

Original breve

Aplicación de un modelo de predicción de progresión de artritis reumatoide en pacientes con artritis indiferenciada



Ana Arana-Guajardo, Lorena Pérez-Barbosa*, David Vega-Morales, Janett Riega-Torres, Jorge Esquivel-Valerio y Mario Garza-Elizondo

Servicio de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Monterrey, Nuevo León, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de septiembre de 2013

Aceptado el 24 de enero de 2014

On-line el 3 de junio de 2014

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Artritis indiferenciada

Poliartritis

Programa Comunitario Orientado al Control de Enfermedades Reumáticas

Diagnóstico

R E S U M E N

Introducción: Distintos modelos de predicción han sido aplicados en pacientes con artritis indiferenciada (AI) con el objetivo de identificar a aquellos que progresarán a artritis reumatoide (AR). El modelo de predicción de Leiden (MPL) ha demostrado su utilidad en distintas cohortes de AI.

Objetivo: Aplicar el MPL a una cohorte de pacientes con AI del noreste de México.

Métodos: Se incluyó a 47 pacientes con AI; al ingreso se aplicó el MPL, después de un año de seguimiento se clasificaron en 2 grupos: los que progresaron a AR (de acuerdo con los criterios ACR 1987) y los que no progresaron.

Resultados: El 43% de los pacientes con AI progresó a AR. De los pacientes que progresaron a AR, el 56% obtuvo una puntuación ≤ 6 y solo el 15% ≥ 8 puntos. El 70% de los que no progresaron alcanzaron una puntuación entre 6 y ≤ 8 . No existió diferencia en la mediana de la puntuación del MPL entre los grupos, $p = 0,940$.

Conclusión: La mayoría de los pacientes que progresó a AR obtuvieron menos de 6 puntos en el MPL. A diferencia de lo observado en otras cohortes, en nuestra población el modelo no permitió predecir la progresión de la enfermedad.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Application of a prediction model for the progression of rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis

A B S T R A C T

Introduction: Different prediction rules have been applied to patients with undifferentiated arthritis (UA) to identify those that progress to rheumatoid arthritis (RA). The Leiden Prediction Rule (LPR) has proven useful in different UA cohorts.

Objective: To apply the LPR to a cohort of patients with UA of northeastern Mexico.

Methods: We included 47 patients with UA, LPR was applied at baseline. They were evaluated and then classified after one year of follow-up into two groups: those who progressed to RA (according to ACR 1987) and those who did not.

Results: 43% of the AI patients developed RA. In the RA group, 56% of patients obtained a score ≤ 6 and only 15% ≥ 8 . 70% who did not progress to RA had a score between 6 and ≤ 8 . There was no difference in median score of LPR between groups, $p = 0.940$.

Conclusion: Most patients who progressed to RA scored less than 6 points in the LPR. Unlike what was observed in other cohorts, the model in our population did not allow us to predict the progression of the disease.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Undifferentiated arthritis

Polyarthritis

Community Oriented Program for the Control of the Rheumatic Diseases

Diagnosis

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por deterioro articular progresivo que puede generar incapacidad permanente, lo que afecta la calidad de vida y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lorenapb@hotmail.com (L. Pérez-Barbosa).

economía del paciente, debido al ausentismo laboral y al alto costo del tratamiento¹. El diagnóstico y el tratamiento en etapas iniciales evitan la progresión de la enfermedad². La identificación de los pacientes con mayor riesgo de progresión a AR es fundamental para el rápido inicio de tratamiento y constituye uno de los objetivos de las Clínicas de Artritis Temprana (CAT), en las que habitualmente se incluyen pacientes con artritis indiferenciada (AI), definida como la artritis que no reúne criterios de clasificación de una enfermedad inflamatoria específica³. Los pacientes con AI pueden evolucionar a la remisión, permanecer como AI, o progresar a una enfermedad inflamatoria definida, como la AR⁴. Se han desarrollado diferentes modelos de predicción para evaluar a los pacientes con AI que están en riesgo de desarrollar AR^{5,6}; la Universidad de Leiden elaboró un modelo de predicción (MPL) para identificar a estos pacientes, con una metodología previamente descrita⁷. El MPL incluye las siguientes variables clínicas: edad, sexo, distribución de articulaciones afectadas, severidad de la rigidez matutina, articulaciones dolorosas e inflamadas, medición de la proteína C reactiva (PCR), la presencia de factor reumatoide (FR) y de anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-PCC). Este modelo establece una probabilidad del 84% de progresión a AR en el primer año en aquellos pacientes que presentan al inicio de su evaluación una puntuación igual o mayor a 8. El MPL ha sido aplicado y validado en diversas cohortes en el mundo, con diferentes criterios de inclusión⁸⁻¹⁰. En México, no se ha reportado la aplicación de este modelo, por lo que el objetivo de este estudio fue conocer si el MPL es de utilidad en nuestra población para predecir la progresión de AI a AR.

Material y métodos

Se seleccionó a pacientes pertenecientes a una CAT establecida en un hospital universitario de tercer nivel, que atiende a pacientes del noreste de México. La CAT está integrada por individuos mayores de 18 años, provenientes de un estudio epidemiológico del estado de Nuevo León, realizado mediante la metodología Community Oriented Program for the Control of the Rheumatic Diseases, COPCORD por sus siglas en inglés) que ha sido previamente descrito¹¹ y por pacientes que son referidos de otras consultas que acuden al hospital. Los pacientes, al ser ingresados a la CAT, se clasifican en alguno de los siguientes 3 grupos: aquellos con AR de menos de un año de inicio de sintomatología, los que tienen AI definida por la presencia de una o más articulaciones inflamadas por más de una semana y menos de un año de evolución, y otro grupo de pacientes en alto riesgo de artritis (pacientes con dolor articular sin presencia de artritis). Se excluye a los pacientes que cumplen criterios de clasificación de otras enfermedades inflamatorias bien definidas a su ingreso. Dos reumatólogos certificados evalúan a los pacientes en la CAT en cada visita, en las que se realiza exploración física con evaluación de articulaciones inflamadas y dolorosas.

En este estudio, comprendido entre el año 2008 y el 2011, se incluyó solo a pacientes con AI a quienes se les aplicó el MPL al ingreso a la clínica. A todos los pacientes se les realizó en su primera visita FR por nefelometría (Behring nefelómetro láser no. 441197/71160) y anticuerpos anti-PCC por medio de ELISA de primera generación (EUROINMUN®) y en cada evaluación se determinó velocidad de sedimentación globular y PCR.

Posteriormente, al año de seguimiento, los pacientes se reclasificaron sobre la base de la progresión o no a AR de acuerdo con los criterios de clasificación de 1987 del Colegio Americano de Reumatología¹².

Análisis estadístico: las variables numéricas se expresaron con media \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIQ), de acuerdo con su distribución. Las variables categóricas se expresaron con porcentajes. Se realizó un análisis bivariado de las

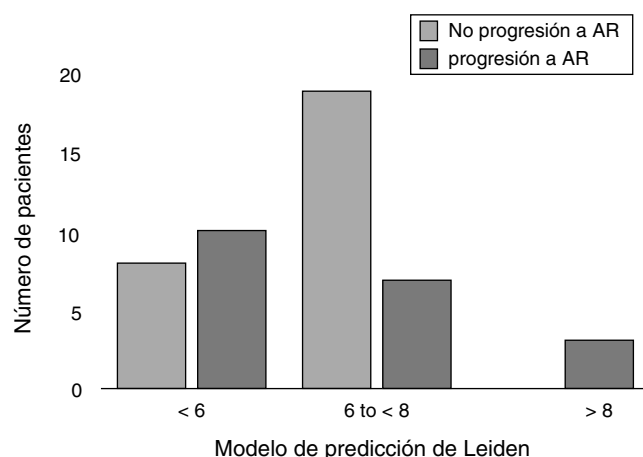


Figura 1. Puntuación del modelo de predicción de Leiden y el riesgo de progresión a artritis reumatoide.

variables numéricas comparando con la *t* de Student o la *U* de Mann-Whitney en función de su distribución. Para las variables categóricas se utilizó la prueba de la *chi* al cuadrado. El MPL se analizó comparando las medianas de la puntuación obtenida con la prueba de *U* de Mann-Whitney; posteriormente, se subdividió a los pacientes de acuerdo con el resultado en mayor o menor de 8 puntos y se evaluó por medio de la curva de Kaplan-Meier a un año de supervivencia para progresar a AR. Finalmente, se realizó una gráfica de distribución de acuerdo con la puntuación obtenida del MPL y la progresión o no a AR.

Resultados

Se incluyó a 47 pacientes con AI, con una edad media de $51,6 \pm 9,5$ años, 46 pacientes (98%) mujeres; 42 (89%) pacientes provenían del estudio COPCORD. Al final del seguimiento, 20 pacientes (43%) desarrollaron AR (grupo AR) y 27 (57%) no progresaron a AR (grupo no AR). En el grupo no AR, 6 pacientes (13%) presentaron resolución de la artritis, 12 pacientes (25%) persistieron con AI, 9 pacientes (19%) cumplieron criterios de clasificación de otras enfermedades reumáticas (6 con la osteoartritis, uno con fibromialgia, uno con síndrome de Sjögren y uno con artritis enteropática).

Las características basales de los pacientes y el análisis bivariado se muestran en la **tabla 1**. En la evaluación de la puntuación obtenida por MPL, en el grupo AR se encontraron: 10 pacientes (50%) con una puntuación < 6, 7 pacientes (35%) con una puntuación entre 6 y < 8, y finalmente 3 pacientes (15%) con ≥ 8 puntos. En el grupo no AR se encontró: 8 pacientes (30%) con < 6 puntos, 19 pacientes (70%) con una puntuación entre 6 y < 8, y ninguno con 8 o más puntos (**fig. 1**). El grupo AR tuvo una puntuación media del MPL de 6 (RIQ 1,77), mientras que en el grupo no AR fue 6,5 (RIQ 1,22) ($p=0,940$).

La puntuación MPL se evaluó mediante Kaplan Meier y Log rank, y se encontró que los pacientes con una puntuación ≥ 8 mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la progresión a AR ($p=0,01$) (**fig. 2**).

Discusión

La detección temprana de los pacientes con AI en alto riesgo de progresión a AR se ha convertido en el reto actual para iniciar el tratamiento de manera oportuna y, por lo tanto, modificar el curso de la enfermedad y prevenir la destrucción articular, la deformidad y la discapacidad de los pacientes¹³.

En las características basales de nuestra población encontramos resultados significativos en la duración de la enfermedad para la

Tabla 1
Características basales y análisis bivariado

Características	AR (n=20)	No AR (n=27)	p
Edad, media ± DE, años	51 ± 9	52 ± 10	0,803 ^a
Mujeres, n (%)	19 (95)	27 (100)	0,24
COPCORD, n (%)	16 (80)	26 (96,3)	0,073
Familiar primer grado con AR	7 (35)	6 (22)	0,33
Duración de los síntomas			0,03
< 6 semanas, n (%)	4 (20)	0	
6 semanas-3 meses, n (%)	4 (20)	0	
3 meses-6 meses, n (%)	0	2 (7,4)	
> 6 meses, n (%)	12 (60)	25 (92,6)	
EVA de severidad de rigidez matutina			0,892
0-26, n (%)	7 (35)	8 (29,6)	
26-90, n (%)	12 (60)	18 (66,7)	
> 90, n (%)	1 (5)	1 (3,7)	
NAI, media ± DE	5 ± 3	6 ± 4	0,576 ^a
NAD, media ± DE	20 ± 15	22 ± 15	0,564 ^a
PCR positiva (> 51 mg/l), n (%)	0	0	0,754
FR positivo, n (%)	1 (5)	1 (3,7)	0,97
anticuerpos anti-PCC, n (%)	4 (20)	2 (7,4)	0,29
MPL, mediana (IQR)	6 (1,77)	6,5 (1,22)	0,940

Análisis estadísticos realizados por chi al cuadrado.

anti-PCC: anti-péptidos cíclicos citrulinados; AR: artritis reumatoide; DE: desviación estándar; EVA: escala visual análoga; FR: factor reumatoide; RIQ: rango intercuartílico; NAI: número de articulaciones inflamadas; NAD: número de articulaciones dolorosas; PCR: proteína C reactiva.

^a Análisis estadísticos realizados por t de Student.

progresión a AR, observando que la mayoría de los pacientes que progresaron a AR tenían una evolución mayor a 6 meses, aunque también fue significativo en el grupo no AR; así mismo se observó una baja prevalencia de FR y anticuerpos anti-PCC en los 2 grupos evaluados, sin encontrar diferencia entre los grupos y la progresión a AR ($p = 0,97$ y $p = 0,29$, respectivamente).

La incidencia de progresión de AI a AR en nuestra clínica fue similar a la reportada por otros estudios. A diferencia de otras cohortes en las que el MPL ha sido previamente validado, donde en cada una se utilizaron criterios de inclusión diferentes, los pacientes que progresaron a AR en este estudio obtuvieron una puntuación menor⁸⁻¹⁰. En nuestra cohorte, todos los pacientes que lograron una puntuación de 8 o más progresaron a AR, aunque la mayoría de los pacientes de este grupo obtuvo una puntuación menor a 6, por lo tanto, este resultado no nos permitió identificar a los pacientes que progresarán AR mediante el MPL (fig. 1). Datos similares a nuestro estudio fueron publicados recientemente por Krabben et al.; quienes evaluaron 1.219 pacientes con AI y su riesgo de progresión a AR en 3 diferentes cohortes (Leiden, Birmingham y Ámsterdam),

utilizando el MPL y la presencia de otras variables, como los auto-anticuerpos. Al final de la evaluación, se observó que solo del 0-6% de los pacientes presentó anticuerpos anti-PCC y 0-1% presentaron puntuaciones altas del MPL, resultando estas 2 variables insuficientes para predicción de progresión a AR¹⁴.

Los modelos de predicción de AI a AR han sido aplicados en clínicas de referencia, pero no se ha reportado su uso a nivel comunitario. La metodología COPCORD permite la identificación de pacientes con afecciones musculoesqueléticas dolorosas en población abierta, incluso antes de la referencia a un médico¹⁵. La mayoría de nuestros pacientes provenían del COPCORD y el 40% de los pacientes que progresaron a AR fueron incorporados al estudio con menos de 3 meses de evolución, lo que de alguna manera podría aumentar la posibilidad de resultados negativos en el FR y los anticuerpos anti-PCC y, por lo tanto, en la puntuación de MPL.

Existen limitaciones en el estudio que deben considerarse en el momento de interpretar los resultados; la primera es que el tamaño de muestra fue pequeño, aunque se incluyó la totalidad de los pacientes con AI de la CAT; sin embargo, nos permitió observar el bajo desempeño del MPL en nuestra población; la segunda limitación es que la determinación de los anticuerpos anti-PCC fue por ELISA de primera generación, cuya sensibilidad es menor que los de segunda generación¹⁶, lo cual pudo influir en la baja puntuación del MPL. La diferencia entre articulaciones dolorosas e inflamadas en el grupo AR puede explicarse por la procedencia de los pacientes y además, debido a que no se ajustó el estudio para la presencia de otras enfermedades concomitantes, como fibromialgia, que pueden aumentar la percepción de dolor.

En conclusión, el 43% de los pacientes con AI progresó a AR tras un año de seguimiento. El 56% de los pacientes que progresaron a AR obtuvo una puntuación ≤ 6 en el MPL, diferente de lo reportado en la cohorte de Leiden, donde fue menos del 10%; estos resultados no nos permitieron establecer una relación de predicción de progresión a AR con el MPL.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

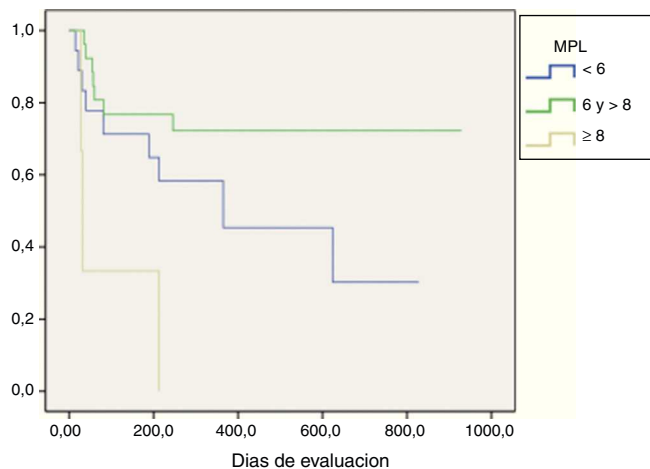


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier con la distribución de la puntuación del MPL. MPL: modelo de predicción.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés en el presente escrito.

Bibliografía

1. Myasoedova E, Davis 3rd JM, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:379–85.
2. Hazes JM, Luime JJ. The epidemiology of early inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:381–90.
3. 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 Suppl 35:S12–7.
4. Raza K, Filer A. Predicting the development of RA in patients with early undifferentiated arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:25–36.
5. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:357–65.
6. Ha YJ, Park YB, Son MK, Jung SY, Lee KH, Lee SK. Predictive factors related to progression toward rheumatoid arthritis in Korean patients with undifferentiated arthritis. *Rheumatol Int.* 2011;32:1555–61.
7. Van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for Disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum.* 2007;56:433–40.
8. Van der Helm-van Mil AH, Detert J, le Cessie S, Filer A, Bastian H, Burmester GR, et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2241–7.
9. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Roday HK, Hulsmans HM, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1424–32.
10. Kuriya B, Cheng CK, Chen HM, Bykerk VP. Validation of a prediction rule for development of rheumatoid arthritis in patients with early undifferentiated arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1482–5.
11. Rodríguez-Amado J, Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Esquivel-Valerio JA, Burgos-Vargas R, Pérez-Barbosa L, et al. Epidemiology of rheumatic diseases. A community-based study in urban and rural populations in the state of Nuevo Leon, Mexico. *J Rheumatol Suppl.* 2011;86:9–14.
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315–24.
13. Olivieri I, Sarzi-Puttini P, Bugatti S, Atzeni F, d'Angelo S, Carporali R. Early treatment in early undifferentiated arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012;11:589–92.
14. Krabben A, Abhishek A, Britsemmer K, Filer A, Huizinga TW, Raza K, et al. Risk of rheumatoid arthritis development in patients with unclassified arthritis according to the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:1265–70.
15. Peláez-Bellestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl.* 2011;86:3–8.
16. Van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: The past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:391–8.