

CURSO SMIBA AMA

ARTRITIS REUMATOIDEA



Prof Dr Juan Jose Scali
Maestro de la Reumatologia Argentina
Presidente de SIBOMM
Ex Presidente de ARCBA y del CIAR
Fundador de ARIAT y ARGENVISCO



Artritis reumatoidea: Introducción y epidemiología

Artritis reumatoidea:

Características y prevalencia de la enfermedad

- La artritis reumatoidea es una enfermedad crónica, sistémica, inflamatoria, que se caracteriza por la inflamación de las articulaciones sinoviales, lo que causa la destrucción articular progresiva¹
- Los efectos de la AR se extienden más allá de los síntomas musculoesqueléticos de dolor crónico y discapacidad física, con el potencial de incluir:
 - Fatiga, ansiedad, depresión, enfermedad respiratoria, gastrointestinal y cardiovascular, impacto económico, reducción de la calidad de vida, y aumento de la mortalidad¹⁻⁵
- La prevalencia de la AR está entre el 0.5% y el 1.0% de la población general, y puede ser de hasta ~5% en poblaciones específicas^{6,7}
 - Aproximadamente el 70% de los pacientes con AR son ACPA+, un predictor de enfermedad más agresiva y peores resultados⁸⁻¹⁰

ACPA, anticuerpo antiproteína citrulinada; AR, artritis reumatoidea.

1. Kasper DL, et al (eds). *Harrison's Manual of Medicine*, 19th Ed. Chapter 158. 2. Pollard L. *Clin Exp Rheumatol* 2005;**23**(Suppl. 39):S43–S52. 3. Young A, et al. *Rheumatology* 2006;**46**:350–7. 4. Arthritis Research UK: *Arthritis: The Big Picture* 2002. 5. Dougados M, et al. *Ann Rheum Dis* 2014;**73**:62–8. 6. Silman AJ, et al. *Arthritis Res* 2002;**4**(Suppl. 3):S265–72. 7. Firestein GS. *Nature* 2003;**423**:356–61. 8. Paulissen SM, et al. *Arthritis Res Ther* 2015;**17**:344. 9. Schellekens GA, et al. *J Clin Invest* 1998;**101**:273–81. 10. van Venrooij WJ, et al. *Nat Rev Rheumatol* 2011;**7**:391–8.



CARACTERISTICAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA

- **ENFERMEDAD INFLAMATORIA SISTEMICA
DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA**

- **EDAD PICO DE COMIENZO : 40 – 60 AÑOS**

- **2 a 3 VECES MAS FRECUENTE EN MUJERES**

CARACTERIZADA POR :

- **Destrucción Progresiva de Articulaciones Sinoviales, con pérdida de Cartílago y Hueso**
- **Daño de Ligamentos y Tendones**
- **Pérdida de la Capacidad Funcional y la Calidad de Vida**
- **Reducción de la Expectativa de Vida del paciente, entre 5 y 15 años.**

MANIFESTACIONES ARTICULARES EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA

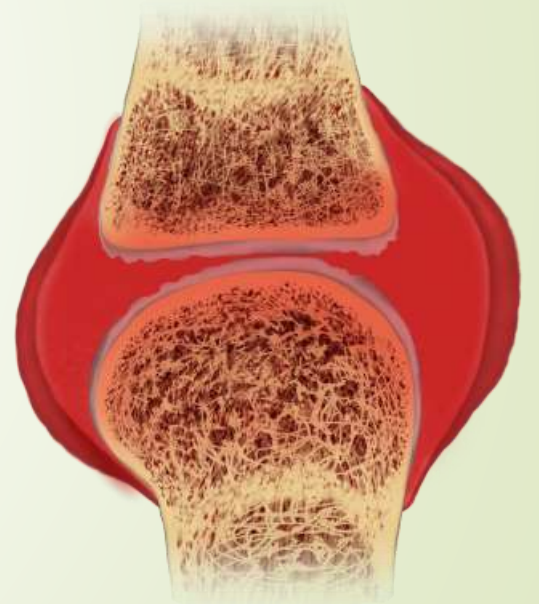
- DOLOR Y TUMEFACCION ARTICULAR
- RIGIDEZ MATINAL PROLONGADA
- COMIENZO INSIDIOSO
- COMPROMISO POLIARTICULAR
- DISTRIBUCION SIMETRICA
- ARTICULACIONES PEQUEÑAS Y MEDIANAS
- COMPROMISO ARTICULAR ADITIVO
- CURSO GENERALMENTE SOSTENIDO O PROGRESIVO



COMPROMISO ARTICULAR EN ARTRITIS REUMATOIDEA

EN ORDEN DE FRECUENCIA

- **Metacarpofalángicas**
- **Carpos**
- **Interfalángicas Proximales**
- **Metatarsofalángicas**
- **Rodillas**
- **Hombros**
- **Tobillos**
- **Codos**



FORMAS DE PRESENTACION DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA

#COMIENZO GRADUAL **POLIARTICULAR**

50 % DE LOS CASOS
COMPROMISO DE PEQUEÑAS ARTIC.
GENERALMENTE SIMETRICO
PROLONGADA RIGIDEZ MATINAL

COMIENZO GRADUAL **MONOARTICULAR**

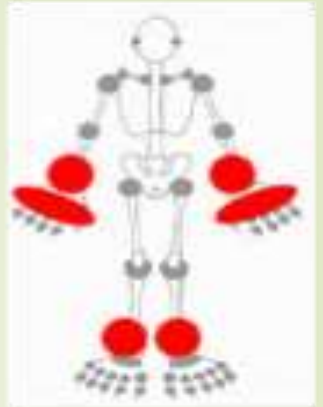
GRANDES ARTICULACIONES
POSTERIOR POLIARTRITIS ADITIVA

#COMIENZO AGUDO **POLIARTICULAR**

10 – 25 % DE LOS CASOS
INTENSO DOLOR ARTICULAR
TUMEFACCION DIFUSA
RAPIDA LIMITACION E INCAPACIDAD
MAS FRECUENTE EN EL ANCIANO

MONOATRITIS AGUDA

MUY POCO FRECUENTE
SIMULA SEPSIS O SINOVITIS CRISTALICA
EVOLUCION POLIARTICULAR



ARTRITIS REUMATOIDEA

FORMAS EVOLUTIVAS

PATRON MONOCICLICO

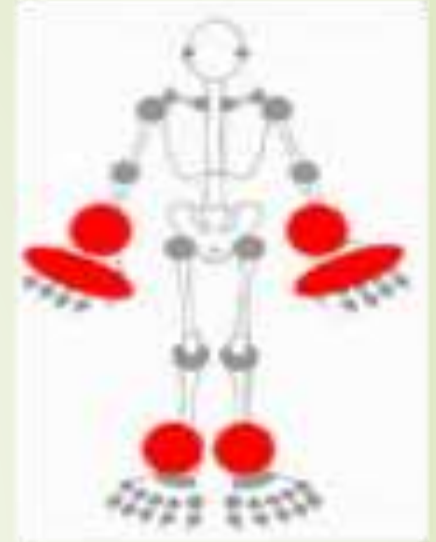
UN CICLO UNICO CON REMISION DE AL
MENOS 1 AÑO DE DURACION
20 % DE LOS CASOS

PATRON POLICICLICO

70 % DE LOS CASOS
CURSO INTERMITENTE
CURSO SOSTENIDO, CON EXACERBACIONES
Y MEJORIAS PARCIALES

PATRON PROGRESIVO

10 % DE LOS CASOS
DETERIORO ARTICULAR GRAVE
ARTRITIS REUMATOIDEA “MALIGNA”



COMPLICACIONES DERIVADAS DE LA SINOVITIS PERSISTENTE EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA

DEFORMIDADES ARTICULARES

Subluxaciones MCF / MTF
Desviación Cubital
Cuello de Cisne
deformidad en Boutoniere

RUPTURAS TENDINOSAS

Tenosinovitis Persistente
Subluxación Radiocubital

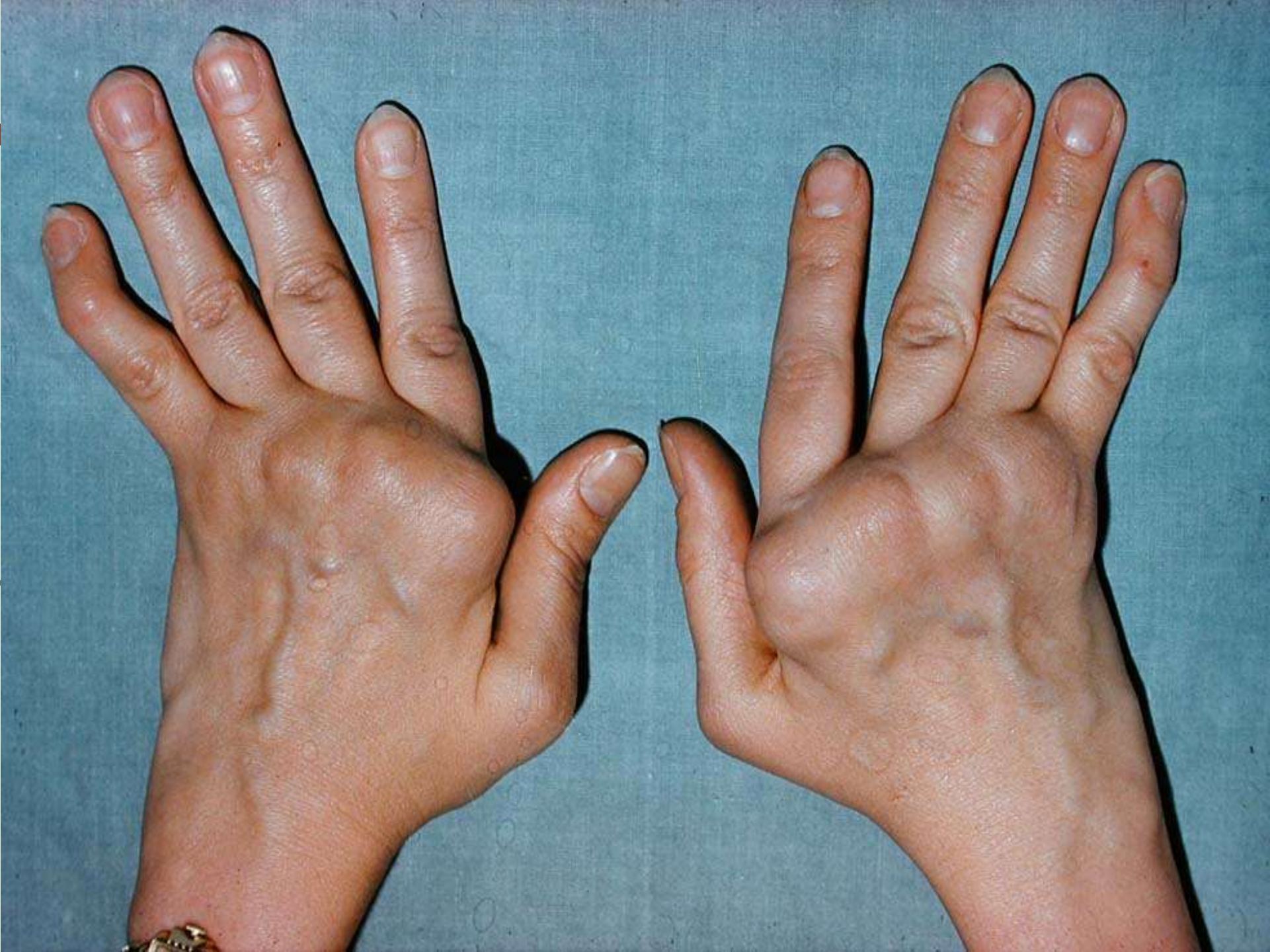
QUISTES SINOVIALES

Compresión Neurovascular
Síndrome Pseudotromboflebítico

NEUROPATIAS COMPRESIVAS

SUBLUXACION ATLANTOAXOIDEA

Mielopatía Cervical





PIE REUMATOIDEO

CARACTERISTICAS CLINICAS

- **PRONACION DEL PIE**
- **HALLUX VALGUS – BURSITIS**
- **CAIDA DE LAS CABEZAS METATARSIANAS**
- **DEDOS EN MARTILLO O EN GARRA**
- **BURSITIS TENDOCALCANEA**
- **FORMACION DE ESPOLONES SUBPLANTARES**

ARTRITIS REUMATOIDEA: **MANIFESTACIONES SISTEMICAS**

- **Fatiga**
- **Rigidez Matinal**
- **Nódulos Subcutáneos**
- **Escleritis**
- **Síndrome de Sjögren**
- **Linfadenopatías**
- **Vasculitis**
- **Neuropatías Periféricas**
- **Pleuritis**
- **Fibrosis Pulmonar Intersticial**
- **Pericarditis**
- **Esplenomegalia**
- **Síndrome de Felty**
- **Amiloidosis**



MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

ANEMIA NORMOCÍTICA NORMOCROMICA

hierro, transferrina, eritropoyetina

↓
ferritina - retención de hierro

TROMBOCITOSIS

TROMBOCITOPENIA (S. de Felty)

EOSINOFILIA

LINFADENOPATIAS



COMPROMISO OCULAR EN A.R

QUERATOCONJUNTIVIS SICCA

EPIESCLERITIS (Nodular - Difusa)

ESCLERITIS

ESCLEROMALACIA PERFORANS



COMPROMISO PULMONAR EN A.R

PLEURITIS

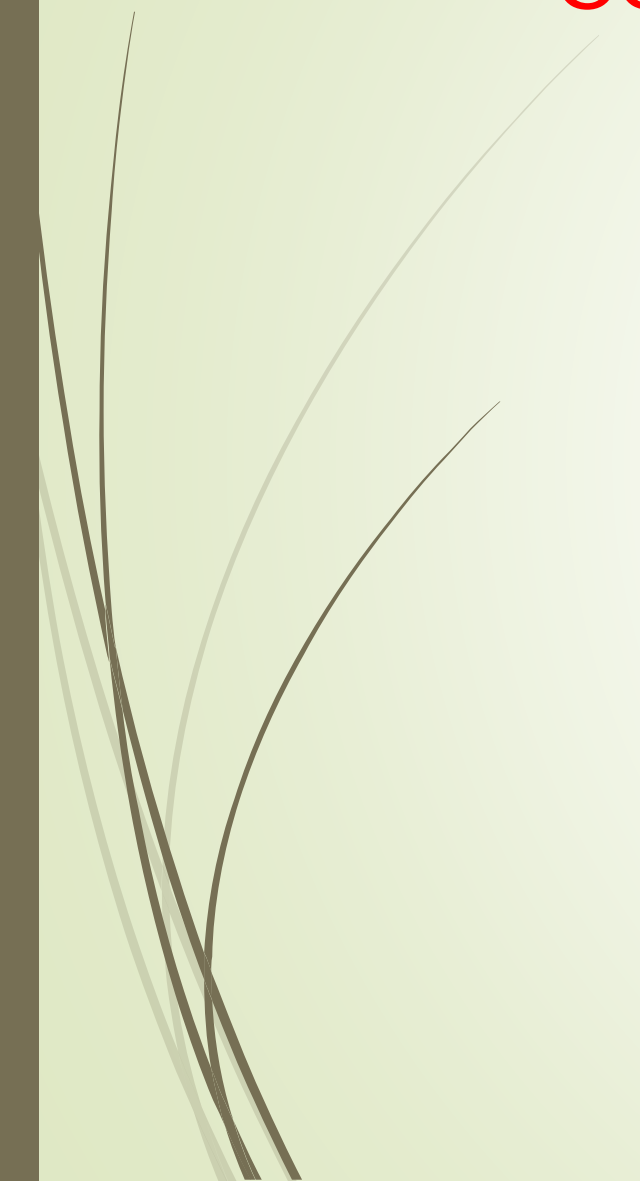
NODULOS PULMONARES

NODULOSIS + NEUMOCONIOSIS (S. Caplan)

FIBROSIS INTERSTICIAL DIFUSA

BRONQUIOLITIS OBLITERANTE (BOOP)

BRONQUILITIS CONSTRICTIVA





VASCULITIS REUMATOIDEA

FIEBRE - PERDIDA DE PESO

FENOMENO DE RAYNAUD

LESIONES CUTANEAS ISQUEMICAS

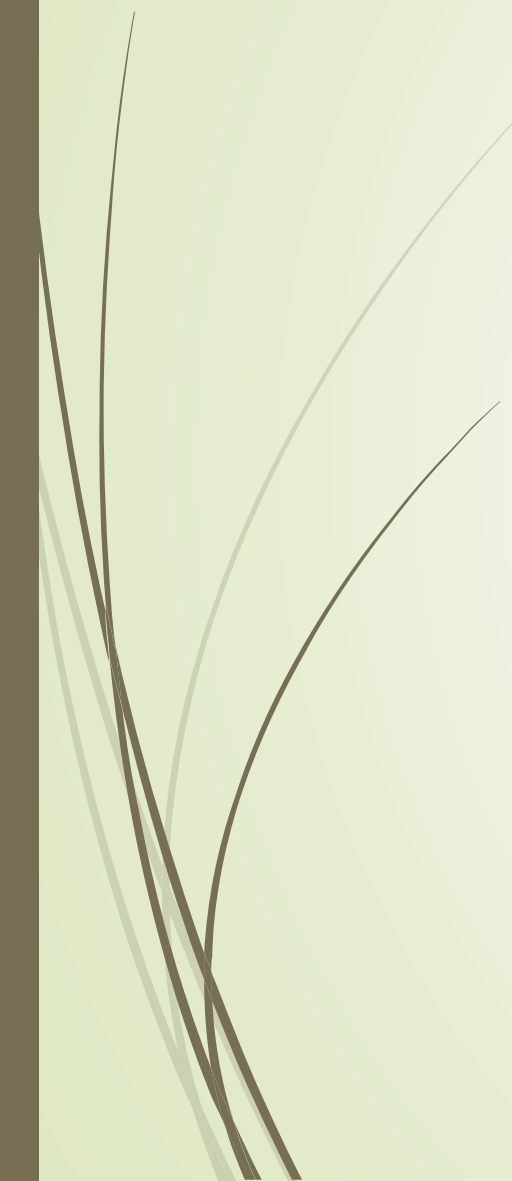
NECROSIS DIGITAL

ULCERAS CRONICAS EN PIERNAS

NEUROPATIA PERIFERICA (M. Multiple)

EROSIONES MUCOSA GASTROINTESTINAL

ARTERITIS MESENTERICA, CORONARIA, RENAL





MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS EN ARTRITIS REUMATOIDEA

COMPRESION DE NERVIOS PERIFERICOS

SINDROME DEL TUNEL CARPIANO

NEUROPATIA CUBITAL

SINDROME DEL TUNEL TARSIANO

NEUROPATIAS PERIFERICAS

MONONEURITIS

MONONEURITIS MULTIPLEX

POLINEURITIS

MIELOPATIA CERVICAL

GRANULOMAS REUMATOIDEOS EN DURAMADRE

LABORATORIO EN A. REUMATOIDEA

DETERMINACION

RESULTADOS

Hemoglobina / Hto	Bajos (anemia de enf. crónica)
Leucocitos	Normales o levemente elevados
Plaquetas	Elevadas con enfermedad activa
ERS	Generalmente elevada
PCR	“ positiva
Factor Reumatoideo	Presente en 80 % de los casos
Anticuerpos Antinucleares	Presentes en 15 %; asociados con enfermedad severa y FR +
Anticuerpos Anti – CCP	Presentes en 70 %, tempranamente
Inmunoglobulinas	IgG, IgA e IgM elevadas
Líquido Sinovial	Inflamatorio

CORRELACIONES ANATOMO-RADIOLOGICAS EN A.R.

PATOLOGIA

Inflamación Sinovial:

Derrame Líquido Sinovial:

Hiperhemia:

Daño Cartilaginoso:

**Daño Oseo por el Pannus
en Areas Periféricas:**

Destrucción del Hueso

Subcondral por el Pannus:

Proliferación Fibrosa Osea:

Laxitud Capsular y

Ligamentaria, Contracturas

Musculares:

RADIOLOGIA

Tumefacción de Partes Blandas

Ensanchamiento Espacio Articular

Osteoporosis Periarticular

Estrechamiento Espacio Articular

Erosiones Oseas Marginales

Erosiones Oseas y formación de

Quistes Subcondrales

Anquilosis Osea

Deformidades, subluxaciones,

fracturas, fragmentación y

esclerosis

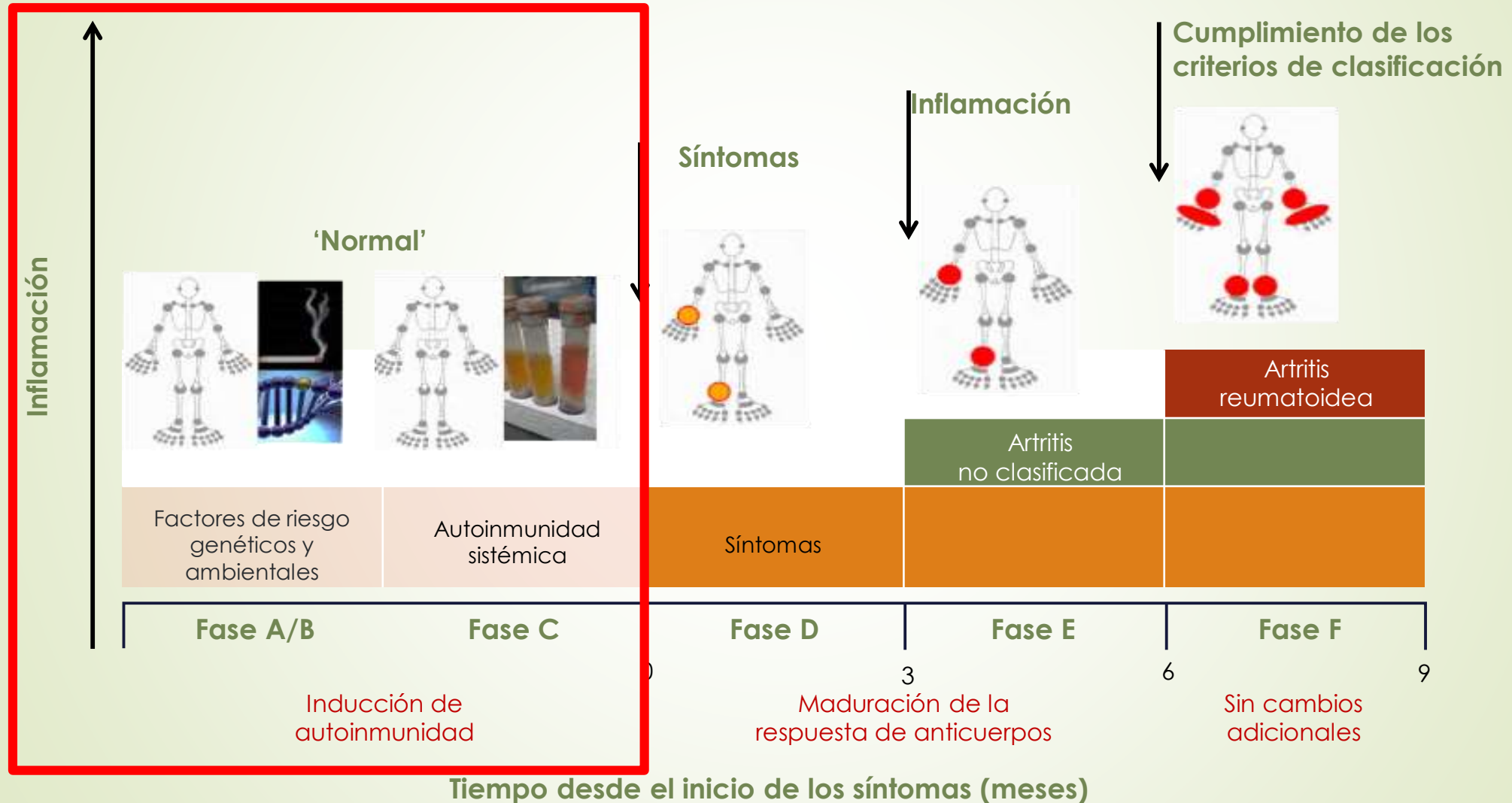
CRITERIOS DE CLASIFICACION DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA (ACR, 1987)

- | | |
|--|--|
| ▪ RIGIDEZ MATINAL | DURACION AL MENOS 1 HORA
ANTES DE LA MAXIMA MEJORIA |
| ▪ ARTRITIS EN 3 O MAS
AREAS ARTICULARES | MCF's, PIF's, CARPOS, CODOS,
RODILLAS, TOBILLOS Y MTF's. |
| ▪ ARTRITIS DE MANOS | AL MENOS UN AREA ARTICULAR |
| ▪ ARTRITIS SIMETRICA | COMPROMISO SIMULTANEO EN
AMBOS LADOS DEL CUERPO |
| ▪ NODULOS REUMATOIDEOS | OBSERVADOS POR UN MEDICO |
| ▪ FACTOR REUMATOIDEO | |
| ▪ CAMBIOS RADIOLOGICOS | EROSIONES O FRANCA OSTEOPENIA
PERIARTICULAR EN MANOS Y CARPOS |
-

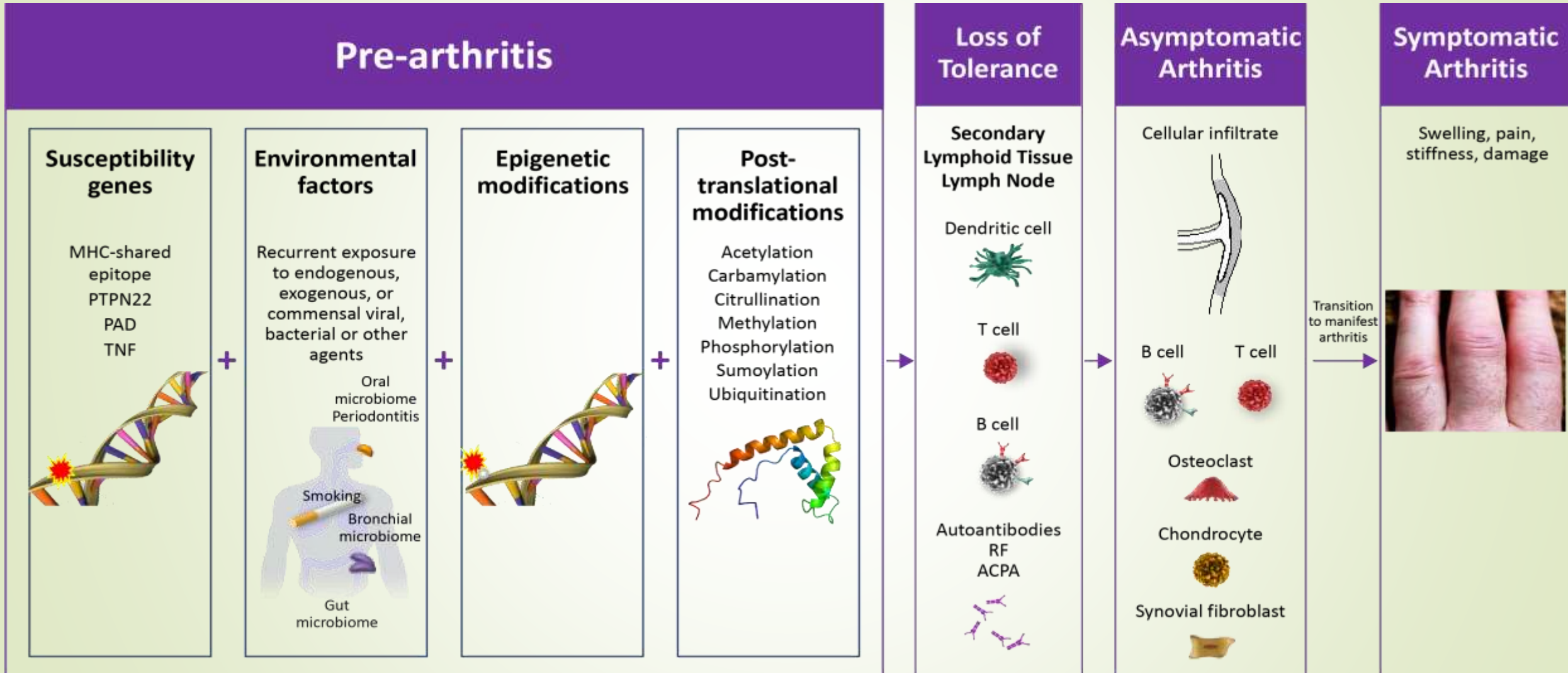
SE REQUIEREN 4 DE LOS 7 CRITERIOS.

LOS CRITERIOS 1 A 4 DEBEN ESTAR PRESENTES AL MENOS 6 SEMANAS

Clasificación y duración de la enfermedad



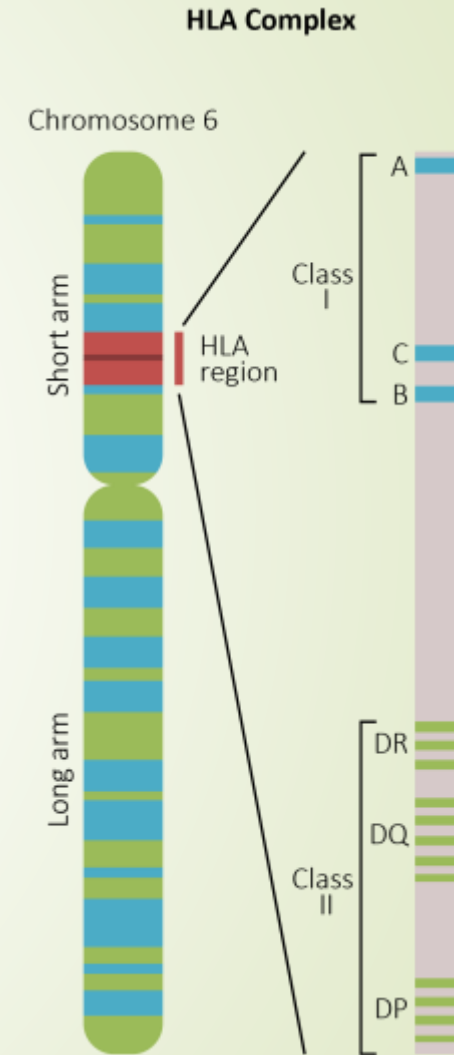
Patogénesis



ACPA, anticuerpo antiproteína citrulinada; CMH, complejo de histocompatibilidad mayor; PAD, peptidil arginina deiminasa; PTPN, proteína tirosina fosfatasa, no receptora; FR, factor reumatoideo; TNF, factor de necrosis tumoral.
Adaptado de Smolen J, et al. *Lancet* 2016;**388**:2023–8.

Predisposición genética para el desarrollo de AR (cont.)

- El SE es la región donde el antígeno se une a CMH clase II
- Las moléculas de CMH clase II con el SE son más capaces de unirse a algunas proteínas citrulinadas en comparación con arginina^{1,2} y se asocian fuertemente con la producción de ACPA³
- El SE se asocia con la AR ACPA+^{3,4}



ACPA, anticuerpo antiproteína citrulinada; HLA, antígeno leucocitario humano; CMH, complejo de histocompatibilidad mayor; AR, artritis reumatoidea; SE, Epítotope compartido.

Adaptado de Winslow T. HLA Complex. Disponible de: <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=10431>. Creado: Marzo 2012. Acceso enero 2017.

1. James EA, et al. *Arthritis Rheum* 2010;**62**:2909–18. 2. Hill JA, et al. *J Immunol* 2003;**171**:538–41. 3. van der Helm-van Mil AH, et al. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:1117–21.

4. Huizinga TW, et al. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:3433–8.

Predisposición genética para el desarrollo de AR

- La molécula presentadora de antígeno de CMH clase II es altamente polimórfica^{1,2} para proporcionar variación genética y, por lo tanto, inmunidad diversificada en una población
- Los polimorfismos en CMH clase II, específicamente los alelos HLA-DRB1 que codifican los aminoácidos 70–74 (el **Epítoto compartido**), han sido identificados como alelos de riesgo para AR^{3,4}



Diagrama de cinta de la molécula de HLA clase II, que demuestra la hendidura de unión a antígeno. El piso consiste en una lámina β -plegada y las paredes son estructuras helicoidales. El rectángulo delinea la región hipervariable de la cadena β que contiene el Epítoto compartido (residuos de aminoácidos 70–74).

HLA(-DRB), antígeno leucocitario humano (-heterodímero beta); CMH, complejo de histocompatibilidad mayor; AR, artritis reumatoidea.

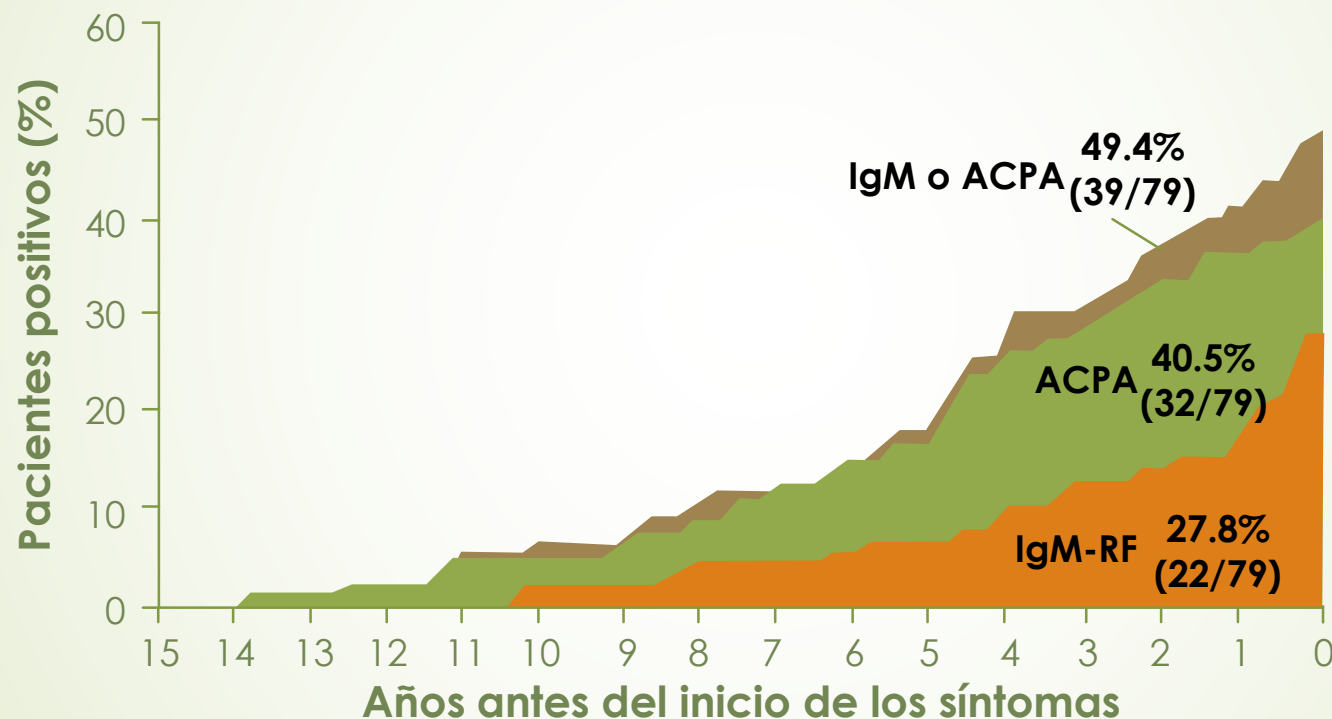
Adaptado de Maini RN. Rheumatoid Arthritis. En: Warrell DA et al., eds. *Oxford Textbook of Medicine*. 5th edition. Publicado en línea: Mayo 2012. Disponible de: <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199204854.001.1/med-9780199204854-chapter-1905/version/1>. Acceso enero 2017.

1. Gregersen PK, et al. *Arthritis Rheum* 1987;**30**:1205–13. 2. Robinson J & Delvig A. *Immunology* 2002;**105**:252–62. 3. Bridges S, et al. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:1211–5.

4. Huizinga TW, et al. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:3433–8.

Niveles de ACPA y FR antes del inicio de los síntomas de AR

- Análisis de muestras de sangre de 79 pacientes con AR antes del inicio de los síntomas de la enfermedad¹



- Los ACPA y FR pueden aparecer muchos años antes del inicio de la AR¹
- Los FR IgA también pueden aparecer años antes de los síntomas clínicos²



Autoanticuerpos: Comparación de FR y ACPA

RF	ACPA
• Los FR son autoanticuerpos con especificidad para la región Fc de IgG¹ • Aproximadamente el 70% de los pacientes con AR son FR+ en el inicio de la enfermedad, y aproximadamente el 85% de todos los pacientes con AR se vuelven FR+ durante los primeros 2 años de la enfermedad¹ • El rol preciso del FR en la patogénesis de la AR es incierto; los títulos séricos de FR generalmente no se correlacionan con la actividad de la enfermedad² • También se encuentra en personas con otras enfermedades autoinmunes y en < 15% de los individuos sanos^{1,13}	• Los ACPA son autoanticuerpos con especificidad para proteínas que contienen citrulina⁵ • Los anticuerpos anti-CCP son un grupo de ACPA que reaccionan en forma cruzada con múltiples antígenos citrulinados⁵ • La presencia de ACPA, en particular en altos títulos, se asocia con AR erosiva agresiva⁶⁻⁸ • Pueden ser detectables antes del inicio de los síntomas⁹ • Altamente específicos para la AR establecida ($\geq 95\%$)^{10,11} • Detectados en aproximadamente el 70% de los pacientes con AR evaluados para ACPA¹⁰⁻¹²
ACPA y FR se asocian fuertemente entre sí, en particular en la AR temprana, y muestran efectos aditivos en la erosión ósea ^{8,9}	
Enfermedad más agresiva y manifestaciones extraarticulares ^{3,4}	

ACPA, anticuerpo antiproteína citrulinada; CCP, péptido citrulinado cíclico; Ig, inmunoglobulina; Fc, fragmento cristalizable; AR, artritis reumatoidea; FR, factor reumatoideo.

1. Wilson D. *Clin Pract* 2006;**52**:180–1. 2. Isaacs JD, et al. *Fast Facts: Rheumatoid Arthritis*. 2nd ed. Health Press Limited, 2011. 3. Lindqvist E, et al. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:196–201.

4. Cojocaru M, et al. *Maedica (Buchar.)*;2010;**5**:286–91. 5. Ioan-Facsinay A, et al. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:188–93. 6. Vander Cruyssen B, et al. *Autoimmun Rev* 2005;**4**:468–74. 7. Mustila A, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2011;**29**:500–5. 8. Hecht C, et al. *Ann Rheum Dis* 2015;**74**:2151–6. 9. Nielen MM, et al. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:380–6. 10. Schellekens GA, et al. *J Clin Invest* 1998;**101**:273–81. 11. van Venrooij WJ, et al. *Nat Rev Rheumatol* 2011;**7**:391–8. 12. Paulissen SM, et al. *Arthritis Res Ther* 2015;**17**:344. 13. Castro J. *Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl. 2):S238–S247; doi:10.1016/j.jaci.2009.09.041.

Principio general

Más allá de toda duda, el objetivo del tratamiento de la artritis temprana debe ser ahora la remisión clínica y la prevención de la destrucción articular

Definición de “AR temprana”

Fuente	Definición de AR temprana
ACR 2015¹	Duración de la enfermedad / los síntomas < 6 meses
EULAR 2016²	No se brinda una definición, pero sí la siguiente referencia temporal: “Los pacientes que presentan artritis (cualquier inflamación articular, asociada con dolor o rigidez) deben ser derivados a un reumatólogo dentro de las seis semanas posteriores al inicio de los síntomas”.
NICE 2018³	No se brinda una definición, pero la AR establecida se define como AR durante ≥ 2 años. La referencia temporal es la siguiente: “Derivar con urgencia (incluso con una respuesta normal de fase aguda , negativo para anticuerpos anti-CCP o factor reumatoideo) si han transcurrido 3 meses o más entre el inicio de los síntomas y la visita al médico”.

ACR y EULAR: Definición de “mal pronóstico” en la AR

Recomendaciones de ACR 2012 ¹	Recomendaciones EULAR 2016 ²
- Limitación funcional – HAQ-DI o herramientas válidas similares - Enfermedad extraarticular – Presencia de nódulos reumatoideos, AR vasculitis,	- Reactantes de fase aguda - Positividad para autoanticuerpos – RF y/o ACPA - Presencia precoz de articulaciones inflamadas y daño articular

Es importante observar que los “*Guías ACR 2015 para el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea*” presentan un algoritmo que omite los “factores de mal pronóstico”³. Se decidió que la “actividad de la enfermedad” abarca estos factores y que, no obstante, el “Treat to Target” se aplica a todos los pacientes

Treat to Target

Treat to Target

- Tanto EULAR como ACR recomiendan una estrategia de “Treat to Target” para todos los pacientes con diagnóstico de AR, con el objeto de alcanzar la remisión o una baja actividad de la enfermedad en cada paciente¹⁻³
 - Este enfoque apunta a prevenir el daño irreversible en los primeros Estadios de la enfermedad
- En pacientes con enfermedad temprana y factores de mal pronóstico*/actividad de la enfermedad moderada a alta:
 - EULAR: recomienda la adición de un DMARD biológico si no se alcanza la remisión dentro de los 6 meses a pesar de la terapia con csDMARD ± GC¹
 - ACR: recomienda enfáticamente el tratamiento con una combinación de DMARD o un anti TNF o un biológico no anti TNF (± MTX), en lugar de continuar la monoterapia con DMARD solamente²

*EULAR únicamente

ACR, American College of Rheumatology; (cs)DMARD, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (sintético convencional); EULAR, European League Against Rheumatism; GC, glucocorticoide; MTX, metotrexato; AR, artritis reumatoidea; anti TNF, inhibidor del factor de necrosis tumoral.

1. Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis* 2014;**73**:492–509. 2. Singh JA, et al. *Arthritis Care Res* 2016;**68**:1–25. 3. Combe B, et al. *Ann Rheum Dis* 2016; Publicado en línea por primera vez el 15 de diciembre de 2016. doi:10.1136/annrhumdis-2016-210602.

Actuales recomendaciones de tratamiento en la AR temprana

	Recomendaciones ACR 2015 ¹	Recomendaciones EULAR 2016 ²
Definición de AR temprana	Duración de la enfermedad < 6 meses	No definida
Objetivo del tratamiento	Baja actividad de la enfermedad o remisión	Remisión
Uso de agentes biológicos	- En pacientes con AR temprana, los agentes biológicos se deben restringir a aquellos con actividad de la enfermedad moderada o alta además de la terapia con DMARDs convencionales - Combinación de DMARDs tradicionales*[†] o anti TNF ± MTX*[†] o biológicos no anti TNF ± MTX*[†]	No deben usarse agentes biológicos como primera estrategia de tratamiento en pacientes con enfermedad temprana, excepto en casos raros

*Considerar el uso de glucocorticoides a corto plazo (definido como < 3 meses de tratamiento) para las exacerbaciones de AR en la dosis más baja posible y durante el período de tiempo más corto posible. [†]Considerar la adición de glucocorticoides en bajas dosis (< 10 mg/día de prednisona o equivalente).

ACR, American College of Rheumatology; DMARD, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; EULAR, European League Against Rheumatism; MTX, metotrexato; AR, artritis reumatoidea; anti TNF, inhibidor del factor de necrosis tumoral.

1. Singh JA, et al. *Arthritis Care Res* 2016;**68**:1–25. 2. Combe B, et al. *Ann Rheum Dis* 2016; Publicado en línea por primera vez el 15 de diciembre de 2016. doi:10.1136/annrhumdis-2016-210602.

Necesidad insatisfecha en la AR temprana

- Las estrategias de tratamiento temprano agresivo o de Treat to Target apuntan a utilizar la '**ventana de oportunidad**' para alterar el desarrollo natural de la enfermedad¹
- Es difícil determinar las poblaciones con AR temprana debido a la falta de estandarización en el diagnóstico y el reporte
- Recomendaciones ACR 2015²:
 - Para los pacientes con AR temprana sintomática, usar una estrategia de Treat to Target independientemente del nivel de actividad de la enfermedad
- Recomendaciones EULAR 2016³:
 - Los pacientes en riesgo de artritis persistente deben iniciar DMARD lo antes posible, incluso aunque no cumplan con los criterios de clasificación para una enfermedad reumatológica inflamatoria



Necesidad insatisfecha en la AR temprana

- Aproximadamente el 75% de los pacientes muestran una significativa inflamación articular y daño erosivo irreversible dentro de los primeros 2 años de la enfermedad¹
- Las necesidades insatisfechas en la AR temprana consisten en alcanzar la remisión con un control completo de los signos y síntomas, prevenir el daño articular y preservar la función
 - Los pacientes con AR temprana son buenos candidatos para el tratamiento temprano agresivo que apunta a una baja actividad de la enfermedad o remisión. A largo plazo, el tratamiento temprano que apunta a la remisión puede permitir una disminución gradual del fármaco y/o el retiro (parcial, temporario o permanente)²⁻⁶

Medidas de remisión/LDA y sus componentes^{7,8}

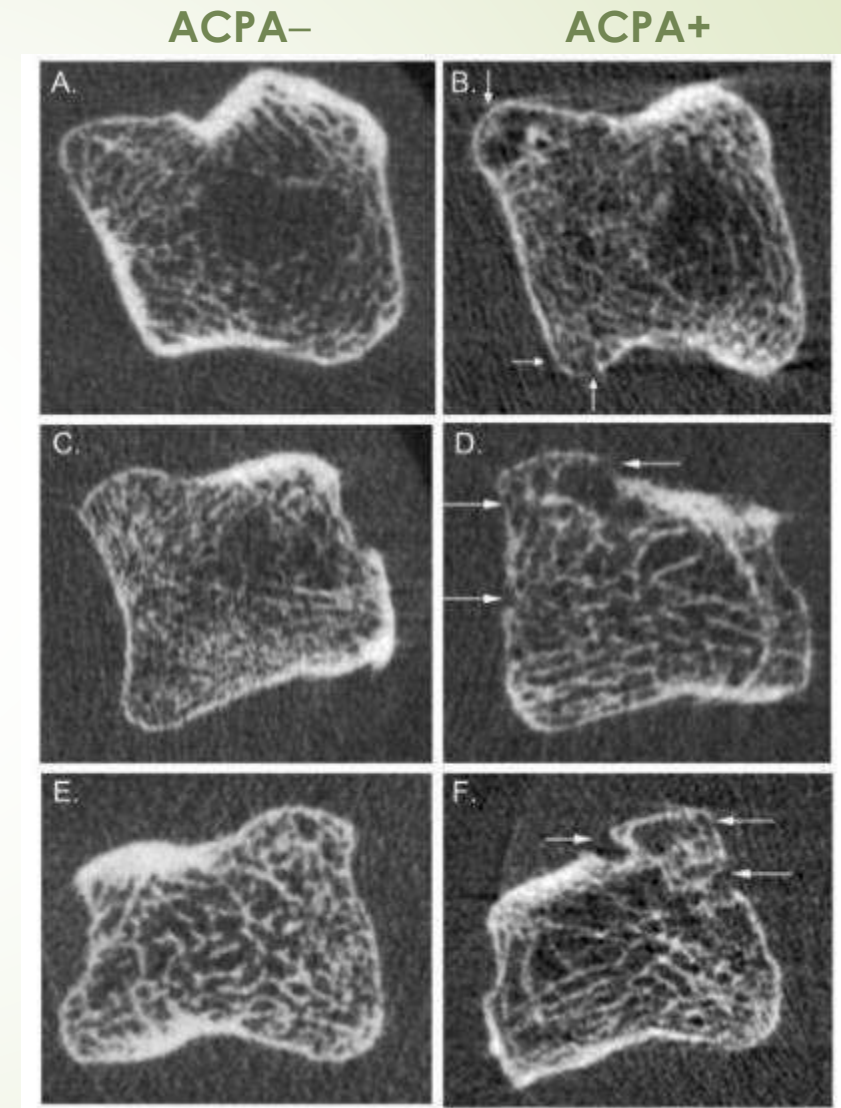
Criterios	Recuento articular total	Recuento de articulaciones inflamadas	Global paciente	Global médico	PCR (mg/dl)	HAQ-DI	Dolor
DAS28 (PCR)* ⁹	✓	✓	✓		✓		
RAPID3 (0-30) [†]			✓			✓	✓
CDAI ^Δ	✓	✓	✓	✓			
SDAI [¶]	✓	✓	✓	✓	✓		
Booleanos ^Ω	✓	✓	✓		✓		

*Remisión <2.6, LDA ≤3.2. Los criterios de DAS28 (PCR) <2.6 y ≤3.2 se definieron antes de la reciente guía de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. , que indica que DAS28 (PCR) <2.6 es una medida de LDA⁹; †remisión ≤3.0, LDA ≤6.0; Δ remisión ≤2.8, LDA ≤10.0; ¶remisión ≤3.3, LDA ≤11; ΩTJC, SJC, PCR y evaluación global del médico <1; LDA no medido por la definición Booleana.
CDAI, Índice de Actividad Clínica de la Enfermedad; PCR, proteína C reactiva; DAS28, Puntaje de Actividad de la Enfermedad en 28 articulaciones; HAQ-DI, Cuestionario de Evaluación de Salud-Índice de Discapacidad; LDA, baja actividad de la enfermedad; AR, artritis reumatoidea; RAPID3, datos del índice de evaluación de rutina del paciente 3; SDAI, Índice Simplificado de Actividad de la Enfermedad; SJC, recuento de articulaciones inflamadas; TJC, recuento de articulaciones dolorosas.
1. Van der Heijde DM. Br J Rheumatol 1995;**34**(Suppl. 2):74-8. 2. Goekoop-Ruiterman YP, et al. Arth Rheum 2005;**52**:3381-90. 3. Smolen JS, et al. Lancet 2014;**383**:321-32. 4. Quinn MA, et al. Arthritis Rheum 2005;**52**:27-35. 5. van den Broek M, et al. Ann Rheum Dis 2011;**70**:1389-94. 6. Emery P, et al. Arth Rheum 2013;**65**(Suppl. 10):2689. 7. Felson DT, et al. Arthritis Rheum 2011;**63**:573-86. 8. Anderson J, et al. Arthritis Care Res 2012;**64**:640-7. 9. US Food and Drug Administration. Disponible de: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM354468.pdf>. Acceso June 2017.

Secuelas clínicas de la producción de autoanticuerpos: ACPA/FR

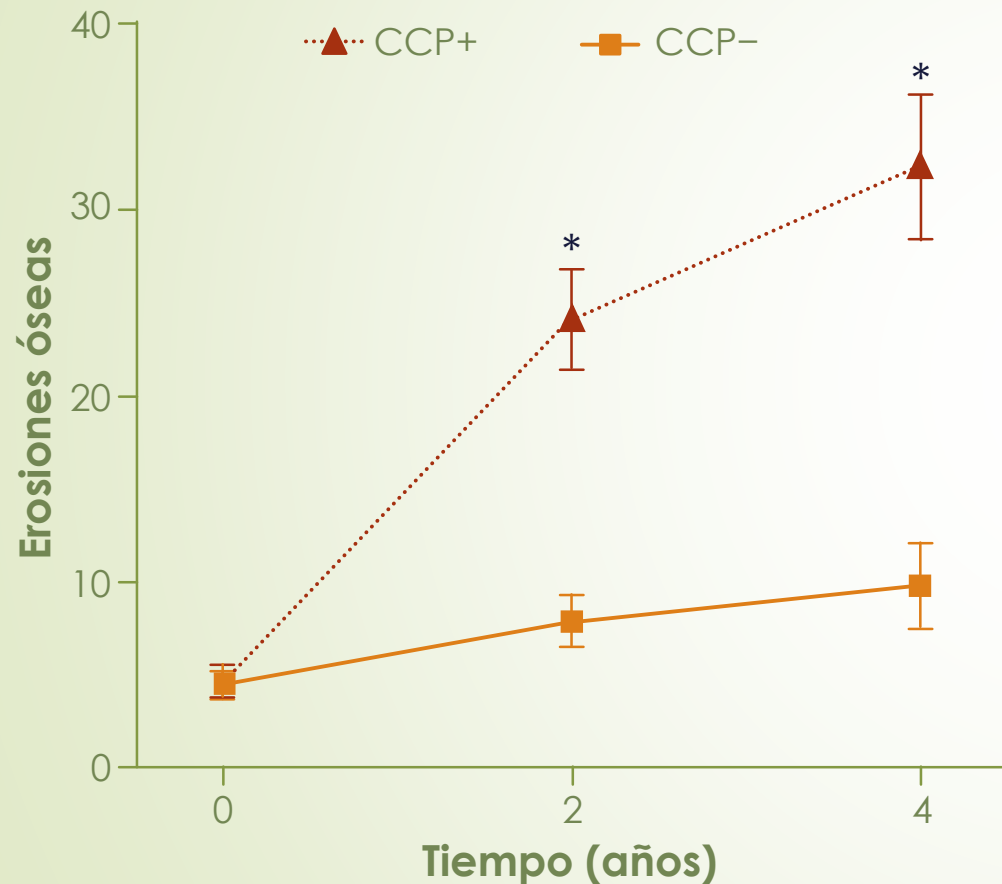
Diferencias en la estructura ósea cortical entre individuos ACPA+ y ACPA-

La estructura ósea se ve alterada en individuos no artríticos ACPA+ en comparación con controles ACPA-



Las flechas muestran adelgazamiento cortical, fenestración cortical así como pequeñas erosiones óseas.
ACPA, anticuerpo antiproteína citrulinada.
PERMISO NO OBTENIDO. Kleyer A, et al. *Ann Rheum Dis* 2014;**73**:854–60.

Diferencias de progresión radiográfica entre pacientes con AR ACPA+ y ACPA-



- Se compararon los puntajes totales de Sharp-van der Heijde entre pacientes con AR que habían completado un seguimiento radiológico de 4 años (n = 138)
- Tanto los pacientes ACPA+ como los ACPA- muestran similar presentación clínica de la AR, pero tienen distinto desarrollo de la enfermedad
- Los pacientes con AR ACPA+ tuvieron puntajes de erosión ósea significativamente mayores que los pacientes con AR ACPA- a los 2 y 4 años de seguimiento ($P < .001$)

Erosiones óseas medidas por el puntaje de Sharp-van der Heijde.

* $P < .001$.

ACPA, anticuerpo antiproteína citrulinada; CCP, péptido citrulinado cíclico; AR, artritis reumatoidea.

Adaptado de van der Helm-van Mil AH, et al. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R949-R958.

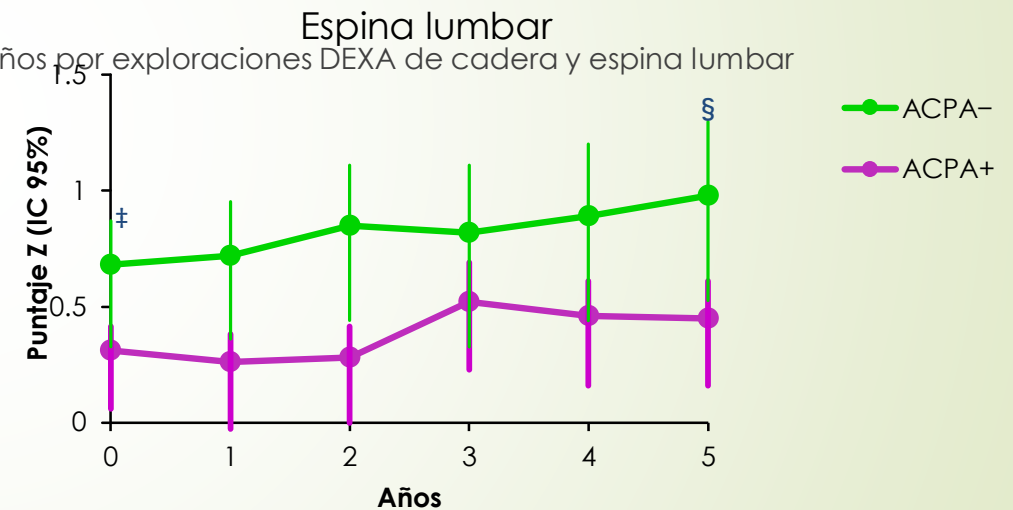
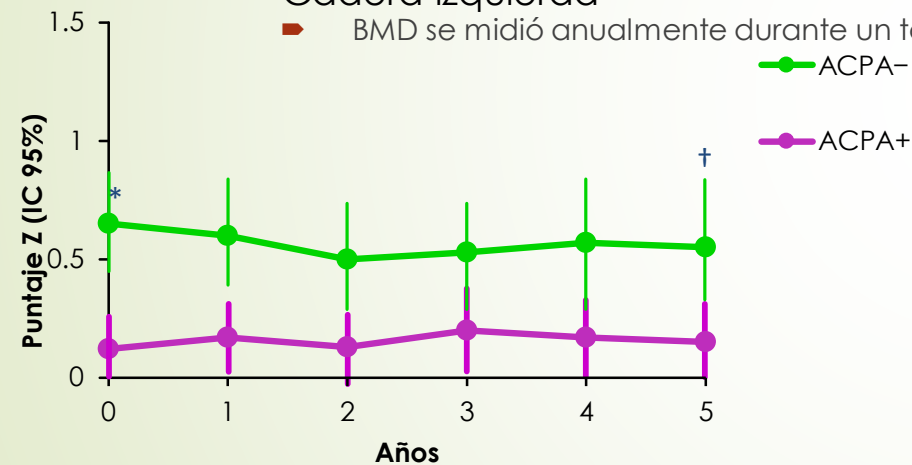
Efecto de la positividad para ACPA en la pérdida ósea en el tiempo

El estudio IMPROVED fue un RCT que incluyó 412 pacientes con AR temprana no tratados antes con DMARD que recibieron MTX + prednisona, seguido de la disminución gradual de la dosis o una terapia escalonada

ACPA+, n = 270

ACPA-, n = 142

BMD se midió anualmente durante un total de 5 años por exploraciones DEXA de cadera y espina lumbar



Los pacientes ACPA+ tenían BMD significativamente peor en condición basal ($P < .05$), pero no tuvieron mayor disminución en BMD durante 5 años ($P > .05$) en comparación con los pacientes ACPA-

*Diferencia basal $P = .01$. †Diferencia en la pendiente $P = .66$. ‡Diferencia basal $P = .04$. §Diferencia en la pendiente $P = .43$.

ACPA, anticuerpo antiproteína citrulinada; BMD, densidad mineral ósea; DEXA, absorciometría de rayos X dual; DMARD, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; MTX, metotrexato; AR, artritis reumatoidea; RCT, ensayo randomizado controlado.

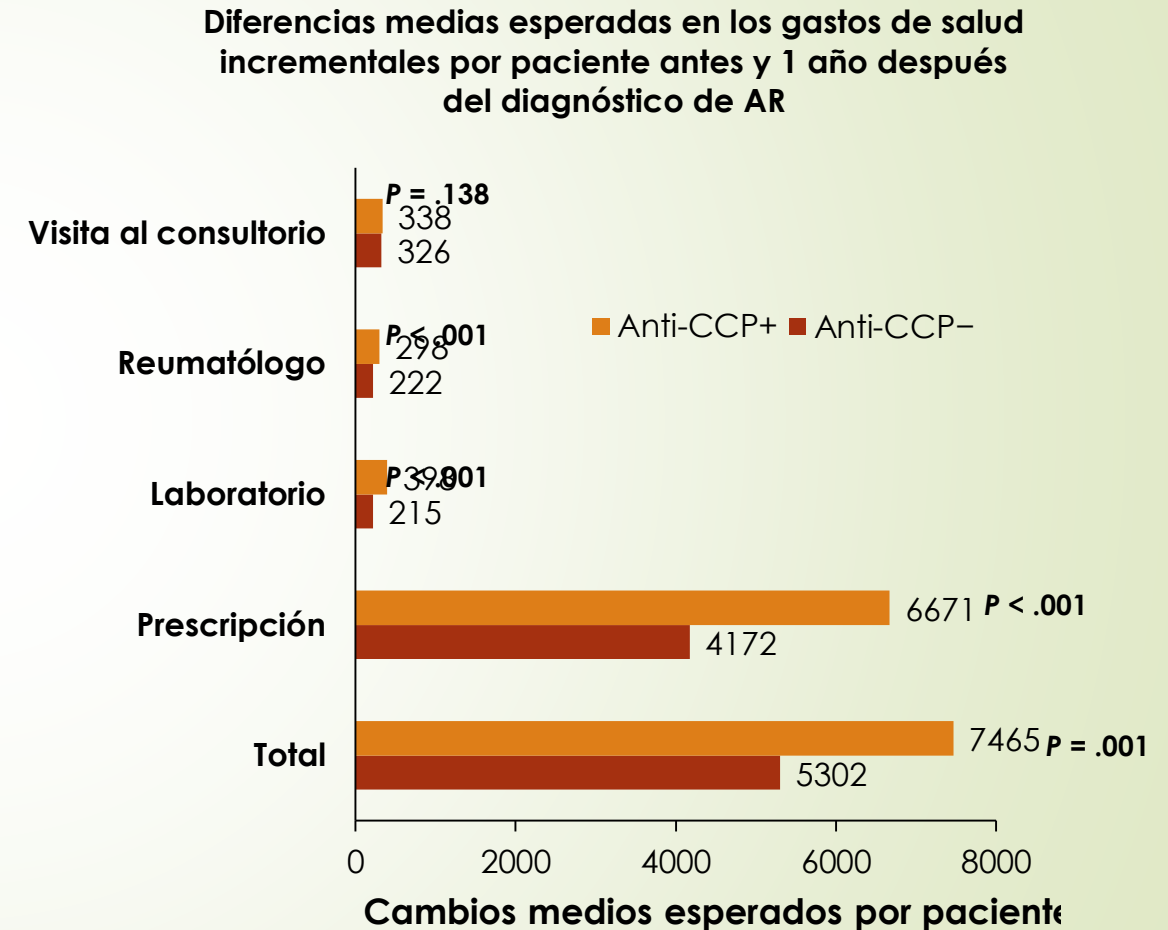
Adaptado de de Moel EC, et al. ACR 2018; Póster 1481.

Síntesis

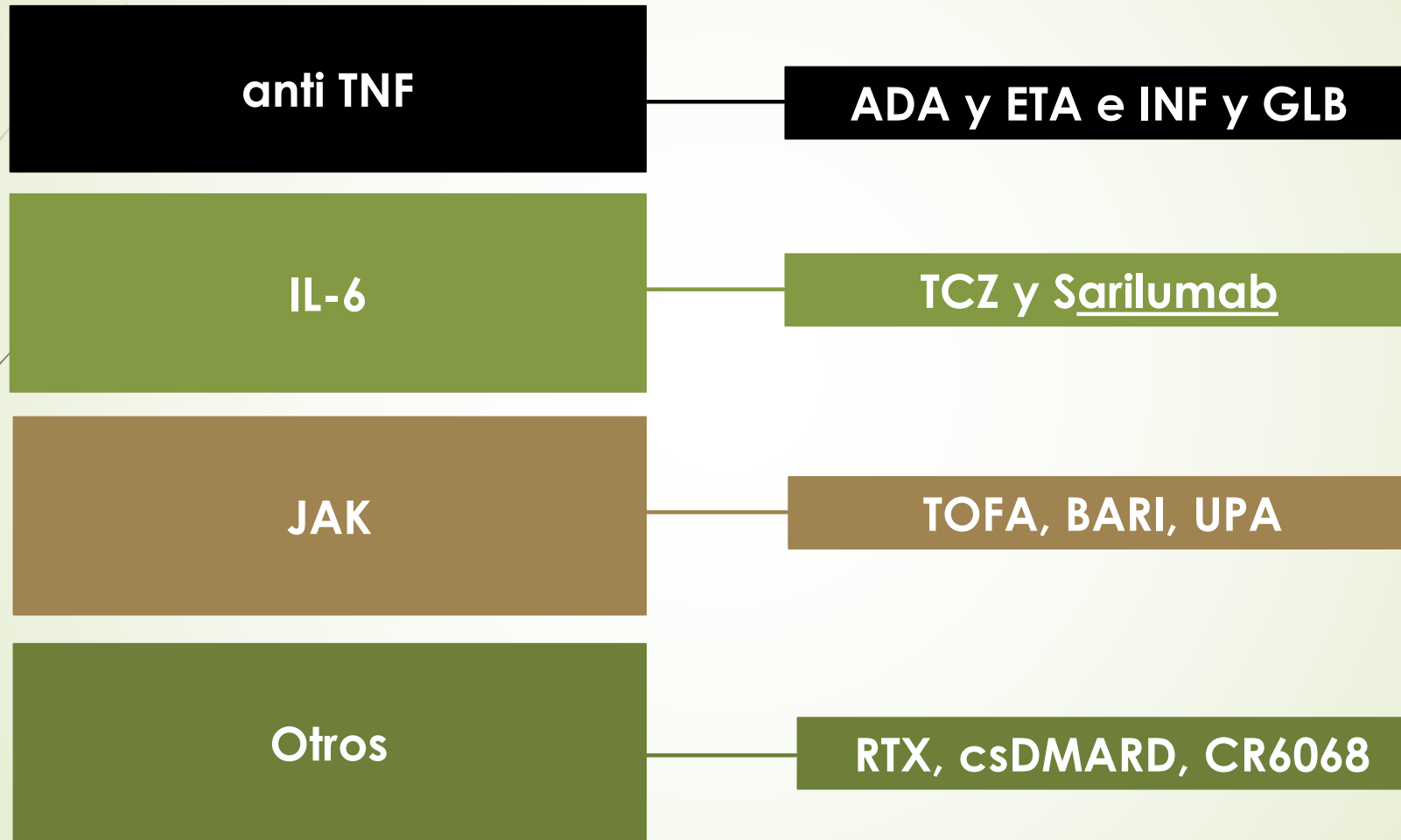
- La producción de autoanticuerpos puede contribuir directamente a la respuesta inflamatoria en la AR seropositiva¹
- La detección clínica de autoanticuerpos FR y ACPA puede permitir un diagnóstico y una intervención terapéutica más precoces^{2,3}
- La AR ACPA+ se asocia comúnmente con daño articular y peores resultados de la enfermedad en comparación con AR ACPA-⁴
- La doble positividad para autoanticuerpos FR y ACPA parece tener un efecto aditivo sobre la carga erosiva⁵
- La AR ACPA+ se asocia con un mayor riesgo de IHD y mortalidad⁶⁻⁸
- La prevalencia de reactividades ACPA difiere en los diferentes subgrupos de pacientes no tratados antes con DMARD según el seroestado⁹

Efecto de la positividad para ACPA en la utilización de recursos de salud y los gastos

- Estudio retrospectivo por cohortes que analizó la asociación entre la utilización de los recursos de salud y los gastos directos en salud en pacientes con AR recientemente diagnosticada que eran anti-CCP+ vs. anti-CCP-
- Durante un período de seguimiento de 12 meses, los pacientes anti-CCP+ tuvieron visitas al reumatólogo significativamente más frecuentes que los pacientes anti-CCP- (mediana [IQR] 6 [4–8] vs. 4 [3–7], $P < .0001$)
 - No se observaron diferencias significativas en las visitas ambulatorias ($P = .0835$), visitas de emergencia ($P = .7963$) y hospitalizaciones ($P = .1857$) entre pacientes anti-CCP+ y anti-CCP-
- Los pacientes anti-CCP+ tuvieron costos totales, por prescripción, por análisis de laboratorio y por visitas al reumatólogo significativamente más altos que los pacientes anti-CCP- ($P \leq .001$, Figura)



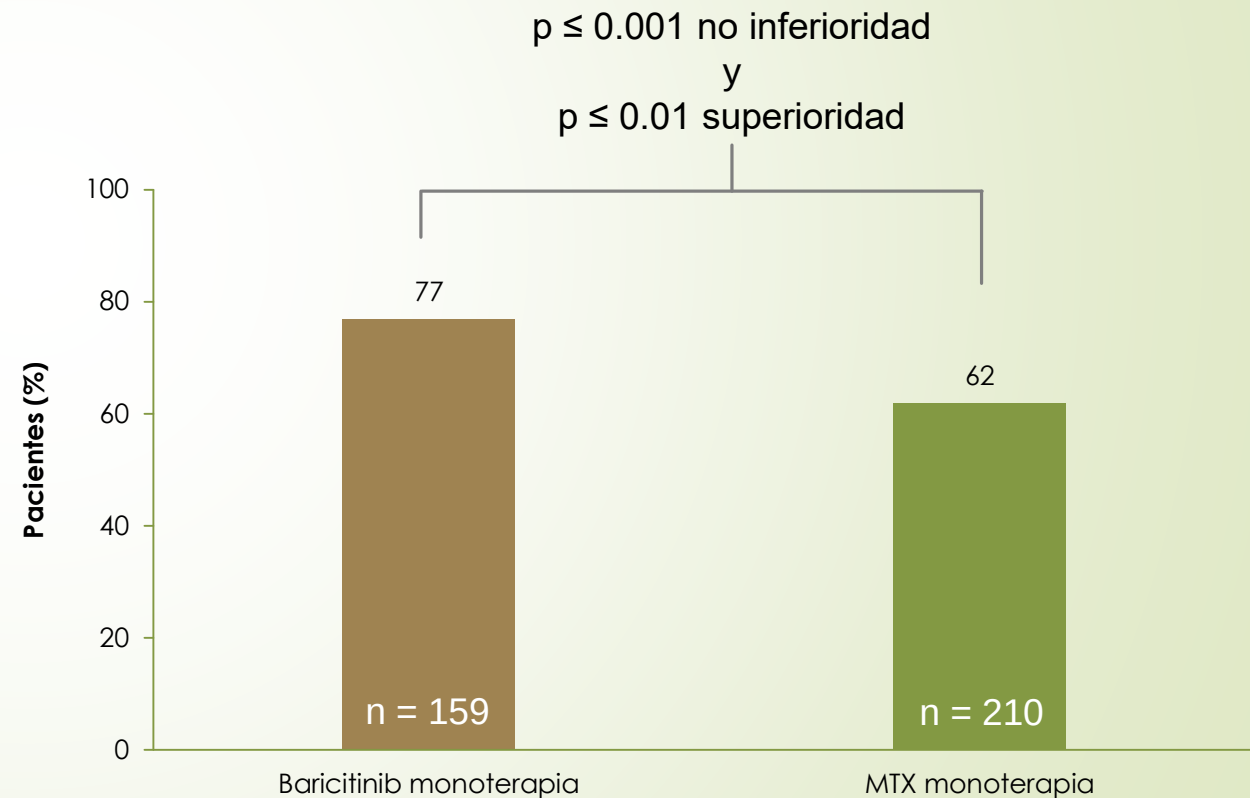
Datos de los diversos agentes terapeuticos



Baricitinib para pacientes con AR temprana no tratados antes con DMARD: criterio de valoración primario

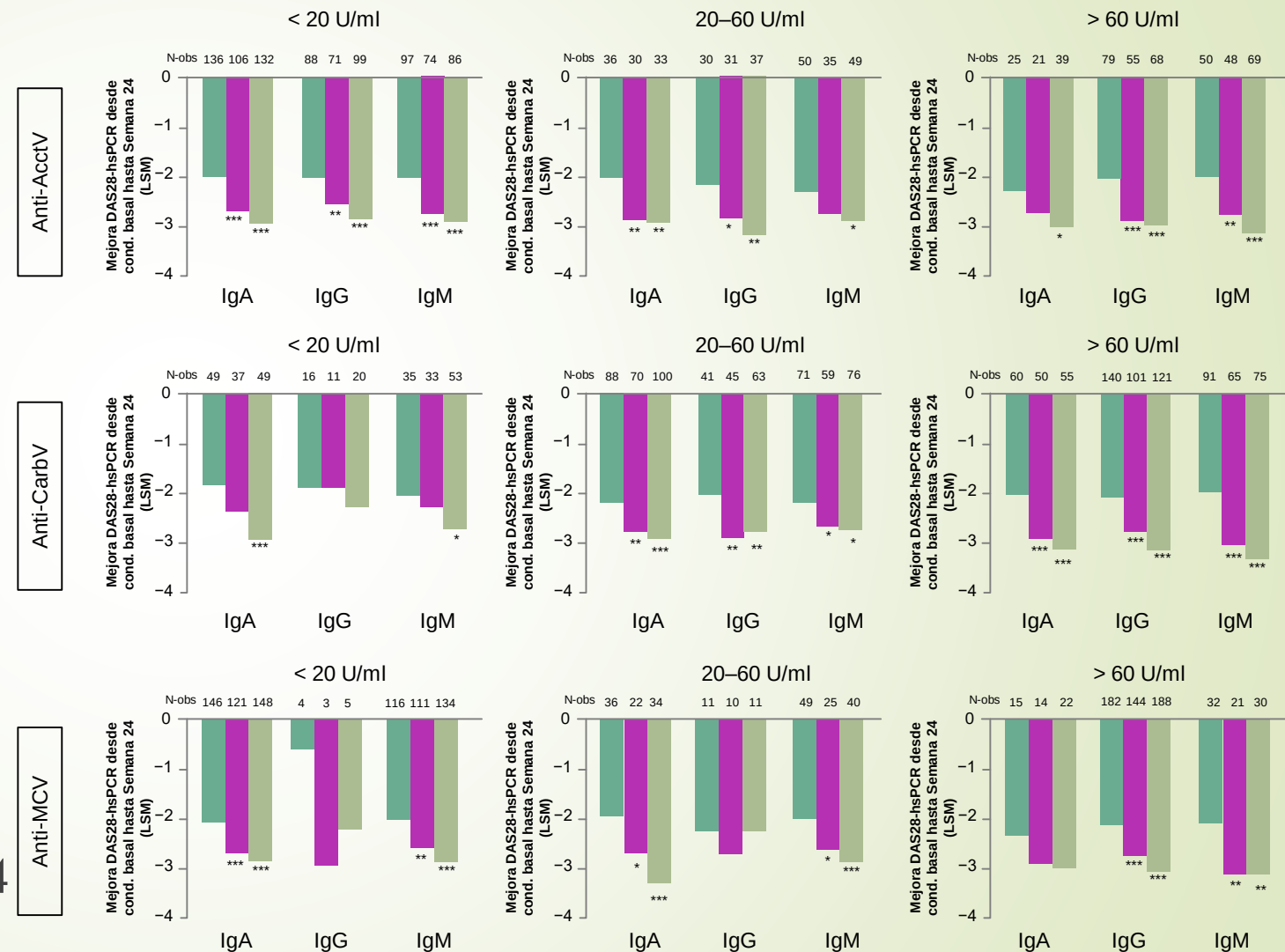
- Estudio randomizado de Fase 3 de MTX (semanalmente) versus baricitinib (4 mg por día) o baricitinib + MTX en pacientes adultos (N = 588) con AR temprana (mediana de duración 0.2 años)
- El criterio de valoración primario de comparación de no inferioridad de baricitinib como monoterapia y MTX como monoterapia se cumplió (figura)
- Se observaron mejoras tempranas significativas en la actividad de la enfermedad y la función física para ambos grupos de baricitinib versus la monoterapia con MTX
- La progresión radiográfica se vio significativamente reducida en ambos grupos de baricitinib versus MTX como monoterapia
- Las tasas de eventos adversos serios fueron similares entre grupos de tratamiento

Criterio de valoración primario: respuesta ACR20 en la Semana 24



Baricitinib para pacientes con AR temprana no tratados antes con DMARD: perfil de autoanticuerpos

- Análisis exploratorios de la reactividad de la clase de anticuerpos (IgG, IgM e IgA) hacia vimentina
- Los pacientes fueron estratificados según el seroestado
- Los pacientes seropositivos con altos títulos de anti-MCV y anti-CarbV en condición basal mostraron mejores respuestas a baricitinib como monoterapia o en combinación con MTX en comparación con MTX solo en la mejora de DAS28-hsPCR
- Se observó una tendencia similar en la mejora de CDAI de la Semana 0 a la 24



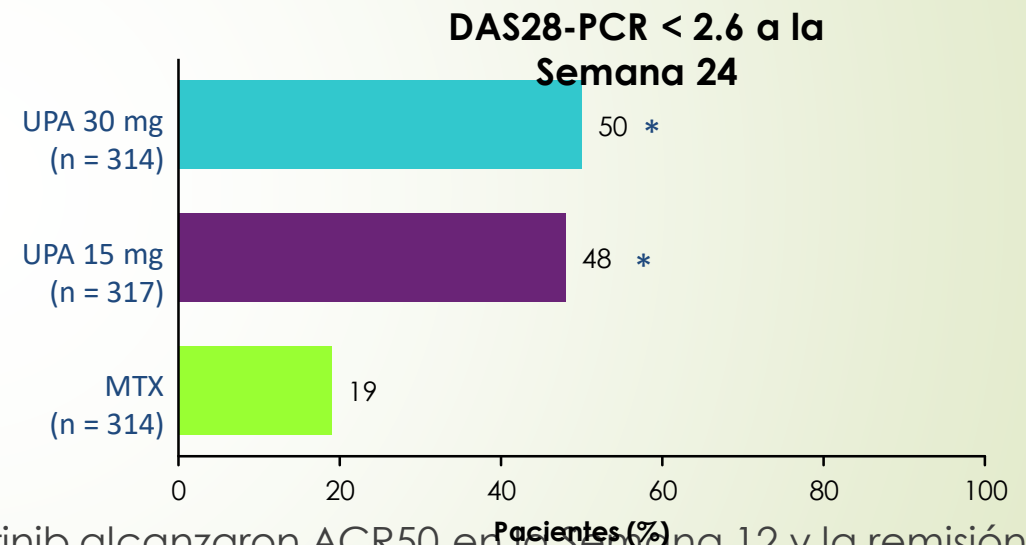
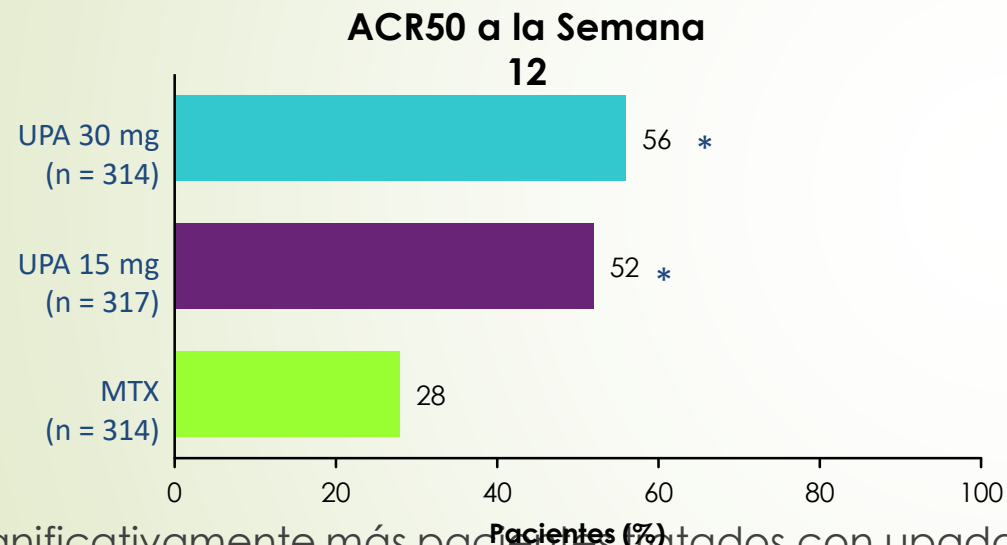
*P <0.05; **P ≤0.01; ***P ≤0.001

AcctV, vimentina modificada por acetilación; BARI, baricitinib; CarbV, vimentina modificada por carbamilación; DAS28, Actividad de la Enfermedad en 28 Articulaciones DMARD, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; hsPCR, proteína C reactiva de alta sensibilidad; Ig, inmunoglobulina; LSM, medios mínimos cuadrados; MCV, vimentina modificada por citrulinación; MTX, metotrexato; N-obs, número observado de pacientes.

Adaptado de Martínez Gamboa L. et al. EULAR 2018 Póster THU0109

Upadacitinib para pacientes con AR temprana no tratados antes con MTX: ACR50 y DAS28

- El RCT de Fase III SELECT-EARLY investigó upadacitinib (15 y 30 mg QD) vs. MTX en pacientes con AR activa no tratados antes con MTX (mediana de duración de la enfermedad = 0.5 meses)
- Los criterios de valoración coprimarios fueron ACR50 a la Semana 12 y DAS28-PCR < 2.6 a la Semana 24



- Significativamente más pacientes tratados con upadacitinib alcanzaron ACR50 en la semana 12 y la remisión definida por DAS28 en la Semana 24 vs. MTX ($P < .001$)
 - Se observaron significativas diferencias en los pacientes que alcanzaron DAS28 < 2.6 con upadacitinib vs. MTX ya en la Semana 2

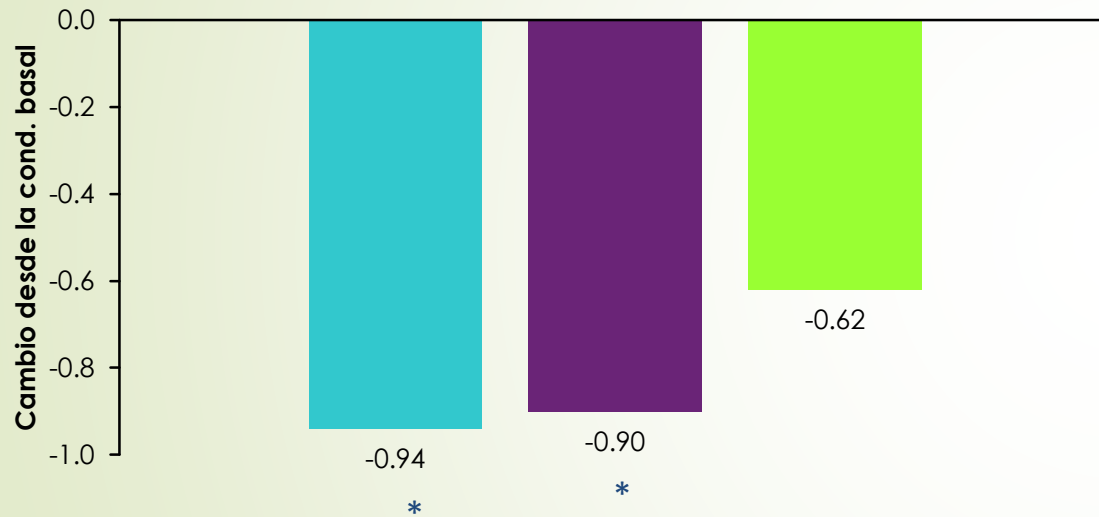
* $P < .001$ vs. MTX.

ACR50, mejora del 50% en la respuesta según el *American College of Rheumatology*; PCR, proteína C reactiva; DAS28, puntaje de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; MTX, metotrexato; QD, una vez por día; AR, artritis reumatoidea; RCT, ensayo randomizado controlado; UPA, upadacitinib.

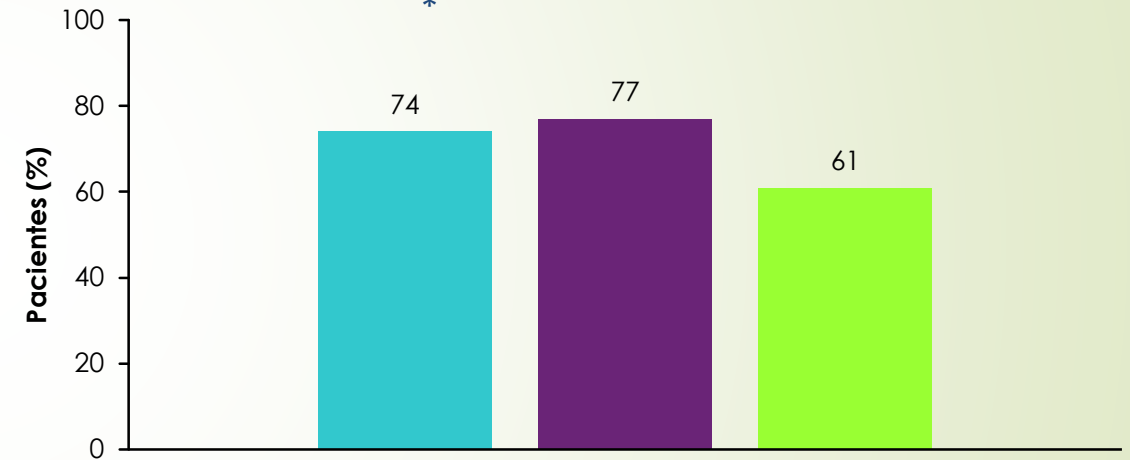
Adaptado de van Vollenhoven R et al. ACR 2018; Oral 891.

Upadacitinib para pacientes con AR temprana no tratados antes con MTX: HAQ-DI

Cambio desde la condición basal en HAQ-DI a la Semana 24



Mejoras de MCID (≥ 0.22) en HAQ-DI a la Semana 24



UPA 30 mg (n = 303) UPA 15 mg (n = 308) MTX (n = 307)

➔ Significativamente más pacientes mostraron MCID en los puntajes HAQ-DI ya para la Semana 2 con el tratamiento con upadacitinib (15 mg y 30 mg) en comparación con MTX ($P < .001$)

* $P < .001$ vs. MTX.

HAQ-DI, Cuestionario de Evaluación de Salud-Índice de Discapacidad; MCID, diferencia mínima clínicamente importante; MTX, metotrexato; AR, artritis reumatoidea; UPA, upadacitinib.

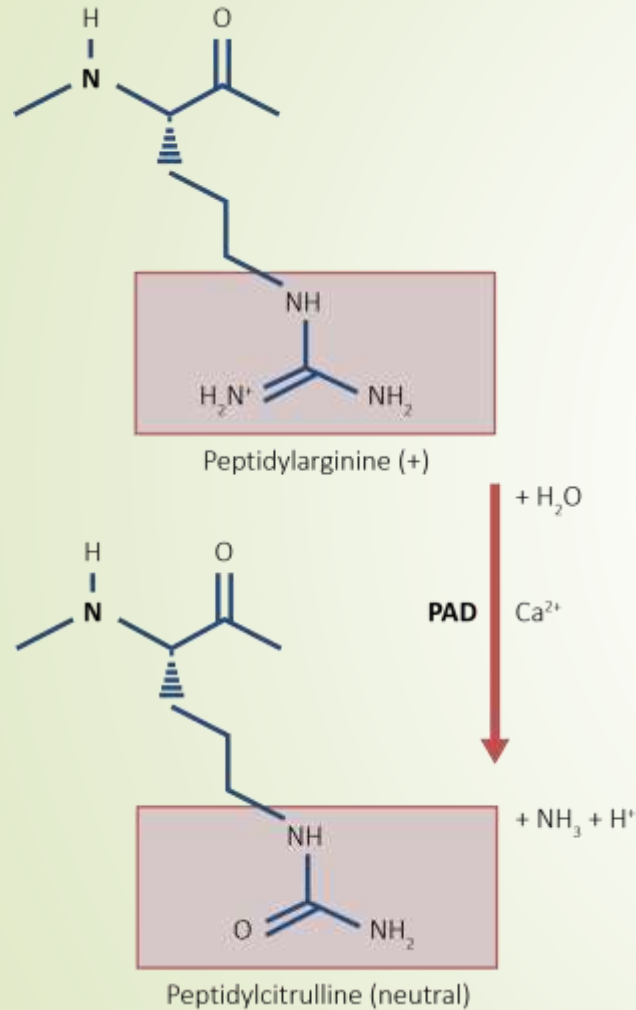
Adaptado de van Vollenhoven R et al. ACR 2018; Oral 891.

Desarrollo de la artritis reumatoidea



- De los “factores de mal pronóstico” definidos por ACR y EULAR en la AR, es la formación de autoanticuerpos (por ejemplo, FR y ACPA) que se produce antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y, algo importante, antes del daño irreversible a las articulaciones¹
- Se requieren las células T y B para el desarrollo de autoanticuerpos²

La citrulinación es una modificación postraduccional de una proteína



La enzima PAD cataliza la conversión del aminoácido arginina en citrulina¹

La citrulinación de autoproteínas es un paso necesario en la formación de ACPA¹

La citrulinación elimina la carga positiva, puede alterar la estructura de la proteína y la hace más susceptible a la degradación¹

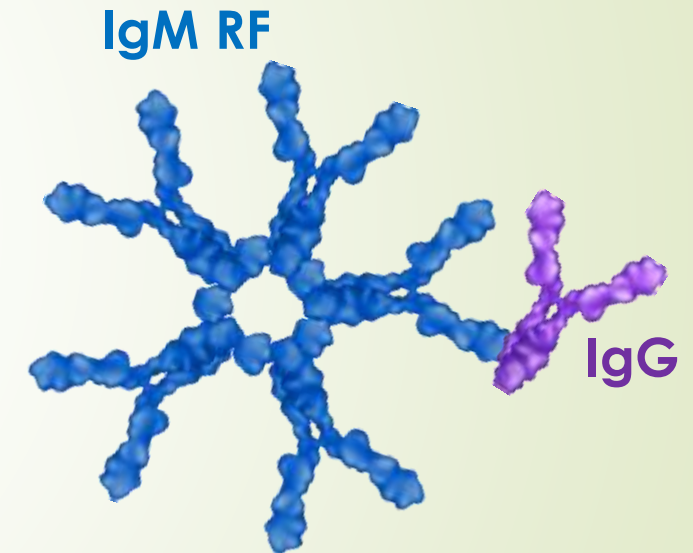
- Los anticuerpos contra proteínas citrulinadas son altamente específicos para la AR^{2,3}
- Las enzimas PAD son influenciadas por el estrógeno,⁴ lo cual es una posible explicación de la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en las mujeres

ACPA, anticuerpo antiproteína citrulinada; PAD, peptidil arginina deiminasa; AR, artritis reumatoidea.

1. Adaptado de Vossenaar ER, et al. *Bioessays* 2003;**25**:1106–18. 2. Klareskog L, et al. *Ann Rev Immunol* 2008;**26**:651–75. 3. van Venrooij WJ, et al. *Nat Rev Rheumatol* 2011;**7**:391–8. 4. Takahara H, et al. *J Biol Chem* 1992;**267**:520–5.

Factor reumatoideo

- Un anticuerpo que se une a otros anticuerpos
- Principalmente IgM pero puede ser cualquier isotipo de inmunoglobulina, es decir, IgA, IgG, IgE
- RF se une a la región Fc de IgG y puede formar complejos inmunes¹
- Asociado con la AR, pero también con otras enfermedades autoinmunes, tales como el lupus sistémico eritematoso, el síndrome de Sjögren y la crioglobulinemia, y con enfermedades infecciosas crónicas tales como la hepatitis C²⁻⁵



Fc, fragmento cristalizante; Ig, inmunoglobulina; AR, artritis reumatoidea; RF, factor reumatoideo.

Adaptado de Ehrenstein MR & Notley CA. *Nat Rev Immunol* 2010;**10**:778–86.

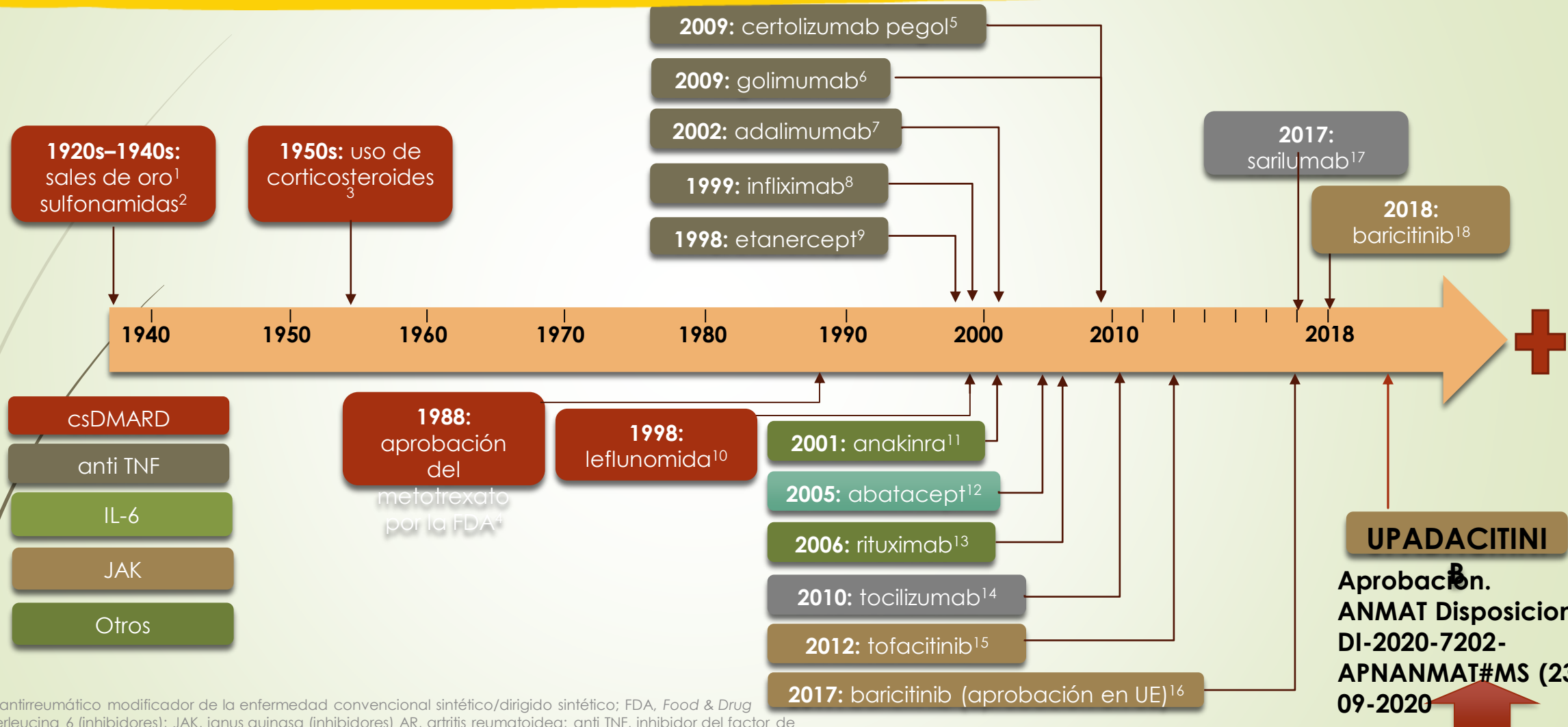
1. Wines BD, et al. *Immunology* 2003;**109**:246–54. 2. Ippolito A, et al. *Lupus* 2011;**20**:250–5. 3. Shiboski SC, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;**64**:475–87.

4. Cacoub P, et al. *Medicine (Baltimore)* 2000;**79**:47–56. 5. Trejo O, et al. *Medicine (Baltimore)* 2001;**80**:252–62.

Autoanticuerpos adicionales asociados con la AR

Autoanticuerpo	Reconoce	Detalles
Anti-MCV ^{1,2}	Vimentina citrulinada mutada	Reactivo contra vimentina citrulinada con mutaciones; se puede asociar con peores resultados de la enfermedad
Anti-CarP ³	Proteínas carbamiladas: lisina convertida en homocitrulina	Puede ser predictivo de un desarrollo clínico más severo en pacientes con AR
Anti-CII ⁴	Colágeno Tipo II	Los pacientes anti-CII+ pueden tener mayor destrucción articular y puntajes HAQ en condición basal en comparación con los pacientes anti-CII-

Hitos en el tratamiento de la AR: De las terapias empíricas a las dirigidas



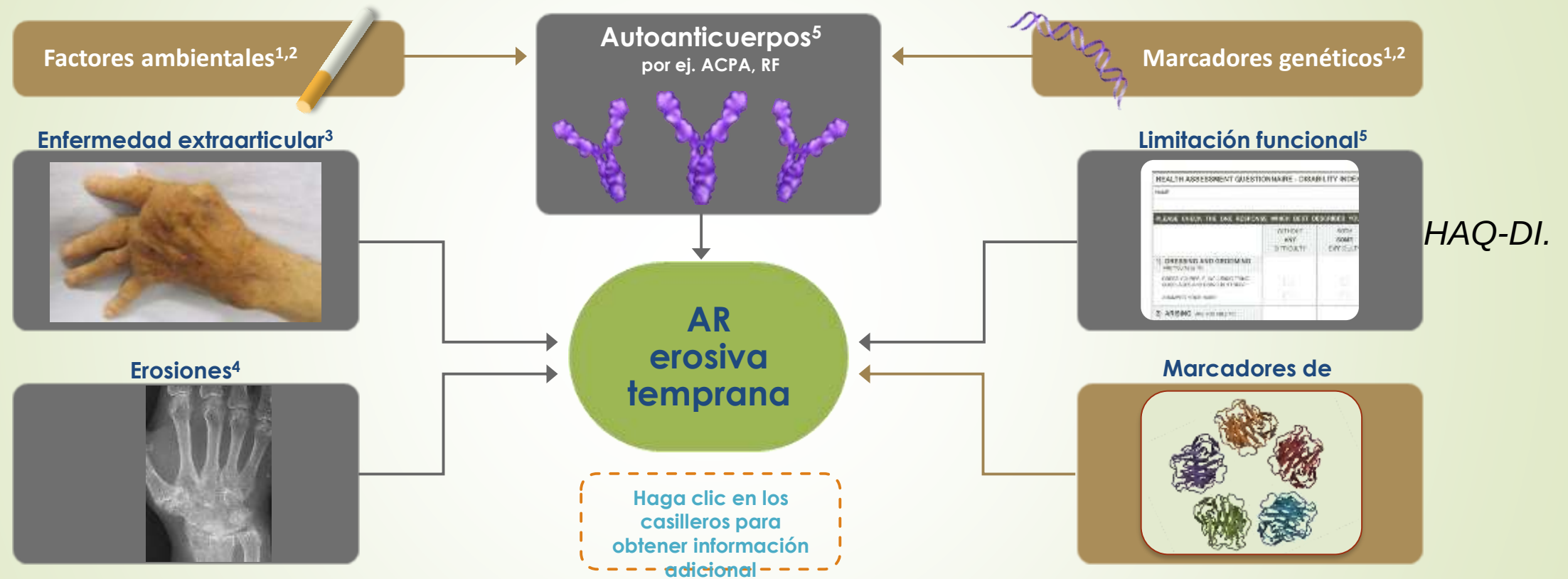
cs/tsDMARD, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional sintético/dirigido sintético; FDA, Food & Drug Administration; IL-6, interleucina 6 (inhibidores); JAK, janus quinasa (inhibidores) AR, artritis reumatoidea; anti TNF, inhibidor del factor de necrosis tumoral.

1. Hartung EF. *Bull NY Acad Med* 1943;**19**:693–703. 2. Kuzell WC & Gardner GM. *Calif Med* 1950;**73**:476–80. 3. Hench PS, et al. *Arch Intern Med (Chic)* 1950;**85**:545–666. 4. Metotrexato Revisión Sintetizada para Acciones Regulatorias. 5. Certolizumab pegol carta de aprobación de la FDA. 6. Golimumab carta de aprobación de la FDA. 7. Adalimumab carta de aprobación de la FDA. 8. Infliximab carta de aprobación de la FDA. 9. Etanercept carta de aprobación de la FDA. 10. Leflunomida carta de aprobación de la FDA. 11. Anakinra carta de aprobación de la FDA. 12. Abatacept carta de aprobación de la FDA. 13. Rituximab carta de aprobación de la FDA. 14. Tocilizumab carta de aprobación de la FDA. 15. Tofacitinib carta de aprobación de la FDA. 16. Lilly and Incyte Comunicado de Prensa. 17. Sarilumab carta de aprobación de la FDA. 18. Baricitinib carta de aprobación de la FDA.

Criterios de clasificación de la AR ACR y EULAR 2010

Sinovitis no explicada mejor por otra enfermedad + puntaje $\geq 6/10$		
Compromiso articular Articulación pequeña = MCP, PIP, 2da.–5ta. MTP, pulgar IP, muñeca *Con o sin compromiso de articulaciones grandes	1 articulación grande	0
	2–10 articulaciones grandes	1
	1–3 articulaciones pequeñas*	2
	4–10 articulaciones pequeñas*	3
	>10 articulaciones (al menos una articulación pequeña)	5
Serología Baja positiva > ULN ≤ 3 veces el ULN	RF– y ACPA–	0
	Bajo FR+ o bajo ACPA+	2
	Alto FR+ o alto ACPA+	3
Reactantes de fase aguda Al menos un resultado de prueba necesario para la clasificación	PCR normal y ERS normal	0
	PCR anormal o ERS anormal	1
Duración de los síntomas	< 6 semanas	0
	≥ 6 semanas	1

Factores de mal pronóstico en la artritis reumatoidea



ACPA, anticuerpo antiproteína citrulinada; ACR, American College of Rheumatology; AR, artritis reumatoidea; RF, factor reumatoideo.

1. Krol A, et al. *Scand J Rheumatol* 2015;**44**:8–12. 2. McInnes IB, et al. *N Engl J Med* 2011;**365**:2205–19. 3. Incluido con permiso de Heilman J. Wikimedia Commons.

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rheumatoid_Arthritis.JPG. Acceso junio 2016. 4. Incluido con permiso de Häggström M. Wikimedia Commons.

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rheumatoid_arthritis_with_carpal_ankyllosis_2017.jpg. Acceso junio 2017. 5. Singh JA, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;**64**:625–39. 6. Incluido con permiso de Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/C-reactive_protein#/media/File:PDB_1b09_EBI.jpg. Acceso junio 2017.

Enfermedad extraarticular

- Incluye afecciones y síntomas no directamente relacionados con el sistema locomotor, que incluyen:¹
 - Nódulos reumatoideos
 - Vasculitis de AR
 - Síndrome de Felty
- Puede ocurrir en ~40% de los pacientes durante el transcurso de la AR²
- Más común en pacientes con enfermedad activa severa³
- Asociada con mayor mortalidad, en particular en aquellos pacientes con manifestaciones extraarticulares severas (vasculitis, pericarditis, pleuríticas y/o síndrome de Felty)⁴



Incluido con permiso de Heilman 2010

AR, artritis reumatoidea.

1. Singh JA, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;**64**:625–39. 2. Cimmino MA, et al. *Rheumatol Int* 2000;**19**:213–7. 3. Cojocaru M, et al. *Maedica (Buchar.)* 2010;**5**:286–91. 4. Turesson C, et al. *J Rheumatol* 2002;**29**:62–7. 5. Heilman J. Wikimedia Commons. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rheumatoid_Arthritis.JPG. Acceso junio 2016.

Erosiones óseas por radiografía

- Factor de mal pronóstico si está presente en condición basal¹
- Ocurren más temprano y con mayor frecuencia en los pies que en las manos^{2,3}
- Se desarrollan antes de la pérdida del espacio articular^{2,4}
- Se recomienda un examen radiográfico frecuente de pies y manos durante los primeros 2 años luego de la presentación^{2,3}

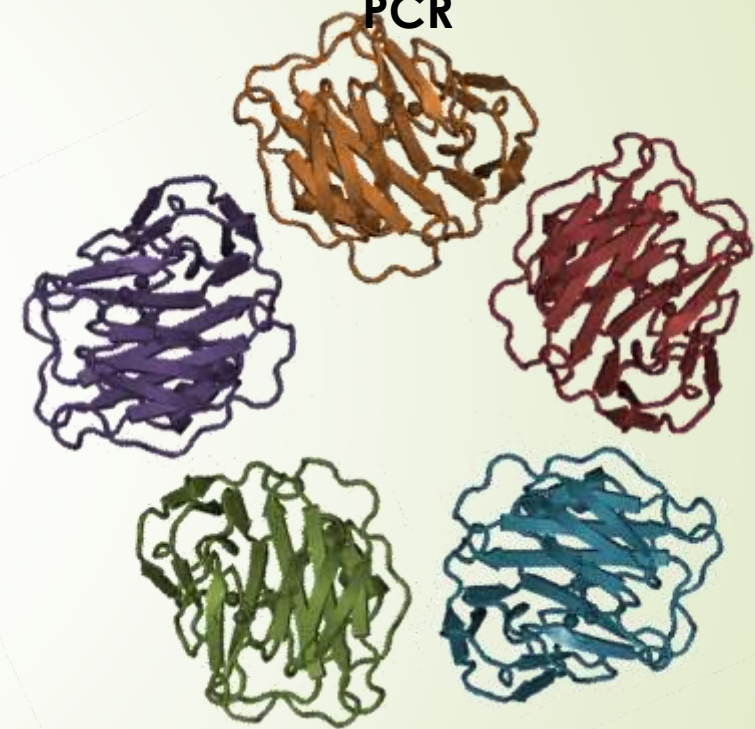


Incluido con permiso de Häggström 2017.⁵

Marcadores de inflamación

- Reactantes de fase aguda:¹
 - ERS
 - PCR
- Predictivos de la actividad de la enfermedad y la progresión del daño articular^{1,2}
 - En un estudio de 183 pacientes con AR temprana, ERS y PCR en condición basal fueron predictivos de la progresión radiográfica a los 5 y 10 años, respectivamente¹

Estructura de la proteína
PCR

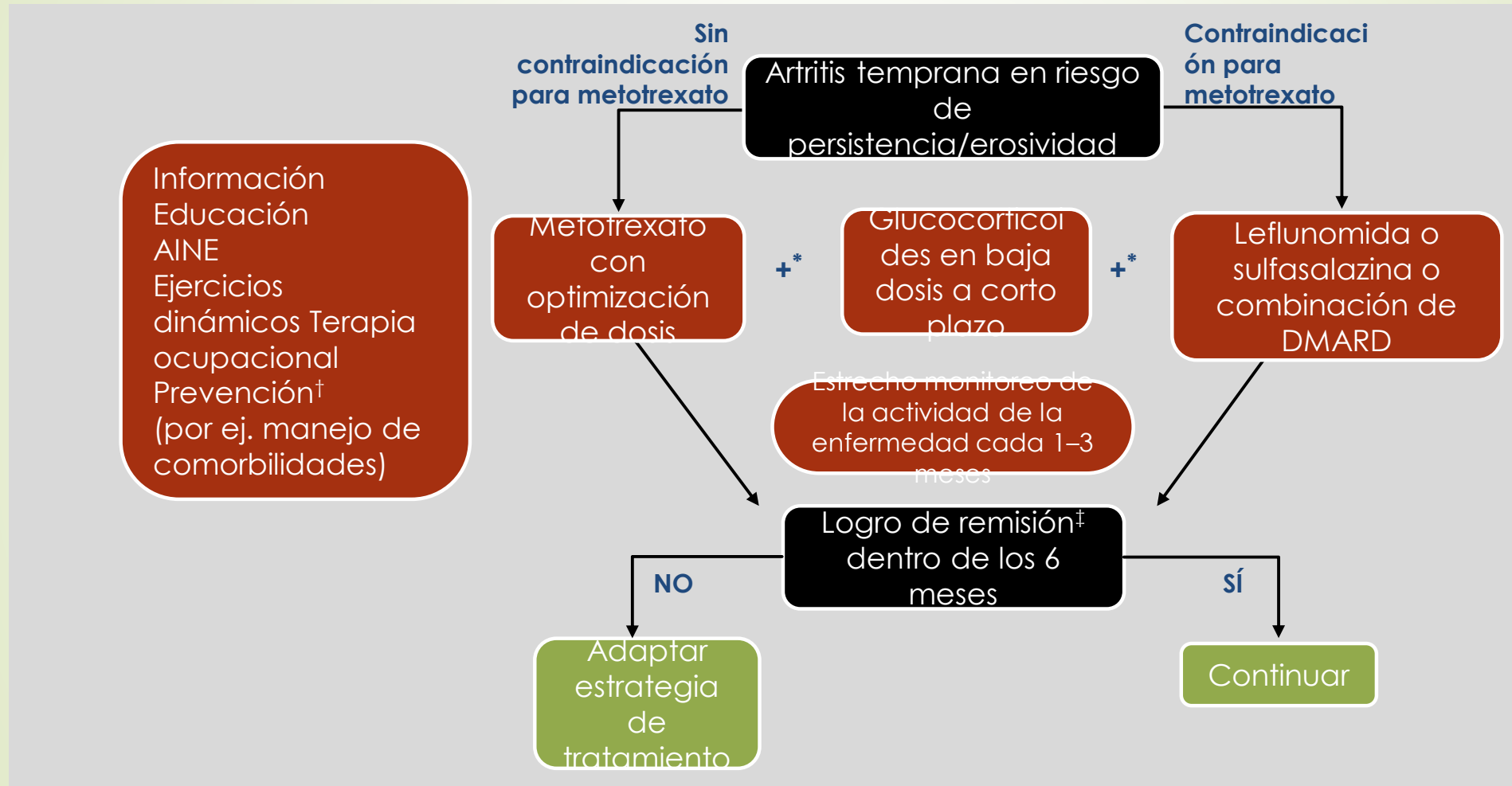


Adaptado de Wikipedia
2009³

PCR, proteína C reactiva; ERS, tasa de sedimentación de eritrocitos; AR, artritis reumatoidea.

1. Lindqvist E, et al. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:196–201. 2. Smolen J, et al. *Arthritis Res Ther* 2008;**10**:208. 3. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/C-reactive_protein#/media/File:PDB_1b09_EBI.jpg. Acceso febrero 2009.

Actualización de las recomendaciones de EULAR para el **Manejo de la AR Temprana**

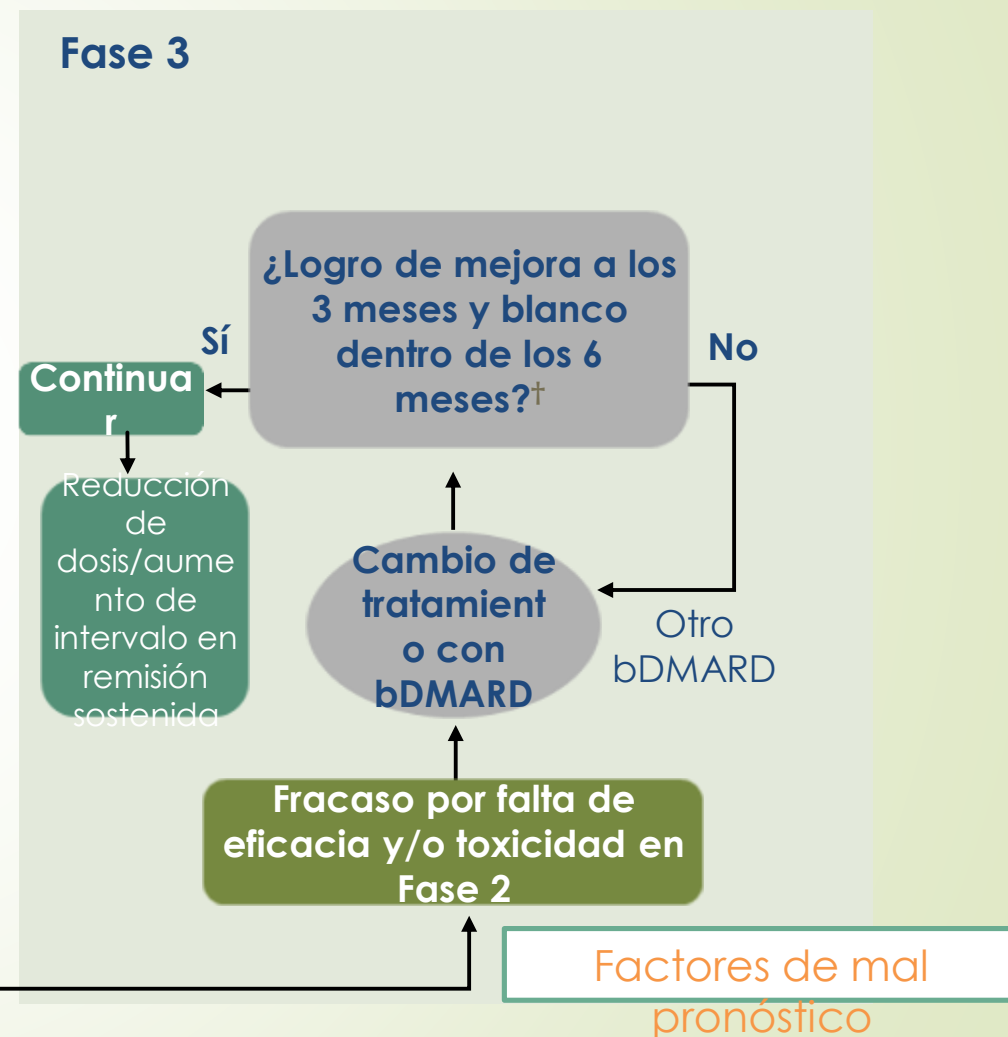
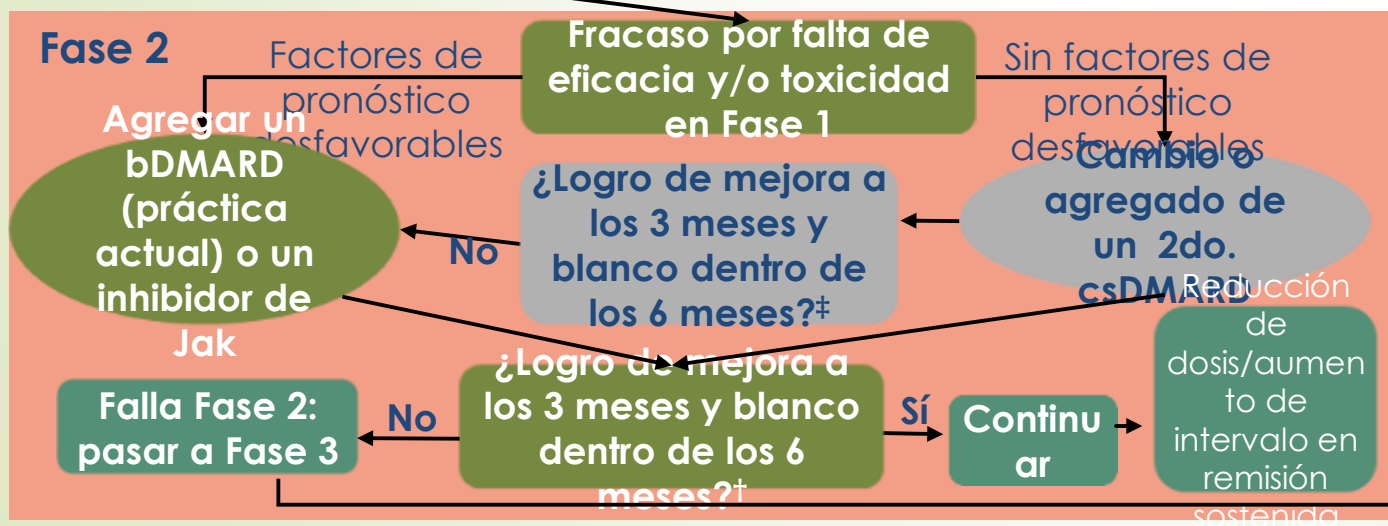
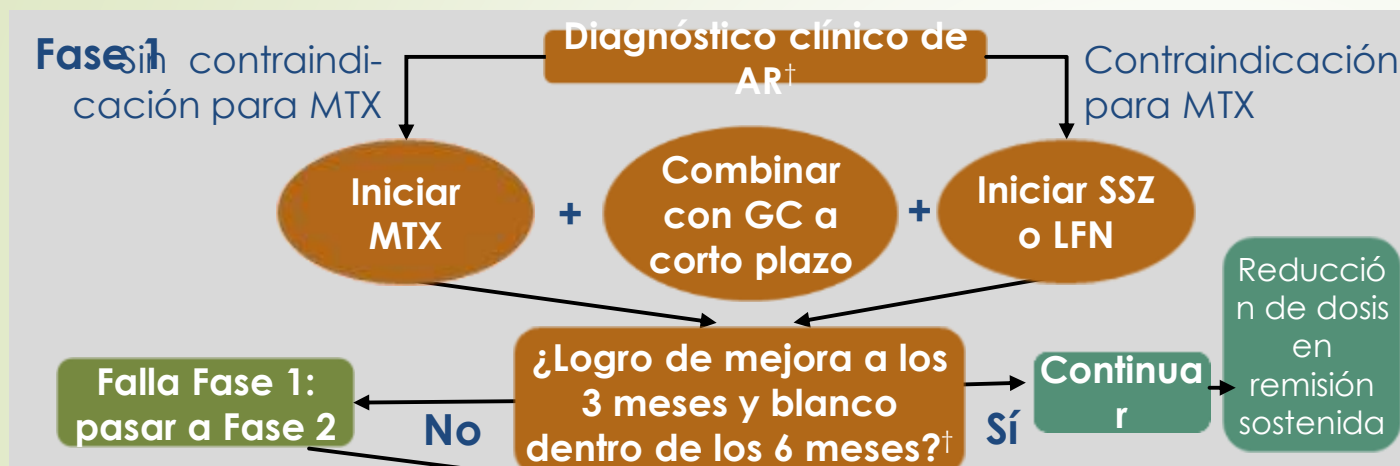


*Combinación con glucocorticoides preferida. [†]También debe incluir pérdida de peso, cese de tabaquismo, cuidado dental y vacunación. [‡]La baja actividad de la enfermedad podría ser un blanco alternativo en raras ocasiones.

DMARD, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; EULAR, *European League Against Rheumatism*; AINE, antiinflamatorio no esteroide; AR, artritis reumatoidea.

Adaptado de Combe B, et al. *Ann Rheum Dis* 2016; Publicado en línea por primera vez el 15 de diciembre de 2016. doi:10.1136/annrhuemdis-2016-210602.

Recomendaciones EULAR para el tratamiento de la AR* – Algoritmo de tratamiento: Fases 1, 2 y 3



*Actualizado en marzo de 2017. [†]Clasificación ACR-EULAR. [‡]El objetivo del tratamiento es la remisión clínica o al menos una baja actividad de la enfermedad.
ACR, American College of Rheumatology; (b/cs) DMARD, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (biológico/convencional); EULAR, European League Against Rheumatism; GC, glucocorticoide; LFN, leflunomida; MTX, metotrexato; AR, artritis reumatoidea; SSZ, sulfasalazina.
Adaptado de Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2017;**76**:960-977..

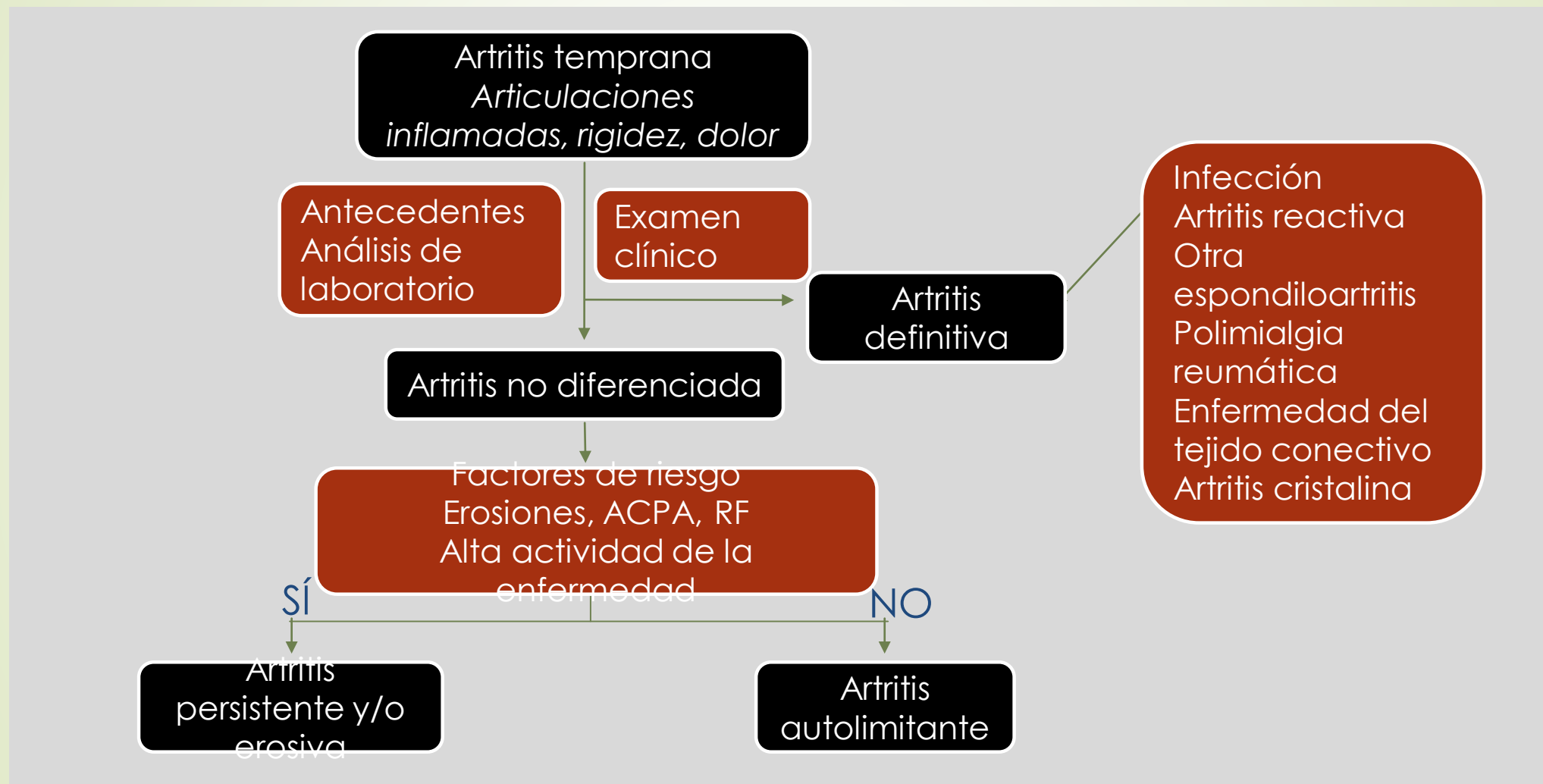
Tres principios generales

A. El tratamiento de la artritis temprana debe apuntar a la mejor atención y debe basarse en una decisión *compartida* entre el paciente y el reumatólogo.

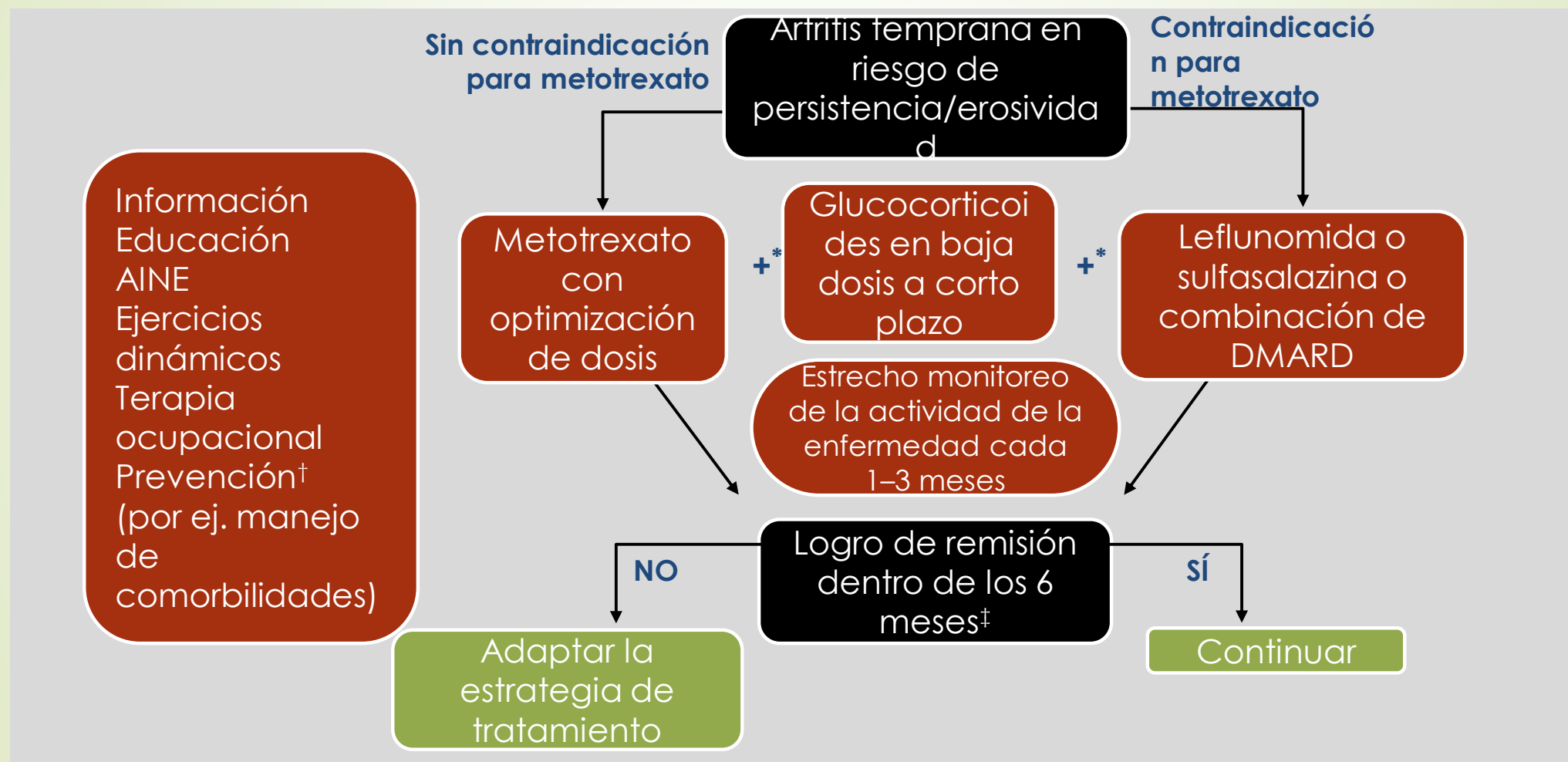
B. Los reumatólogos son los especialistas que deben atender principalmente a los pacientes con artritis temprana.

C. El diagnóstico definitivo en un paciente con artritis temprana solo se debe realizar después de una cuidadosa revisión de los antecedentes y un examen clínico, que deben guiar también los análisis de laboratorio y procedimientos adicionales

Algoritmo de diagnóstico y pronóstico



Algoritmo de tratamiento y estrategia



*Combinación con glucocorticoides preferida. †También debe incluir pérdida de peso, cese de tabaquismo, cuidado dental y vacunación. ‡La baja actividad de la enfermedad podría ser un objetivo alternativo en raras ocasiones.

EULAR, European League Against Rheumatism; AINE, antiinflamatorio no esteroide.

Adaptado de Combe B, et al. *Ann Rheum Dis* 2016; Publicado en línea por primera vez el 15 de diciembre de 2016. doi:10.1136/annrhumdis-2016-210602.

**Boca de la Verdad, Roma
si miento pierdo mi mano...**

