

Artritis reumatoide temprana

*Dayana Sylva-Tamayo**
*Marcela Gómez-Barrera**
*Carolina Toro-Correa**
*Carlos Jaime Velásquez-Franco***

Resumen

El diagnóstico clásico de artritis reumatoide por los criterios del Colegio Americano de Reumatología es poco sensible para la detección de enfermedad temprana. Si la artritis reumatoide es diagnosticada precozmente puede lograrse con rapidez la remisión de la enfermedad y evitar su progresión radiológica, con impacto marcado en la mortalidad y en la calidad de la vida de los pacientes. El compromiso clínico de las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas, la rigidez matinal de 30 minutos y los anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados, junto con métodos imagenológicos como la resonancia magnética y el ultrasonido, se constituyen en pilares fundamentales de diagnóstico temprano. Un tratamiento precoz con drogas modificadoras o terapia biológica pueden lograr un estado clínico cercano a la curación. (MÉD.UIS. 2010;23(3):201-12).

Palabras Clave: Diagnóstico Temprano. Artritis Reumatoide. Terapéutica.

SUMMARY

Early Rheumatoid Arthritis.

The classic diagnosis of rheumatoid arthritis by American College of Rheumatology criteria is insensitive for detecting early disease. If rheumatoid arthritis is diagnosed early, disease remission and prevention of radiological progression can be quickly achieved, with marked impact on mortality and quality of life of patients. The clinical involvement of metacarpophalangeal and metatarsophalangeal joints, morning stiffness more than 30 minutes and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, together with imaging methods like magnetic resonance imaging and ultrasound, constitute fundamental pillars of early diagnosis. Early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs and biological therapy can achieve clinical status close to non-disease. (MÉD.UIS. 2010;23(3):201-12).

Key Words: Early diagnosis. Rheumatoid Arthritis. Therapeutics.

INTRODUCCIÓN

El término Artritis Reumatoide (AR) describe una poliartritis simétrica, persistente y destructiva que se asocia a factor reumatoide y antipéptidos cíclicos citrulinados (del inglés, *anti-cyclic citrullinated peptide*, anti-CCP) positivos; se define según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (del inglés, *American College of Rheumatology*, ACR) de 1987¹. La identificación de AR en estados tempranos, aunque es importante, es una tarea difícil, pues las clasificaciones actuales no permiten diferenciar entre pacientes con AR temprana y otros tipos de artropatías inflamatorias en su inicio; además no se cuenta con criterios clínicos o radiológicos para definirla.

La mayoría de los estudios clínicos sobre AR temprana definen este término según la duración de la enfermedad; así quienes padezcan esta alteración y

tengan una evolución de 6 a 24 meses se les diagnostica AR temprana². La duración media de los síntomas se estima entre cinco y ocho meses. Se ha sugerido que una poliartritis inflamatoria temprana no debería ser llamada AR temprana, pues aunque la mayoría de los pacientes desarrollará una poliartritis destructiva simétrica, algunos podrán desarrollar otras enfermedades.

Para evaluar el diagnóstico y el pronóstico de la artritis de una mejor manera, primero deben reconocerse las características de una artritis inflamatoria; después descartar posibles diagnósticos diferenciales (lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica, espondiloartritis, etc.) y finalmente estimar el riesgo de desarrollar una artritis persistente o erosiva, antes de proponer una estrategia terapéutica³.

Por lo anterior se puede afirmar que un diagnóstico definitivo de AR temprana no puede ser confirmado,

*Estudiante VI semestre. Facultad de Medicina. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín. Colombia.

**MD Internista Reumatólogo. Profesor Asistente. Facultad de Medicina. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Pontificia Bolivariana. Clínica Universitaria Bolivariana y Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín. Colombia.

Correspondencia: Dr. Velásquez-Franco. Dirección: Calle 9 sur # 32-210 Apartamento 203. Medellín. Colombia.
email: carjaivel@hotmail.com

Artículo recibido el 01 de octubre de 2010 y aceptado para publicación el 20 de diciembre de 2010.

pero una combinación de parámetros clínicos, biológicos y radiológicos puede ayudar a predecir el pronóstico. Algunos estudios han reportado síntomas iniciales en el patrón de presentación de la AR temprana en las articulaciones metatarsofalángicas; resaltando la importancia de la afección del pie en el inicio tanto clínica como radiológicamente. Además, se habla de un curso fluctuante de la enfermedad, pudiendo tanto progresar a una artritis destructiva como resolverse por sí sola y entrar en un subgrupo de remisión o no progresión radiológica a lo largo de tres años⁴. Por último la función reducida de la articulación en estados tempranos puede llevar finalmente a la discapacidad definitiva. A pesar de la importancia de un diagnóstico temprano de AR, los criterios clásicos del ACR, aún modificados, no definen claramente este tópico; de ahí la importancia de hacer una revisión del tema al respecto.

IMPACTO DE LA AR TEMPRANA EN LA CALIDAD DE VIDA

La AR tiene un gran impacto en la parte física, emocional y social del paciente, usualmente estas alteraciones ocurren tempranamente en el curso de la enfermedad, con una alta incidencia de estrés psicológico en los primeros momentos de la presentación por el dolor, la fatiga y la impotencia funcional.

Incluso en estadios tempranos la discapacidad que produce la AR puede tener un impacto significativo en el desarrollo cotidiano de actividades⁵. La capacidad de trabajar es restringida en la tercera parte de los pacientes después de un año del comienzo de los síntomas y a los tres años más o menos el 40% no podrán trabajar⁵.

FACTORES DE RIESGO PARA SUSCEPTIBILIDAD

Se han postulado como factores de riesgo para padecer AR temprana⁶:

- En gemelos idénticos se ha visto un riesgo compartido del 15% de presentar la enfermedad comparado con la población en general que es del 0,8%.
- La presencia de anti-CCP junto con HLA-DRB1 o PTPN22 C1858T (variante genómica).
- El tabaquismo y la obesidad se han asociado con el desarrollo de la enfermedad.
- Sinovitis por más de seis semanas de metacarpofalángicas y compromiso de varias articulaciones.

FACTORES DE RIESGO PARA SEVERIDAD

En los pacientes con sinovitis de más de seis semanas y que tengan una o más de las características predisponentes para desarrollar AR, se han planteado

factores de riesgo para que la enfermedad sea persistente y erosiva⁷:

- Progresión radiológica: Evidencia temprana de erosión y anti-CCP positivos.
- Positividad de factor reumatoide.
- Altos niveles de Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) o Proteína C Reactiva (PCR).
- Mayor número de articulaciones inflamadas.
- Presencia de HLA-DRB1*04, específicamente.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS RELEVANTES EN AR TEMPRANA

Como se había mencionado antes la AR es una artropatía sistémica crónica de carácter progresivo, destructivo, de etiología autoinmune, multifactorial y poligénica que tiene predilección por articulaciones diartrodiales, clínicamente muy heterogénea con fenotipos específicos de acuerdo a interacciones genéticas y ambientales.

Aunque hasta el momento no se conoce por completo la fisiopatología de la enfermedad, sí es claro que existe una fuerte susceptibilidad genética y que se puede subclasificar basándose en la presencia o no de anticuerpos.

ASOCIACIÓN CON HLA - DRB1

La mayor asociación genética conocida se encuentra en el gen HLA-DRB1, que codifica para el complejo mayor de histocompatibilidad clase B-II, cuya función es presentar antígenos a los linfocitos T CD4. Los alelos relacionados con AR conservan una secuencia de aminoácidos, llamada Epítotope Compartido (EC) quien hace susceptibles a portadores homocigóticos. La etnia cobra importancia dentro de este espectro de polimorfismos genéticos, pues se ha visto que las personas europeas y americanas son más susceptibles ante la presencia del EC mientras que los japoneses no⁸.

ASOCIACIÓN CON OTRAS SECUENCIAS

Otras secuencias han sido implicadas en la alteración de la regulación genética que se presenta en la fisiopatología de la enfermedad. Se ha investigado el gen PTPN22 localizado en el cromosoma 1; esta mutación genética hace que se sustituya triptófano en la posición de arginina lo que altera los receptores de células T durante la selección tímica; por ende, los linfocitos T autorreactivos logran escapar la selección del timo, predisponiendo así a autoinmunidad⁹.

Otros genes que se han relacionado con el desarrollo de AR son: el gen que codifica para la proteína 3, inducida por TNF-alfa que funciona como un regulador negativo

de NFκ-B que actúa en vías inflamatorias. Otra es una región del brazo corto del cromosoma 9 que tiene genes que codifican para TNF y C5. Ambos juegan un papel en el desarrollo de procesos inflamatorios⁹.

Basándose en conocimientos recientemente adquiridos, alrededor de la mitad de la susceptibilidad genética tiene que ver con el HLA-DRB1 y el PTPN22; el 50% restante le corresponde a factores genéticos menores que dependen de los polimorfismos de ciertas poblaciones, por esto es tan importante saber que para conocer qué tan susceptible es una persona a desarrollar AR se debe tratar de esclarecer las interacciones con el medio ambiente y entender que la susceptibilidad genética no es aditiva sino multiplicativa.

AUTOANTICUERPOS Y SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

El anti-CCP ha cobrado importancia al estratificar el riesgo de desarrollar AR¹⁰. El paso de arginina a citrulina por medio de peptidil arginina deaminasa ocurre en cualquier parte en personas sanas en presencia de niveles altos de calcio intracelular. Este paso aumenta la afinidad de la formación de auto antígenos que podrían ser presentados por el HLA-II como EC. Si la citrulinización ocurre en las articulaciones y se dan anticuerpos contra péptidos citrulinados, entonces se puede pensar en el desarrollo de AR; la especificidad de estos anticuerpos es mayor del 90% para el diagnóstico. El cigarrillo aumenta la concentración intracelular de calcio, activándose así la citrulinización e induciendo respuestas de células T; el riesgo es mayor si el individuo tiene factores genéticos predisponentes, como HLA-DRB1 o PTPN22, generándose así una alteración inmune, donde entran a jugar citoquinas pro inflamatorias, LTCD4, y células B. Se ha descrito que los anti-CCP pueden estar presentes 14 años antes del desarrollo de AR, así, si hay susceptibilidad genética y el paciente fuma, queda expedito un escenario ideal para el desarrollo de la enfermedad¹¹.

Se han visto diferencias entre los pacientes que presentan anti-CCP y los que no. En cuanto a los sujetos con el anticuerpo positivo, durante la enfermedad su membrana sinovial tiene un infiltrado linfocitario denso, llevando a mayor destrucción articular. Además se encontró que la respuesta a Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME), como Metotrexate (MTX), es mayor; al contrario, en las personas con anti-CCP negativo, la membrana sinovial parece estar fibrótica y la respuesta a los FARME no es tan efectiva.

Dentro de la fisiopatología de la enfermedad, cobran importancia en el desarrollo de AR temprana las células Th17. Estas son fundamentales en las vías

inflamatorias, induciendo liberación de IL-17 y ulterior angiogénesis, osteoclastogénesis, daño de cartílago y hueso. En varios estudios se ha demostrado que los niveles de IL-17 se correlacionan con el grado de daño articular¹².

HISTORIA NATURAL, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Estudios clínicos sobre AR temprana han usado los criterios clasificatorios del ACR para su diagnóstico y han definido una duración de la enfermedad entre uno y tres años. Actualmente no hay un consenso sobre el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas para considerar el estadio temprano de la enfermedad. La mayoría de los estudios consideran como diagnóstico de AR temprana un tiempo no mayor de dos años de duración de los síntomas. Además, se puede definir como AR muy temprana a cualquier artritis con una duración no mayor de tres meses en la cual se cumplan los criterios del ACR o se considere como diagnóstico sospechoso realizado por un reumatólogo¹³.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA AR TEMPRANA

Antes de establecer un diagnóstico es importante conocer la presentación clínica de la artritis como tal, la cual se caracteriza por la presencia de edema articular, asociado a dolor o rigidez. El edema no causado por trauma o el edema óseo debe sugerir un diagnóstico de artritis temprana; preferiblemente si implica por lo menos dos articulaciones, con o sin rigidez matinal de más de 30 minutos de duración e implicación de metacarpofalángicas y/o metatarsfalángicas.

Desafortunadamente, es frecuente el retraso en el diagnóstico de la AR por lo que el objetivo de implementar tempranamente una terapia óptima no siempre se alcanza. En las etapas tempranas usualmente el diagnóstico se basa en una apropiada historia clínica, más que en exámenes diagnósticos complementarios. Se deben cumplir durante al menos seis semanas, cuatro de los siete criterios proferidos por el ACR en 1987 (rigidez matinal, artritis de tres o más grupos articulares, artritis de las manos, artritis simétrica, nódulos reumatoides, cambios radiológicos, factor reumatoide) para hacer el diagnóstico.

Recientemente, en un esfuerzo conjunto entre el ACR y la Liga Europea Contra el Reumatismo (del inglés, *European League Against Rheumatism*, EULAR) publican los criterios nuevos de AR, que favorecerían un diagnóstico más temprano¹⁴. Se evalúan pacientes que tengan una articulación inflamada no explicada por otra enfermedad, por lo menos, durante seis semanas. El diagnóstico de AR es definitivo si se suman seis o más puntos de las siguientes cuatro categorías (Tabla 1).

Tabla 1. Nuevos criterios para AR

A. Compromiso Articular	
Característica	Puntaje
Una articulación grande (hombros, codos, caderas, rodillas, tobillos)	0
Dos a 10 articulaciones grandes	1
Una a tres articulaciones pequeñas (metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, segunda a quinta metacarpofalángicas, interfalángica del pulgar y muñecas)	2
Cuatro a 10 articulaciones pequeñas	3
Más de 10 articulaciones (al menos una pequeña)	5
B. Serología	
Característica	Puntaje
Factor reumatoide y anti-CCP negativos	0
Factor reumatoide o anti-CCP bajos positivos (hasta tres veces el límite superior)	2
Factor reumatoide o anti-CCP altos positivos (más de tres veces el límite superior)	2
C. Reactantes de fase aguda	
Característica	Puntaje
Proteína C reactiva o velocidad de sedimentación globular normales	0
Proteína C reactiva o velocidad de sedimentación globular anormales	1
D. Duración de los síntomas	
Característica	Puntaje
Menos de seis semanas	0
Más de seis semanas	1

Tabla 2. Evaluación de pacientes con poliartritis

Evaluación Clínica	Historia, dolor, rigidez, inactividad, edema articular, fatiga.
Examen físico	Articulaciones inflamadas, edema periarticular/deformidades, limitación del movimiento, manifestaciones extraarticulares, "test de compresión" positivo.

Al examen clínico, puede encontrarse inflamación con dolor a la presión de las pequeñas articulaciones de las manos y los pies; de acuerdo con el grado de actividad de la enfermedad de base puede existir un compromiso de articulaciones mayores con presencia de sinovitis. Es útil realizar la prueba de la compresión articular (*squeeze test*) en las manos y los pies del paciente afectado, que consiste en presionar entre el primer y quinto dedo las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas de manos y pies. Si hay dolor, es una prueba positiva. Puede haber presentaciones atípicas en pacientes que refieren básicamente dolor muscular similar al de la polimialgia reumática y también pacientes con monoartritis persistente¹⁵. En la tabla 2 se muestran hallazgos de la evaluación de los pacientes con poliartritis.

La AR temprana a menudo tiene una presentación más aguda que la AR establecida. El total de número de articulaciones afectadas (en particular las que presentan edema) es usualmente bajo, con menor compromiso de las manos y menor simetría. La oligoartritis particularmente de grandes articulaciones, es común; ocurre en la mitad de los pacientes tanto en su primera presentación como en el seguimiento. A diferencia de la AR establecida, la duración de la rigidez matinal es más corta y la discapacidad funcional medida por el *Health Assessment Questionnaire* es significativamente menor. A pesar de las diferencias en el compromiso articular, el grado de dolor y de actividad de la enfermedad según el paciente, es usualmente similar en ambos tipos de AR. La actividad en fase aguda medida por la VSG y la PCR es similar o menor en la AR establecida (estos reactantes pueden estar normales hasta en la mitad de los pacientes), con la excepción de los niveles de proteína amiloide A sérica, que son mayores en AR temprana¹⁵.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los hallazgos descritos anteriormente no son exclusivos de la AR y pueden estar presentes en un número importante de otras artropatías inflamatorias, por lo que en los casos tempranos el diagnóstico diferencial

siempre debe considerarse. Para excluir a pacientes con otras enfermedades diferentes a la AR es indispensable como mínimo una historia y un examen clínico cuidadoso, así como un estudio de líquido sinovial para descartar la presencia de cristales. Puede pedirse además hemoleuco-grama, uroanálisis, pruebas hepáticas y anticuerpos antinucleares. Las pruebas para ácido úrico, enfermedad de Lyme, infección por parvovirus, cultivo uretral o cervical, serología antibacteriana, hepatitis B (AgsHB) o C y rayos x de tórax también pueden solicitarse según el contexto y el país.

Algunos diagnósticos diferenciales en los que debe pensarse son artritis inflamatorias como artritis posviral, artritis reactiva (Reiter), artritis psoriática, artritis enteropática y artropatía por depósito de microcristales de urato monosódico y pirofosfato de calcio; enfermedades del tejido conectivo como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerodermia, poliarteritis nodosa y enfermedad articular inflamatoria indiferenciada; condiciones articulares no inflamatorias como osteoartritis generalizada y reumatismo de tejidos blandos o fibromialgia y por último, otras entidades como artritis séptica, polimialgia reumática, síndrome paraneoplásico, endocarditis bacteriana y enfermedades tiroideas.

Un elemento útil en el diagnóstico diferencial son las seis semanas; las artropatías de origen infeccioso y de carácter autolimitado se resuelven en este período; si los síntomas sobrepasan las seis semanas, se aumenta la probabilidad de diagnóstico de AR temprana.

DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO DE AR TEMPRANA

Identificar y diagnosticar la AR temprana es difícil, puesto que no existen pruebas ni criterios de diagnóstico disponibles definitivos. En la práctica, la artritis inflamatoria temprana es con frecuencia no diferenciada y con el tiempo puede convertirse en AR establecida o en otra artropatía definitiva. También puede progresar a la remisión o permanecer indiferenciada.

Para una mejor evaluación diagnóstica y de progresión de la AR temprana se ha propuesto como primer paso reconocer la artritis inflamatoria como tal, luego descartar los posibles diagnósticos diferenciales y estimar el riesgo de desarrollar una artritis persistente y/o erosiva irreversible antes de proponer una estrategia terapéutica.

Aunque el pronóstico para la artritis temprana siga siendo un asunto difícil a tratar, una combinación de parámetros clínicos, biológicos y radiológicos puede ayudar a predecir el resultado de la artritis con buena exactitud.

PREDICIENDO EL DESARROLLO DE LA AR EN PACIENTES CON ARTRITIS INDIFERENCIADA

Es bien conocido que los criterios del ACR de 1987 son inapropiados para la identificación de pacientes con sinovitis temprana con alto riesgo de desarrollar AR. El principal requisito en el manejo clínico de pacientes con sinovitis temprana es poder predecir quienes progresarán en última instancia a AR.

En pacientes con sinovitis de más de tres meses de duración, la positividad de los anti-CCP tiene una especificidad de 96% y una sensibilidad de 68% para la predicción del desarrollo de artritis inflamatoria persistente que cumpla con todos los criterios para AR. La combinación de la seropositividad del Factor Reumatoide (FR) y de los anti-CCP tiene una especificidad de 97% y una sensibilidad de 63%¹⁶.

Otro reto diagnóstico consiste en predecir el desarrollo de AR en aquellos pacientes que tienen una presentación indiferenciada de la enfermedad. En este sentido, el grupo de Leiden ha desarrollado un modelo predictivo basado en análisis de datos de 570 pacientes con artritis temprana indiferenciada con menos de un año de duración. Este modelo fue desarrollado en una cohorte en donde la utilidad de la clínica, laboratorio (VSG, FR y anti-CCP), genética (presencia de alelos de EC y de alelos PTPN22 T) y variables radiológicas (presencia de erosiones) se catalogaron como predictores del desarrollo de AR. Características con valor predictivo independiente se incorporaron al final del modelo, incluyendo cinco de los siete criterios de la ACR (rigidez matinal, la extensión de articulaciones comprometidas, el patrón y simetría del compromiso articular, estado de FR). Sin embargo, variables como: edad, sexo, la extensión de la respuesta inflamatoria y los anti-CCP (ninguna siendo parte de los criterios clasificatorios de ACR) fueron incluidos como variables predictivas independientes⁶.

También se ha descrito otra prueba diagnóstica que mide anticuerpos IgG contra la Vimentina Citrulinada Mutada (anti-MCV); estos anticuerpos se dirigen contra antígenos específicos y son altamente específicos para AR. Este auto antígeno es importante en la enfermedad por que se encuentra en células sinoviales de pacientes con AR y se ha descrito recientemente que la vimentina es secretada y modificada por los macrófagos según señales proinflamatorias^{17,18}.

UN MODELO PREDICTIVO PARA ARTRITIS PERSISTENTE EROSIVA

El reconocimiento temprano de la artritis persistente erosiva permite una intervención temprana con FARME, lo que lleva a un control temprano de la enfermedad y

prevención de la evolución de la misma. Además, el reconocimiento temprano de la artritis autolimitada prevendrá el uso innecesario de tratamiento, en este caso con FARME potencialmente tóxicos¹⁹.

AYUDAS DIAGNÓSTICAS EN AR TEMPRANA

RAYOS X CONVENCIONALES

Las radiografías convencionales en la primera presentación del paciente con artritis inflamatoria temprana, pueden ayudar a hacer un diagnóstico clásico ya que permiten la aplicación de lo conocido en el diagnóstico de la enfermedad.

Hasta ahora todos los estudios radiográficos en AR temprana se han enfocado en el papel de la erosiones o en la disminución del espacio articular en manos y pies, y en predecir la AR en el estadio temprano; sin embargo, las erosiones y la disminución del espacio articular no son las únicas características en AR y pueden tardar dos años en desarrollarse. Para mejorar la clasificación (diagnóstico) y para establecer el pronóstico, es importante considerar otras características y otros sitios diferentes a los evaluados tradicionalmente en AR como los pies cuyas articulaciones pueden ser las primeras en afectarse²⁰.

RESONANCIA MAGNÉTICA Y ULTRASONIDO MUSCULO ESQUELÉTICO

Resonancia Magnética Nuclear

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es una modalidad atractiva de la proyección imagenológica por varias razones; proporciona imágenes multiplanares y puede visualizar una gama de estructuras comunes, incluyendo la sinovia, los tendones, los ligamentos, el hueso y el cartílago. Carece de radiación iónica, lo que significa que puede ser repetida en breves intervalos de tiempo además de permitir los diversos estudios. Con avances en software, el desarrollo de experiencia en quienes la practican, hace probable que la RMN llegue a ser cada vez más accesible²¹.

La RMN puede detectar erosiones del hueso incluso luego de dos semanas de iniciarse el proceso inflamatorio. Específicamente en AR temprana, se ha comprobado su utilidad para detectar enfermedad erosiva, demostrando que la mayoría de los pacientes tienen erosiones dentro de los meses del inicio de los síntomas incluso cuando la radiografía es normal. Varios estudios también han demostrado erosiones en las articulaciones metatarsofalángicas en la AR temprana en ausencia de cambios radiográficos en manos y pies²². Estudios longitudinales han demostrado que las erosiones detectadas tempranamente por RMN predicen la presencia de erosiones radiográficas en 24

meses²². Un estudio sobre la proyección de imagen en la muñeca en AR temprana, demostró que el encontrar edema óseo es fuertemente predictivo del desarrollo de erosiones radiográficas y evolución funcional seis años más tarde²². En conclusión, la RMN puede detectar inflamación en articulaciones poco o nada accesibles a la exploración física y detectar imágenes de “edema óseo” que son fuertemente predictoras de futuras erosiones.

ULTRASONIDO MUSCULO ESQUELÉTICO

El ultrasonido musculo esquelético (del inglés, *Musculoskeletal Ultrasound*, MUS) se está utilizando cada vez más en reumatología para el estudio de rutina de pacientes con artritis inflamatoria. Es un método portátil que permite el estudio dinámico y en tiempo real de múltiples articulaciones en múltiples planos. Similar a la RMN, el MUS no implica la radiación iónica por lo que es conveniente en exámenes repetidos, permitiendo que la información temporal sea recolectada. En contraste con la RMN, el MUS es un procedimiento relativamente rápido, económico y puede ser realizado de manera ambulatoria permitiendo la correlación con la presentación clínica y proporcionando información inmediata para el diagnóstico. Las limitaciones incluyen el ser usuario-dependiente y la visualización limitada de algunas articulaciones. Similar a la RMN, el MUS de alta resolución es más sensible que la radiografía convencional en la detección de erosiones óseas en metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, muñeca y metatarsofalángicas. Un estudio transversal de las articulaciones metatarsofalángicas en AR establecida encontró que el MUS detectó más erosiones que la RMN o la radiografía convencional, mientras que la RMN ha demostrado ser más sensible en las articulaciones metacarpofalángicas, probablemente debido al acceso limitado del MUS²³. Una de las ventajas más grandes del MUS sobre la radiografía convencional esta en el diagnóstico de AR temprana, ya que tiene la capacidad de detectar erosiones pequeñas y grandes. Como las erosiones en AR temprana son generalmente pequeñas es probable que el MUS sea el método principal para el diagnóstico de la enfermedad. Además, la ecografía puede detectar “sinovitis”, es decir, inflamación articular en localizaciones en las que la exploración física no es adecuada (caderas) o puede resultar insuficiente (hombros, muñecas, parte posterior de rodillas, metacarpofalángicas, codos, tobillos, tarsos).

La adición del Doppler Poder (DP) a la escala gris convencional del MUS permite el estudio de la vasculatura del tejido blando. El DP es particularmente para tejidos de baja velocidad de flujo sanguíneo, así que tiene el potencial para proporcionar información adicional sobre la vascularidad de la sinovia y de la enfermedad inflamatoria, así como para monitorizar los cambios temporales. Además, se ha demostrado que el DP se correlaciona bien con el cambio sinovial

temprano visto en la RMN dinámica de las articulaciones metacarpofalángicas. Estos hechos sugieren que el DP puede determinar el grado de actividad inflamatoria sinovial. También parece correlacionarse bien con las muestras clínicas de la actividad de la enfermedad y reflejar mejoras clínicas con el tratamiento²³.

TRATAMIENTO

Para evitar el impacto de la AR en la calidad de vida, los individuos con mayores probabilidades deben ser seleccionados y animados a tomar medidas para reducir su riesgo. Los pacientes con artritis inflamatoria temprana deben ser identificados y evaluados lo antes posible, ya que muchos pueden progresar a una artritis erosiva y persistente como la AR.

Siempre debe iniciarse un tratamiento integral, pues es de trascendental importancia motivar el interés, la adherencia y la adaptación del paciente al mismo, lo que es fundamental para lograr un control adecuado de la enfermedad²⁴.

Dentro de este grupo de tratamiento deben implementarse programas de educación para fomentar el autocuidado; éstos deben incluir información sobre la condición del paciente, nuevos estilos de vida, todo el tratamiento como tal y el resultado de éste. La enseñanza debe ser parte integral de la gestión de cualquier enfermedad crónica. Los programas de educación destinados a hacer frente a la discapacidad del dolor y el mantenimiento de la capacidad de trabajo pueden ser empleados como complemento de las intervenciones. Además, Es importante que intervenciones no farmacológicas como ejercicios dinámicos, terapia ocupacional e hidroterapia hagan parte del plan de manejo de los pacientes con AR temprana como tratamiento adyuvante a las intervenciones farmacéuticas²⁵.

La reducción o interrupción del consumo de tabaco podría impedir el desarrollo y la progresión de la AR temprana. Hay que tener en cuenta que un tratamiento eficaz con el fin de reducir o evitar los daños estructurales a través del control de la inflamación con FARME debería comenzar tan pronto como sea posible; idealmente, en las primeras 12 semanas de diagnóstico. Algunos pacientes pueden ser tratados innecesariamente utilizando esta estrategia. Sin embargo, los riesgos de daño articular irreversible son sustancialmente mayores que los de los FARME contemporáneos. El tratamiento precoz puede evitar el desarrollo de la AR establecida, mientras que incluso un pequeño retraso de hasta cuatro meses de terapia reduce la probabilidad de alcanzar la remisión.

El objetivo de la remisión total es deseable, aunque el estado de “baja actividad de la enfermedad” puede ser aceptable para muchos pacientes. La elección del tratamiento debe tener en cuenta la presencia

de marcadores pronósticos que apoyen el uso de la terapia intensiva²⁶. En la AR, los FARME son iniciados, a menudo, de manera combinada. El papel del uso de agentes moduladores de la respuesta biológica en AR temprana se discutirá más adelante.

GLUCOCORTICOIDES

Se recomiendan los glucocorticoides como tratamiento sintomático inicial en los pacientes con actividad leve a moderada después de una terapia adecuada con antiinflamatorios no esteroideos durante dos o tres semanas. Se utilizan también en casos de enfermedad poliarticular severa, durante la “ventana” de inicio de acción de los fármacos modificadores de la enfermedad, después de lo cual se retiran gradualmente. Este último esquema es el más aceptado y se denomina “terapia puente” con esteroides²⁷.

Muchos reumatólogos evitan el uso de glucocorticoides para evadir los efectos adversos a largo plazo. Una reevaluación de la terapia con glucocorticoides se inició en la década de 1980, con el reconocimiento de que a largo plazo, bajas dosis de corticosteroides en dosis menores a 10 mg/día o preferiblemente de 5 mg/día había un mínimo de toxicidad y eficacia considerable para muchos pacientes. Por lo tanto, muchos reumatólogos usan bajas dosis de glucocorticoides como un régimen de rutina en pacientes con AR temprana.

Los glucocorticoides sistémicos reducen el dolor y la inflamación y deben ser considerados dentro de la estrategia con FARME, ya que se ha demostrado que evitan la progresión radiológica. Las inyecciones de glucocorticoide intraarticulares deben ser consideradas para el alivio de los síntomas de la inflamación²⁷. Entre los corticosteroides intraarticulares, hay indicios de que la triamcinolona hexacetonide es la forma más eficaz²⁷. Los resultados de un reciente estudio abierto de 100 pacientes con artritis indiferenciada sugirió que una sola dosis de inyección intramuscular o intra-articular de esteroides puede incluso inducir la remisión, aunque la evidencia formal de esta estrategia es insuficiente²⁷. A pesar de los datos controvertidos, los esteroides son probablemente eficaces para frenar la progresión radiográfica en la artritis reumatoide temprana o en la ya establecida.

TERAPIA INDIVIDUAL CON FARME

La terapia con FARME ofrece el mejor potencial para cumplir las metas terapéuticas y se asocia con reducción de la morbilidad y la mortalidad en la AR. Se recomienda su uso en el paciente con diagnóstico establecido, lo más temprano posible, antes de la aparición de cambios erosivos. El inicio de los FARME no debe demorar más de tres meses en pacientes con factores de mal pronóstico (alto riesgo) o en aquéllos con signos de actividad persistente a pesar del tratamiento antiinflamatorio,

independientemente de la presencia del factor reumatoide. Los FARME se caracterizan por el inicio de acción gradual (entre uno y seis meses), tienen mecanismos de acción diferentes y no bien comprendidos, perfiles de eficacia y toxicidad particulares y cuyo efecto principal es la inmunomodulación de la enfermedad y no la analgesia²⁸.

Actualmente se conoce que el tratamiento precoz de la AR mejora todos los resultados clínicos mediante la reducción de la sinovitis, reducción y prevención del daño articular y la incapacidad funcional. La remisión o una potencial cura puede ser posible si la terapia se inicia con el tiempo suficiente para impedir que se establezca un proceso patológico autoinmune sostenible en la sinovia.

Los ensayos clínicos en la AR incluyen solamente los pacientes que reúnen los criterios de la ACR y las guías para la terapia en los pacientes con enfermedad temprana indiferenciada se ven obstaculizadas por la falta general de datos clínicos. Varios ensayos clínicos sugieren que el tratamiento precoz es al menos tan importante como la elección de tratamiento en la enfermedad temprana, y que la Sulfasalazina (SSZ) y el MTX son una terapia apropiada de primera línea²⁹.

Según el consenso colombiano sobre AR temprana, en pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad leve, usualmente es de primera elección la terapia con antimaláricos (cloroquina, hidroxiclороquina) por conveniencia, costo y seguridad ya que no requieren monitorización diferente de las evaluaciones oftalmológicas regulares para detectar alteraciones retinianas irreversibles. Además, otros agentes más eficaces como el MTX, la leflunomida, la SSZ, las sales de oro parenterales, la D-penicilamina y la azatioprina son equipotentes y están indicados en pacientes con actividad poliarticular moderada a severa al inicio de la enfermedad²⁵.

Los factores que pueden influir en la elección de la terapia individual son la disponibilidad, el costo del medicamento y los requerimientos de monitoreo, el tiempo de espera para evaluar beneficio, la frecuencia y el potencial de reacciones adversas severas.

Entre los FARME, el MTX se considera el medicamento base y fundamental; se debe utilizar en primer lugar en pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad persistente. Para la mayoría de los pacientes con AR temprana, el uso semanal de hasta 30 mg se considera el medicamento más eficaz a largo plazo²⁹. Sin embargo, los últimos Estudios Clínicos Aleatorizados (ECA) con los medicamentos bloqueadores del factor de necrosis tumoral (del inglés, *Tumoral Necrosis Factor*, TNF) han demostrado que el MTX es casi tan efectivo como la monoterapia con los anti-TNF en pacientes con AR temprana severa (menos de tres años de duración)³⁰.

Un argumento importante para considerar el MTX como un medicamento ancla es que puede combinarse con los tratamientos biológicos si es necesario. También se ha demostrado que existe mayor eficacia de la combinación de medicamentos anti-TNF con MTX que en monoterapia. La combinación de MTX con bloqueadores del TNF parece transmitir el máximo efecto terapéutico actualmente obtenible, tanto en artritis establecida como temprana.

La leflunomida y en menor medida la SSZ, tienen una eficacia clínica similar al MTX en la AR temprana y establecida, por lo que son consideradas como las mejores alternativas. La leflunomida es tan eficaz como el MTX en frenar el daño radiológico. La SSZ en cambio, puede ser inferior a la leflunomida y MTX a largo plazo³¹.

También está claro que las estrategias de terapia combinada con FARME tienen demostrada eficacia clínica y radiológica, sin aumentar el perfil de seguridad y afectar la adherencia.

TERAPIA COMBINADA

Diferentes estudios clínicos han mostrado resultados alentadores con un claro incremento de la eficacia y un aceptable perfil de toxicidad cuando se utilizan combinaciones de drogas modificadoras (hidroxiclороquina, MTX, SSZ y leflunomida). Por lo anterior es recomendable considerar también el inicio de la terapia combinada en forma temprana en los pacientes con marcadores de mal pronóstico desde la evaluación inicial.

En pacientes con actividad persistente, la forma de hacer las combinaciones de manera secuencial o aditiva sigue generando controversia y se realizan según el criterio y preferencia del reumatólogo tratante ya que aún se requieren estudios para demostrar cuál es la combinación de FARME más efectiva³².

Una reciente estrategia terapéutica en el tratamiento de la AR es el uso temprano de la terapia de combinación con FARME convencionales ("terapia intensiva"). Algunos ECA han evaluado la combinación de dos FARME (principalmente MTX-SSZ o MTX-ciclosporina) en la AR temprana, con resultados controvertidos, tanto para la eficacia clínica como para la progresión radiográfica. Sin embargo, la combinación de MTX y SSZ con dosis elevadas de esteroides en una estrategia terapéutica descendente (estudio COBRA) produjo efectos protectores sobre la progresión radiográfica, en comparación con la monoterapia con SSZ en 155 pacientes con AR temprana (categoría 1b); además, 28% de los pacientes estaban en remisión a las 28 semanas, frente al 16% del grupo de SSZ³³.

Estos resultados son consistentes con los del estudio FIN-RACo, en el que 197 pacientes con artritis reumatoide de inicio en los últimos dos años fueron asignados aleatoriamente para recibir un régimen de cuatro fármacos: MTX, SSZ, hidroxicloroquina, prednisolona o un solo FARME. Después de 18 meses, una mayor proporción de pacientes que estaban recibiendo la terapia de combinación estaban en remisión. Después de cinco años, los pacientes del grupo de combinación fueron menos propensos a tener progresión radiográfica y la discapacidad laboral fue menor en comparación con los pacientes en monoterapia³⁴.

En conclusión, el tratamiento intensivo tal como la combinación de FARME más esteroides o las terapias biológicas pueden inducir una alta tasa de remisión, el control de la progresión radiológica y proporcionar mejores resultados que la monoterapia con FARME a principios de la AR y debe ser considerado en pacientes en situación de riesgo^{35,36}.

TERAPIA CON MODULADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA

Entre los nuevos enfoques terapéuticos, la introducción de agentes biológicos ha establecido nuevas normas para completar el tratamiento de la AR. El término biología se refiere a un grupo de agentes terapéuticos que modifican tanto la respuesta biológica como la fisiopatológica observada en el proceso inflamatorio de la AR³⁷.

Seis agentes biológicos, entre ellos tres que interfieren con las acciones del TNF-alfa (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab) con la acción de las células T (abatacept) y con la célula B (rituximab) tienen evidencia en diferentes ECA para uso en AR temprana. Sigue abierta la cuestión de si los agentes biológicos deben reservarse para pacientes que no responden a los FARME, o si deben iniciarse en la AR temprana en el momento del diagnóstico e ir disminuyéndolos o retirándolos después de lograr la remisión. De acuerdo con las directrices actuales en muchos países, los agentes biológicos se deben considerar si los pacientes no responden a los FARME, incluyendo MTX, durante los primeros tres meses de tratamiento^{38,39}.

Infliximab

En los análisis de subgrupos de los ECA con infliximab que incluyen pacientes con AR temprana (duración de la enfermedad menor a tres años), los resultados demuestran la eficacia en la remisión clínica, en la disminución de la progresión radiológica y en la calidad de vida. En un estudio de seguimiento a ocho años⁴⁰, 18 pacientes con AR de menos de un año de evolución que recibieron MTX más infliximab 4 mg/kg/dosis cada 8 semanas; el *Disease Activity Score*

con 28 articulaciones (DAS28) fue menor en este grupo comparado con el grupo de monoterapia con MTX (2,7 vs 4,3; $p = 0,02$); cuatro de estos pacientes alcanzaron remisión completa y uno logró remisión sin medicamentos. Los índices de calidad de vida fueron menores, además, en el grupo de pacientes que recibieron esta terapia combinada.

Etanercept

Después de dos años de seguimiento, se llevó a cabo un subanálisis del estudio TEMPO (etanercept en AR temprana) donde el 30% de los pacientes tenían enfermedad menor de tres años de evolución y se evaluó el efecto terapéutico de la combinación de etanercept y MTX ($n=77$) en comparación con cada medicamento solo ($n=77$ para etanercept y $n=75$ para MTX)⁴¹. Se demostró que los pacientes que recibieron la combinación mostraron significativamente mayor respuesta clínica y mejores resultados funcionales en comparación con los pacientes que recibieron solo MTX o etanercept. La proporción de pacientes que alcanzaron ACR 50 fue 69% y la proporción de pacientes que alcanzaron ACR 70 fue 44%. La remisión (DAS 28 menor a 2,5) se logró en el 43% de los pacientes en la combinación de MTX y etanercept. También se logró una significativa reducción de la progresión radiológica. En general, las respuestas terapéuticas de los pacientes con AR temprana, eran comparables a las respuestas de todos los pacientes que participaron en el estudio (incluyendo pacientes con AR establecida).

Adalimumab

En un estudio se comparó la combinación de MTX (incrementado rápidamente a 20 mg/sem) y adalimumab (40 mg cada dos semanas) con ambos medicamentos solos por más de dos años. Un total de 799 pacientes que recibían MTX y con diagnóstico de AR activa de menos de tres años de duración (duración media 0,7 años) fueron incluidos. Los pacientes que recibieron la combinación mostraron una rápida y sostenida mejoría clínica con una mayor proporción de pacientes que cumplían ACR 20, ACR 50 y ACR 70 a partir de dos semanas durante todo el estudio; el ACR 50 a un año fue 61% y el ACR 70 a un año fue 46%. El 50% de los pacientes llegaron a remisión (DAS 28 menor a 2,6) y la progresión radiológica fue menor (*Sharp- Van der Heyde Score*, SHS de 1,9). No hubo diferencias en la frecuencia de efectos adversos entre los grupos⁴².

Golimumab

Golimumab es un anti-TNF humanizado de aplicación subcutánea mensual, recientemente aprobado para el tratamiento de la AR. Se evaluaron 637 pacientes con AR temprana que no habían recibido MTX y fueron distribuidos en cuatro grupos: placebo más MTX (grupo 1), golimumab 100 mg más placebo (grupo 2),

golimumab 50 mg más MTX (grupo 3), o golimumab 100 mg más MTX (grupo 4). A las 24 semanas, el ACR50 mostró diferencias significativas entre golimumab más MTX y monoterapia con MTX y los otros grupos (38,5% versus 29,4%; $p=0,049$). Además, en este grupo de terapia combinada se lograron mayores porcentajes de remisión según DAS28⁴³.

Abatacept

Existe un estudio doble ciego, fase II, controlado con placebo realizado en pacientes con artritis indiferenciada y anti-CCP positivos que recibieron abatacept 10 mg/kg/dosis IV cada mes versus placebo por seis meses; al primer año el 46% de los pacientes del grupo de abatacept desarrollaron AR, versus el 67% del grupo placebo; el grupo de abatacept tuvo menos progresión radiográfica, menos evidencia de osteítis y sinovitis en la RMN⁴⁴.

Rituximab

Existe un estudio realizado en Colombia con 20 pacientes con AR temprana severa (DAS28 mayor a 5,6) que recibieron rituximab 1 gramo IV cada dos semanas por dos dosis. Se observó mejoría de los parámetros clínicos en el 80% y disminución de los reactantes de fase aguda en 17 pacientes. La respuesta ACR 20, 50 y 70 fue 62, 42 y 21%, respectivamente. Se logró llegar a un índice *Health Assessment Questionnaire* de 1,4 a 0,5 y se logró criterio de remisión (DAS 28 menor de 2,4) en 16 pacientes a las 24 semanas⁴⁵.

REMISIÓN Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON AR TEMPRANA

El objetivo principal del tratamiento con FARME es lograr la remisión. Un monitoreo regular de la actividad de la enfermedad y los eventos adversos debe orientar las decisiones sobre la elección y los cambios en las estrategias de tratamiento⁴⁶.

El tratamiento de la AR temprana se debe vigilar estrechamente con el fin de garantizar el control de la enfermedad y adaptarse lo antes posible a la estrategia terapéutica⁴⁷. El seguimiento de la actividad de la enfermedad debe incluir la sensibilidad y tumefacción del conjunto articular, evaluaciones globales tanto por parte del paciente como del médico, VSG y PCR. La actividad de la artritis debe evaluarse por intervalos de uno a tres meses siempre y cuando no se logre la remisión⁴⁸. Los daños estructurales deben ser evaluados por rayos X cada 6 a 12 meses durante los primeros años para prevenir las erosiones y por ende la destrucción articular; debe tenerse en cuenta que la progresión radiográfica es mayor durante los primeros dos años después del inicio de la enfermedad⁴⁹.

Deben tenerse claros los criterios de remisión a reumatología para diagnóstico y tratamiento precoces de la AR temprana: más de tres articulaciones inflamadas, compromiso de articulaciones metacarpofalángicas y rigidez matinal igual o mayor a 30 minutos⁵⁰.

CONCLUSIONES

En AR, el diagnóstico temprano y el uso precoz de FARME, el seguimiento intensivo y el logro del objetivo de remisión clínica o baja actividad producen mejoría significativa en la clase funcional, la calidad de vida de los pacientes y se retarda la progresión radiológica. Definitivamente, la terapia combinada con FARME (con los regímenes de ascenso o descenso) es más efectiva que la monoterapia secuencial; aunque es claro que el régimen efectivo está aún por definirse. Cualquier esfuerzo en minimizar el período de exposición a la sinovitis, incluyendo un agente de rápida acción (esteroides o agentes moduladores de la respuesta biológica), logra la ulterior progresión de la enfermedad. Las ayudas imagenológicas, como la RMN o el ultrasonido, permiten determinar con certeza cuáles pacientes logran la remisión clínica. Los marcadores inmunológicos clínicos podrían utilizarse en el futuro para diseñar terapias preventivas en individuos asintomáticos con riesgo de desarrollar la enfermedad, como por ejemplo, la combinación de agentes moduladores de la respuesta biológica con terapias específicas que bloqueen vías patológicas específicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnett FC. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
2. Tedesco A, D'Agostino D, Soriente I, Amato P, Piccoli R, Sabatini P. A new strategy for the early diagnosis of rheumatoid arthritis: a combined approach. *Autoimmun Rev*. 2009; 8: 233-7.
3. Härle P, Bongartz T, Schölmerich J, Müller-Ladner U, Straub RH. Predictive and potentially predictive factors in early arthritis: a multidisciplinary approach. *Rheumatology*. 2005;44:426-33.
4. Raza K, Filer A. Predicting the development of RA in patients with early undifferentiated arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:25-36.
5. Picchianti-Diamanti A, Germano V, Ferlito C, Migliore A, D'Amelio R, Laganà B. Health-related quality of life and disability in patients with rheumatoid, early rheumatoid and early psoriatic arthritis treated with etanercept. *Qual Life Res*. 2010;19:821-6.
6. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to Diagnose Rheumatoid Arthritis Early. A Prediction Model for Persistent (Erosive) Arthritis. *Aritis Rheum* 2002;46:357-65.
7. Markatseli TE, Papagoras C, Drosos AA. Prognostic factors for erosive rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(1):114-23.
8. Holoshitz J. The rheumatoid arthritis HLA-DRB1 shared epitope. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(3):293-8.

9. Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1441-6.
10. van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP Antibody, a Marker for the Early Detection of Rheumatoid Arthritis. *Ann N Y Acad. Sci* 2008; 1143:268-85.
11. Onozaki K. Etiological and biological aspects of cigarette smoking in rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009; 8(5):364-8.
12. Lubberts E. Th17 cytokines and arthritis. *Semin Immunopathol.* 2010;32(1):43-53.
13. Hitchon CA, Peschken CA, Shaikh S, El-Gabalawy HS. Early Undifferentiated Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:605-26.
14. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81.
15. van Schaardenburg D, Dijkmans BA. Clinical approaches to early inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:627-33.
16. Rantapää-Dahlqvist S. Diagnostic and prognostic significance of autoantibodies in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005;34:83-96.
17. Uysal H, Nandakumar KS, Kessel C, Haag S, Carlsen S, Burkhardt H et al. Antibodies to citrullinated proteins: molecular interactions and arthritogenicity. *Immunol Rev.* 2010;233:9-33.
18. Innala L, Kokkonen H, Eriksson C, Jidell E, Berglin E, Dahlqvist SR. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. *J Rheumatol.* 2008;35:1002-8.
19. Majka DS, Holers VM. Can we accurately predict the development of rheumatoid arthritis in the preclinical phase? *Arthritis Rheum.* 2003;48:2701-5.
20. Troum OM. Newer imaging technology for the diagnosis of early RA and monitoring of inflammation and joint damage. *J Clin Rheumatol.* 2007;13:280-4.
21. Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG, Karim Z, O'Connor PJ, Emery P. New approaches to imaging early inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(5 Suppl 35):S18-25.
22. Tehranzadeh J, Ashikyan O, Dascalos J. Magnetic resonance imaging in early detection of rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2003;7:79-94.
23. Scirè CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology.* 2009;48:1092-7.
24. Dale J, Porter D. Pharmacotherapy: concepts of pathogenesis and emerging treatments. Optimising the strategy of care in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:443-55.
25. Caballero CV, Chalem P, Londoño JD, Restrepo JF, Iglesias A, Vélez P, et al. Primer consenso colombiano sobre el tratamiento de la artritis reumatoide temprana. *Rev Colomb Reumatol.* 2002;9:323-31.
26. Combe B, Landeweé R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:34-45.
27. Combe B. Early rheumatoid arthritis: Strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:27-42.
28. Sokka T, Mäkinen H. Drug management of early rheumatoid arthritis - 2008. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:93-102.
29. Sokka T, Hannonen P, Möttönen T. Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Early Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:729-44.
30. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1298-304.
31. de Vries-Bouwstra JK, Dijkmans BA, Breedveld FC. Biologics in Early Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:745-62.
32. Feely MG, O'Dell JR. Update on the use of conventional disease-modifying antirheumatic drugs in the management of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:316-20.
33. Möttönen TT, Hannonen PJ, Boers M. Combination DMARD therapy including corticosteroids in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(6 Suppl 18):S59-65.
34. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, Kautiainen H, Järvenpää S, Hannonen P, et al. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R122.
35. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2008;59:762-84.
36. Smolen JS, Landeweé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-75.
37. Ikeda K, Cox S, Emery P. Aspects of early arthritis. Biological therapy in early arthritis--overtreatment or the way to go? *Arthritis Res Ther.* 2007;9:211.
38. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis -- is there a window of opportunity? *J Rheumatol* 2007; 80 (Suppl Nov):1-7.
39. Raza K, Buckley CE, Salmon M, Buckley CD. Treating very early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:849-63.
40. Bejarano V, Conaghan PG, Quinn MA, Saleem B, Emery P. Benefits 8 years after a remission induction regime with an infliximab and methotrexate combination in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2010;49:1971-4.
41. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:674-82.
42. van Vollenhoven RF, Cifaldi MA, Ray S, Chen N, Weisman MH. Improvement in work place and household productivity

- for patients with early rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate: work outcomes and their correlations with clinical and radiographic measures from a randomized controlled trial companion study. *Arthritis Care Res.* 2010;62:226-34.
43. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2272-83.
44. Emery P, Durez P, Dougados M, Legerton CW, Becker JC, Vratsanos G, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis.* 2010;69:510-6.
45. Guzmán R. B cell depletion in early rheumatoid arthritis: A new concept in therapeutics. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:729-35.
46. Smolen JS, Aletaha D. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(3 Suppl 59):S18-27
47. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas DT, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):638-43.
48. Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Arthritis Care Res* 2010;62:1128-43.
49. van der Helm-van Mil AH, Breedveld FC, Huizinga TW. Aspects of early arthritis. Definition of disease states in early arthritis: remission versus minimal disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:216.
50. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:290-7.