

## **Nuevos criterios para la clasificación de la artritis reumatoidea**

**La creación de nuevos criterios para la artritis reumatoidea tiene** por finalidad facilitar el estudio de las personas que se hallan en el primer estadio de la AR.

American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism

Ann Rheum Dis 2010;69:1580–1588.

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por tumefacción, dolor articular y destrucción de la sinovial, lo que lleva a una discapacidad grave y mortalidad prematura. Dada la presencia de autoanticuerpos, como el factor reumatoideo (FR) y el anticuerpo antiproteínas citrulinadas (AcPC) (analizado como péptido anti-cíclico citrulinado), que pueden preceder a la manifestación clínica de la AR por muchos años, se considera una enfermedad autoinmune. La carga inflamatoria sistémica global y articular comanda la progresión de la enfermedad destructiva.

Sin embargo, a pesar de los cambios estructurales, que pueden visualizarse en la radiografía convencional u otras técnicas por imágenes, es mejor distinguir a la AR de otros trastornos artríticos; en las primeras etapas de la enfermedad el daño articular no suele ser aparente sino que se va acumulando en el tiempo.

En la última década, el uso óptimo de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), en particular el metotrexato, y la disponibilidad de nuevos agentes biológicos han mejorado enormemente el éxito del manejo de la AR. Por otra parte, se ha comprobado que la intervención terapéutica precoz mejora los resultados clínicos y reduce la acumulación del daño en las articulaciones como así la discapacidad. Sin duda, lo ideal sería tratar a los pacientes en una fase en la que la evolución de la destrucción de las articulaciones todavía puede ser prevenida. Sin embargo, hasta el momento, faltan trabajos clínicos sobre el tratamiento de la AR con criterios de clasificación para los primeros estadios de la enfermedad. Por lo tanto, hasta el momento, no ha sido posible investigar con eficacia la capacidad de las intervenciones para prevenir los estadios finales de la AR, dado que no existen criterios uniformes validados o aceptados para clasificar a los pacientes en el estadio inicial de la enfermedad.

El modo estándar y aceptado para definir la AR esta basado en criterios de clasificación que permiten estratificar a los grupos de individuos con AR para estandarizar su incorporación a los trabajos clínicos y los estudios relacionados, y brindar las bases para un abordaje común, para definir la enfermedad y poder utilizarlos para hacer comparaciones entre los estudios y los países. Los criterios de clasificación establecen la definición internacional de la AR dada por el ACR en 1.987. Existen criterios aceptados para definir la enfermedad pero tienen limitaciones importantes a la hora de distinguir a los pacientes con AR establecida de aquellos con una combinación de otros diagnósticos reumatológicos definidos. Por lo tanto, no se puede identificar bien a los pacientes que podrían beneficiarse con una intervención efectiva. En realidad, con las terapias modernas, el objetivo es prevenir que los individuos lleguen al estadio de enfermedad crónica que da lugar a los criterios de 1.987.

Es así que se formó un grupo de trabajo del ACR/EULAR para desarrollar un nuevo enfoque para la clasificación de la AR. Los criterios preexistentes ayudan al diagnóstico pero el objetivo de los criterios nuevos no fue el diagnóstico ni la provisión de una herramienta para los médicos de atención primaria sino facilitar el estudio de las personas que se hallan en el primer estadio de la AR.

### **Descripción General de la Hipótesis y los métodos de las Fases 1 y 2**

A priori, el grupo de trabajo se centró en el desarrollo de un enfoque que sería apropiado para la presentación de nuevos pacientes con sinovitis inflamatoria indiferenciada, a fin de identificar a quienes tienen un riesgo suficientemente elevado de enfermedad persistente y/o erosiva -siendo éste el tema de interés actual para construir la "AR"- que fueron catalogados como pacientes con AR. Se aceptó que el régimen no debe desarrollarse tomando

como estándar de oro los criterios existentes, como consecuencia de la circularidad inherente. El objetivo trazado fue desarrollar normas para ser aplicadas a pacientes con sinovitis indiferenciada de reciente aparición para:

- (1) identificar al subgrupo de pacientes de alto riesgo de cronicidad y daño erosivo;
- (2) utilizar a este subgrupo como base para iniciar el tratamiento modificador de la enfermedad y,
- (3) no excluir a los pacientes en los estadios posteriores de la enfermedad.

Para alcanzar estos objetivos, el grupo de trabajo creó un programa de 3 fases. La fase 1 es un enfoque basado en los datos obtenidos de las cohortes de pacientes con AR inicial del mundo real, para identificar los factores y su importancia relativa que llevaron al médico a iniciar el tratamiento con metotrexato. La fase 2 se basó en el consenso y las decisiones científicas surgidas de la fase 1, para esclarecer los factores y su importancia utilizando una serie de "investigaciones de pacientes" como así identificar cualquier otro factor que pudiera ser de relevancia, sobre la base del pensamiento clínico actual. La fase 3, que es el centro de interés de este informe, describe lo que surge de las últimas 2 fases, es decir, los criterios de clasificación final establecidos.

### **Fase 1**

El objetivo de la fase 1 fue identificar las contribuciones de las variables clínicas y de laboratorio que en la práctica fueron las más predictivas para la decisión de iniciar tratamiento con un FARME en la población de pacientes con sinovitis indiferenciada inicial. El comienzo del tratamiento con FARME fue tomado como un indicador de la decisión del médico de que el paciente estaba en riesgo de desarrollar una artritis persistente y/o erosiva, actualmente considerada AR. Se obtuvieron los datos de 3.115 pacientes de 9 cohortes con artritis reciente, en los que se consideró que no tenían evidencia de que otro diagnóstico explicara sus síntomas. Entre julio de 2.007 y noviembre de 2.008, un grupo de especialistas elaboró una estrategia de análisis relacionada con una lista convenida de variables clínicas y de laboratorio estandarizadas, recogidas al inicio del tratamiento FARME, dentro de los 12 meses siguientes. El inicio del metotrexato fue utilizado como el estándar de oro para este propósito. El proceso analítico tuvo como objetivo identificar la contribución independiente de cada variable sobre esta lista e incluyó el modelo de regresión univariante, un análisis posterior de los componentes principales, un análisis de los principales componentes subsecuentes y un modelo de regresión multivariante que abarcó todos los componentes identificados.

### **Fase 2**

La fase 2 está basada en el consenso y las decisiones científicas, que tuvo lugar desde noviembre de 2.008 a junio de 2.009. El propósito de esta fase fue contar con un juicio médico basado en la contribución relativa de los factores clínicos y de laboratorio que se consideran una influencia importante sobre la probabilidad de desarrollar artritis inflamatoria persistente y/o erosiva, según los criterios actuales de la AR (en lo sucesivo denominado « desarrollo de la AR").

Un panel de especialistas compuesto por 12 reumatólogos de Europa y 12 de América del Norte, con una amplia experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la AR, expuso casos reales de pacientes con diagnóstico de artritis inflamatoria indiferenciada precoz con alta o baja probabilidad de desarrollar AR.

En mayo de 2.009 se realizó un taller de 2 días, en el que se identificaron los factores (dominios) y las categorías dentro de esos dominios, que eran importantes para determinar la probabilidad de desarrollar AR. Cuando fue apropiado, estos juicios fueron informados a través de los resultados de la fase 1 y la literatura disponible. La importancia relativa o el peso de estos ámbitos y de sus categorías se determinaron por medio de la teoría de la decisión de la ciencia y la tecnología adaptativa conjunta, aplicando el programa de computación 1000Minds.com (<http://www.1000minds.com>) en un proceso interactivo e iterativo. Este análisis permite calcular el riesgo de desarrollar AR de un individuo, otorgando un puntaje de 0 a 100, según que la probabilidad de desarrollar AR sea menor o mayor, respectivamente.

RFA: reactantes de fase aguda

AR: artritis reumatoidea

### **Objetivos, Métodos y Resultados de la Fase 3**

#### Objetivos de la Fase 3

En la Fase 3, el grupo de trabajo integró los hallazgos de las primeras 2 fases, refinó el sistema de puntaje y determinó el punto de corte para definir la "AR definida". El objetivo de esta fase final fue utilizar los resultados de las Fases 1 y 2 para desarrollar un sistema de puntos que se aplicaría a la nueva presentación de los pacientes con artritis inflamatoria indiferenciada que permita la identificación de las personas con una alta probabilidad de desarrollar AR persistente y/o erosiva. Habiendo sido diseñada para ser utilizada en los pacientes con síntomas de reciente aparición, el sistema de puntos debe ser suficientemente sólido para poder aplicarse varias veces durante las primeras etapas de la enfermedad, de manera que un paciente no identificado como portador de AR definida al comienzo de la enfermedad pueda serlo más adelante. El objetivo del trabajo no fue clasificar a los individuos con la enfermedad ya establecida, ya sea activa o inactiva. Sin embargo, el grupo de trabajo reconoció que los pacientes pueden presentarse por primera vez con la enfermedad en su último estadio y habiendo recibido ya tratamiento. Por lo tanto, aunque no fue el objetivo explícito del grupo de trabajo establecer normas para la clasificación de tales pacientes, es apropiado aplicar a todos los pacientes un sistema de criterios único; este tema fue analizado por los especialistas en la fase 3.

#### **Determinación del punto de corte óptimo para la AR definida**

La determinación del punto de corte óptimo para clasificar a un individuo como portador de una AR definida se logra utilizando 2 enfoques complementarios, lo que refleja los enfoques utilizados en un lapso de 2 fases: los datos basados en la información y el consenso. Desde el enfoque basado en el consenso, el panel de especialistas se encargó de examinar la clasificación de los casos utilizando el sistema de puntaje y para indicar, en su opinión, el punto en que los casos cambian de "AR probable" a "AR definida". Cuatro casos fueron excluidos debido a la falta de información de dominio ( $n = 2$ ) o por ser ilegibles (2 casos tenían más probabilidad de otro diagnóstico). Para los 50 casos restantes, el punto de corte promedio para definir la AR definida fue 65,7 de un total posible de 100.

Luego, se intentó verificar los datos de dicho punto de corte aplicando el nuevo sistema de puntos, para 3 de las cohortes existentes utilizadas para la fase 1 (conjunto de datos del Etude et Suivi des Polyarthrites Indifferenciees Recentes de Francia y, el conjunto de datos de Noruega y de Rotterdam Early Arthritis Cohort, de Rotterdam). Estas cohortes fueron elegidas por la integridad de los datos y las variables recogidas, lo que permitió calcular el puntaje de probabilidad de los pacientes al inicio del estudio. Las características de la enfermedad de estas cohortes no fueron sustancialmente diferentes de las de las cohortes restantes.

El área bajo la curva (AUC) de 3 curvas características de operación del receptor (la sensibilidad gráfica contra la especificidad para el rango de puntuación) indica una buena discriminación de los pacientes que recibieron metotrexato (u otro FARME/ agente biológico) frente a los que no recibieron en el término del año (AUC 0,82 para Noruega, 0,66 para Francia, y 0,69 para Rotterdam). El puntaje de sensibilidad discriminado en forma similar entre aquellos que cumplían con los criterios de 1.987 a los 12 meses, y los que no lo hicieron (AUC para las curvas características de operación del receptor 0,88 Noruega; 0,67 Francia y 0,72 Rotterdam). La inspección visual de los parámetros de la prueba diagnóstica asociados a las curvas que utilizaron metotrexato al inicio, mostró una pendiente máxima para ambos cocientes de probabilidad, positivo y negativo, entre los puntajes 60/100 y 70/100, con aplanamiento a partir de ese punto (67 en la cohorte de Noruega, 66 en la cohorte francesa y 66 en la de Rotterdam). Por lo tanto, el punto de corte 60-70 que surgió del consenso de los especialistas quedó avalado por estos datos. Dada la coincidencia con el enfoque basado en el consenso, y para maximizar la sensibilidad de los criterios, se consideró que es apropiado utilizar un punto de corte de 60.

Justificación de la composición y el peso de los criterios finales

Para el desarrollo de los criterios establecidos, como punto de partida se utilizaron los resultados y el peso del proceso global de la fase 2. Basados en estas categorías y pesos, los autores se dedicaron a los pasos finales del proyecto para simplificar los criterios, con el fin de conseguir la facilidad de su aplicación. Como una guía para estas adaptaciones se utilizaron los resultados de la fase 1 y en cada paso se verificó que las principales propiedades de los criterios no estuvieran alteradas y que la clasificación de los pacientes se mantuviera sin cambios. Los autores agregaron un reajuste del sistema de puntos quedando una escala de 0-10. Luego, se redondeó cada una de las categorías por múltiplos de 0.5 y se volvió a probar este sistema de puntos en los casos que ya habían sido utilizados en la fase 2, para examinar si se producían cambios en el ranking, en comparación con la escala exacta. De acuerdo con el reajuste, el punto de corte para la AR definida sería  $\geq 6/10$ .

A pesar de su importancia ligeramente diferente, se fusionaron las categorías de oligoartritis asimétrica y simétrica de las grandes articulaciones por varias razones: 1) se comprobó que la simetría no era significativamente importante en el análisis de datos durante la Fase 1 y, 2) cuando se exploraron todas las presentaciones posibles de los pacientes con gran inflamación simétrica y asimétrica, el impacto de la fusión fue mínimo. Para simplificar y facilitar su uso, se hizo una escala entera que abarcó todos los componentes del sistema de puntuación. Por lo tanto, la categoría serológica altamente positiva fue redondeada de 3,5 (originalmente 3,39) a un entero de 3 ya que en ningún caso la clasificación sería alterada por este cambio. Además, el peso de la respuesta anormal de fase aguda se redondeó de 0,5 (originalmente 0,59) a 1, basados en el peso más fuerte de la respuesta de fase aguda en la Fase 1.

### **Validación de los criterios establecidos**

Posteriormente se hizo la validación del conjunto de criterios finales utilizando el sistema de puntuación simplificado.

### **Otras presentaciones clínicas: enfermedad tardía y erosiones**

Debido a que el objetivo de los criterios de clasificación es permitir el diagnóstico temprano y el tratamiento precoz de la enfermedad, con el fin de prevenir sus complicaciones, no se incluyeron las erosiones en el sistema de puntaje. Sin embargo, el grupo de trabajo reconoció que los pacientes se pueden presentar en las etapas posteriores de la enfermedad. Por otra parte, se pudo aplicar un sistema de criterio único a todos los pacientes elegidos. Por lo tanto, además de los pacientes con presentación reciente, se consideraron otros 3 grupos:

- (1) aquellos con las erosiones típicas de la AR y diagnóstico presuntivo de AR, que fueron considerados con AR,
- (2) aquellos con enfermedad de larga data, activa o inactiva que, sobre la base de los datos disponibles retrospectivamente se pudo decidir que cumplían con los criterios de clasificación estadística vigentes.
- y, (3) en el contexto de la enfermedad temprana bajo tratamiento, los individuos no pueden cumplir con los nuevos criterios en la presentación inicial, pero pueden hacerlo a medida que su estado evoluciona en el tiempo.

### **Elegibilidad para las pruebas con los nuevos criterios**

Los criterios de clasificación pueden ser aplicados a cualquier paciente o individuo sano, siempre y cuando se cumplan dos requisitos obligatorios:

- 1) tiene que haber evidencia de sinovitis clínicamente activa (tumefacción) al menos en una articulación, determinada por un evaluador especializado. Todas las articulaciones pueden ser asignadas para este propósito salvo las articulaciones interfalángicas distales (AID), las primeras metatarsofalángicas (MTF) y las primeras carpometacarpianas (CMC), ya que suelen estar comprometidas en la artrosis. Aunque hasta el momento no hay otros métodos más que la exploración clínica para evaluar la presencia de sinovitis en esta determinación de elegibilidad, se espera que en el futuro ya se hayan convalidado las técnicas por imágenes, cada vez con mayor disponibilidad;

2) los criterios se pueden aplicar solo a los pacientes en los que la sinovitis no puede ser mejor explicada por otro diagnóstico. Por ejemplo, las condiciones que deben ser consideradas y excluidas son el lupus eritematoso sistémico, la artritis psoriásica y la gota, entre otros.

### **Criterios de clasificación de la AR**

Para los pacientes elegibles en los que se intenta identificar la AR definida se pueden aplicar 4 criterios adicionales. Su aplicación proporciona un puntaje de 0-10; un puntaje  $\geq 6$  indica la presencia de AR definida. Este sistema de puntaje final derivó de los datos de las fases 1 y 2. Un paciente con un puntaje  $\leq 6$  no puede considerarse portador de AR definida, pero puede cumplir con los criterios más adelante. Para determinar que un paciente presenta AR definida se debe conocer la duración de los síntomas, hacer una evaluación articular completa, tener por lo menos una prueba serológica (FR o AcPC) y, una medida de la respuesta de fase aguda (velocidad de eritrosedimentación (VES) o proteína C-reactiva (PCR)). Un paciente puede cumplir con la definición de AR sin necesidad de realizar todas las pruebas. Por ejemplo, a los pacientes con un número suficiente de articulaciones afectadas y una mayor duración de los síntomas se les adjudicará 6 puntos, independientemente de su respuesta serológica o de su estado de fase aguda. Sin embargo, a los efectos de la investigación clínica y la incorporación en los trabajos, será necesario documentar cada dominio para poder catalogarlo como portador de AR definida .

### **Glosario de Definiciones**

Definiciones necesarias, correctas y precisas para aplicar los nuevos criterios de clasificación de la AR.

#### **Definición de articulación “afectada”**

La afectación articular, que se utiliza para determinar el patrón de distribución difiere de la definición de sinovitis en una articulación, la cual es necesaria para la elegibilidad de los criterios de elegibilidad: aquí se refiere a cualquier articulación con tumefacción o sensibilidad durante el examen, indicativa de sinovitis activa. La sensibilidad se considera una característica tan importante como la inflamación para determinar la participación articular, sobre todo para la segunda y quinta articulación MTF, con el fin de maximizar la sensibilidad. Una vez más, no se deben tener en cuenta las AID, la primera articulación MTF y la primera articulación CMC, ya que suelen estar atacadas por la artrosis; como tampoco las lesiones articulares recientes que pudieran contribuir a la tumefacción o la sensibilidad.

Para confirmar los hallazgos clínicos se pueden considerar otras pruebas como las técnicas de imagen (resonancia magnética o ecografía).

#### **Definición de pequeñas articulaciones**

Las pequeñas articulaciones son las MTF, las interfalángicas proximales, la segunda a quinta articulación MTF y las articulaciones interfalángicas del pulgar y las muñecas. No incluyen la primera articulación CMC, la primera MTF o las AID que son a menudo afectadas por la artrosis.

#### **Definición de grandes articulaciones**

El término grandes articulaciones se refiere a los hombros, los codos, las caderas, las rodillas y los tobillos.

#### **Determinación del patrón de la clasificación articular**

Los pacientes se clasifican según el número y la ubicación de las articulaciones afectadas, con el puntaje mas elevado posible. Por ejemplo, un paciente con afectación de 2 articulaciones grandes y 2 pequeñas corresponde a la categoría "1 de 3 articulaciones pequeñas" ya que esta categoría incluye el mayor puntaje. Los pacientes deben ser catalogados por su mayor categoría de puntaje articular, suponiendo que se han evaluado todas las articulaciones periféricas. Para la mayor categoría de compromiso, en la cual deben estar afectadas más de 10 articulaciones

(incluyendo al menos una articulación pequeña), las articulaciones adicionales que pueden ser consideradas para su inclusión en esta cuenta son la temporomandibular, la esternoclavicular, la acromioclavicular y otras.

### **Definición de las categorías serológicas**

Los niveles de AcPC y de IgM-FR se suelen informar en UI. Sobre la base del límite superior normal (LSN) para la prueba del laboratorio respectivo y los análisis basados en las definiciones se pueden hacer las siguientes definiciones: negativa =  $\leq$ LSN para la prueba de laboratorio y el análisis; positivo bajo = positivo, es  $>$ LSN pero  $\leq$  3 veces el LSN de las pruebas de laboratorio y análisis; positivo alto = es  $>$ 3 veces LSN para la prueba de laboratorio y análisis. Cuando se dispone solamente del FR cualitativo o su nivel, por lo que el resultado puede ser positivo o negativo, los pacientes con un nivel positivo deben ser anotados como " nivel positivo bajo para FR". Cuando no se dispone de análisis serológicos o del rango normal para el valor informado, el resultado de esa prueba se debe considerar «negativo/normal». Los pacientes deben ser anotados solo si se dispone al menos de la información de un análisis serológico.

### **Definición de respuesta anormal de fase aguda**

Las medidas de la respuesta de la fase aguda (PCP o VES) se califican como normal o anormal, según las normas del laboratorio local. Si el resultado de al menos una de estas dos pruebas es anormal, el paciente se clasifica como resultado anormal en la respuesta de fase aguda. Si no se cuenta con la información de un reactivo de fase aguda o de sus límites normales, el resultado de ese análisis debe considerarse negativo/normal. Para la VES, sería útil utilizar un enfoque estándar, que considerara las diferencias de edad y sexo. Los pacientes deben ser evaluados mediante puntos solamente si tienen al menos un análisis de respuesta de fase aguda disponible.

### **Definición de la duración de los síntomas**

La duración de los síntomas se basa en el relato del paciente sobre la duración máxima de los signos o síntomas de la sinovitis (dolor, inflamación y sensibilidad), de cualquier articulación clínicamente comprometida en el momento de la evaluación (es decir, el día que se aplican los criterios). Por lo tanto, las articulaciones que los pacientes informan que han estado previamente sintomáticas pero que ya no lo están en el momento de la evaluación, debido a un tratamiento o no, no deben ser consideradas para estimar la duración de los síntomas.

### **Comentarios**

Los nuevos criterios que aquí se presentan son la culminación de un esfuerzo de colaboración internacional y están avalados por los datos y el consenso de especialistas. Este esquema de clasificación está diseñado para contar con una forma estándar de identificación del subgrupo de individuos que se presenta con una artritis inflamatoria en las articulaciones periféricas, sin diagnóstico etiológico y para quienes el riesgo de persistencia de los síntomas o daño estructural es suficiente para considerar el tratamiento con FARME. Este es, pues, el nuevo paradigma propuesto para la entidad "AR", y lo que es importante, no son criterios para la "AR temprana". Los autores expresan que si hubiera una intervención que fuera a la vez infinitamente eficaz y segura y pudiera ser provista sin costo y sin molestias, entonces no habría ninguna necesidad de identificar a ese subgrupo de pacientes, ya que se ofrecería tratamiento a todos los pacientes con artritis inflamatoria. Habida cuenta de que tal intervención no existe, se justifica la búsqueda de normas de clasificación apropiadas las cuales también serán de utilidad para orientar el diagnóstico clínico. Sin embargo, es importante subrayar que los criterios tienen por objeto ser aplicados solo a los pacientes elegibles que presentan una sinovitis clínica obvia en al menos una articulación. No se deben aplicar los criterios a los pacientes con artralgia simple o a los individuos normales. No obstante, una vez que se ha determinado la sinovitis definida por la clínica o se ha documentado por el interrogatorio, para determinar el número y la distribución de las articulaciones afectadas se puede aplicar un enfoque más liberal, el cual permite la inclusión de las articulaciones sensibles o inflamadas.

La simetría no es una característica utilizada para los criterios ya que no tiene un peso independiente en cualquier fase de la obra. En la práctica, la simetría es difícil de establecer. Sin embargo, es inevitable que cuanto mayor es el número de articulaciones afectadas más elevada es la probabilidad de afectación bilateral.

El desarrollo de estos criterios nuevos se basó en diversas cohortes y fue realizado por especialistas en AR de diversas nacionalidades, mejorando la generalización de los criterios establecidos. Los criterios finales también reflejan coherencia en el dominio de la importancia, mediante el uso de dos metodologías independientes. Los sistemas de clasificación anteriores, centrados en un concepto clínico pre-identificado, tipifican la presencia de poliartritis en las pequeñas articulaciones, predominantemente simétrica, asociada a la producción de autoanticuerpos y a una elevada prevalencia de erosiones. Este fue el "estándar de oro" utilizado para elaborar las normas que podrían ser aplicadas en forma repetida para identificar a grupos homogéneos para la observación y el estudio. Los autores afirman que los nuevos criterios redefinen la AR, reflejan la esperanza colectiva de que en el futuro la AR ya no se caracterizará por la enfermedad articular erosiva y la persistencia de los síntomas, aunque estas características continuarán definiendo a la enfermedad establecida o de larga data no tratada. Ésto refleja varias cuestiones conceptuales que son relevantes en todos los ámbitos de la investigación y también en la práctica clínica.

Una vez que se ha redefinido la enfermedad, los datos epidemiológicos existentes sobre la prevalencia de la enfermedad tendrán menos importancia. En general, ésto no debería ser un motivo de gran preocupación, ya que son bien conocidas las dificultades de recopilación e interpretación de los datos epidemiológicos relacionados con la AR: las estimaciones de la prevalencia están influenciadas por los efectos del tratamiento y por lo tanto son inherentemente inestables. La prevalencia de la AR podría ser descrita como la proporción de la población que cumple con los nuevos criterios en algún momento. El problema mayor es la extrapolación de la literatura actual a los ensayos clínicos y el diseño de futuros ensayos. El grupo de trabajo recomienda que a partir de ahora, en los ensayos clínicos se apliquen estos nuevos criterios; sin embargo, los resultados de los estudios realizados con los nuevos criterios no necesariamente pueden ser directamente comparados con la extensa obra existente. En realidad, en la mayoría de los ensayos, incluso sobre AR de reciente aparición, para cumplir con los nuevos criterios se necesitan sujetos con un nivel de actividad de la enfermedad mucho mayor y a menudo se seleccionan pacientes que han sido tratados sin éxito con múltiples tratamientos anteriores. De este modo, la comparación entre los ensayos se basa mucho más en la distribución de la actividad de la enfermedad al inicio del estudio, que la suposición de que la satisfacción de los criterios conduce a la homogeneidad de los pacientes reclutados. Sin embargo, podría ser útil que mientras suceda esta transición a los nuevos criterios, los investigadores documenten y comparen la proporción de sujetos del estudio que cumplen con los criterios de 1.987 y con los nuevos criterios de clasificación de la AR.

Hay un problema potencial relacionado con la investigación básica. Por ejemplo, los estudios sobre la asociación genética se han basado en un enfoque estandarizado para la evaluación fenotípica siguiendo los criterios de la ACR de 1.987. Estos estudios de asociación todavía se mantienen y es posible que los nuevos criterios sean fácilmente satisfechos por los participantes de dichos estudios. La AR se considera siempre un trastorno heterogéneo, y es probable que los nuevos criterios aumenten esa heterogeneidad. Así, los científicos deben tener la precaución de restringir el reclutamiento o la estratificación sobre la base de los fenotipos clínicamente importantes. Por ejemplo, aun entre los pacientes que satisfacen los criterios de 1.987, según la positividad o negatividad del AcPC, los pacientes diferían en sus aspectos patogénico, clínico y pronóstico. Los criterios han sido intencionalmente derivados de los casos de investigación de paciente y de cohortes de individuos con la presentación de una sinovitis inflamatoria indiferenciada nueva. Una vez clasificada, a menos que con el tiempo haya otra explicación para la sinovitis, el individuo será clasificado como portador de "AR definida". Sin embargo, reconociendo que la AR no es una enfermedad estática, los nuevos criterios se han desarrollado de manera que puedan ser aplicados más de una vez a los pacientes, durante la evolución de sus síntomas y signos. Así, un paciente que no satisface los criterios para AR definida en la presentación inicial podría cambiar de calificación y ser considerado como AR definida en una evaluación posterior.

En lugar de desarrollar un sistema paralelo de enfermedad "establecida" o de seguir utilizando los criterios de 1.987 para tal fin, el grupo de trabajo recomienda que cuando los registros del paciente lo permitan, se asigne retrospectivamente la categoría de AR definida. Si hay antecedentes compatibles con AR definida según los nuevos criterios pero no hay registro de ello, como prueba preliminar de AR se pueden utilizar los signos radiográficos típicos de la AR destructiva característicos de la enfermedad erosiva significativa, lo que aleja la necesidad de aplicar criterios adicionales. Estas personas tendrían que ser incluidas como parte de la población total de pacientes con AR. No era tarea del grupo de trabajo definir qué se entiende por enfermedad erosiva significativa, ya sea en términos del tamaño, localización, o número de erosiones. Este acuerdo podría ser la tarea de un mayor consenso, aunque la evidencia actual sugiere que esta definición debe ser muy especificada. Así, en el futuro, se necesitarán trabajos para definir cuáles son las pruebas aceptables para que las erosiones de la AR sean consideradas "típicas" Este problema es similar a que se presentó para los criterios de 1.987 pero no va en detrimento de la utilidad de estos criterios.

El uso de los nuevos criterios debe limitarse a una población en la que no haya ninguna explicación para su sinovitis. De manera intencional, el grupo de trabajo no brindó una lista exhaustiva de los diagnósticos o los análisis que deben realizarse para excluirlos, ya que no es el propósito de los criterios de clasificación. El diagnóstico diferencial es responsabilidad del médico y depende de la edad y sexo del paciente, el tipo de práctica, y las variaciones en la población de referencia. Por lo tanto, la artritis de Lyme puede ser una causa frecuente de sinovitis en zonas endémicas y el análisis de *Borrelia burgdorferi* no sería adecuado en otros lugares. El diagnóstico diferencial está, en este contexto, inevitablemente sujeto a las diferencias en la interpretación, como lo ejemplifica el conflicto existente entre aquellos que excluyen a los pacientes con psoriasis de la clasificación. Al respecto, la importancia de una evaluación adecuada de la exclusión es evitar hacer una clasificación errónea de los pacientes con AR que de otra manera no necesitan ser tratados o la enfermedad se ha auto-limitado.

No era responsabilidad del grupo de trabajo para crear una herramienta de referencia para los médicos de atención primaria. De hecho, los criterios del ACR originales de 1.987 no fueron diseñados para tal uso. Los médicos de atención primaria y otros especialistas necesitan una herramienta fácil de utilizar para facilitar la identificación de los individuos que tienen un síndrome artrítico inflamatorio y para aquellos que deben ser derivados a un reumatólogo. El apoyo a tal esfuerzo ya se está llevando a cabo como un esfuerzo conjunto del ACR/EULAR y otros interesados importantes.

Una de las limitaciones de los nuevos criterios es que están basados en los conocimientos actuales. Pueden surgir biomarcadores genéticos, proteómicos, serológicos o de las imágenes que proporcionen una base más sólida para la estratificación del riesgo, lo que necesariamente llevará a una modificación o rectificación de los criterios. Del mismo modo, llegará el día que se cuente con biomarcadores, incluidos los estudios por imágenes, que identifiquen con mayor eficacia a los subgrupos de pacientes de alto riesgo con sinovitis. Un ejemplo pertinente de un nuevo biomarcador es el AcPC (por lo general, mediante el análisis de anticuerpos para el péptido anti-cíclico citrulinado). Basados en una detallada revisión de la literatura y su enfoque analítico para la toma de decisiones, los autores afirman que el estado del AcPC no aumenta de manera importante la capacidad de clasificar a un individuo como portador de AR, más allá de la información proporcionada por el FR cuando es positivo. Por lo tanto, el grupo de trabajo incluyó ambos marcadores (AcPC y FR) por igual en los criterios. Sin embargo, como el análisis del AcPC se hace en forma más estandarizada, puede ser necesario volver de redefinir.

Debido a que no existe un estándar de oro para el diagnóstico de AR, con el enfoque actual el puntaje de corte  $\geq 6$  es la mejor estimación, lo que requiere más estudios de validación. En realidad, como el plan de clasificación ofrece un continuum de «riesgo de desarrollar AR persistente y/o erosiva" (es decir, se asigna el riesgo o la probabilidad de desarrollar AR mediante un puntaje continuo de 0 a 100%), corresponde a los investigadores utilizar otros puntos de corte o puntos de corte múltiples para diferentes propósitos. Por ejemplo, en un ensayo clínico de un nuevo agente potencialmente tóxico, podría ser más apropiado un punto de corte más elevado, más conservador, lo que es similar a la inclusión en los ensayos clínicos de los pacientes que cumplen con los criterios pero que también tienen signos de un cierto grado de severidad. Por el contrario, un estudio de población de agregación familiar puede usar un



punto de corte menos restrictivo. Como tal, hay información derivada de los puntajes en el rango 0 a 10 que puede ser utilizada para diferentes efectos en el futuro.

El grupo de trabajo deliberadamente ha denominado estos criterios, «criterios de clasificación», en oposición a los «criterios de diagnóstico». El objetivo es proporcionar un método estandarizado para discriminar mediante criterios uniformes a los individuos que presentan sinovitis indiferenciada del subgrupo con mayor probabilidad de artritis persistente o AR erosiva de una población, y que son candidatos a participar en ensayos clínicos y otros estudios. Estos individuos son también los que por este motivo no se benefician con el tratamiento FARME. Los criterios no quitan la responsabilidad a los médicos, especialmente enfrentados a las presentaciones poco comunes, a dictaminar un diagnóstico que podría estar en desacuerdo con la asignación obtenida utilizando los criterios. Sin embargo, se reconoce que es probable que los nuevos criterios también se utilicen como ayuda para el diagnóstico y la estadificación. Sin embargo, al igual que otros criterios de clasificación, los clínicos son capaces de hacer el diagnóstico en personas que no cumplen con los criterios de clasificación o que tiene características que no son un componente de los criterios de clasificación. A menudo, las enfermedades presentan un espectro mucho más amplio en la medicina clínica que lo que pueden captar los criterios de clasificación, cuyo propósito se limita a proporcionar un conjunto uniforme de normas según las cuales un individuo puede ser considerado portador de una entidad clínica o no. Los nuevos criterios deben ser probados en diversas situaciones clínicas. Los médicos deben informar sobre todo si hay una proporción importante de pacientes con presentaciones nuevas que no satisfacen los criterios pero para quienes no hay una razón de peso para tratar con un FARME, o que en el seguimiento desarrolla enfermedad persistente o erosiva sin un cambio en la clasificación. La validación en tres de las cohortes muestra que los criterios fueron cumplidos por el 87-97% de los pacientes en los que los médicos optaron por iniciar el tratamiento con metotrexato.

En resumen, los nuevos criterios de clasificación de ACR/EULAR para la AR presentan un nuevo enfoque con énfasis en la identificación específica de pacientes con una duración relativamente corta de los síntomas que pueden beneficiarse con la indicación de FARME al comienzo de la enfermedad o participar en ensayos clínicos de nuevos agentes terapéuticos que pueden detener el desarrollo de la enfermedad, la que actualmente satisface los criterios del ACR de 1.987.

◆ Traducción y resumen objetivo: Dra. Marta Papponetti. Esp. Medicina Interna

### **Referencias Bibliográficas**

1. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, et al. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987; 1 : 1108 – 11 .
2. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, et al. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29 : 706 – 14 .
3. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984; 27 : 864 – 72 .
4. Isomäki H. Long-term outcome of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1992; 95 : 3 – 8 .
5. Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1996; 44 : 13 – 22 .
6. Aho K, Heliövaara M, Maatela J, et al. Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18 : 1282 – 4 .
7. Aho K, von Essen R, Kurki P, et al. Antikeratin antibody and antiperinuclear factor as markers for subclinical rheumatoid disease process. *J Rheumatol* 1993; 20 : 1278 – 81 .

8. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50 : 380 – 6 .9.
- Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48 : 2741 – 9
10. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003; 423 : 356 – 61 .
11. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370 : 1861 – 74 .
12. Bohndorf K, Schalm J. Diagnostic radiography in rheumatoid arthritis: benefits and limitations. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996; 10 : 399 – 407 .
13. Van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 (Suppl 2): 74 – 8 .
14. Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, et al. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study. *J Rheumatol* 1998; 25 : 417 – 26 .
15. Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998; 41 :1571 – 82 .
16. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, et al. Very recent onset arthritis – clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002; 29 : 2278 – 87 .
17. Bijlsma JW, Weinblatt ME. Optimal use of methotrexate: the advantages of tight control. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 : 1409 – 10 .
18. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, et al. Methotrexate as the “anchor drug” for the treatment of early rheumatoid arthritis [review]. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl 31): S179 – 85 .
19. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 : 1094 – 9 .
20. Doan T, Massarotti E. Rheumatoid arthritis: an overview of new and emerging therapies. *J Clin Pharmacol* 2005; 45 : 751 – 62 .
21. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. The effectiveness of early treatment with “second-line” antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124 : 699 – 707 .
22. Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M, et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum* 2003; 48 : 46 – 53 .
23. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56 : 1424 – 32 .
24. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31 : 315 – 24 .
25. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, et al. The 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report Phase I. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 :1589–95.

26. Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, et al. The 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: Phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum* 2010; 62 : 2582–91.
27. Van der Helm-van Mil AH, Detert J, Le Cessie S, et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis Rheum* 2008; 58 : 2241 – 7 .
28. Hyrich KL, Symmons DP, Silman AJ. OMERACT 7 Special Interest Group . Reconciling subject differences in recruitment to clinical trials and clinical practice. *J Rheumatol* 2005; 32 : 2475 – 6 .
29. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005; 52 : 3433 – 8 .
30. Thabet MM, Huizinga TW, van der Heijde DM, et al. The prognostic value of baseline erosions in undifferentiated arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:R155 .
31. Aggarwal R, Liao K, Nair R, et al. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61 : 1472 – 83 .

#### [Algoritmo de clasificación de Artritis Reumatoidea](#)

Tomado de IntraMed: <http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=67379>