

Introducción

El metotrexato (MTX) es el primer tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide (AR), salvo intolerancia o contraindicación, pero no es eficaz en algunos pacientes y nos gustaría predecir quiénes son para tratarlos más agresivamente desde el inicio¹. Hasta ahora, se han identificado factores de mal pronóstico y se han publicado índices y biomarcadores, pero algunos no informan sobre la respuesta al MTX, muchos usan biomarcadores no disponibles en la clínica, otros se limitan a la asociación, o no se validan en otros pacientes ²⁻⁴.

Objetivo

Nuestro objetivo es evaluar los modelos de predicción de la respuesta al MTX en la artritis reumatoide temprana (ARE) o la artritis indiferenciada (AI) que emplean datos accesibles en la clínica.

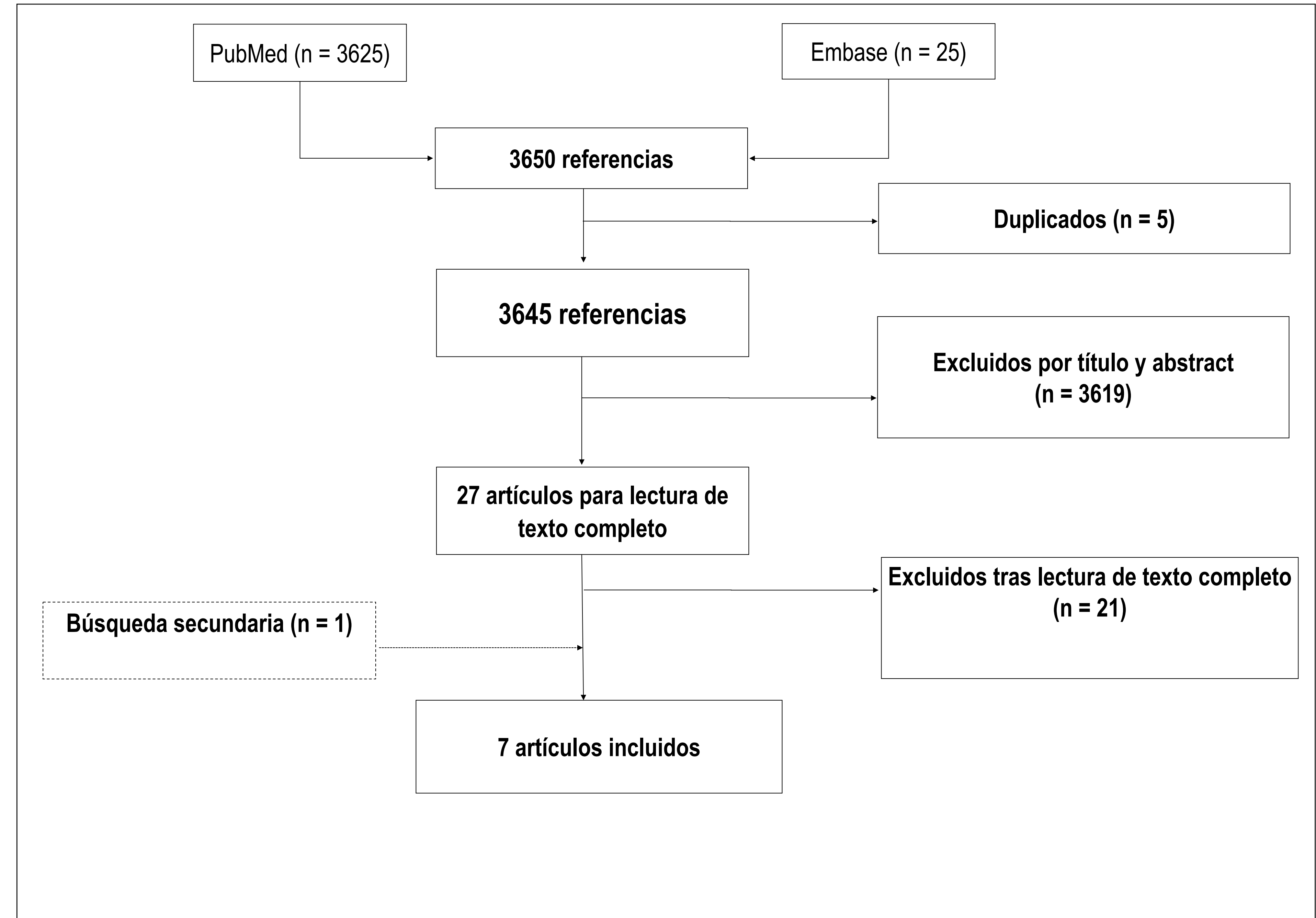


Figura 1: Diagrama de información sobre la revisión de la bibliografía.

Métodos

Se ha realizado una revisión sistemática en las bases de datos Medline y Embase hasta junio de 2024 buscando estudios realizados en pacientes adultos con ARE (≤ 3 años de duración) o AI en tratamiento con MTX (solo o en combinación con glucocorticoides (GC)) que incluyeran el valor predictivo de un índice construido sobre variables accesibles en la clínica expresado como área bajo la curva ROC (AUROC). Esta revisión fue registrada en PROSPERO con el número CRD42024555803.

Utilidad de modelos clínicos de predicción de la respuesta al metotrexato en la artritis reumatoide temprana y la artritis indiferenciada: una revisión sistemática

Raquel Dos-Santos Sobrín¹, Antonio González¹

¹Reumatología Experimental y Observacional y Servicio de Reumatología, Instituto de Investigación Sanitaria – Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Publicación	Validación	Tipo estudio	Tratamiento	GC	Evaluación (sem.)	Respuesta	Predictores	N descubrimiento	AUROC descubrimiento	N validación	AUROC validación
Duquesne 2023	si	OB/ ECA	MTX	±GC	36	EULAR (BR+RM/NR)	DAS28, NAT, uso de GC, Cr, leucocitos, linfocitos, AST, ALT	732	0,73	138	0,72
Sundin 2021	no	ECA	MTX	±GC	24	RI = DAS >1,6 + (ΔDAS< 1,6 si DAS previo ≥ 2,4, o ΔDAS <0,6 si DAS previo ≤ 2,4, o actividad en ecografía)	edad, sexo, NAT, PCR, ACPA, EGP, vdHSS, RAI	218	0,73	-	-
Westerlind 2021	si	OB	MTX	±GC	8-26	No efecto o pérdida de efecto inicial	HAQ, HBV, diabetes, NAD, año, familiar con AR, PCR, EGP, DAS28, dolor EVA †	4927	0,66	548	0,70
					52	Persistencia de MTX mono	HAQ, hospitalizaciones previas, edad, NAD, año, familiar con AR, PCR, EGP, dolor EVA, HBV †	4927	0,66	548	0,67
Duong 2022	si	ECA / ECA	MTX	±GC	24	Modelo lineal mixto de clases latentes DAS28	DAS28, edad, sexo, FR, ACPA, uso de GC, HAQ, raza, duración AR	365	0,76	410	0,79
Teitsma 2018	si	ECA/OB	MTX o MTX+HCQ a partir sem. 20	±GC	52	RI = DAS28 > 2,6 en sem. 32 o requerir FAMEb después	edad, PCR, DAS28, NAD28, NAT28, HAQ, fumar, beber, CDAI	108	0,75	83	0,68
Sergeant 2018	no	OB	±FAMEcs (18%, 4% previo)	±GC a partir sem. 12	24	RI = EULAR-NR, o abandono MTX o inicio FAMEb por ineficacia	FR, DAS28, NAD, HAQ, HADS ansiedad	1050	0,77	-	-
					24	LDA (DAS28≤3.2)	NAD, HAQ, HADS ansiedad, IMC	1050	0,73	-	-
Gehringner 2024	si	OB /OB	±FAMEcs	±GC	24	3 grupos: LDA// no LDA o discontinuación por ineficacia o inicio FAMEb // E. adversos	Sexo, edad, FR, DAS28-PCR, HAQ	1632	0,72	1506	0,68

† Se analizaron múltiples modelos algunos con miles de variables pero con resultados similares. Se muestran variables destacadas en los mejores.

Abreviaturas: ECA: ensayo clínico aleatorizado. OB: estudio observacional. sem: semanas. ND: no datos. MTX: metotrexato. GC: glucocorticoides. FAMEcs: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional sintético. HCQ: hidroxicloroquina. EULAR: respuesta EULAR que puede ser BR: buena respuesta, RM: respuesta moderada, o NR: no respuesta. LDA: low disease activity. FAMEb: FAME biológico. DAS28: disease activity score 28. VSG: velocidad de sedimentación globular. FR: factor reumatoide. ACPA: anti-citrullinated peptide antibody. HAQ: health assessment questionnaire. NAD: número de articulaciones dolorosas. NAT: número de articulaciones tumefactas. EGP: evaluación global del paciente. EGM: evaluación global del médico. Cr: creatinina. AST: aspartato transaminasa. ALT: alanina transaminasa. HADS: hospital anxiety and depression scale. vdHSS: puntuación de erosiones de van der Heijde. RAI: Ritchie Articular Index. HBV: hepatitis virus B. EVA: escala visual analógica. CDAI: clinical disease activity index. IMC: indice de masa corporal. AUROC: área bajo la curva ROC.

Tabla 1: Características principales de las publicaciones seleccionadas.

Resultados

Se encontraron 3650 publicaciones de las que solo 7 se han considerado informativas (Figura 1). Cuatro publicaciones cumplían todos los criterios, tres incluían algunos pacientes tratados con MTX + otros FAMEsc (las últimas en la Tabla 1), y dos contenían pacientes del mismo estudio (UK RAMS) pero con suficientes diferencias para no considerarlas duplicadas. Dos publicaciones analizaban dos desenlaces de respuesta a MTX, por lo que se analizaron 9 respuestas, la mayoría (6) a las 24 semanas, derivadas del DAS o DAS28 (7), ya sea considerando solo su valor al final (3) o el valor final más el cambio (4). Es digno de mención que ninguna publicación utilizó los criterios de remisión Booleanos. En la mayoría de los estudios, se analizaron unas pocas decenas de variables pero se llegaron a varios miles. Se utilizaron modelos de regresión y métodos de Machine Learning, sin que se observase un claro beneficio de ningún método. Los variables informativas incluyen algunas que se repiten: DAS28 (6), edad (5), HAQ (5), sexo (3), NAT (3), NAD (3), PCR (3) y FR (3). La mayoría de las predicciones (7) obtuvieron un resultado pasable en el grupo de descubrimiento (AUROC > 0,7) y muy similar en el grupo de validación (Tabla 1). Un estudio incluyó evaluación ecográfica y con resonancia sin que mejorase el valor predictivo (no mostrado).

Conclusiones

Los modelos compuestos de variables accesibles en la clínica incluyen más frecuentemente el DAS28, sus componentes, HAQ y la edad y el sexo, aunque este resultado puede estar influido por la disponibilidad de los datos. Estos modelos tienen una capacidad de predicción pasable (AUROC = 0,66 – 0,79) de la respuesta al MTX aunque como son reproducibles pueden servir como nivel base con el que comparar nuevos biomarcadores o índices.

Referencias: 1 Smolen JS et al. Ann Rheum Dis 2023;82:3-18. 2 López-Rodríguez R et al. Pharmacogenomics J 2018;18(4):539-545. 3 Luedders BA et al. Semin Arthritis Rheum 2020;50(4):1058-1063. 4 Teitsma XM et al. Ann Rheum Dis 2018;77(9):1261-1267

Financiación: proyectos PI23/000841 y RD21/0002/0003 del ISCIII, co-financiados por la Unión Europea (Next Generation/MRR/PRTR). RDSS cuenta con contrato Río Hortega (CM22/00117).