

Original

## Seguimiento clínico y ecográfico a 1 año del Estudio Piloto de Derivación de pacientes con Espondiloartritis Precoz (ESPIDEP)

Tatiana Cobo-Ibáñez<sup>a,\*</sup>, Santiago Muñoz-Fernández<sup>a</sup>, Eugenio De Miguel<sup>b</sup>, Jesús Díez Sebastián<sup>c</sup>, Martina Steiner<sup>a</sup> y Emilio Martín-Mola<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Sección de Reumatología, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

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

<sup>c</sup> Sección de Bioestadística, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de septiembre de 2010

Aceptado el 25 de noviembre de 2010

On-line el 22 de marzo de 2011

#### Palabras clave:

Espondiloartritis  
Ecografía  
Ecografía Doppler  
Entesopatía  
Modelos estadísticos

### R E S U M E N

**Objetivos:** Caracterizar a una cohorte de pacientes con espondiloartritis (SpA) precoz, demostrar la utilidad de la ecografía de entesis en el diagnóstico y seguimiento, y desarrollar un modelo para predecir actividad persistente.

**Pacientes y métodos:** Estudio prospectivo a 1 año de los pacientes con SpA del Estudio Piloto de Derivación de pacientes con Espondiloartritis Precoz (ESPIDEP). Se llevó a cabo una evaluación clínica, radiológica y ecográfica. La ecográfica de entesis se realizó con el MAdrid Sonographic Enthesis Index (MASEI), y su utilidad diagnóstica se determinó con el punto de corte  $\geq 18$ . Se examinó la evolución clínica, radiológica y del MASEI. Finalmente se desarrolló un modelo a partir de los factores que predicen actividad persistente.

**Resultados:** Se realizó el seguimiento durante 1 año a 32 pacientes. El MASEI basal alcanzó una sensibilidad y especificidad de 78,12% y 83,37%, un valor predictivo positivo y negativo del 83,3% y el 79,41%, y una razón de verosimilitud positiva y negativa de 5 y 0,26, respectivamente. La mejoría del BASMI y el MASEI fue significativa ( $p=0,001$  y  $p=0,007$ , respectivamente). Las mujeres tuvieron más afectación periférica desde el inicio y los hombres mayor progresión radiológica axial y PCR más elevada ( $p < 0,05$ ). El modelo que mejor predijo actividad persistente estaba formado por dolor axial nocturno, BASDAI y PCR.

**Conclusiones:** La ecografía de entesis puede ser útil en la evaluación inicial y el seguimiento de las SpA precoces. El patrón de enfermedad difiere según el sexo. Predecir actividad persistente en estadios precoces apoya la utilización de tratamientos más intensivos.

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

## One year clinical and ultrasonographic follow up of the Pilot Study for the Referral of Patients with Early Spondyloarthritis (ESPIDEP)

### A B S T R A C T

**Objectives:** To characterize a cohort of early spondyloarthritis (SpA) patients, to demonstrate the usefulness of entheses ultrasonography for the diagnosis and follow up, and to develop a statistical model to predict persistent activity.

**Patients and methods:** A 1 year prospective study with clinical, radiological and ultrasonographic evaluations was performed in patients with SpA from the Pilot Study for the Referral of Patients with Early SpA (ESPIDEP). Enthesis ultrasonography was explored by the MAdrid Sonographic Enthesis Index (MASEI), and its diagnostic utility was determined to be a cutoff score of  $\geq 18$  points. The clinical, radiological and MASEI scores were studied. Finally, a statistical model from factors predicting persistent activity was developed.

#### Keywords:

Spondylarthritis  
Ultrasonography  
Doppler ultrasonography  
Entesopathy  
Statistical models

\* Autor para correspondencia. Sección de Reumatología, Hospital Infanta Sofía, Paseo de Europa, 34, San Sebastián de los Reyes, 28702 Madrid.

Correo electrónico: [mtatiana.cobo@salud.madrid.org](mailto:mtatiana.cobo@salud.madrid.org) (T. Cobo-Ibáñez).

**Results:** A 1 year follow-up of 32 patients was carried out. The baseline MASEI reached a sensitivity and specificity of 78,12% and 84,37% respectively, positive and negative predictive value was 83,3% and 79,41% respectively, and positive and negative likelihood ratios were 5 and 0,26, respectively. The improvement of BASMI and the MASEI scores were significant ( $p=0,001$  and  $p=0,007$ , respectively). From the beginning, women had more peripheral affectation, and men had higher axial radiological progression and higher CRP ( $p<0,05$ ). The statistical model that best predicted persistent activity was constituted by nocturnal back pain, BASDAI and CRP.

**Conclusions:** Enthesis ultrasonography can be useful when beginning the evaluation and follow-up of early SpA. Disease patterns are different according to sex. The ability to predict persistent activity in early stages supports the use of more intensive treatments.

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

## Introducción

En la actualidad existen diferentes líneas de investigación orientadas al diagnóstico precoz de los pacientes con espondiloartritis (SpA) y a conocer las peculiaridades que pueden presentar respecto a las formas establecidas de enfermedad. En algunos países, incluyendo el nuestro, se han descrito características clínicas y radiológicas de pacientes con SpA precoz<sup>1,2</sup>. Sin embargo, se trata de estudios transversales de cohortes prospectivas generales (tanto enfermedad precoz como tardía). Son escasos los trabajos relacionados con unidades especializadas que utilicen criterios de derivación<sup>3,4</sup>. En este sentido, el Estudio Piloto de Derivación de pacientes con Espondiloartritis Precoz (ESPIDEP) es la primera experiencia en España e introduce la derivación desde atención primaria a unidades especializadas utilizando los siguientes criterios: pacientes menores de 45 años con lumbalgia inflamatoria y/o artritis asimétrica de miembros inferiores de 3 a 24 meses de duración<sup>5</sup>. Se demuestra por primera vez en práctica clínica la utilidad de unos criterios consensuados con atención primaria. Al mismo tiempo se describen las características clínicas iniciales de los pacientes que cumplieron los criterios de derivación y tienen SpA<sup>5</sup>.

La entesitis es una lesión anatómo-clínica que puede aparecer en todas las formas y fases evolutivas de las SpA. La ecografía nos permite su evaluación de manera más sensible y específica que el examen clínico<sup>6-8</sup>. Recientemente se ha demostrado la validez de la ecografía de entesis en la correcta clasificación entre EspA y sujetos sanos, mediante el *MADrid Sonographic Enthesis Index* (MASEI)<sup>9</sup>. Este índice evalúa lesiones elementales de 6 entesis bilaterales utilizando ecografía en modo B y power-Doppler.

En toda enfermedad inflamatoria crónica y discapacitante como la SpA, conseguir reconocer a los pacientes que van a tener una evolución más grave desde las fases iniciales de la enfermedad nos puede ayudar a tomar decisiones terapéuticas correctas.

Los objetivos de este estudio son definir las características clínicas y radiológicas de la cohorte de SpA precoz «ESPIDEP» tras un año de evolución, y demostrar la utilidad de la ecografía de entesis en el diagnóstico y seguimiento. Finalmente se propone un modelo para predecir actividad persistente de forma temprana.

## Pacientes y métodos

Estudio longitudinal y prospectivo a 1 año de la cohorte de pacientes con SpA precoz del estudio ESPIDEP. Estos pacientes habían sido correctamente derivados desde atención primaria del área 5 de Madrid a la unidad de SpA del Hospital Universitario la Paz (HULP). El diagnóstico se había realizado con los criterios del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías<sup>10</sup>. A lo largo del seguimiento se aplicaron de nuevo estos criterios por si algún paciente había modificado su diagnóstico. Este estudio fue aprobado por el comité de ética del HULP.

Se llevó a cabo un protocolo que incluía:

1) Variables relacionadas con la derivación a la unidad de SpA de inicio: a) duración y número de síntomas; b) número de

criterios de derivación según el estudio ESPIDEP; c) presencia de: lumbalgia inflamatoria, artritis asimétrica, dolor alternante de nalgas, sacroilitis radiológica e historia familiar de SpA; d) antecedente de: psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, tendinitis aquilea, fascitis plantar, diarrea/uretritis, uveítis y e) ser HLA B27 positivo.

- 2) Variables clínicas y de laboratorio basales, a los 3, 6 y 12 meses: número de articulaciones dolorosas (NAD), número de articulaciones tumefactas (NAT), valoración global de la enfermedad por el paciente (VGP), dolor axial nocturno (DOLOR) en escala visual analógica de 0-100 mm, rigidez matutina (RM), *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)<sup>11</sup>, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI)<sup>12</sup>, *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI)<sup>13</sup>, grado de expansión torácica en centímetros, número de entesitis dolorosas según el *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* (MASES)<sup>14</sup>, VSG y PCR.
- 3) Valoración ecográfica de la entesis basal, a los 6 y 12 meses, para determinar el índice ecográfico MASEI<sup>9</sup>. Se utilizó un ecógrafo Acuson Antares Medical systems con sonda lineal 5-13 MHz.
- 4) Variables radiológicas basales y a los 12 meses: se realizaron radiografías de columna cervical, dorsal y lumbar anteroposterior y lateral, y de pelvis anteroposterior. Uno de los reumatólogos del estudio leyó y puntuó las radiografías utilizando el índice radiológico *Bath Ankylosing Spondylitis radiology index* (BASRI) total<sup>15,16</sup>.

Tanto el reumatólogo que realizó las ecografías como el que leyó las radiografías desconocían datos clínicos o de diagnóstico.

Los tratamientos se instauraban de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y al documento consenso de la SER sobre el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT)<sup>17</sup>.

El análisis estadístico incluyó:

- a) Estudio de la validez de el MASEI en la correcta clasificación de SpA, utilizando como punto de corte un valor  $\geq 18$  y como controles 32 sujetos sanos pareados por edad y sexo. Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva (RVP) y negativa (RVN) en la visita basal.
- b) Estudio temporal de la evolución por visitas de las variables clínicas, de laboratorio e índice ecográfico determinando las posibles diferencias mediante el ANOVA de medidas repetidas junto con el test de Greenhouse-Geisser y a posteriori de Bonferroni cuando fue preciso.
- c) Determinación del grado de progresión radiológica al año mediante la diferencia entre el BASRI total al año y basal utilizando el test no paramétrico de Wilcoxon para datos pareados.
- d) Estudio bivalente de las diferencias en las características clínicas, de laboratorio, ecográficas y radiológicas según: sexo, HLA B27 y presentar el MASEI basal  $\geq 18$ . Se utilizó la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y el test de la chi cuadrado o test exacto de Fisher para las cualitativas.

**Tabla 1**  
Distribución de los 32 pacientes según diagnóstico, sexo y HLA B27

Diagnósticos	n (%)	Varones (%)	HLA B27 (%)
SpA indiferenciada	23 (71,87)	12 (52,17)	11 (47,82)
Espondilitis anquilosante	4 (12,5)	1 (25)	3 (75)
Artritis reactiva	2 (6,25)	2 (100)	2 (100)
Artritis psoriásica	2 (6,25)	0 (0)	0 (0)
SpA asociada a colitis ulcerosa	1 (3,12)	1 (100)	0 (0)
Total	32 (100)	16 (100)	16 (100)

## e) Análisis de actividad persistente:

- Definición de actividad persistente: tener indicación de anti-FNT- $\alpha$  a lo largo del año en base a las recomendaciones de la SER<sup>17</sup>.
- Factores que predicen actividad persistente al año: se realizó un análisis univariante para determinar las variables basales que se asociaban con actividad persistente al año, seguido de un análisis multivariante utilizando regresión logística por pasos para conocer qué variables, entre las que habían sido significativas en el análisis univariante, se asociaban de forma independiente a actividad persistente al año.
- Desarrollo de un modelo predictor de actividad persistente: en el desarrollo del modelo se incluyeron variables objetivas como PCR, VSG e índice MASEI, y variables obtenidas de la valoración del paciente como BASDAI, BASFI, VGP, DOLOR y RM. Para evaluar si el modelo mejoraba la capacidad predictiva se utilizó el área bajo la curva *Receiver operating characteristic* (ROC) de los modelos logísticos.

Todos los análisis se realizaron con SPSS versión 11.5. Se consideraron significativos los resultados con  $p \leq 0,05$ .

El protocolo de estudio fue aprobado por los comités éticos locales correspondientes siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki.

Todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en el mismo.

**Resultados***Evaluación de las características clínicas, de laboratorio y ecográficas*

De los 35 pacientes del estudio ESPIDEP diagnosticados de SpA, en dos se perdió el seguimiento y en otro no se confirmó el diagnóstico inicial, por lo que no fueron incluidos. De los 32 pacientes incluidos, el 50% eran HLA B27 positivo y el 50% de sexo masculino,

**Tabla 2**  
Variables clínicas, de laboratorio y ecográficas en cada visita

	Basal	3 meses	6 meses	12 meses	p
NAD, media (DE)	0,83 (2,35)	0,50 (1,35)	0,50 (1,44)	0,29 (1,04)	0,42
NAT, media (DE)	0,25 (0,53)	0,04 (0,20)	0,33 (0,91)	0,04 (0,20)	0,17
VGP, media (DE)	50,58 (23,24)	44,67 (22,55)	42,08 (21,86)	43,54 (18,56)	0,47
DOLOR, media (DE)	40,58 (35,28)	35,75 (32,46)	31,67 (34,47)	33,75 (33,33)	0,63
RM, media (DE)	26,46 (32,01)	31,88 (58,02)	23,54 (35,03)	24,38 (25,25)	0,63
BASDAI, media (DE)	4,49 (1,81)	3,97 (1,93)	4,13 (1,94)	4,06 (1,84)	0,61
BASFI, media (DE)	2,63 (2,22)	2,67 (1,85)	2,41 (1,55)	2,44 (1,56)	0,74
GET, media (DE)	5,17 (1,88)	5,37 (1,37)	5,65 (1,61)	5,69 (1,49)	0,19
BASMI, media (DE)	1,50 (1,03)	1,63 (0,96)	1,24 (1,01)	1,08 (0,69)	0,001
N.º ENTESIS, media (DE)	1,27 (2,86)	0,82 (1,59)	0,45 (1,14)	0,59 (1,29)	0,31
VSG, media (DE)	20,84 (24,45)	12,47 (7,92)	13,42 (4,46)	11,42 (6,09)	0,15
PCR, media (DE)	12,74 (19,88)	5,99 (7,02)	5,93 (4,98)	4,25 (2,12)	0,12
MASEI, media (DE)	26,17 (13,68)		24,97 (12,93)	20,55 (8,34)	0,007

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; DOLOR: dolor axial nocturno; GET: grado de expansión torácica; MASEI: MADRID Sonographic Enthesis Index; NAT: número de articulaciones dolorosas; NAD: número de articulaciones tumefactas; PCR: proteína C reactiva; RM: rigidez matutina; VGP: valoración global de la enfermedad por el paciente; VSG: velocidad de sedimentación globular.

todos mantuvieron el mismo diagnóstico inicial al final del año de seguimiento (tabla 1).

Para el análisis de validez del índice MASEI se incluyó a 32 controles sanos (16 hombres y mujeres) con una edad de  $31,8 \pm 7,6$  años, similar a la de los pacientes. En la visita basal, 25 pacientes (78,12%) y 5 controles (15,62%) tuvieron un MASEI  $\geq 18$ , con un valor medio de  $26,17 \pm 13,68$  y  $13,34 \pm 7,97$  en pacientes y controles respectivamente ( $p < 0,001$ ). El MASEI utilizado como único criterio para clasificar correctamente entre SpA y controles sanos alcanzó una sensibilidad del 78,12%, una especificidad del 84,37%, un VPP del 83,3%, un VPN del 79,41%, una RVP y una RVN de 5 y 0,26, respectivamente.

La descripción de las variables clínicas, de laboratorio y el MASEI en cada visita se muestran en la tabla 2. Las variables mejoran desde el inicio salvo el valor de la RM, el BASMI y el BASFI que empeoran a los 3 meses para posteriormente mejorar en el resto de visitas respecto de la basal. El comportamiento del NAT es fluctuante, aunque en la visita final mejora respecto de la basal. La evolución hacia la mejoría del BASMI y del índice MASEI a lo largo de las visitas es significativa ( $p = 0,001$  y  $p = 0,007$ , respectivamente).

Respecto a los tratamientos utilizados: 15 pacientes (46,9%) precisaron  $\geq 2$  AINE, 13 pacientes algún FAME (40,6%), 7 pacientes algún biológico (21,9%) y 5 pacientes infiltraciones locales (15,62%). Los FAME fueron: en 10 pacientes salazopirina, en 2 pacientes metotrexato y en 3, ambos. Los biológicos fueron etanercept e infliximab en 4 y 3 pacientes, respectivamente.

Se realizó el análisis de las variables en la visita inicial para determinar diferencias según el sexo, ser HLA B27 y presentar el MASEI basal  $\geq 18$ , destacando:

- El mayor NAT en las mujeres ( $0,50 \pm 0,63$  vs  $0,06 \pm 0,63$ ;  $p = 0,01$ ).
- El MASEI superior en hombres ( $33,07 \pm 15,05$  vs  $22 \pm 11,87$ ;  $p = 0,03$ ).
- El valor más elevado de la VGP ( $53,5 \pm 24,35$  vs  $28,57 \pm 18,64$ ;  $p = 0,02$ ) y el BASFI ( $3,2 \pm 2,44$  vs  $0,98 \pm 0,93$ ;  $p = 0,01$ ) en los pacientes con MASEI basal  $\geq 18$ .

Posteriormente se repitió el análisis y se aplicó al área bajo la curva (ABC) de cada variable durante el año, o en el caso del NAD y el NAT a la suma anual. Se obtuvo de forma significativa ( $p < 0,05$ ) (tablas 3 y 4):

- El NAT superior entre las mujeres.
- La PCR más elevada en los hombres y los pacientes con el MASEI basal  $\geq 18$ .
- El índice MASEI con tendencia a estar significativamente más incrementado entre los hombres ( $p = 0,07$ ).

**Tabla 3**

Variables clínicas, ecográficas y radiológicas en las que el sexo influye en su comportamiento durante el año

	NAT <sup>a</sup> , media (DE)	PCR <sup>b</sup> , media (DE)	MASEI <sup>b</sup> , media (DE)	Progresión radiológica, media (DE)
<i>Sexo varón</i>				
Sí	0,33 (1,15)	40,92 (25,99)	55,82 (24,82)	3,09 (1,81)
No	1,00 (1,27)	14,73 (4,54)	41,71 (15,90)	1,62 (1,98)
P	p=0,02	p=0,01	p=0,07	p=0,04

MASEI: MAdrid Sonographic Enthesis Index; NAT: número de articulaciones tumefactas; PCR: proteína C reactiva.

<sup>a</sup> El valor representa al sumatorio de la variable durante 1 año.<sup>b</sup> El valor representa al área bajo la curva de la variable durante 1 año.

### Evaluación de las características radiológicas

Respecto al índice BASRI total, la puntuación basal fue de  $1,58 \pm 1,38$  y al año de  $3,88 \pm 1,72$ . No encontramos diferencias en el valor del BASRI total basal según el sexo, ser HLAB27 o el MASEI basal  $\geq 18$  ( $p > 0,05$ ). El grado de progresión radiológica del BASRI total fue significativo respecto del basal:  $2,29 \pm 2,01$  (IC 95% 1,44-3,14;  $p = 0,00$ ).

Al analizar diferencias en el grado de progresión radiológica al año, se confirmó que es significativamente superior en los hombres respecto de las mujeres y en los pacientes con MASEI basal  $\geq 18$  (tablas 3 y 4).

### Análisis de actividad persistente

Los 7 pacientes tratados con anti-FNT- $\alpha$  durante el año cumplieron el criterio de actividad persistente.

#### a) Factores que predicen actividad persistente al año:

Para realizar el análisis se utilizaron las variables basales que se encuentran en la tabla 5. El análisis univariante mostró que el DOLOR basal ( $p = 0,05$ ), la RM basal ( $p = 0,03$ ), el BASDAI basal ( $p = 0,02$ ) y el número de entesitis basal ( $p = 0,007$ ) están asociados de forma significativa a actividad persistente al año. El análisis multivariante demostró que de las anteriores variables el DOLOR basal es la única que predice actividad persistente de forma independiente con un ABC ROC de  $0,737 \pm 0,112$ , IC 95% 0,518-0,956 ( $p = 0,05$ ) (fig. 1).

#### b) Modelo predictor de actividad persistente:

El modelo se formó por la variable resultante del análisis multivariante, el DOLOR basal, a la que se añadió el índice BASDAI y la PCR basal. Ésta es la combinación que más incrementó el valor del ABC ROC obtenida por la variable DOLOR basal para predecir con más exactitud actividad persistente al año (ABC ROC de DOLOR basal + BASDAI basal + PCR basal =  $0,810 \pm 0,081$ , IC 95% 0,651-0,966;  $P = 0,01$ ) (fig. 2).

Se confirmó que en todas las combinaciones realizadas el valor del ABC era superior si se utilizaba la PCR respecto de si se utilizaba la VSG como reactante de fase aguda (datos no mostrados).

**Tabla 4**Variables clínicas, ecográficas y radiológicas en las que presentar MASEI basal  $\geq 18$  influye en su comportamiento durante el año

	PCR <sup>a</sup> , media (DE)	MASEI <sup>a</sup> , media (DE)	Progresión radiológica, media (DE)
<i>MASEI basal <math>\geq 18</math></i>			
Sí	28,38 (22,21)	54,22 (21,57)	2,787 (2,07)
No	12,15 (0,13)	29,7 (7,5)	0,83 (0,75)
P	p=0,03	p=0,002	p=0,03

MASEI: MAdrid Sonographic Enthesis Index; PCR: proteína C reactiva.

<sup>a</sup> El valor representa al área bajo la curva de la variable durante 1 año.**Tabla 5**

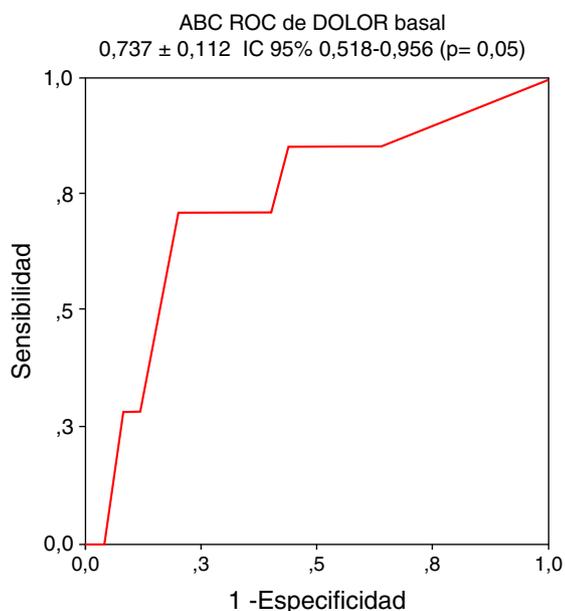
Variables basales para análisis de actividad persistente

<i>Sexo masculino, n (%)</i>	16 (50%)
<i>Edad, media (DE)</i>	33,47 (8,23); rango (15-45)
<i>Duración de síntomas (meses), media (DE)</i>	11,19 (6,73); rango (3-24)
<i>N.º de síntomas de SpA, media (DE)</i>	3,03 (1,37); rango (1-7)
<i>Criterios de derivación, n (%)</i>	
Solo lumbalgia inflamatoria	20 (62,5%)
Solo artritis asimétrica	6 (18,8%)
Ambos criterios	6 (18,8%)
<i>Historia familiar, n (%)</i>	4 (12,5%)
<i>Psoriasis, n (%)</i>	2 (6,3%)
<i>EII, n (%)</i>	1 (3,1%)
<i>Tendinitis aquilea, n (%)</i>	12 (37,5%)
<i>Fascitis plantar, n (%)</i>	4 (12,5%)
<i>Diarrea/uretritis, n (%)</i>	3 (9,4%)
<i>Uveitis, n (%)</i>	1 (1%)
<i>Dolor alternante de nalgas, n (%)</i>	14 (43,8%)
<i>Lumbalgia inflamatoria, n (%)</i>	26 (81,3%)
<i>Sacroilítis, n (%)</i>	19 (59,4%)
<i>Artritis asimétrica basal, n (%)</i>	12 (37,5%)
<i>HLA B27, n (%)</i>	16 (50%)
<i>NAT, media (DE)</i>	0,25 (0,53)
<i>NAD, media (DE)</i>	0,83 (2,35)
<i>VGP, media (DE)</i>	50,58 (23,24)
<i>DOLOR, media (DE)</i>	40,58 (35,28)
<i>RM, media (DE)</i>	26,46 (32,61)
<i>BASDAI, media (DE)</i>	4,49 (1,81)
<i>BASFI, media (DE)</i>	2,63 (2,22)
<i>GET, media (DE)</i>	5,17 (1,88)
<i>BASMI, media (DE)</i>	1,50 (1,03)
<i>N.º entesitis, media (DE)</i>	1,27 (2,86)
<i>VSG, media (DE)</i>	20,84 (24,45)
<i>PCR, media (DE)</i>	12,74 (19,88)
<i>MASEI, media (DE)</i>	26,17 (13,68)

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; DOLOR: dolor axial nocturno; GET: grado de expansión torácica; MASEI: MAdrid Sonographic Enthesis Index; NAD: número de articulaciones dolorosas; NAT: número de articulaciones tumefactas; PCR: proteína C reactiva; RM: rigidez matutina; VGP: valoración global de la enfermedad por el paciente; VSG: velocidad de sedimentación globular.

### Discusión

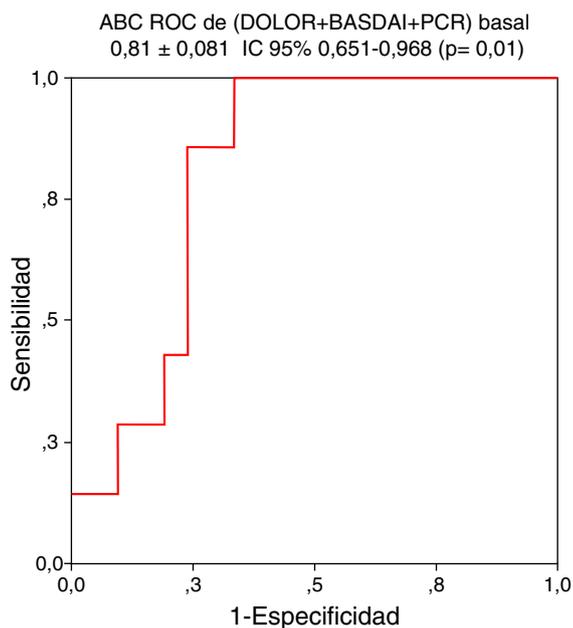
En este estudio se identifican características clínicas propias de las formas precoces de enfermedad. Es la primera vez que se aplica un índice ecográfico para valorar tanto la afectación entésica inicial como su evolución a corto plazo en una cohorte precoz. Además,



**Figura 1.** La variable basal dolor axial nocturno (DOLOR) es la única que en el análisis multivariante se asocia de forma significativa a actividad persistente, presentando el área bajo la curva (ABC) receiver operating characteristic (ROC) que se indica en la figura.

se propone un modelo para predecir actividad persistente con la intención de seleccionar de forma temprana a los pacientes con enfermedad más grave.

El índice ecográfico de entesis MASEI<sup>9</sup> permite clasificar entre SpA y sujetos sanos utilizando el punto de corte  $\geq 18$ . Este punto de corte se empleó como único criterio para el diagnóstico en esta cohorte precoz y se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 78,12% y el 84,37%, respectivamente, y una probabilidad 5 veces mayor de tener un valor del índice  $\geq 18$  entre las SpA que entre



**Figura 2.** El modelo para predecir actividad persistente que más incrementa el área bajo la curva (ABC) receiver operating characteristic (ROC) de la variable dolor axial nocturno (DOLOR) está formado por la combinación con las variables Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) y proteína C reactiva (PCR) como se indica en la figura.

los sujetos sanos. Por lo que la ecografía de entesis puede ser de utilidad en la evaluación inicial de pacientes con sospecha de SpA precoz.

Las variables clínicas mejoran a lo largo del año, pero sólo lo hacen de forma significativa la movilidad espinal determinada por el BASMI y el MASEI. Como todos los pacientes recibieron tratamiento, podemos interpretar que este comportamiento sugiere sensibilidad al cambio a pesar de que la muestra es pequeña y el seguimiento corto. En trabajos recientes también se sugiere sensibilidad al cambio de la ecografía de entesis en SpA tras introducción de tratamiento<sup>18</sup>, aunque esta característica no se ha evaluado en formas precoces como en nuestro estudio.

Se decidió realizar la valoración radiológica mediante el índice BASRI total<sup>15,16</sup> y no utilizar otros métodos como el modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score<sup>19</sup> (mSASS) porque es más fácil de usar, requiere poco entrenamiento y también es sensible al cambio, por lo que podría ser apropiado en un estudio de práctica clínica habitual como el nuestro. Cuantificamos la afección de sacroilíacas de 0 a 4 y no a partir de 2 (mínimo daño para diagnosticar enfermedad), ya que nuestros pacientes son formas precoces y nuestro objetivo era conocer si había o no progresión global.

El patrón de enfermedad es diferente según el sexo. Las mujeres tienen mayor afectación articular periférica que los hombres desde el inicio, como ya se describió en el estudio ESPIDEP<sup>5</sup>, y se mantiene durante el año de seguimiento. Previamente se ha sugerido lo mismo en las EA de larga evolución<sup>20</sup>, pero no se había comunicado en SpA precoces. No podemos justificar este resultado por el tipo de SpA según el sexo. Los hombres tienen una enfermedad más severa fundamentalmente a nivel axial, con mayor progresión radiológica y PCR más elevada, a pesar de no haber diferencias entre sexos en ninguna de las dos variables basalmente. Nuestros resultados coinciden con los obtenidos en un estudio transversal de la cohorte alemana *German Spondyloarthritis Inception Cohort* (GES-PIC), en el que comparan pacientes con EA precoz establecida y SpA axial sin sacroilítis radiológica definida, y demuestran que la presencia de sacroilítis y afectación radiológica de columna está asociada al sexo masculino y a la PCR elevada<sup>2</sup>. Además, la información aportada por la valoración ecográfica de nuestro estudio apunta en la misma dirección. Los pacientes con el MASEI basal  $\geq 18$  asocian una enfermedad más severa evaluada por la PCR y la progresión radiológica, y coincide en que son los hombres quienes al inicio presentan mayor entesopatía según el índice MASEI ( $33,07 \pm 15,05$  (hombres) vs  $22 \pm 11,87$  (mujeres);  $p=0,03$ ).

El HLAB27 no influye sobre ninguna variable clínica o radiológica ni sobre la actividad persistente de la enfermedad. Datos similares se han mostrado en trabajos recientes<sup>2</sup>.

Finalmente determinamos que el dolor axial nocturno basal predice actividad persistente al año de forma independiente (ABC ROC de  $0,737 \pm 0,112$ , IC 95%  $0,518-0,956$  ( $p=0,05$ )). Como criterio de actividad persistente se eligió la necesidad de precisar biológico según las recomendaciones de la SER<sup>17</sup>. Consideramos más acertado esta medida que el daño radiológico por tratarse de formas precoces en la que éste sería mínimo o indetectable en algunos pacientes. Se desarrolló un modelo a partir del ABC del dolor axial nocturno basal al que se añadió el BASDAI y la PCR basal mejorando el ABC (ABC  $0,810 \pm 0,081$ , IC 95%  $0,651-0,966$ ;  $p=0,01$ ) y nuestra capacidad de predecir actividad persistente en  $\leq 1$  año de seguimiento. Durante el proceso de obtención del modelo se confirmó que la PCR siempre mejoraba más el ABC que la VSG. Diversos trabajos han intentado determinar factores predictores de actividad persistente definida por daño radiológico, funcionalidad o actividad de la enfermedad, generalmente en cohortes no precoces<sup>21-23</sup>. No hemos encontrado estudios de SpA precoz en los que se utilice una medida de desenlace habitual en la práctica diaria como es la indicación de biológico y se busque detectar actividad persistente tan a corto plazo.

La posible implicación de nuestro modelo es que los pacientes que presenten elevado dolor axial nocturno basal tienen mayor probabilidad de precisar biológicos en menos de 1 año, sobre todo si además asocian una PCR y un BASDAI basal elevado.

No obstante, existen limitaciones del estudio como el número pequeño de pacientes y el tiempo corto de seguimiento. Aunque se apuntan algunos resultados novedosos, habrá que confirmarlos en cohortes más amplias con más seguimiento.

En conclusión, la ecografía de entesis puede ayudar en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con SpA precoz. Al igual que en las formas establecidas, las mujeres tienen un patrón de enfermedad fundamentalmente periférica y los hombres axial. Utilizar un modelo predictor de actividad persistente en estadios iniciales de la enfermedad nos puede ayudar a seleccionar pacientes candidatos a tratamientos modificadores de la enfermedad que minimicen el daño estructural y mejoren la calidad de vida.

### Financiación

El estudio ESPIDEP y su seguimiento a 1 año fue financiado por una Beca no restringida de Pfizer (antes Wyeth).

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Rojas-Vargas M, Muñoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONER-Early). *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:404-9.
- Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The Early Disease Stage in Axial Spondylarthritis. Results From the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60:717-27.
- Heuft-Dorenbosch L, Landewé R, Weijers R, Houben H, van der Linden S, Jacobs P, et al. Performance of various criteria sets in patients with inflammatory back pain of short duration; the Maastricht early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:92-8.
- Brandt HC, Spiller I, Song IH, Vahldiek JL, Rudwaleit M, Sieper J. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1479-84.
- Muñoz-Fernández S, de Miguel E, Cobo-Ibáñez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MA, et al. Early Spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:498-503.
- Lehtinen A, Taavitsainen M, Leirisalo-Repo M. Sonographic analysis of enthesopathy in the lower extremities of patients with spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12:143-8.
- Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondylarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:905-10.
- D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2003;48:523-33.
- De Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondylarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:169-74.
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1218-27.
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21:2286-91.
- Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994;21:2281-5.
- Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS): the Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994;21:1694-8.
- Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:127-32.
- MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum*. 1998;41:2263-70.
- MacKay K, Brophy S, Mack C, Doran M, Calin A. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis radiology hip index. *J Rheumatol*. 2000;27:2866-72.
- Collantes E, Fernández Sueiro JL, García-Vicuña R, Gratacós J, Mulero J, Muñoz Fernández S, et al. Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF $\alpha$  en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2007;Supl 2:60-70.
- Aydin SZ, Karadag O, Filippucci E, Atagunduz P, Akdogan A, Kalyoncu U, et al. Monitoring Achilles enthesitis in ankylosing spondylitis during TNF-alpha antagonist therapy: an ultrasound study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:578-82.
- Creemers MC, Franssen MJ, Van't Hof MA, Gribnau FW, Van de Putte LB, Van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:127-9.
- Lee W, Reveille JD, Davis Jr JC, Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:633-8.
- Huerta-Sil G, Casasola-Vargas JC, Londoño JD, Rivas-Ruiz R, Chávez J, Pacheco-Tena C, et al. Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:642-6.
- Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3413-8.
- Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2003;30:316-20.