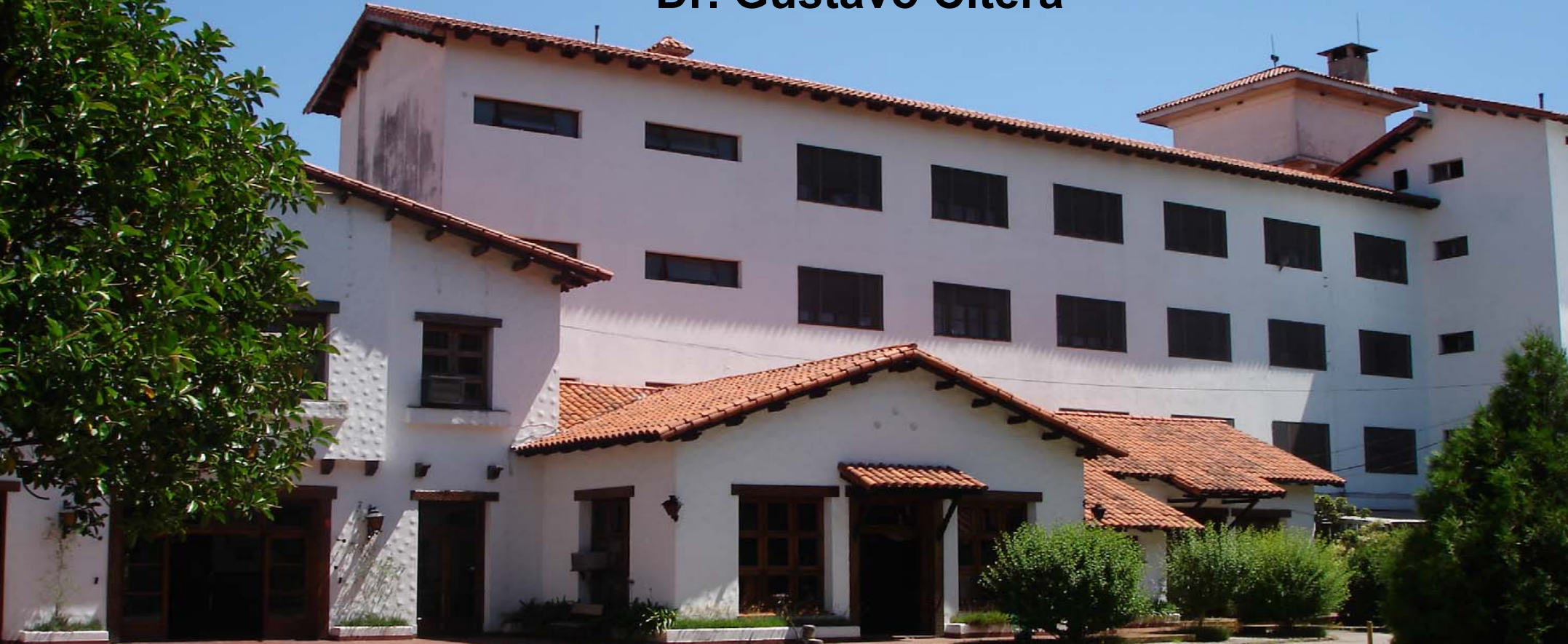


# **“Diagnóstico de AR temprana”**

## **Dr. Gustavo Citera**



**Instituto de Rehabilitación Psicofísica**  
**Buenos Aires**  
**Argentina**

# ARTRITIS REUMATOIDEA

Enfermedad inflamatoria crónica que afecta al 1% de la población caucásica



**Sin un tratamiento adecuado**

- La AR rara vez remite.
- Prácticamente todos los pacientes con AR sufren dolor diariamente, y tienen incapacidad funcional.
- La mortalidad por AR es 2 veces mayor comparado con la población general

# ARTRITIS REUMATOIDEA

## Tratamiento con DMAR

---

### Evidencia de diferentes estudios Randomizados, Placebo-controlados

- El tratamiento con DMAR mejora significativamente los signos clínicos y la función comparado con AINEs solos.
- El tratamiento temprano con DMAR es significativamente mejor que el tratamiento tardío.
- El tratamiento temprano con DMAR reduce la mortalidad.
- El tratamiento a largo plazo con DMAR reduce la progresión radiológica.

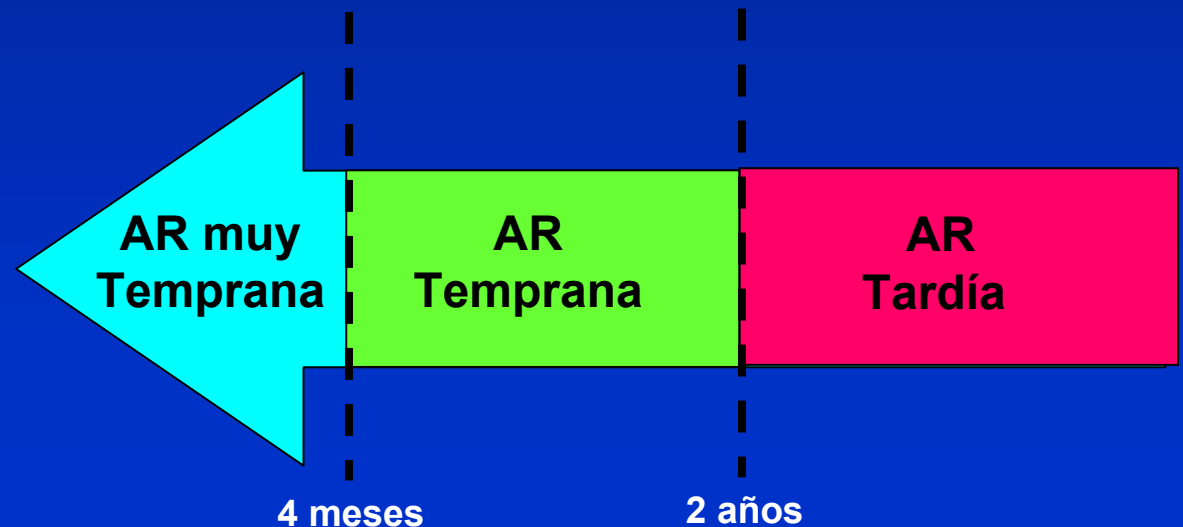
**“Todo paciente con AR establecida debe ser tratado tempranamente con DMAR”**

# Importancia de un tratamiento precoz e intensivo

## Seguimiento a largo plazo del estudio COBRA

El tratamiento **intensivo temprano** durante los primeros 6 meses dió como resultado una reducción sostenida de la progresión radiológica a los 5 años (35%), independientemente del tratamiento posterior recibido **(A&R 2002)**

“ventana de oportunidad”



# **Criterios de Clasificación de Artritis Reumatoidea**

## **“American College of Rheumatology 1987”**

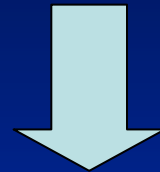
### **Presencia de al menos 4 de los siguientes**

- 1. Rigidez matutina de más de 1 hora de duración antes de la máxima mejoría durante al menos 6 semanas consecutivas.**
- 2. Tumefacción articular o derrame articular durante al menos 6 semanas consecutivas comprobado por un médico, de 3 o más de las siguientes áreas articulares del lado derecho o izquierdo: IFP, MCF, carpo, codo, rodilla, tobillo, MTF.**
- 3. Tumefacción articular o derrame articular en carpo, MCF o IFP durante al menos 6 semanas consecutivas, comprobada por un médico.**
- 4. Tumefacción articular o derrame articular simétricos de las articulaciones referidas en el punto 2, durante al menos 6 semanas consecutivas, comprobada por un médico**
- 5. Nódulos subcutáneos en zonas de prominencia ósea, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, comprobada por un médico.**
- 6. Presencia de factor reumatoideo en suero detectado por un método que sea positivo en menos del 5% de la población control.**
- 7. Evidencia radiográfica en las manos o en los carpos de erosiones articulares u osteopenia en las articulaciones afectadas.**

**Sensibilidad: 91% Especificidad: 89%**

# Limitaciones de los criterios ACR para artritis reumatoidea

- Diseñados para pacientes con enfermedad establecida y no para AR temprana



- Subestudio con los mismos pacientes pero con < 1 año de evolución la sensibilidad disminuye al 81%
- Dugowson, et al 1990: AR 3.5 meses, 135 pts. **Sensibilidad 74%**
- Harrison, et al 1998: AR 5 meses, 486 pts. **Sensibilidad 38-50%**



Cohortes de artritis temprana

# COHORTES DE ARTRITIS TEMPRANA

SITIO	CRITERIOS DE INCLUSION	DURACION DE LA ENFERMEDAD
Leiden-Holanda	Todas las artritis Dx por reumatólogo	0 a 2 años
Manchester-UK	Artritis en $\geq 2$ articulaciones	4 sem-no máx
Jyvaskyla-Finlandia	Artritis en $\geq 2$ articulaciones	0 – no máximo
Copenhagen, Dinamarca	Artritis simétrica en MCF,PIF-AINEs	no disponible
Washington DC-USA	Artritis en $> 1$ articulación	6 sem – 12 meses
Nashville,TN-USA	AR por reumatólogo	hasta 3 años
ERAS trial-UK	Criterios AR	0 a 1 año
COBRA trial-Holanda	Criterios AR	6 sem. – 3 años
FRANCIA	Criterios AR	0 a 1 año
Oslo-Noruega	Criterios AR	0 a no máximo
Utrecht-Holanda	Criterios AR	0 a $< 1$ año
GLADAR	Criterios AR (25% Dx reumatólogo)	0 a 1 año



Leids Universitair Medisch Centrum

# **Leiden University Medical Center**

## **Clínica de Artritis Temprana**

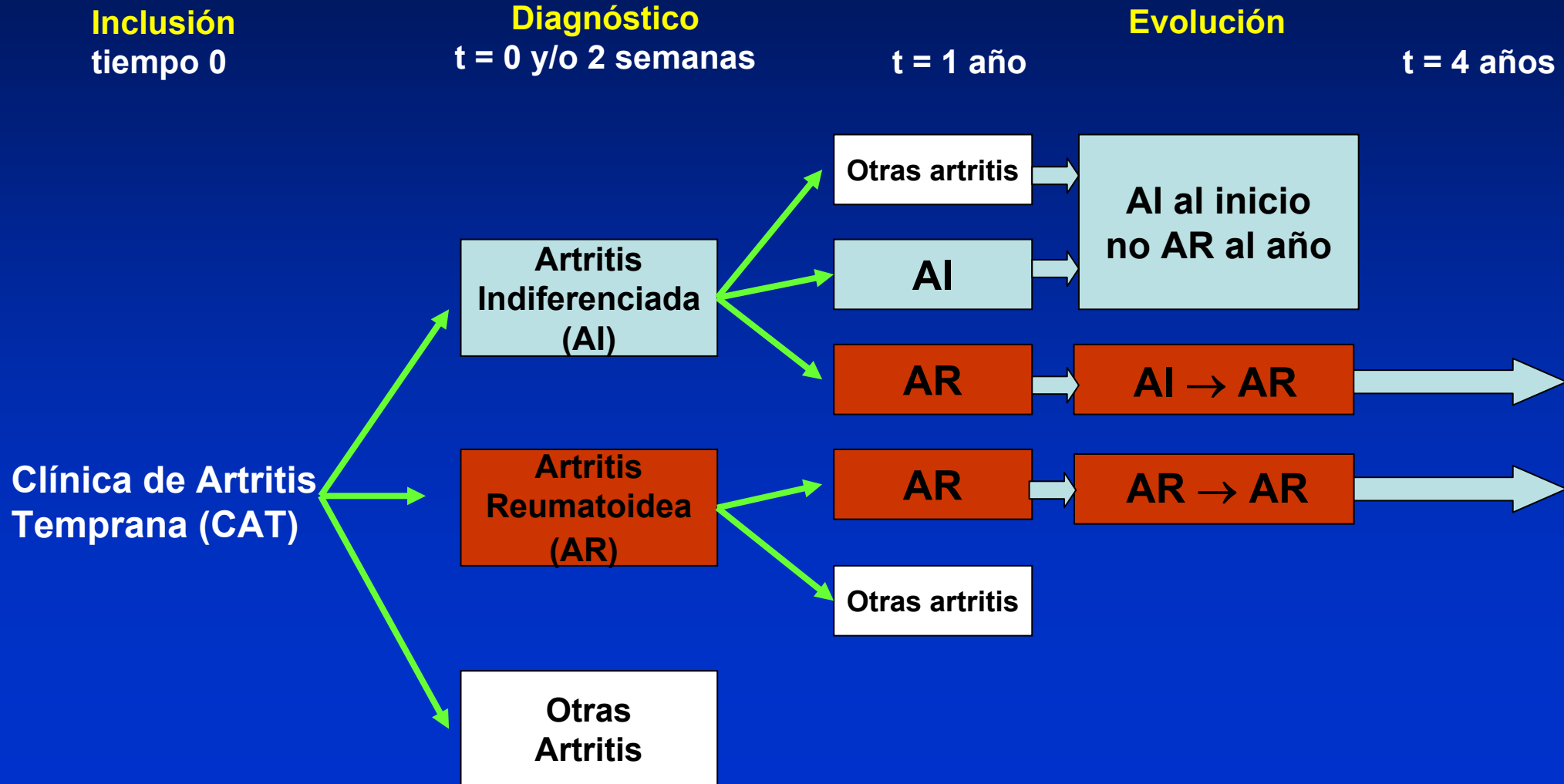
---

- **Inicio en 1993**
- **Cubre una población de aprox. 400.000 habitantes**
- **Actualmente: 1900 pacientes (1700, cumplieron 1 año de seguimiento)**
- **Derivan todas las sospechas de artritis al servicio de reumatología**
- **Incluyen todas los casos con artritis en el examen físico**
- **Evaluación demográfica y antecedentes**
- **Evaluación clínica completa**
- **Laboratorio general y específico (ERS, PCR, FR IgM, anti-CCP2, HLA)**
- **Radiología de manos y pies (score de Sharp-van der Heijde)**

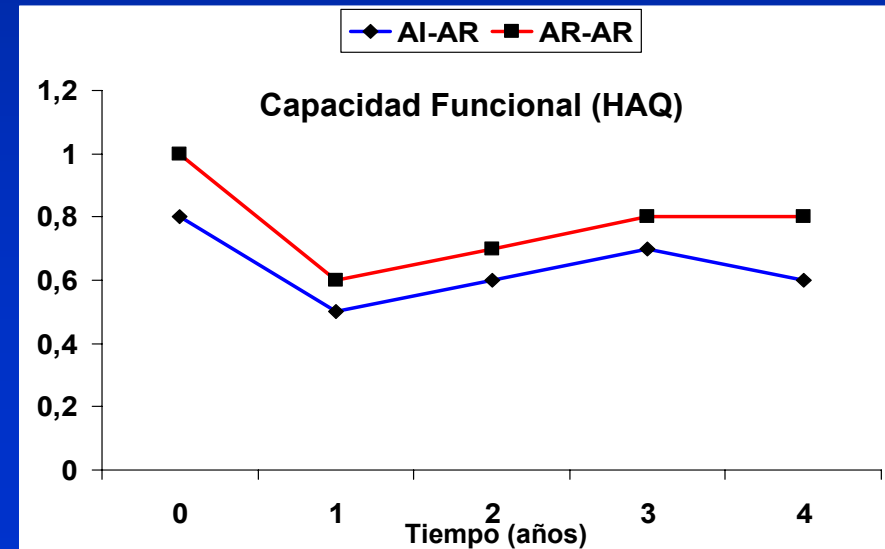
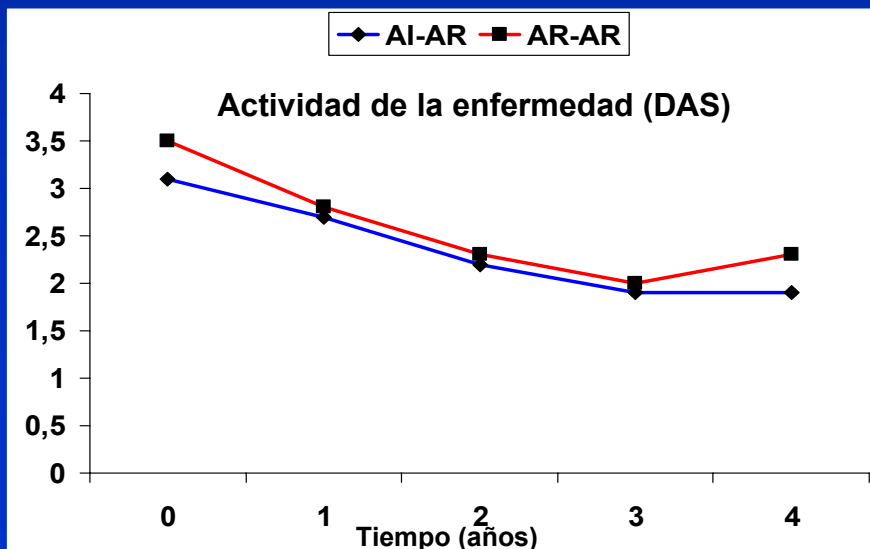
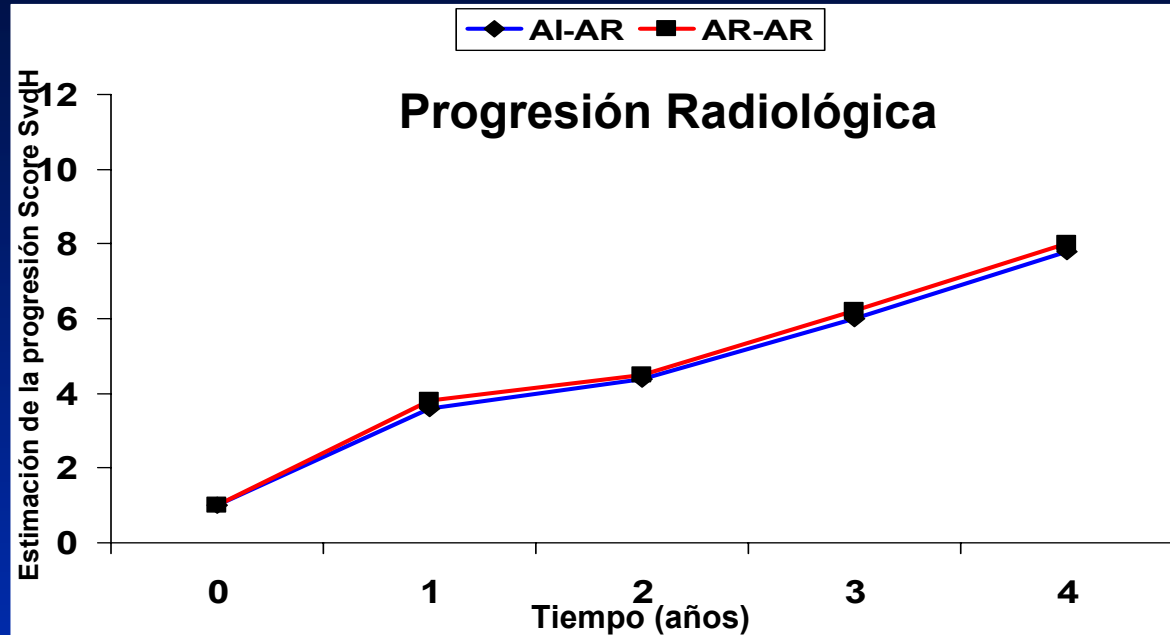
# Leiden University Medical Center

## Clínica de Artritis Temprana

Importancia del diagnóstico temprano



# Evolución de los pacientes con AI-AR y AR-AR a los 4 años

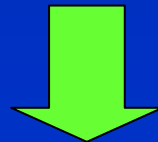


# Evolución de los pacientes con AI-AR y AR-AR a los 4 años

Porcentaje de pacientes recibiendo DMAR en diferentes tiempos

Tiempo	Grupo AI-AR	Grupo AR-AR	p
3 meses	46%	100%	0.001
1 año	68%	94%	0.001
2 años	69%	90%	0.001
3 años	66%	79%	0.04
4 años	52%	77%	0.003

No solo es importante el diagnóstico y tratamiento temprano de las AR  
Fundamental identificar a aquellos pacientes con AI que evolucionaran a AR



IDENTIFICACION DE PREDICTORES DIAGNOSTICOS

# Predictores diagnósticos de artritis reumatoidea

---

- **Predictores diagnósticos clínicos**
- **Predictores diagnósticos de laboratorio**
- **Predictores diagnósticos genéticos**
- **Predictores diagnósticos imagenológicos**

# Predictores diagnósticos de artritis reumatoidea

Establecer el Gold Standard para el diagnóstico de AR

- Criterios ACR 87
- Diagnóstico por reumatólogo



Circularidad y sobreestimación  
por gold standard imperfecto



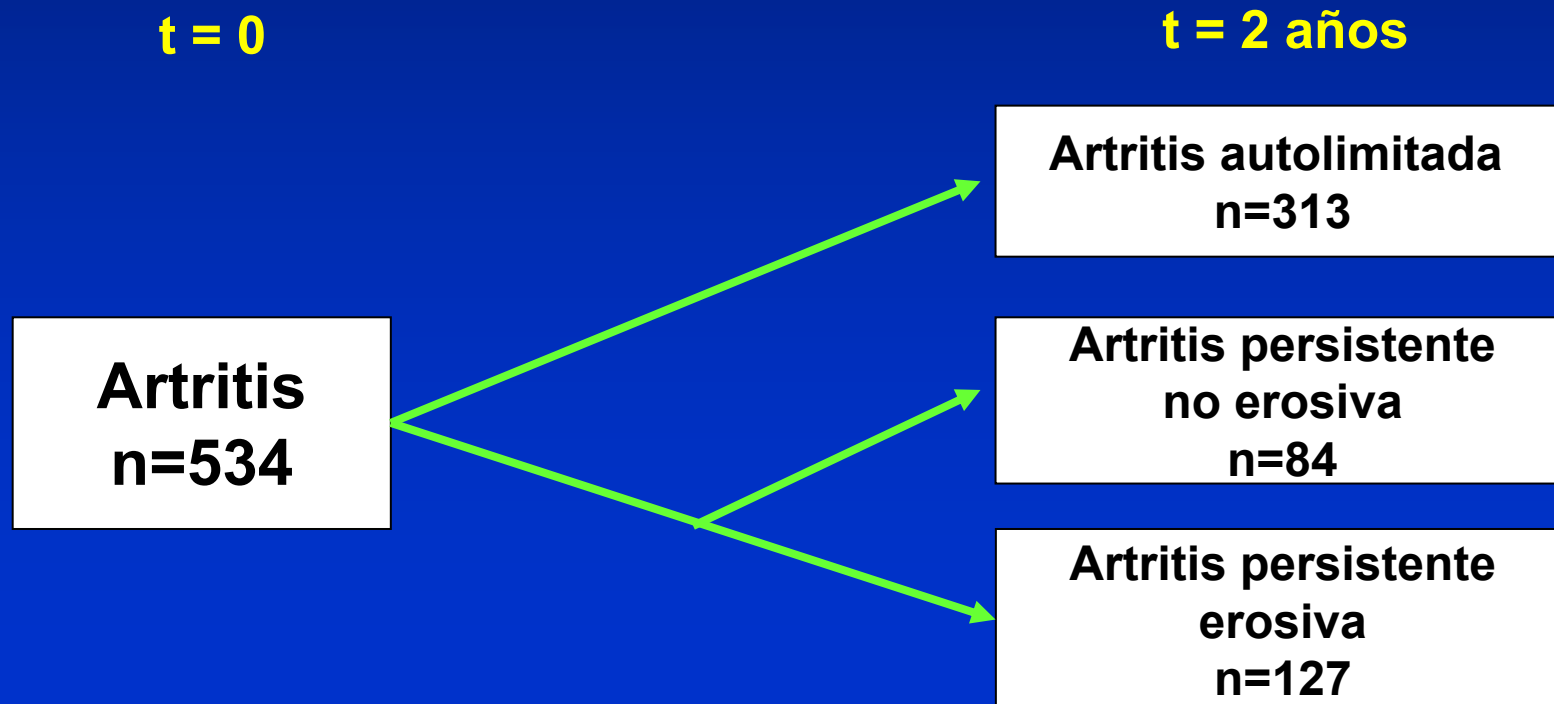
Definir el Gold Standard por  
el outcome clínico

# Predictores diagnósticos de artritis reumatoidea

## How to Diagnose Rheumatoid Arthritis Early

### A Prediction Model for Persistent (Erosive) Arthritis

Vissier H, et al: Arthritis Rheum 2002;46:357



# How to Diagnose Rheumatoid Arthritis Early

## A Prediction Model for Persistent (Erosive) Arthritis

Vissier H, et al: Arthritis Rheum 2002;46:357

### Diagnósticos en las 3 categorías de outcome

Diagnóstico	Autolimitada n=313	No erosiva n=84	Erosiva n=84
Artritis reumatoidea	5.1%	40.5%	83.5%
Artritis indiferenciada	33%	28.6%	6.3%
Artritis psoriática	3.2%	13.1%	5.5%
ETC	0.3%	6%	0.8%
Artritis reactiva	5.1%	0%	0%
Artritis cristalica	18.3%	1.2%	0%
Sarcoidosis	8.7%	0%	0%
Osteoartritis	9.9%	0%	0.8%
EASN	3.5%	6%	1.6%
Otras	12.9%	4.6%	1.5%

# Predictores diagnósticos de artritis reumatoidea

## PREDICTORES CLINICOS

- Edad
- Sexo
- Duración de los síntomas a la primera visita  
*> 6 semanas  
entre 6 sem. y 6 meses  
más de 6 meses*
- Duración de la rigidez matinal
- Historia familiar de AR
- Índice de Ritchie
- Nº articulaciones inflamadas
- Artritis en al menos 3 áreas
- Artritis en art. de la mano
- Artritis de grandes art.
- Artritis simétrica
- Nódulos subcutáneos
- Dolor a la compresión de MCF
- Dolor a la compresión de MTF

## PREDICTORES DE LABORATORIO

- Eritrosedimentación
- Proteína C reactiva
- Factor reumatoideo IgM
- Atc Anti-CCP
- Epitope Compartido  
*(homo o heterocigota)*
- HLA-DQ<sup>RA</sup>  
*(homo o heterocigota)*

## PREDICTORES IMAGENOLOGICOS

- Presencia de erosiones en Rx de manos y/o pies por score de Sharp vd Heijde

Las variables evaluadas en la primer visita ingresaban en modelos de regresión logística múltiple (*logistic continuation ratio model*) Odds Ratios

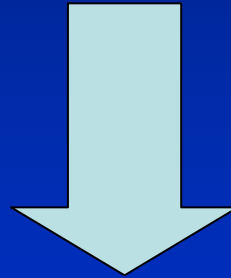
# Predictores diagnósticos de artritis reumatoidea

## 3 modelos diferentes

**Modelo 1:** Ingresan todas las variables, excepto las genéticas que habitualmente no están disponibles en la práctica clínica

**Modelo 2:** Igual al 1 con el agregado de la genética (fuerza de este último)

**Modelo 3:** Ingresan sólo variables objetivas (*sin variabilidad interobservador*)  
edad, sexo, laboratorio, radiología



**Capacidad de discriminar entre las 3 formas de artritis de cada modelo por curvas ROC**

# Predictores diagnósticos de artritis reumatoidea

## Modelo 1

CRITERIO	Artritis persistente vs limitada OR	Artritis erosiva vs no erosiva OR
Duración de los síntomas ≥ 6 semanas y < 6 meses	2.49	0.96
≥ 6 meses	5.49	1.44
Rigidez matinal ≥ 1 hora	1.96	1.96
Artritis en ≥ 3 grupos art.	1.73	1.73
Dolor a la compresión de MTF	1.65	3.78
FR positivo	2.99	2.99
Anti-CCP positivo	4.58	4.58
Erosiones en manos o pies	2.75	Infinito

# Predictores diagnósticos de artritis reumatoidea

## Modelo 2

CRITERIO	Artritis persistente vs limitada OR	Artritis erosiva vs no erosiva OR
Duración de los síntomas ≥ 6 semanas y < 6 meses	2.49	0.96
≥ 6 meses	5.49	1.44
Rigidez matinal ≥ 1 hora	1.96	1.96
Artritis en ≥ 3 grupos art.	1.73	1.73
Dolor a la compresión de MTF	1.65	3.78
FR positivo	2.99	2.99
Anti-CCP positivo	4.58	4.58
Erosiones en manos o pies	2.75	Infinito
DQ <sup>RA</sup> homocigotas	2.49	2.49

# Predictores diagn3sticos de artritis reumatoidea

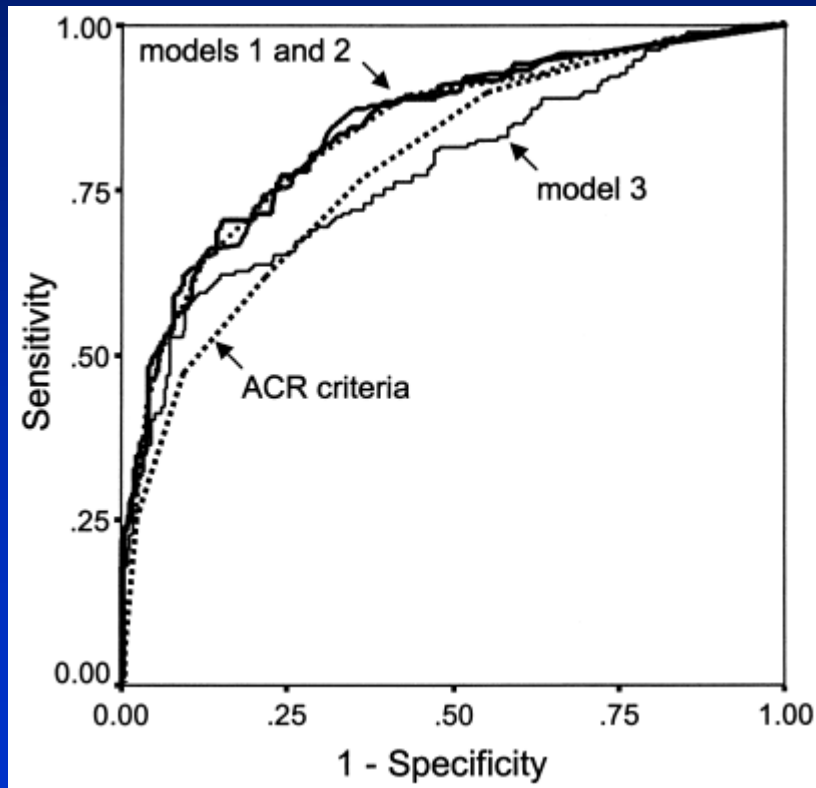
## Modelo 3 (s3lo datos objetivos)

<b>CRITERIO</b>	<b>Artritis persistente vs limitada OR</b>	<b>Artritis erosiva vs no erosiva OR</b>
<b>Sexo femenino</b>	<b>1.63</b>	<b>1.62</b>
<b>FR positivo</b>	<b>2.91</b>	<b>2.99</b>
<b>Anti-CCP positivo</b>	<b>5.00</b>	<b>5.00</b>
<b>DQRA homocigotas</b>	<b>2.14</b>	<b>2.13</b>
<b>Erosiones en manos o pies</b>	<b>3.93</b>	<b>infinito</b>

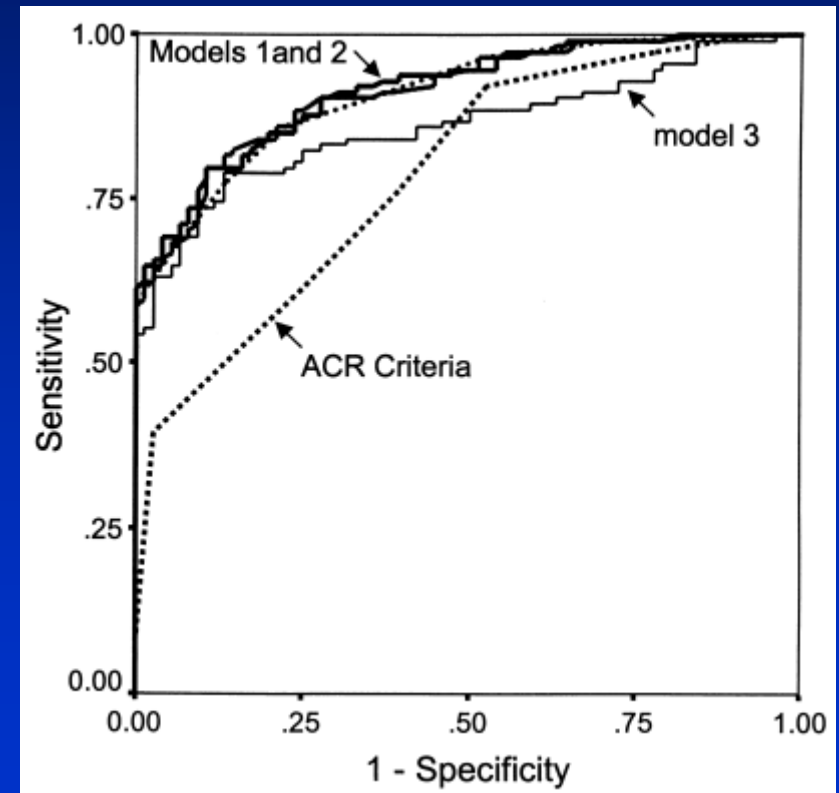
# Predictores diagn3sticos de artritis reumatoidea

Capacidad de discriminar de cada modelo y los criterios ACR'87

Artritis persistente vs limitada



Artritis erosiva vs no erosiva



# Predictores diagnósticos de artritis reumatoidea

## Qué aprendimos?

- Los 3 modelos fueron superiores a los criterios ACR para discriminar entre artritis limitada, persistente y erosiva
- El modelo 1 fue superior a los modelos 2 y 3 ?
  - ☺ Los datos genéticos por el momento no aportan sensibilidad
  - ☺ La historia clínica y el examen físico son indispensables

### Principales predictores diagnósticos clínicos

- Duración de los síntomas mayor a 6 meses
- Rigidez matinal  $\geq$  a 1 hora
- Artritis en  $\geq$  3 áreas articulares
- Dolor a la compresión bilateral de MTF

# Predictores diagnósticos de artritis reumatoidea

## Principales predictores diagnósticos de laboratorio

- Factor reumatoideo
- Anticuerpos anti péptidos citrulinados (anti-CCP)

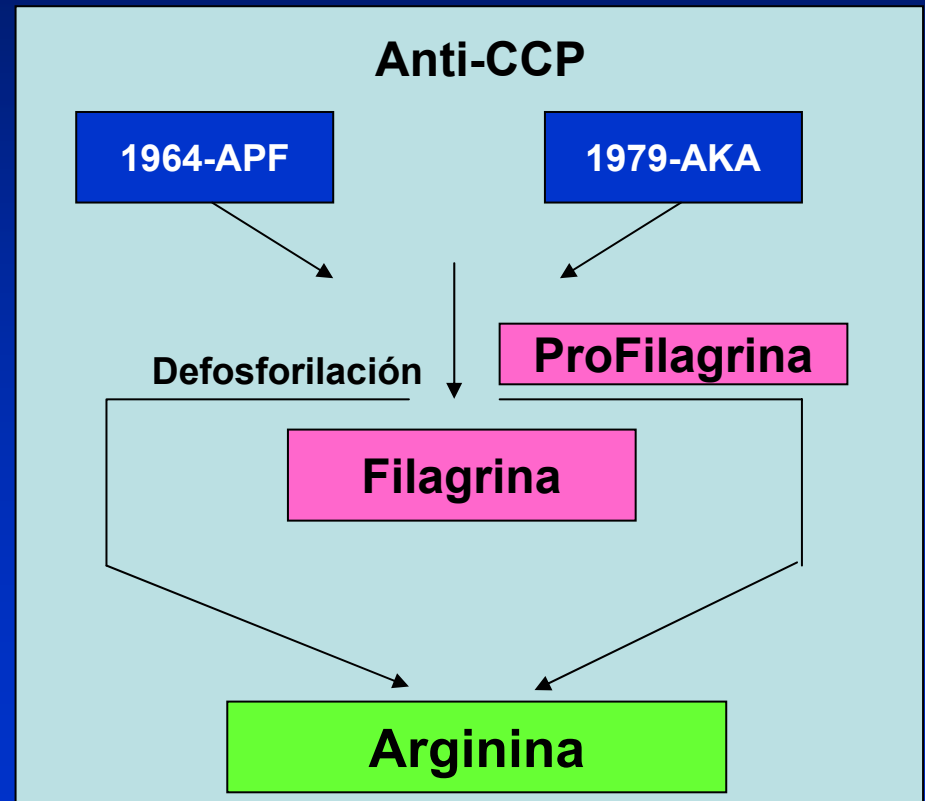
### Factor Reumatoideo clásico

Descrito por Waaler (1940) confirmado por Rose (1948)  
IgM anti fracción Fc de IgG

#### Métodos de detección

*Rose Ragan (aglutinación) 1/32*  
*Singer y Plotz (aglutinación látex) 1/160*  
*Turbidimetría*  
*Nefelometría*  
*ELISA*

	Sensibilidad	Especificidad
AR establecida	60-65	79-81
Artritis temprana	22-50	81-90



# Predictores diagn3sticos de artritis reumatoidea

## Principales predictores diagn3sticos de laboratorio

- Factor reumatoideo
- Anticuerpos anti p3ptidos citrulinados (anti-CCP)

### Factor Reumatoideo cl3sico

Descrito por Waaler (1940) confirmado por Rose (1948)  
IgM anti fracci3n Fc de IgG

#### M3todos de detecci3n

*Rose Ragan (aglutinaci3n) 1/32*

*Singer y Plotz (aglutinaci3n l3tex) 1/160*

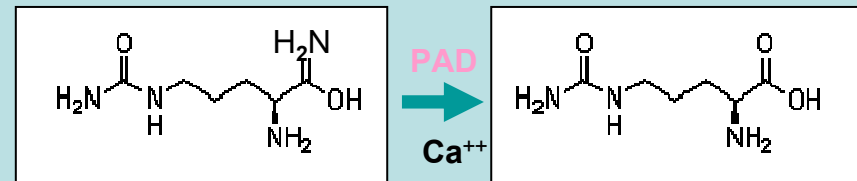
*Turbidimetr3a*

*Nefelometr3a*

*ELISA*

	Sensibilidad	Especificidad
AR establecida	60-65	79-81
Artritis temprana	22-50	81-94

### Anti-CCP



L-Arginina

L-Citrulina

Descrito por Schellekens et al en 1998

2000-ELISA anti CCP

2002-ELISA anti CCP2 (altamente purificado)

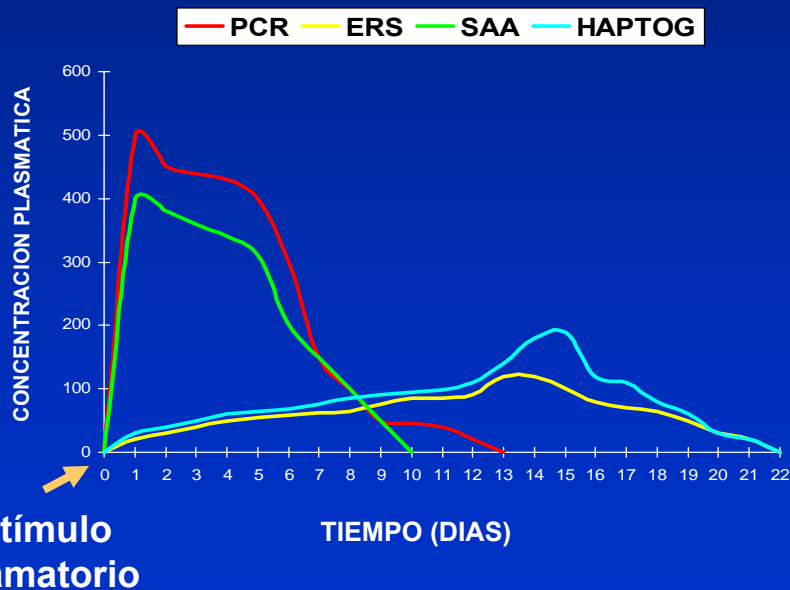
	Sensibilidad	Especificidad
AR establecida	68-94	90-97
Artritis temprana	50-80	89-97

- Ambos pueden estar presentes a3os antes de la aparici3n de la artritis
- Ambos se asocian con enfermedad erosiva y m3s severa

# Predictores diagnósticos de artritis reumatoidea

## Principales predictores diagnósticos de laboratorio Reactantes de fase aguda

ERS (Westergreen- Wintrobe)  
PCR (Látex, nefelometría, ELISA)



La PCR no se ve influenciada por la edad, sexo, ayuno anemia, niveles de proteínas

La PCR tiene una alta correlación con la progresión Rx

Los niveles elevados de PCR pueden ser predictores de desarrollo de AR en pacientes con AI

# Predictores diagnósticos de artritis reumatoidea

## Principales predictores diagnósticos de laboratorio

### Tipificación del HLA DR (epitope compartido) y DQ (3 y 5)

- Mayor frecuencia de ambos en artritis persistente vs artritis autolimitada
- Mayor sensibilidad y especificidad del EC (04-01) en predecir AR, principalmente en combinación con Anti-CCP ( S:28% E:99%)
- Poco beneficio al agregarse a otras variables clínicas y de laboratorio
- Infrecuentemente utilizado en la práctica clínica

# Predictores diagnósticos de artritis reumatoidea

## Principales predictores diagnósticos imagenológicos

### Radiología de manos y pies

- La presencia de erosiones en las Rx de manos es un predictor específico (95%) pero poco sensible (17%)
- La inclusión de pies aumenta la sensibilidad al 33%, manteniendo la especificidad
- Otros hallazgos (osteopenia yuxtaarticular o pinzamiento) son muy poco sensibles y muy poco específicos (variación interobservador, dependiente de técnica)
- Rx de grandes articulaciones: poco útil

### Evidencia de erosión al inicio de la enfermedad

#### Cohorte de AR temprana

Brittany	15%
Leiden	15%
Amsterdam	10%
Austria	12%
NIH	8%

# Predictores diagnósticos de artritis reumatoidea

## Principales predictores diagnósticos imagenológicos

### Resonancia Magnética y Ultrasonido

- Mayor sensibilidad (96%) y especificidad (86%) que la Rx
- Permiten ver la articulación en múltiples planos
- Permiten evaluar no solo el hueso sino también las partes blandas
- Permiten cuantificar los hallazgos
- Técnica y lecturas estandarizadas (guías y atlas OMERACT)

#### Resonancia Magnética

**Ventajas:** Alta sensibilidad y especificidad para detectar erosiones, edema óseo y sinovitis

**Desventajas:** Tiempo de realización, alto costo, disconfort para el paciente, uso de contraste

#### Ecografía

**Ventajas:** Sensibilidad comparable a RM para erosiones, económico, rápido, sin contraste. El agregado del Doppler permite evaluar vascularidad y el grado de inflamación sinovial. Útil en AR para monitorear evolución y rpta al tratamiento.

**Desventaja:** Faltan estudios para demostrar la habilidad de la US en diferenciar AR de otras artritis.

# Predictores diagnósticos de artritis reumatoidea

## Otros predictores diagnósticos poco utilizados

### Laboratorio

- Factor reumatoideo otros isotipos: IgA
- Anti Sa: atc anti vimentina citrulinada
- Anti filagrina citrulinada de rata
- Anti IgG glicoxilada

### Biopsia sinovial

- Tortuosidad de vasos sanguíneos
- Número de células B
- Expresión de integrinas
- CCP sinovial  
(cruenta, costosa, time-consuming)

### Densidad mineral ósea

- DEXA de manos: osteopenia precoz

# Predictores diagnósticos de artritis reumatoidea

## A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients With Recent-Onset Undifferentiated Arthritis

How to Guide Individual Treatment Decisions

van der Helm-van Mil AHM, et al: Arthritis Rheum 2007;56:433-40

**Objetivo:** Establecer un modelo que permita predecir qué pacientes con artritis indiferenciada evolucionarán a artritis reumatoidea utilizando variables fáciles de obtener en la práctica clínica



# Características basales de los pacientes con AI en relación a la progresión a AR

## análisis univariado

CARACTERISTICA	SIN PROGRESION n=393	CON PROGRESION n=177	P
Edad media $\pm$ DS (años)	48.6 $\pm$ 17	56.3 $\pm$ 15	<0.001
Sexo femenino	208 (53%)	121 (68%)	0.001
Historia familiar de AR	81 (21%)	54 (31%)	0.01
Curso inicial de los síntomas <i>Intermitente</i>	13 (4%)	4 (2%)	0.02
Duración de los síntomas > 6 meses	107 (28%)	61 (36%)	<0.001
Tipo de articulación afectada <i>pequeñas y grandes</i>	57 (15%)	50 (28%)	<0.001
Afectación simétrica	147 (37%)	118 (67%)	<0.001
Localización de art. afectadas <i>M. superior e inferior</i>	77 (20%)	84 (47%)	<0.001
Intensidad de rigidez matinal (VAS)	35.5	53.3	<0.001
Dolor compresión de MCF	159 (40%)	116 (66%)	<0.001
Dolor compresión de MTF	134 (34%)	103 (58%)	<0.001
Articulaciones dolorosas (mediana)	3 (2-7)	8 (4-12)	<0.001
Articulaciones inflamadas (mediana)	2 (1-4)	4 (2-7)	<0.001
Nivel de PCR (mediana)	8 (3-21)	14 (7-43)	<0.001
Nivel de ERS (mediana)	17 (8-38)	32 (19-53)	<0.001
FR positivo	56 (14%)	84 (47%)	<0.001
Anti-CCP positivo	38 (11%)	85 (51%)	<0.001
Score HAQ (media)	0.7	1.0	<0.001
<b>Tabaco</b>	<b>187 (48%)</b>	<b>84 (47%)</b>	<b>NS</b>
Erosiones	29 (7%)	29 (16%)	0.001

# Variables predictoras para el desarrollo de artritis reumatoidea

## Regresión logística múltiple

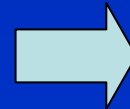
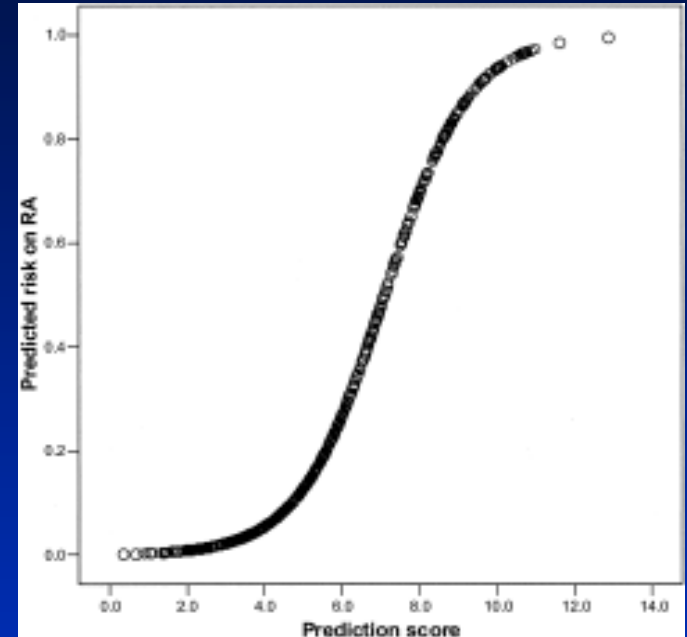
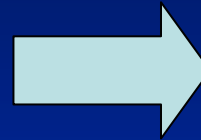
CARACTERISTICA	B	OR	P	Puntos
Edad	0.02	1.02	0.01	0.02/año
Sexo femenino	0.8	2.1	0.003	1
Afectación de pequeñas art. manos y pies	0.6	1.8	0.02	0.5
Afectación simétrica	0.5	1.6	0.05	0.5
Localización en miembros superiores	0.8	2.1	0.04	1
Intensidad de la rigidez matinal (VAS)				
0-25	-	-	-	-
26-50	0.9	2.4	0.009	1
51-90	1.0	2.7	0.006	1
>90 mm	2.2	9.3	>0.001	2
Articulaciones dolorosas				
0-3	-	-	-	-
4-10	0.6	1.8	0.08	0.5
>10	1.2	3.3	0.003	1
Articulaciones inflamadas				
0-3	-	-	-	-
4-10	0.4	1.5	0.18	0.5
>10	1.0	2.8	0.03	1
Nivel de PCR				
0-4	-	-	-	-
5-50	0.6	1.6	0.13	0.5
>50	1.6	5.0	0.0001	1.5
FR positivo	0.8	2.3	0.009	1
Anti-CCP positivo	2.1	8.1	>0.001	2

# Predictores diagnósticos de artritis reumatoidea

## Score de Predicción de AR

- |   |                   |
|---|-------------------|
| 1) Cual es la edad? x 0.02                  | _____             |
| 2) Cual es el sexo?                         |                   |
| Femenino                                    | 0.5 puntos        |
| 3) Cual es el tipo de afectación articular? |                   |
| Pequeñas art de manos y pies                | 0.5 puntos        |
| Simétrica                                   | 0.5 puntos        |
| Extremidades superiores                     | 1 punto           |
| Extremidades sup. e inf.                    | 1.5 puntos        |
| 4) Cual es el score de rigidez matinal?     |                   |
| 26 a 90 mm                                  | 1 punto           |
| > 90 mm                                     | 2 puntos          |
| 5) Cual es el N de art dolorosas?           |                   |
| 4 a 10                                      | 0.5 puntos        |
| ≥ 11  | 1 punto           |
| 6) Cual es el N de art. tumefactas?         |                   |
| 4 a 10                                      | 0.5 puntos        |
| ≥ 11  | 1 punto           |
| 7) Cual es el nivel de PCR?                 |                   |
| 5 a 50 mg/l                                 | 0.5 puntos        |
| ≥ 51 mg/l                                   | 1 punto           |
| 8) Si es FR positivo                        | 1 punto           |
| 9) Si es Anti-CCP positivo                  | 2 puntos          |
|   | Score Total _____ |

Rango de 0 a 14



VALORES DE CORTE		
Valor	No progresión	Progresión
≤ 6	94%	6%
≥ 8	0%	100%

# Predictores diagnósticos de artritis reumatoidea

## CONCLUSIONES PARA LA PRACTICA DIARIA

### PREDICTORES CLINICOS

- Sexo Femenino
- Duración de los síntomas a la primera visita > 6 meses
- Rigidez matinal  $\geq$  1 hora
- $\geq$  10 articulaciones inflamadas
- $\geq$  10 articulaciones tumefactas
- Artritis simétrica
- Dolor a la compresión de MCF
- Dolor a la compresión de MTF

### PREDICTORES DE LABORATORIO

- Atc Anti-CCP2 positivo
- FR positivo
- PCR  $\geq$  50 mg/l

### PREDICTORES IMAGENOLOGICOS

- Presencia de erosiones en Rx de manos y/o pies
- Presencia de erosiones por US o RM

A dense forest with sunlight filtering through the trees, creating a serene and natural atmosphere. The scene is filled with tall, slender trees and thick foliage, with bright rays of light streaming down from the canopy. The overall color palette is dominated by greens and yellows, with a soft, ethereal glow.

**Muchas Gracias por  
su Atención**