

Estudio de la morbilidad y la expresión clínica de la artritis reumatoide en España (EMECAR)

I. González-Álvaro

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

Introducción

La llegada del Dr. Armando Laffon a la presidencia de la Sociedad Española de Reumatología supuso una revolución en los planteamientos de nuestra sociedad científica. A finales de 1998 ya se había terminado el desarrollo del proyecto EPISER, y se estaba iniciando la realización de encuestas en las localidades seleccionadas. En ese momento, en la Sociedad Española de Reumatología comenzó a plantearse que no era suficiente conocer la prevalencia concreta de las enfermedades más características de nuestra especialidad. Hasta entonces, aunque existían estudios que sugerían que la artritis reumatoide podría tener un espectro clínico distinto en diferentes regiones geográficas^{1,2}, la mayoría de los reumatólogos españoles seguíamos pautas de manejo de la enfermedad basadas en estudios de países anglosajones donde la población e incluso el sistema sanitario podían ser muy distintos. Una serie de reumatólogos ya habíamos mostrado nuestro interés por conocer mejor la artritis reumatoide en nuestro país y, con el entusiasmo contagioso que le caracteriza, Armando Laffon nos convenció a Loreto Carmona, Alejandro Balsa, Miquel Ángel Belmonte, Raimón Sanmartí, Xavier Tena y a mí para que generásemos un proyecto de investigación cuya aplicación nos aportase un conocimiento más preciso de la expresión clínica de la artritis reumatoide en España, lo que, sin duda, redundaría en un mejor manejo de esta patología.

Objetivos

El estudio se planteó con tres grandes objetivos: *a)* caracterizar a los pacientes con artritis reumatoide atendidos en los servicios de reumatología del sis-

tema de salud público; *b)* estudiar el curso evolutivo de la enfermedad a lo largo de 4 años de seguimiento, y *c)* analizar la asociación de la evolución de la enfermedad con determinantes demográficos, sociales, terapéuticos, etc.

Los objetivos descriptivos del EMECAR se muestran en la tabla 1. Como objetivo analítico se planteó el estudio de la relación entre factores clínicos, terapéuticos y sociodemográficos con la gravedad de la enfermedad, establecida en virtud de la evolución de la capacidad funcional, de la gravedad articular (radiológica y procedimientos quirúrgicos), de la actividad clínica y de la calidad de vida.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio multicéntrico (véanse hospitales e investigadores colaboradores en el anexo I) y longitudinal de una cohorte de pacientes con artritis reumatoide seleccionada por muestreo aleatorio por conglomerados. La duración prevista del estudio es de 4 años, durante los cuales se realizan 5 visitas protocolizadas para la recogida sistemática de la información. En la visita basal se realiza un corte transversal para el estudio de la prevalencia acumulada de morbilidad y la caracterización de la población con artritis reumatoide en España.

A partir de una población total elegible de 13.260 pacientes en 34 centros hospitalarios, se realizó una selección aleatoria de 1.427 pacientes (fig. 1), de los cuales, por diferentes motivos (fallecimiento, rechazo a participar en el estudio o imposibilidad para su localización), sólo se consiguió incluir en la primera visita del estudio a 788 pacientes.

Para la estimación de prevalencia de las complicaciones de la artritis reumatoide y de las comorbilidades se utilizaron criterios definitorios ya establecidos³⁻⁷, y en los casos en los que no existían definiciones bien establecidas se desarrollaron, por consenso entre todos los investigadores, definiciones basadas en datos previos publicados. Para determinar la capacidad funcional se utiliza la versión española validada del Health Assessment Questionnaire (HAQ)⁸, la actividad de la enfermedad se determina mediante los índices DAS (Disease Activity Score) 28 y DAS28-3⁹, la calidad de vida se establece por la versión española validada del Short Form

Este proyecto ha podido llevarse a cabo gracias a la financiación de Aventis Pharma.

Correspondencia: Dr. I. González-Álvaro.
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de La Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.
Correo electrónico: isidoro.ga@eresmas.net

TABLA 1. Objetivos descriptivos del proyecto EMECAR

Situación de la artritis reumatoide	Manifestaciones sistémicas	Comorbilidad
Actividad clínica (DAS28)	Nódulos reumatoides	Úlcera gastroduodenal
Capacidad funcional (HAQ)	Luxación atloaxoidea	Depresión
Deterioro radiológico (Larsen)	Síndrome de Sjögren 2º	Hipercolesterolemia
	Neumopatía intersticial	Cardiopatía isquémica
	Vasculitis reumatoide	ACV
	Amiloidosis	Insuficiencia cardíaca
Calidad de vida (SF-12)	Síndrome de Felty	Osteoporosis
	Serositis	NAV de cadera
Remisión (criterios Pinals ¹⁷)	Afectación ocular	Hipertensión
		Neumopatía por metotrexato
		Citopenias
		Diabetes mellitus
		Neoplasias
		Hepatopatía
		EPOC
		Infecciones graves

DAS: Disease Activity Score; HAQ: Health Assessment Questionnaire; SF-12: Short Form-12; ACV: accidente cerebrovascular; NAV: necrosis avascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

(SF)-12¹⁰, y la evaluación del daño radiológico se realiza mediante el método de Larsen¹¹. Los investigadores implicados en el estudio (anexo I) acudieron a un curso de entrenamiento organizado en el Hospital de La Princesa, en el que se explicaron las diferentes definiciones, se dieron instrucciones sobre la forma de rellenar el cuestionario y sobre la realización de los recuentos articulares.

Los cuestionarios fueron remitidos a la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología, donde fueron cuidadosamente monitorizados para detectar inconsistencias y errores, que se resolvieron con el investigador responsable de cada paciente y, si persistía la duda, el caso fue evaluado por, al menos, 2 de los investigadores principales para el establecimiento de un consenso. Posteriormente, los datos fueron remitidos al Hospital General de Castellón para su inclusión en la base de datos diseñada específicamente para este estudio (responsable, Dr. M.A. Belmonte).

Resultados

La población estudiada constituye una muestra representativa de lo que es la población con artritis reumatoide prevalente en España y similar a la de cohortes publicadas en otros países de nuestro entorno. La edad media en el momento de la primera visita (entre noviembre de 1999 y noviembre de 2000) fue de 61 ± 13 años; la duración de la enfermedad, de 10 ± 8 años, y el 14,4% de los casos fue de reciente comienzo (menos de 2 años)³. El 72,2% de los pacientes eran mujeres, y el 73% tenía factor reumatoide positivo³. La situación funcional de la cohorte era de incapacidad marcada (HAQ de $1,6 \pm 0,4$), con una actividad clínica media (DAS28-3 de $3,4 \pm 1,2$) y un deterioro radiológico moderado (índice de Larsen de $54,7 \pm 26,4$)³. El porcentaje de pacientes en remisión era del 4,1%³. La prevalencia

de las diferentes complicaciones de la artritis reumatoide se muestra en la tabla 2. En general, los pacientes españoles con artritis reumatoide, aunque no tienen una enfermedad benigna, presentan una enfermedad de características similares a otros países mediterráneos, con menor gravedad y menos complicaciones sistémicas que en países anglosajones³.

El 4,2% de los pacientes de la cohorte nunca había recibido fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) y, en el momento de la primera visita, un 77% de los pacientes estaban en tratamiento con FAME¹². El fármaco más frecuentemente utilizado fue metotrexato, seguido de los antimaláricos. En lo que respecta a terapia combinada, la recibía el 20,8% de los pacientes y, de nuevo, el metotrexato fue el FAME utilizado con mayor frecuencia en las combinaciones, que fueron principalmente metotrexato con antimaláricos y metotrexato con sales de oro¹². El metotrexato fue el fármaco que se suspendió con menor frecuencia y, cuando se hizo, el motivo fue la toxicidad; sin

TABLA 2. Prevalencia acumulada de las diferentes manifestaciones extraarticulares estudiadas en EMECAR

Manifestaciones extraarticulares	Prevalencia (%)
Nódulos reumatoides	24,5 (21,5-27,5)
Síndrome de Sjögren 2º	17 (14,4-19,6)
Luxación atloaxoidea anterior	12,1 (9,8-14,4)
Síndrome del túnel carpiano	10,7 (7,8-13,6)
Neumopatía intersticial	3,7 (2,4-5)
Serositis	2,5 (1,4-3,5)
Afectación ocular	2,5 (1,1-3,9)
Vasculitis reumatoide	1,7 (0,5-2,1)
Amiloidosis secundaria	0,6 (0,1-1,2)
Síndrome de Felty	0,3 (< 0,6)

Los datos se muestran como porcentaje de pacientes con el intervalo de confianza del 95%.

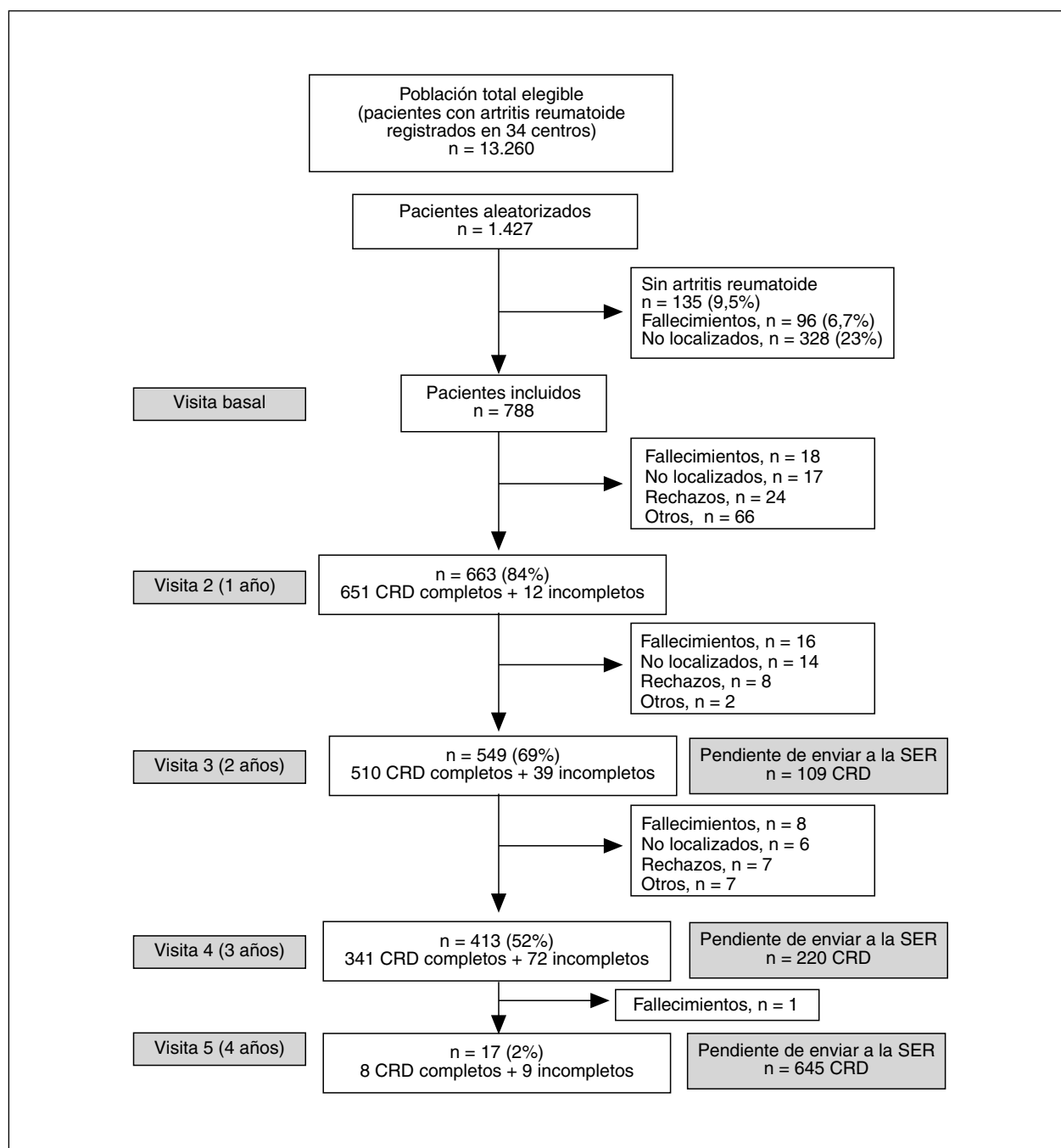


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio EMECAR.

embargo, los pacientes en tratamiento con metotrexato como monoterapia presentaban una actividad de la enfermedad más elevada que los pacientes en tratamiento con monoterapia con sales de oro o sulfasalazina¹².

Múltiples razones pueden explicar este hallazgo: una dosificación inadecuada de metotrexato¹³, su

empleo en pacientes con formas de enfermedad más grave, o la falta de generalización de las herramientas de evaluación objetiva en los pacientes con artritis reumatoide en 1999/2000¹⁴.

La primera visita del EMECAR fue previa al lanzamiento en España de fármacos como infliximab y leflunomida. De hecho, en la primera visita, su uso

fue anecdótico y probablemente relacionado con ensayos clínicos o uso compasivo, por lo que el estudio va a suponer una herramienta valiosísima para evaluar el impacto que el uso de estos nuevos fármacos supone en la capacidad funcional, actividad de la enfermedad y calidad de vida de estos pacientes.

Otra información importante ha sido conocer la incidencia de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide, lo que ha permitido evaluar mejor el impacto de la terapia antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) en esta población. En los pacientes de la cohorte, la incidencia de tuberculosis previa al diagnóstico de artritis reumatoide fue similar a la de la población general (23 casos/100.000 habitantes), mientras que después del diagnóstico aumentó hasta 134 casos/100.000 habitantes¹⁵. Esto supone un riesgo de incidencia atribuible a la artritis reumatoide de 4,1 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,6-6,8)¹⁵. Desgraciadamente no se ha podido establecer los factores que intervienen en este aumento de la incidencia pero, posiblemente, sean tanto la propia enfermedad como los tratamientos inmunosupresores empleados. Este dato ha permitido conocer el riesgo de tuberculosis que comportan las terapias anti-TNF en ausencia de profilaxis. La comparación de las incidencias de tuberculosis entre el EMECAR y el BIOBADASER en el año 2000 permitió determinar el riesgo relativo atribuible a terapia anti-TNF (19,9; IC del 95%, 16,2-24,8)¹⁶.

Por otra parte, a un nivel más teórico, la cohorte del EMECAR ha permitido establecer con precisión un punto de corte para remisión en el DAS28. El punto de corte para definir remisión con el DAS28 que actualmente se admite es 2,6⁹. Sin embargo, este dato se obtuvo mediante extrapolación matemática del punto de corte para remisión del DAS, que, a su vez, fue obtenido a partir de los datos de una cohorte de pacientes con artritis reumatoide de inicio⁹. Como hicieron Prevoo et al para definir el punto de corte de remisión en el DAS, se utilizaron los criterios de remisión de Pinals et al¹⁷ excluyendo el criterio fatiga. En el EMECAR se ha comprobado que el valor del DAS28 que tiene mejores sensibilidad y especificidad para definir remisión es 3,31¹⁸. En el caso de que se excluya la valoración global de la enfermedad por el paciente (DAS28-3), el valor con mayores sensibilidad y especificidad es 2,95¹⁸.

Por último, se ha analizado la prevalencia y los factores que predisponen a la aparición de luxación atloaxoidea en pacientes con artritis reumatoide. En este estudio se ha observado que el comienzo de la enfermedad se produce antes de los 50 años de edad, y el uso de múltiples FAME y la puntuación del índice de Larsen fueron los factores que se asociaron de forma independiente con la presencia de luxación atloaxoidea¹⁹.

Futuro del EMECAR. Conclusión

En la actualidad hay dos becarios que trabajan en aspectos muy interesantes del estudio: comorbilidad cardiovascular (Dra. Bonilla) y mortalidad (Dr. Maese). También se ha iniciado el análisis de osteoporosis o tumores. Por todo ello, el panorama futuro del EMECAR parece fructífero y exitoso, pero la figura 1 nos muestra los problemas que pueden suponer un escollo insalvable para la llegada a buen puerto del proyecto, sobre todo su validez como estudio longitudinal. Por diferentes motivos, el número de pacientes que se está perdiendo del estudio es mayor del esperado. Sería de vital importancia que todos los investigadores implicados en el estudio realizásemos un esfuerzo especial en la quinta visita con el fin de conseguir recuperar el mayor número de pacientes que se han ido perdiendo del estudio por causa no justificada.

Por otra parte, la cantidad de información de la primera visita que aún permanece sin explotar es muy grande (tabla 1), por lo que animamos a todos los investigadores colaboradores a que participen en su divulgación (contactos: lcarmona@ser.es, isidorro.ga@eresmas.net). Esta invitación se hace extensible a todas las personas que, sin estar implicadas en el proyecto, tengan interés en temas concretos de la artritis reumatoide que todavía no se hayan estudiado en la cohorte del EMECAR.

En resumen, el EMECAR ha comenzado a proporcionar información muy interesante para que adaptemos nuestras pautas de manejo de la artritis reumatoide a las características de nuestros pacientes. Esta situación mejorará aún más cuando esté terminada la vertiente longitudinal del estudio, donde se podrán estudiar datos tan interesantes como el efecto de las nuevas terapias en la situación clínica y funcional de los pacientes, aparición de complicaciones o influencia de las comorbilidades en la evolución de la artritis reumatoide.

Agradecimientos

Quiero reconocer la labor de la Srta. Raquel Ruiz por su magnífico trabajo en la logística del proyecto, y dar las gracias al Dr. Jesús Maese por la cuidadosa y esmerada monitorización de los cuadernos de recogida de datos. Y, por supuesto, agradecer a todos los investigadores colaboradores su participación en el proyecto.

Bibliografía

1. Dorsos A, Lanchbury J, Panayi G, Moutsopoulos H. Rheumatoid arthritis in Greek and British patients, a comparative clinical, radiologic and serologic study. *Arthritis Rheum* 1992;35:745-8.

2. 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 Dorsos et al. *Arthritis Rheum* 1994;37:147-8.
3. Carmona L, González-Alvaro I, Balsa A, Belmonte MA, Tena X, Sanmartí R, and EMECAR Study Group. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003;62: 897-900.
4. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston: Little Brown and Company, 1994.
5. Tovar Beltrán JV. Osteonecrosis. En: Pascual Gómez E, Rodríguez Valverde V, Carbonell Abelló J, Gómez-Reino Carmona JJ, editors. *Tratado de Reumatología*. Madrid: Ediciones Aran, 1998; p. 1723-44.
6. The sixth report of the Joint National Conference on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
7. Foster DW. Diabetes mellitus. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JS, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th ed. Nueva York: Mc Graw-Hill, 1994; p. 1979-2000.
8. 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.
9. Prevoo ML, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van de Putte LB, Van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
10. 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.
11. Larsen A, Knut D, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diag* 1977;18:481-91.
12. Gonzalez-Alvaro I, Carmona L, Balsa A, Sanmartí R, Belmonte MA, Tena X, EMECAR Study Group. Patterns of disease modifying antirheumatic drug use in a Spanish cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:697-704.
13. Gonzalez-Alvaro I, Hernández-García C. El estudio emAR. Variabilidad en el manejo de recursos terapéuticos. En: emAR. Estudio sobre el manejo de la artritis reumatoide. Barcelona: TINGS Servicios de Comunicación, 2001; p. 92-128.
14. Villaverde V, Hernández-García C, González-Alvaro I, Vargas E, Abasolo L, Morado IC, et al. Evaluación clínica de los pacientes con artritis reumatoide en España. *Rev Esp Reumatol* 2003;30:110-8.
15. Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, González-Álvaro I, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30: 1436-9.
16. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Rodríguez-Valverde V, Martín-Mola E, Montero MD, BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7.
17. Pinals RS, Baum J, Bland J, Fosdick WM, Kaplan SB, Masi AT, et al. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1315.
18. Balsa A, Carmona L, González-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmartí R, et al. Value of DAS28 and DAS28-3 as compared to ACR-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:40-6.
19. Naranjo A, Carmona L, Gavrila D, Balsa A, Belmonte MA, Tena X, et al. Prevalence and associated factors of anterior atlantoaxial luxation in a nation-wide sample of rheumatoid arthritis patients [en prensa]. *Clin Exp Rheumatol* 2004.

ANEXO I. Grupo del EMECAR

- M. Tenorio. Hospital del Insalud-Ceuta. Ceuta.
 R. Roselló. Hospital General San Jorge. Huesca.
 P. Ramos. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.
 J. Rivera. Instituto Provincial de Rehabilitación. Madrid.
 M. Rodríguez Gómez. Complejo Hospitalario Cristal-Piñor. Orense.
 M. Jiménez Palop. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila.
 A. Hernández del Río. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.
 V. Villaverde. Hospital La Paz. Madrid.
 M.V. Irigoyen. Hospital General Carlos Haya. Málaga.
 E. Peiró. Hospital Virgen de La Luz. Cuenca.
 A. Juan. Hospital Son Llätzer. Palma de Mallorca.
 M. Larrosa. Complejo Hospitalario del Parc Taulí. Barcelona.
 F.J. Manero. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Zaragoza.
 L. Mayordomo. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.
 R. Mazzucheli. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid.
 A. Pecondón. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Zaragoza.
 M. Corteguera. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila.
 J.L. Cuadra. Hospital Nuestra Señora del Carmen. Ciudad Real.
 M. Galindo. Hospital 12 de Octubre. Madrid.
 A. Aragón. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina.
 E. Batlle. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.
 L. Abasolo. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.
 E. Gómez Centeno. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.
 J.P. Valdazo de Diego. Hospital General Virgen de La Concha. Zamora.
 T. González Hernández. Instituto Provincial de Rehabilitación. Madrid.
 C. Gómez Vaquero. Hospital Prínceps d'Espanya de Bellvitge. Barcelona.
 E. Casado. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Barcelona.
 C. Alegre. Hospital de Malalties Reumàtiques. Barcelona.
 J.A. García Meijide. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela.
 M.J. González Fernández. Hospital de Malalties Reumàtiques. Barcelona.
 M.L. González Gómez. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.
 J.L. Andreu. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.
 Beltrán Audera. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Zaragoza.
 J. Beltrán Fabregat. Hospital General de Castellón. Castellón.
 I. Mateo. Hospital 12 de Octubre. Madrid.
 Y. Grandal. Hospital General de Jerez de La Frontera. Jerez.
 J. Gratacós. Complejo Hospitalario del Parc Taulí. Barcelona.
 A.R. Instxaurbe. Hospital de Basurto. Bilbao.
 E. Giménez Ubeda. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Zaragoza.
 M. Medrano. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Zaragoza.
 A. Naranjo. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas.
 J. Quirós. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid.
 M. Rodríguez López. Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol.
 J. Sampedro. Hospital Virgen de La Salud. Toledo.
 J. Santos. Hospital Virgen de La Salud. Toledo.
 I. Ureña. Hospital General Carlos Haya. Málaga.
 P. Zarco. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid.
 J. Zubieta. Hospital Virgen de La Salud. Toledo.