterios de AR en la primera visita o antes de 1 año. No obstante, este porcentaje también podría explicarse por los criterios de inclusión utilizados en este estudio, por cuanto que se seleccionaron para incluir a los pacientes con mayor probabilidad de evolucionar hacia una AR; de ahí que el número de pacientes clasificados en el grupo sin AR y en el grupo *AR-overlap* sea pequeño, lo que podría considerarse una limitación del estudio.

Otra información interesante que nos aporta PROAR es sobre el seguimiento de este tipo de pacientes. Hemos podido comprobar cuán difícil es conseguir que se mantengan en la cohorte por más de 2 años. Dado el elevado número de médicos implicados, no puede ser sólo influencia de la empatía entre paciente y médico lo que logra mantener a los pacientes en la cohorte, sino que probablemente tenga relación con el hecho de que los pacientes aún no están acostumbrados a la naturaleza crónica de su enfermedad<sup>18,19</sup>.

Se han observado tres variables que, tras 1 año de evolución de los síntomas, permiten discriminar o predecir la evolución hacia



**Tabla 3**

Características clínicas de la enfermedad en la primera visita

	AR	Sin AR	AR-overlap	p
Inicio subagudo de la enfermedad, n (%)	102 (68)	7 (70)	9 (82)	0,631 <sup>a</sup>
Poliarticular al inicio, n (%)	104 (70)	5 (50)	7 (64)	0,709 <sup>a</sup>
Factor reumatoide positivo, n (%)	77 (53)	1 (11)	4 (36)	0,035 <sup>a</sup>
Factor reumatoide (U/ml)	178 ± 279	31 ± 33	146 ± 210	0,001 <sup>b</sup>
Anti-CCP positivo (> 25 U/ml), n (%)	58 (62)	1 (17)	5 (71)	0,071 <sup>a</sup>
Dolor (EVA, 0-100 mm de menos a más)	55 ± 24	52 ± 19	57 ± 26	0,604 <sup>b</sup>
Actividad general por EVA 0-100 (paciente)	55 ± 25	49 ± 20	54 ± 25	0,714 <sup>b</sup>
Actividad general por EVA 0-100 (médico)	50 ± 21	44 ± 23	54 ± 22	0,882 <sup>b</sup>
Número de articulaciones tumefactas (de 28)	10 ± 5	4 ± 3	13 ± 8	0,017 <sup>b</sup>
Número de articulaciones dolorosas (de 28)	12 ± 6	7 ± 5	17 ± 10	0,073 <sup>b</sup>
Velocidad de sedimentación globular, mm/primer hora	39 ± 27	35 ± 23	36 ± 31	0,722 <sup>b</sup>
Proteína C reactiva (mg/dl)	4 ± 7	4 ± 3	1 ± 1	<0,001 <sup>b</sup>
DAS28	5,8 ± 1,1	4,9 ± 1	6,1 ± 1,9	0,016 <sup>b</sup>
HAQ (de 0-3, de mejor a peor)	1,4 ± 0,7	1,2 ± 0,8	1,1 ± 0,5	0,514 <sup>b</sup>
Clase funcional, n (%)				0,63 <sup>a</sup>
I-II	101 (67)	6 (60)	6 (55)	
III-IV	49 (33)	4 (40)	5 (45)	
Pinzamiento de manos (0-120)	8 ± 6	5 ± 5	5 ± 2	0,009 <sup>b</sup>
Erosiones de manos (0-160)	2 ± 4	1 ± 1	2 ± 3	0,042 <sup>b</sup>
Pinzamiento de pies (0-48)	3 ± 3	1 ± 1	4 ± 2	0,116 <sup>b</sup>
Erosiones de pies (0-120)	0,7 ± 2	0,4 ± 3	0,4 ± 2	0,599 <sup>b</sup>
Puntuación total (0-448)	14 ± 10	9 ± 6	12 ± 6	0,087 <sup>b</sup>

AR: artritis reumatoide; DAS: Disease Activity Score; EVA: escala visual analógica; HAQ: Health Assessment Questionnaire.

Los resultados están expresados en media ± desviación estándar a menos que se especifique otra forma.

<sup>a</sup> Prueba de la  $\chi^2$ .<sup>b</sup> Prueba de ANOVA.

un diagnóstico de AR, éstas son la actividad al inicio, medida por el DAS28, el FR y los anti-CCP. Estas variables son precisamente unas de las que se están evaluando para su utilización en los nuevos criterios de la European League Against Rheumatism (EULAR) de artritis de reciente comienzo. Estos criterios, que están actualmente en desarrollo, han surgido a raíz de las recomendaciones para el tratamiento precoz de la artritis reumatoide<sup>20</sup>. Aunque llama la atención que en esta serie de pacientes la especificidad de los anti-CCP, como factor predictivo de la AR, fue menor que la del FR, a diferencia de lo habitualmente descrito en la literatura, hay que tener en cuenta que varios de los hospitales participantes en este estudio no pudieron remitir al laboratorio central la muestra solicitada para la determinación de los anti-CCP, por lo que no se pudo analizarlos en todos los pacientes.

La descripción de la cohorte PROAR permite dibujar una situación de la AR de reciente comienzo en España bastante aproximada a la de cohortes de pacientes con la misma enfermedad en otros países<sup>21</sup>, lo que indica que la AR en nuestro país no es más benigna, como apuntaban otros estudios<sup>8</sup>. Estudios de un solo centro en España en artritis de reciente comienzo tampoco respaldan esta benignidad de la AR en nuestro país<sup>22,23</sup>.

Un resultado relevante de esta descripción son las erosiones observadas en la primera visita en hasta dos tercios de los pacientes. Si bien la frecuencia de erosiones varía mucho entre series, estos datos están en consonancia con el tiempo de evolución de la enfermedad en nuestros pacientes y con la frecuencia descrita en estudios realizados en otros países, que demuestran la progresión radiológica rápida en pacientes con AR de reciente comienzo<sup>5,24-26</sup>.

En conclusión, tanto la extensión de la afectación articular como tener un factor reumatoide positivo y anticuerpos anti-CCP, en nuestro contexto clínico, son factores que permiten predecir que la evolución de una oligoartritis o una poliartritis de menos de 1 año, pero de más de 3 meses de evolución, acabe en AR. No obstante, el daño radiológico está en casi dos tercios de los pacientes en este punto, por lo que es evidente que es más importante un tratamiento contundente precoz que esperar a

tener un diagnóstico de AR, al menos con los datos de los que habitualmente disponemos en nuestras consultas.

### Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a Raquel Ruiz por su devota implicación en las tareas de logística y secretaría del estudio y a Miguel Ángel Descalzo por su apoyo estadístico.

### Financiación

PROAR ha sido posible gracias al apoyo económico de Schering Plough, S.A. y a una beca de la Marató de TV3.

### Grupo PROAR

Agustín Martínez Sanchís (Hospital General Universitario de Alicante); Alejandro Balsa (Hospital La Paz); Alfonso Corrales (Hospital Comarcal de Laredo); Ana Cruz (Hospital Severo Ochoa); Ana Laiz y Cesar Díaz (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau); Bartolomé Ribas López (Hospital San Juan de Dios); Cristina Mata (Hospital Comarcal Sierrallana); Elena Ciruelo (Hospital General de Segovia); Eugenio Chamizo (Hospital de Mérida); Francisco Javier Manero (Hospital Universitario Miguel Servet); Francisco Javier Navarro (Hospital General Universitario de Elche); Francisco Javier Toyos Saenz de Miera (Hospital Universitario Virgen Macarena); Francisco Martínez Sánchez (Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba); Francisco Pérez Torres (Hospital General de Requena); Gaspar Pérez Lidon (Hospital del Insalud-Ceuta); Georgina Salvador y Raimon Sanmarti (Hospital Clínic i Provincial); Javier Quirós (Hospital Fundación Alcorcón); Javier Rivera y Teresa González (Instituto Provincial de Rehabilitación); Jesús García-Arroba y Miguel Cantalejo (Hospital Universitario de Getafe); Jesús Maese (Unidad de Investigación de la FER); Joan

Maymó (IMAS); Jordi Fiter (Hospital Son Dureta); José Ángel Cabezas Lefler (Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro); José Ivorra Cortés (Hospital Universitario Dr. Peset); Julio Vázquez Coleman (Hospital Virgen de la Luz); M. del Carmen García Gómez (Hospital de Malalties Reumàtiques); M. Rosario García de Vicuña (Hospital de la Princesa); M. Victoria Irigoyen Oyarzabal y Magdalena Pérez Busqueen (Hospital General Carlos Haya); Manel Pujol Busquets (Hospital Mutua de Terrassa); Manuel Alejandro Guzmán Úbeda (Hospital Virgen de las Nieves); Manuel Riera (Hospital Creu Roja, Barcelona); Manuel Rodríguez Gómez (Complejo Hospitalario Cristal-Piñor); Mercedes Freire (Hospital Juan Canalejo); Rosa González Crespo (Hospital 12 de Octubre); Rosa Roselló (Hospital General San Jorge); Saúl Mario Gelman (Hospital General de Manresa); Xavier Juanola (Hospital de Bellvitge).

## Bibliografía

- Laffon Roca A. Artritis reumatoide. Epidemiología, etiopatogenia y manifestaciones clínicas. En: Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 4.ª ed. Madrid: Panamericana; 2004. p. 169.
- Porter DR, Capell HA. The 'natural' history of active rheumatoid arthritis over 3-6 months – an analysis of patients enrolled into trials of potential disease-modifying anti-rheumatic drugs, and treated with placebo. *Br J Rheumatol.* 1993;32:463–6.
- Abdel-Nasser AM, Rasker JJ, Valkenburg HA. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;27:123–40.
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:290–7.
- Van Aken J, Lard LR, Le Cessie S, Hazes JM, Breedveld FC, Huizinga TW. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:274–9.
- Goronzy JJ, Matteson EL, Fulbright JW, Warrington KJ, Chang-Miller A, Hunder GG, et al. Prognostic markers of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:43–54.
- Pensec VD, Saraux A, Berthelot JM, Alapetite S, Jousse S, Chales G, et al. Ability of foot radiographs to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:66–70.
- Ronda E, Ruiz MT, Pascual E, Gibson T. Differences between Spanish and British patients in the severity of rheumatoid arthritis: comment on the article by Drosos et al. *Arthritis Rheum.* 1994;37:147–8.
- Drosos AA, Lanchbury JS, Panayi GS, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic, and serologic study. *Arthritis Rheum.* 1992;35:745–8.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315–24.
- Alonso J, Pérez S, Saez M, Murillo C. Validez de la ocupación como indicador de la clase social, según la clasificación del British Registrar General. *Gac Sanit.* 1997;11:205–13.
- Van der Heijde DM, Van 't Hof M, Van Riel PL, Van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol.* 1993;20:579–81.
- Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:40–6.
- Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol.* 1993;20:2116–22.
- Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:498–502.
- Van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:941–7.
- Hernández-García C, González-Álvaro I, Villaverde V, Vargas E, Morado IC, Pato E, et al. El estudio sobre el manejo de la artritis reumatoide en España (emAR) (II). Características de los pacientes. *Rev Esp Reumatol.* 2002;29:130–41.
- Fernández Dapica MP, Herrero Manso M, Jiménez Muro M, González Crespo M, Valiente M, Méndez A, et al. Implantación y gestión de un programa de educación para la salud dirigido a pacientes y sus familiares con artritis reumatoide de inicio. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31:320 [resumen 222].
- Zeidler H, Merkesdal S, Hulsemann JL. Early arthritis and rheumatoid arthritis in Germany. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:S106–12.
- Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:34–45.
- Verpoort KN, Van Dongen H, Allaart CF, Toes RE, Breedveld FC, Huizinga TW. Undifferentiated arthritis-disease course assessed in several inception cohorts. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:S12–7.
- Sanmarti R, Gomez A, Ercilla G, Gratacos J, Larrosa M, Suris X, et al. Radiological progression in early rheumatoid arthritis after DMARDS: a one-year follow-up study in a clinical setting. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:1044–9.
- Richi P, Balsa A, Munoz-Fernandez S, Villaverde V, Fernandez-Prada M, Vicario JL, et al. Factors related to radiological damage in 61 Spaniards with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:270–2.
- Caruso I, Santandrea S, Sarzi Puttini P, Boccassini L, Montrone F, Cazzola M, et al. Clinical, laboratory and radiographic features in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1990;17:1263–7.
- Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis.* 1977;36:71–3.
- Van der Heijde DM, Van Leeuwen MA, Van Riel PL, Koster AM, Van 't Hof MA, Van Rijswijk MH, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:26–34.