



Formación médica continuada

## ¿Son útiles los factores pronóstico en la artritis reumatoide?☆

Montserrat Robustillo Villarino\* y Jesús Rodríguez Moreno

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 26 de octubre de 2010

Aceptado el 17 de noviembre de 2010

On-line el 26 de febrero de 2011

#### Palabras clave:

Artritis reumatoide

Factores pronóstico

#### Keywords:

Rheumatoid arthritis

Prognosis of disease

### R E S U M E N

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida y de predominio articular que condiciona mal pronóstico funcional y vital. En muchos pacientes el proceso inflamatorio mantenido durante años se traduce en destrucción articular e impotencia funcional a largo plazo. Los factores pronósticos (FP) son datos sociodemográficos, clínicos, analíticos y/o radiológicos presentes al inicio de la enfermedad que nos proporcionan información prospectiva de la evolución del paciente. El reto del especialista en reumatología es identificar a los pacientes que presenten signos de mal pronóstico en el inicio de la enfermedad y desarrollar una estrategia terapéutica apropiada.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Are useful prognostic factors in rheumatoid arthritis?

#### A B S T R A C T

Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory disease of unknown etiology, which predominantly affects joints and that confers poor functional and vital outcome. In many patients the inflammatory process is maintained for years, and results in joint destruction and long-term functional disability. Prognostic factors (PF) are demographic, clinical, laboratory and/or radiographic and should be evaluated at the onset of the disease, providing the physician prospective information on patient outcome. The challenge for the rheumatologist is to identify patients who present a poor prognosis in early rheumatoid arthritis and formulate treatment accordingly.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida que afecta de forma preferente a las articulaciones de forma simétrica. El curso de la enfermedad es variable, ya desde el inicio de la clínica causa una incapacidad funcional al paciente que va progresando a lo largo del tiempo, junto con destrucción y deformidad articular variable, que puede llevar a un grado de invalidez severo en un porcentaje elevado de afectados, incapacidad laboral absoluta e incluso acortar la supervivencia.

Los factores pronósticos (FP) son datos sociodemográficos, clínicos, analíticos y/o radiológicos presentes al inicio de la enfermedad que nos proporcionan información prospectiva de la evolución del paciente. Esta información es útil para poder guiar las decisiones terapéuticas. La importancia de los FP radica principalmente en tres puntos:

- Clasificación: permite estratificar a los pacientes en grupos homogéneos.
- Terapéutica: facilitan la elección terapéutica más apropiada para cada enfermo, así como la comparación de resultados terapéuticos entre grupos de pacientes con características pronósticas diferentes.
- Prevención: el conocimiento de los FP nos permite poner en marcha acciones preventivas específicas.

Podemos clasificar los FP en dos grandes grupos: aquellos que son modificables (velocidad de sedimentación globular [VSG], proteína C reactiva [PCR], DAS28, HAQ, tratamiento), y los no modificables (género, edad, factor reumatoide [FR], anti-PCC, epítipo compartido).

Se puede hablar de FP en relación con diferentes aspectos:

- Pronóstico funcional.
- Progresión radiológica.
- Remisión de enfermedad.
- Mortalidad.

☆ Nota: Sección acreditada por el SEAFORMEC con 1,7 créditos. Consultar preguntas de cada artículo en: URL: <http://www.reumatologiaclinica.org>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mrobustillo@bellvitgehospital.cat](mailto:mrobustillo@bellvitgehospital.cat) (M. Robustillo Villarino).

## Pronóstico funcional

El pronóstico funcional de la enfermedad hace referencia al grado de incapacidad que desarrolla un paciente a largo plazo. La posibilidad de que un paciente llegue a desarrollar una incapacidad severa alcanza el 33% en estudios realizados previos a la aparición con anti-TNF<sup>1</sup>, y dicha incapacidad funcional se refleja en la incapacidad laboral que puede llegar a ser del 50% a los 10 años de evolución de enfermedad<sup>2</sup>.

Los FP predictores de mayor incapacidad funcional que han sido identificados en diversos estudios son la edad (OR=1,058 [1,017-1,101])<sup>3</sup>, el FR positivo (OR=3,772 [1,204-11,813])<sup>3</sup>, DAS28 basal elevado (OR=2)<sup>4</sup> y el HAQ basal por encima de 1 (OR=4,023 [1,373-11,783])<sup>3</sup>.

## Progresión radiológica

La remisión radiográfica está definida como la no progresión del daño estructural. Desde las etapas iniciales de la enfermedad aparecen lesiones estructurales irreversibles. Muchos pacientes logran alcanzar la remisión clínica según los criterios actuales de remisión, pero a pesar del control estricto de la enfermedad con la ausencia o mínima presencia de clínica articular y normalización de los parámetros de fase aguda, una proporción de pacientes presentan progresión del daño estructural, deformidad articular y afectación de la calidad de vida. Esta progresión radiológica puede explicarse por la inflamación subclínica mantenida en el hueso y el cartílago a lo largo de la evolución de la enfermedad<sup>5</sup>. En una revisión de los estudios de validez del valor predictivo de remisión<sup>6</sup> muestran la relación entre remisión de enfermedad y daño estructural e incapacidad a largo plazo, y concluyen que los pacientes que alcanzan el estado de remisión de enfermedad según los diferentes criterios actuales tienen tendencia a mostrar menor deterioro funcional y más lenta progresión radiológica.

Los factores pronósticos predictores de progresión radiológica identificados en diferentes estudios son: el género femenino (OR=3,3 [1,3-7,6])<sup>7</sup> (OR=5,5 [1,1-28,2])<sup>8</sup>; VSG basal (OR=3,2 [1,2-7,6])<sup>7</sup>; PCR basal<sup>9</sup>; FR positivo (OR=3,1 [1,2-7,6])<sup>7</sup>; título de anti-PCC basal (OR=4,03 [1,65-9,82])<sup>5</sup> (bajo OR=2,6 [0,9-7,2], elevado OR=9,9 [2,7-36,7])<sup>7</sup> (OR=3,6 [0,9-14,5])<sup>8</sup>; edema óseo objetivado por resonancia magnética (RM) (OR=1,44 [0,95-2,20])<sup>5</sup>; índice de Sharp (OR=1,12 [1,03-1,21]); la presencia del epítipo compartido (OR=2,0 [1,8-2,2])<sup>10</sup> (OR=3,1 [1,1-9])<sup>8</sup>.

## Remisión de enfermedad

La remisión de enfermedad es generalmente sinónimo de mínima afectación clínica, ausencia de sinovitis y normalización de los reactantes de fase aguda. Si se consigue alcanzar la remisión de enfermedad, con mayor probabilidad se conseguirá minimizar el grado de incapacidad funcional del paciente a largo plazo.

Se ha aceptado recientemente la publicación de una revisión sistemática<sup>11</sup> que resume las variables que se comportan como factores predictores de remisión de enfermedad. La magnitud de la asociación de cada una de ellas es variable en función del diseño y los pacientes incluidos en los estudios analizados, así como las variables utilizadas para ajustar en cada modelo. Los factores identificados se pueden agrupar en tres grupos: sociodemográficos, asociados a la enfermedad, asociados al tratamiento. Los factores que se asocian con mayor magnitud a remisión de enfermedad son el factor reumatoide, el grado de actividad de enfermedad cuantificado por el DAS28, el estatus funcional (HAQ) y el inicio precoz del tratamiento.

### 1. Factores sociodemográficos:

- Género: entre los estudios que valoran efecto del género sobre la remisión de la enfermedad, 5 de 11 estudios, entre ellos es estudio TEMPO<sup>12</sup> y ReAct<sup>13</sup>, concluyen que el sexo masculino se comporta como factor predictor independiente de remisión de enfermedad de forma mantenida. En el resto de estudios evaluados no se demostró que el género se comporta como factor predictor de remisión.
- Edad y edad de inicio de la enfermedad: se ha observado que la edad se comporta como predictor significativo de remisión de enfermedad, de forma inversamente proporcional, en 2 estudios de cohortes de pacientes tratados con anti-TNF.
  1. Estudio GISEA<sup>14</sup>: pacientes tratados con anti-TNF mayores de 53 años tienen menor probabilidad de alcanzar la remisión ajustado por sexo, FR y actividad basal de la enfermedad (OR=0,64 [0,4-0,9]).
  2. ReAct trial<sup>13</sup>: pacientes tratados con adalimumab menores de 40 años tienen mayor tendencia a alcanzar remisión a los 3 años de seguimiento versus el grupo de pacientes con más de 40 años (HR=0,61-0,87).
  3. Estudio FIN-RACo<sup>15</sup>: no confirma que la edad de inicio de la enfermedad se comporte como factor predictor independiente de remisión

El estudio de Pease et al<sup>16</sup> concluye que el inicio de la enfermedad en personas de mayores de 65 años se comporta como un factor independiente de remisión en pacientes tratados con FAME (OR=2,99 [1,8-5]).

Tras señalar las variables de género y edad, se puede deducir que pacientes de sexo femenino y edad avanzada tienen menor probabilidad de alcanzar la remisión. Estos datos se deben utilizar de forma relativa por la validez limitada que tienen las medidas utilizadas para objetivar el grado de actividad de la enfermedad y los criterios de remisión utilizados en estas poblaciones.

- Marcadores genéticos: su uso está restringido a ensayos clínicos. Se ha demostrado en un estudio que el epítipo compartido, de ambos alelos específicos predisponentes HLA-DQB1/HLA-DQA1, y el alelo HLA-DRB1 protector, en la AR no se asocian con remisión de enfermedad cuando se ajustan para el FR y el uso de FAME<sup>17</sup>.
  - Tabaquismo: el resultado obtenido entre los dos estudios es contradictorio, por lo que debería confirmarse el efecto del tabaquismo sobre el curso de la enfermedad en investigaciones futuras<sup>13,18</sup>.
  - Comorbilidad:
    1. ReAct trial<sup>13</sup>: la presencia de más de una comorbilidad se relaciona con menor probabilidad de alcanzar remisión clínica (HR = 0,85 [0,78-0,93]).
    2. En el estudio de Hyrich et al<sup>18</sup> no se demostró una asociación significativa entre la presencia de comorbilidades y remisión de enfermedad en los grupos de pacientes tratados con ETN e IFX.
  - 2. Factores dependientes de la enfermedad:
    - Actividad de la enfermedad: la mayoría de los estudios demostraron que el grado de enfermedad cuantificado por el DAS28 se relaciona de forma inversamente proporcional con remisión de enfermedad<sup>13,19-21</sup>.
    - Estatus funcional (HAQ): numerosos estudios realizados sobre cohortes de pacientes tratados con FAME o anti-TNF han comprobado que el estatus funcional cuantificado con el HAQ basal se comporta como factor predictor independiente de remisión de enfermedad en todos los modelos, de forma inversamente proporcional<sup>13,21</sup>. Esta asociación no fue documentada en un estudio con pacientes con AR de inicio<sup>19</sup>.
- En algunas ocasiones las medidas de actividad de enfermedad o los criterios de remisión pueden no reflejar con veracidad el grado de enfermedad ya que para calcularlos se tiene en cuenta

percepción del paciente sobre el dolor causado por la enfermedad o la evaluación global de la actividad de la enfermedad. Por ejemplo, se ha demostrado que las mujeres con AR tienen tendencia a valorar de forma más severa la enfermedad respecto a los varones, por lo que estos datos pueden reflejar de forma poco fiable la actividad de la enfermedad en este grupo poblacional.

- Duración de la enfermedad: los pacientes con mayor tiempo de evolución de enfermedad tienen menor probabilidad de alcanzar remisión clínica persistente (OR = 0,87-0,91;  $p \leq 0,004$ )<sup>21</sup>. En otros estudios de cohortes en tratamiento con anti-TNF no se pudo demostrar que el tiempo de evolución de la enfermedad se comporte como predictor de remisión<sup>13,22</sup>.
  - Factor reumatoide: se ha demostrado en la mayoría de estudios que la presencia del FR se asocia de forma inversamente proporcional con remisión de enfermedad. No obstante, entre otros estudios el valor predictivo del FR basal desaparece cuando se ajusta a los valores del anti-PCC, la estrategia terapéutica utilizada (combinación de FAME o con anti-TNF) y la presencia del epítipo compartido<sup>21</sup>.
  - Anti-CCP: Se ha demostrado que los niveles de anti-PCC basales se relacionan de forma inversamente proporcional con la probabilidad de remisión a los 24 meses de clínica (OR = 0,6 [0,5-0,9])<sup>21</sup>, ajustado para el DAS28, la duración de enfermedad, HAQ y el sexo masculino.
  - Niveles plasmáticos de reactantes de fase aguda: pacientes con determinación basal en plasma de PCR mayor o igual a 20 mg/l tienen menor probabilidad de alcanzar remisión de enfermedad (HR = 0,8 [0,8-0,9])<sup>13</sup>.
  - Afectación radiológica: una puntuación de Sharp menor de 4 se comporta como factor independiente de remisión ajustado para otras variables (DAS, rigidez articular matutina, HAQ < 1,25, Ritchie score) (OR = 1,99 [0,98-4,0])<sup>19</sup>.
3. Factores dependientes del tratamiento: numerosos estudios publicados demuestran que los pacientes que reciben tratamiento con FAME, anti-TNF o combinación de FAME con anti-TNF de forma precoz tienen mayor probabilidad de alcanzar la remisión de enfermedad<sup>13,15,23</sup>. Por otro lado, el número de FAME utilizados previamente al inicio del tratamiento con anti-TNF se relaciona de forma inversamente proporcional a la probabilidad de remisión de enfermedad<sup>23,24</sup>.

Por último, los pacientes en los que la instauración del tratamiento se retrasa más de cuatro meses desde el inicio de la enfermedad tienen menor probabilidad de alcanzar remisión clínica<sup>25</sup>.

## Mortalidad

Mientras que el índice de mortalidad total en la población general ha descendido sustancialmente en las últimas 4-5 décadas, en pacientes con artritis reumatoide establecida no está demostrado que se haya experimentado la misma mejoría de supervivencia, sino que la esperanza de vida se ha mantenido constante<sup>26</sup>. Una de las principales causas de mortalidad en los pacientes con AR es la de origen cardiovascular, pero los factores de riesgo cardiovascular clásicos no justifican por sí solos este incremento de mortalidad en pacientes con AR respecto a la población general. Sin embargo, sí tiene un papel importante la actividad inflamatoria de la enfermedad.

En estudios previos a la aparición de los anti-TNF y en estudios actuales de cohortes de incidencia de enfermedad se ha demostrado que existe una diferencia de expectativa de vida entre población general y pacientes con AR y que además ha ido en aumento en las últimas décadas<sup>26,27</sup>.

En estudios en los que se evaluó la influencia del FR en la supervivencia de los pacientes con AR, se observó una relación inversamente proporcional en pacientes con FR positivo, mientras que en pacientes con FR negativo la mortalidad observada fue similar a la de la población general. El incremento de la diferencia en la tasa de mortalidad entre pacientes con AR y la población general está confirmada para pacientes con AR que tienen el FR positivo<sup>26</sup>. Los otros FP de mortalidad en la AR identificados hasta al momento son<sup>26</sup>:

- La edad (HR = 1,1 [1,09-1,12]).
- El género masculino (OR = 1,90 [1,43-2,52]).
- Valores de HAQ elevados mantenidos a lo largo de la evolución de la enfermedad (OR = 1,46 [1,19-1,79]).
- La presencia de comorbilidades (OR = 1,83 [1,38-2,42]).
- Un bajo nivel de estudios: no tener estudios secundarios se asocia a una disminución de más del 50% del estado funcional o a mortalidad a 9 años (OR = 7,5)<sup>28</sup>.
- Depresión: los pacientes con depresión tienen mayor mortalidad (HR = 2,2 [1,2-3,9])<sup>29</sup>.

## Conclusión

Se han identificado factores pronóstico de enfermedad entre los que se encuentran la edad, el factor reumatoide, el grado de actividad de enfermedad (DAS28), el estatus funcional (HAQ) y el tratamiento precoz. Dichos factores pronóstico, presentes en el inicio de la enfermedad, nos ayudan a identificar los pacientes que con mayor probabilidad presentarán un curso más agresivo a lo largo de la evolución de la AR. En estos pacientes puede estar indicada una terapia combinada con FAME y anti-TNF al inicio de la enfermedad<sup>30</sup> para conseguir la mínima actividad inflamatoria posible, mantenerla durante el máximo tiempo y así minimizar la morbilidad y mortalidad atribuibles a la AR. A pesar de ello, se necesitan estudios más a largo plazo para establecer los beneficios de una estrategia terapéutica agresiva.

## Bibliografía

1. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16:513-37.
2. Mau W, Bornmann M, Weber H, Weidemann HF, Hecker H, Raspe HH. Prediction of permanent work disability in a follow-up study of early rheumatoid arthritis: results of a tree structured analysis using recpam. *Mau Semin Arthritis Rheum.* 1991;21:4-12.
3. Graell E, Vazquez I, Larrosa M, Rodríguez-Cros JR, Hernández MV, Sanmartí R, et al. Disability measured by the modified health assessment questionnaire in early rheumatoid arthritis: prognostic factors after two years of follow-up. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:284-91.
4. Schneeberger EE, Citera G, Maldonado Cocco JA, Salcedo M, Chiardola F, Paire SO, et al. Factors associated with disability in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2010;16:215-8.
5. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Østergaard M, Ejlertsen B, Jacobsen S, et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis - MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTR trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1789-95.
6. Vvan Tuyl LH, Felson DT, Wells G, Smolen J, Zhang B, Boers M, American College of Rheumatology. European League against Rheumatism Committee to Define Remission for Clinical Trials. Evidence for predictive validity of remission on long-term outcome in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res.* 2010;62:108-17.
7. Sanmartí R, Gomez A, Ercilla G, Gratacos J, Larrosa M, Canete JD, et al. Radiological progression in early rheumatoid arthritis after DMARDs: a one-year follow-up study in a clinical setting. *Rheumatology.* 2003;42:1044-9.
8. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, D Heinegård, T Saxnehttp://ard.bmj.com/content/64/2/196.abstract - aff-1#aff-1. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:196-201.
9. Gorman JD, David-Vaudey E, Pai M, Lum RF, Criswell LA. Lack of association of the HLA-DRB1 shared epitope with rheumatoid nodules: an individual patient data meta-analysis of 3,272 caucasian patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:753-62.
10. Katchamart W, Sindhu Johnson MD, Lucy Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1128-43.

12. Van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Fatenejad S, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;65:328–34.
13. Burmester GR, Ferraccioli G, Flipo R-M, Monteagudo-Saez I, Unnebrink K, Kary S, et al. Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. *Arthritis Rheum.* 2008;59:32–41.
14. Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, Falappone PC, Ferrante A, Malesci D, et al. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: The GISEA study. *J Rheumatol.* 2007;34:1670–3.
15. Sokka T, Mäkinen H, Puolakka K, Möttönen T, Hannonen P. Remission as the treatment goal - the FIN-RACo trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:74–6.
16. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: a prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology.* 1999;38:228–34.
17. Molenaar ETH, Voskuyl AE, Van der Horst-Bruinsma IE, Schreuder GMT, Zanelli E, Dijkmans BAC. Influence of HLA polymorphism on persistent remission in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:351–3.
18. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DPM. British Society for Rheumatology Biologics R. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology.* 2006;45:1558–65.
19. Gossec L, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Sibilia J, Combe B. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:675–80.
20. Vazquez I, Graell E, Gratacos J, Canete JD, Vinas O, Ercilla MG, et al. Prognostic markers of clinical remission in early rheumatoid arthritis after two years of DMARDs in a clinical setting. *Clin Exp Rheum.* 2007;25:231–8.
21. Forslind K, Hafstrom I, Ahlmen M, Svensson B, the BSG. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2007;66:46–52.
22. Van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R, Bruyn GAW, Cantagrel A, Durez P, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3928–39.
23. Liang GC, Cordero M, Dyer A, Chang RW. Current tumor necrosis factor-alpha inhibitor use is associated with a higher probability of remissions in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum.* 2005;32:1662–5.
24. Hyrich KL, Symmons DPM, Watson KD, Silman AJ. British Society for Rheumatology Biologics R. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1786–94.
25. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:894–8.
26. Radovits BJ, Fransen J, Al Shamma S, Eijsbouts AM, Van Riel PLCM, Laan RFJM. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arth Care Res.* 2010;62:362–70.
27. Gonzalez A, Kremers HM, Crowson CS, Nicola PJ, Davis Iii JM, Gabriel SE, et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arth Rheumat.* 2007;56:3583–7.
28. Pincus T, Callahan LF, Burkhauser RV. Most chronic diseases are reported more frequently by individuals with fewer than 12 years of formal education in the age 18–64 United States population. *J Chronic Dis.* 1987;40:865–74.
29. Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:1013–9.
30. Actualización de guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide (GUIPCAR) en España 2007.