

# Artritis temprana: ¿cómo sospechamos y hacemos el diagnóstico?

C. Waimann

Instituto de Rehabilitación Psicofísica. Capital Federal.

## Introducción

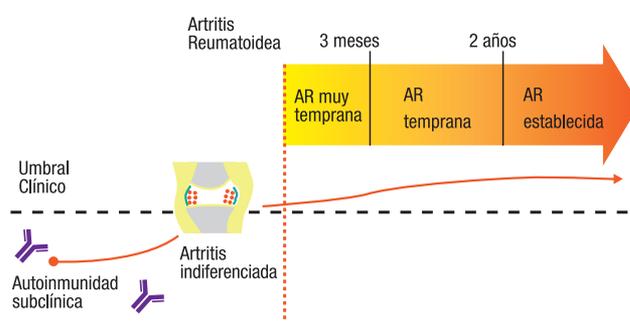
El concepto y manejo de la Artritis Reumatoidea (AR) ha sufrido un gran cambio en las últimas décadas, siendo considerada en la actualidad una enfermedad agresiva que puede llevar al paciente a un rápido deterioro de su capacidad funcional, discapacidad laboral y disminución de la calidad de vida<sup>1-3</sup>. Es así que a tan sólo 5 años del comienzo de la enfermedad, un 30% de los pacientes presentan limitación funcional moderada a severa, 30% se encuentran desocupados, 20% requirieron cirugía ortopédica y entre un 10% y 20% utilizan adaptaciones<sup>3-6</sup>. Pero el impacto de la AR no sólo influye en el paciente, sino que también tiene consecuencias sobre el sistema de salud y la economía de los países<sup>7</sup>.

A su vez, numerosos estudios han corroborado que existiría un corto período donde el tratamiento precoz e intensivo de la enfermedad podría modificar su curso natural<sup>8-19</sup>. La duración del mismo no ha sido bien definido, pudiendo variar desde 3 meses (“artritis muy temprana”) a 2 años (“artritis temprana”) del comienzo de los síntomas, y se lo ha denominado ventana de oportunidad 20 (Figura 1).

Fue en base a esto que surgen las “Clínicas de artritis temprana”, como una estrategia para reclutar pacientes lo más precozmente posible<sup>21-27</sup>. Estas cohortes han permitido un mejor conocimiento de la AR, sus consecuencias clínicas, funcionales y fármaco-económicas<sup>28,29</sup> (Tabla 1). Como su nombre lo indica, están integrados por pacientes con artritis de reciente comienzo de diferente etiología, siendo los dos diagnósticos más frecuentes AR y artritis indiferenciada (AI), variando su porcentaje entre 19-50% y 23-54%, respectivamente<sup>21-29</sup>. Los datos extraídos del CONAART (Consortio Argentino de Artritis Temprana) muestran que la Argentina no es una excepción. De un total de 413 pacientes, 44,3% presentaban AR y 40,4% AI<sup>27</sup>.

Dentro de estos 2 diagnósticos, la artritis indiferenciada es la que ha cobrado más auge en años recientes, debido a trabajos como el PROMPT, que demostró que un tratamiento precoz de la misma podría demorar la progresión a AR y disminuir su daño estructural<sup>30</sup>. Sin embargo, el manejo de estos pacientes es dificultoso, debido principalmente a su evolución variable. Ésta abarca desde un cuadro de buen pronóstico en aquéllos que permanecen como AI, con un índice de remisión del 40-50%, hasta la evolución a una AR clásica con el pronóstico funcional y estructural que esto implica<sup>31,32</sup>.

Los criterios propuestos por el colegio americano (ACR) en el año 1987 han demostrado ser de poca utilidad en este grupo de artritis de reciente comienzo, siendo su sensibilidad en artritis de menos de 3 meses de evolución de tan sólo el 50%. Más importante aún, tampoco fueron capaces de predecir sinovitis persistente, limitación funcional, o necesidad de drogas modificadoras de la Artritis Reumatoidea (DMARs) al año<sup>21,33-35</sup>. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es analizar variables clínicas, radiológicas y de laboratorio que permitan reconocer a aquellos pacientes con AI que evolucionarán a AR.



**Figura 1.** Historia natural de la Artritis Reumatoidea. Clasificación en base al tiempo de evolución<sup>20</sup>. AR: Artritis Reumatoidea.

## Correspondencia

E-mail: christianwaimann@gmail.com

## Evaluación clínica del paciente

Las variables clínicas tradicionalmente asociadas a AR establecida, utilizadas para el desarrollo de los criterios del colegio americano<sup>36</sup>, no se encuentran en igual frecuencia en pacientes de reciente diagnóstico. Esto se ve reflejado especialmente en la frecuencia de nódulos, siendo en AR temprana del 7%, versus 33% en establecida; y en la presencia de erosiones, 13% versus 87%, respectivamente<sup>27,37</sup>. En cuanto al resto de las variables clínicas como rigidez matinal mayor de una hora, afectación simétrica, articulaciones dolorosas e inflamadas, si bien se presentan más frecuentemente en pacientes con AR, por sí solos no son útiles para diferenciar ambas patologías, no superando en el mejor de los casos su sensibilidad y especificidad el 70%<sup>27,38</sup>.

## Laboratorio: autoanticuerpos y reactantes de fase aguda

Los reactantes de fase aguda (eritrosedimentación y proteína C reactiva) clásicamente utilizados para diferenciar a aquellos pacientes que presentan inflamación articular, no se hallan en igual frecuencia en pacientes con artritis temprana, siendo normales hasta en el 45% de los casos<sup>39</sup>. Esto se debe probablemente a que, en los comienzos de la enfermedad, la poca masa sinovial no produciría niveles sistémicos suficientes de citocinas, como para activar al hepatocito<sup>40</sup>.

Otras variables de laboratorio, inicialmente prometedoras como herramienta para el diagnóstico diferencial, son los autoanticuerpos. Los dos que han demostrado más utilidad para ello fueron los anticuerpos contra el factor reumatoideo (FR) y aquéllos contra los péptidos sintéticos de filagrina citrulinados (Anti-CCP)<sup>41-43</sup>. Estos últimos han demostrado ser los más sensibles y específicos para detectar AR en forma temprana<sup>31,44,45</sup>. Incluso se ha evidenciado la presencia de los mismos, varios años antes que los pacientes desarrollen artritis clínicamente evidente<sup>46</sup>. Sin embargo, a pesar del descubrimiento de nuevos péptidos sintéticos (Anti-CCP segunda y tercera generación), su sensibilidad depende del momento en que se los aplique, siendo en pacientes con artritis temprana no superior al 60% en la mayoría de las series<sup>31,44,45</sup> (Figura 2). En la población argentina, la sensibilidad y especificidad del Anti-CCP para diferenciar AR de AI fue del 77,3% y 78,5%, respectivamente (Punto de corte: 15 UI. Kit: Genesis Diagnostics, Inglaterra). En cambio, la seropositividad para FR presentó una sensibilidad de 85,4% y especificidad de 72,3%. La combinación de los mismos, si bien aumentó la especificidad al 95%, bajó la sensibilidad al 62%<sup>27</sup>.

Otro autoanticuerpo propuesto para identificar aquellos pacientes que progresarán a AR, es el anticuerpo Anti-vimentina<sup>47</sup>. Éste ha demostrado tener igual sensibilidad que los Anti-CCP de segunda y tercera generación, pero con menor especificidad: 83% versus 90-93%<sup>45</sup>.

Cohorte	País	Año de inicio	Criterios de inclusión
ERAS (Early Rheumatoid Arthritis Study) <sup>3</sup>	Inglaterra	1987	AR (criterios ACR) <2 años de evolución
NOAR (The Norfolk Arthritis Register) <sup>24</sup>	Inglaterra	1989	Artritis ≥2 articulaciones, >de 4 semanas y <1 año de evolución
LEAC (Leiden Early Arthritis Clinic) <sup>22</sup>	Holanda	1993	Artritis ≥1 articulación, <2 años de evolución
NIH (National Institute of Health) <sup>25</sup>	USA	1994	Artritis de ≥1 articulación, >3 meses y <1 año de evolución
EAA (Austrian Early Arthritis Action, EAA) <sup>21</sup>	Austria	1995	Criterios clínicos y de laboratorio. Artritis <3 meses de evolución
LEAC (Leeds Early Arthritis Clinic) <sup>23</sup>	Inglaterra	1996	Artritis indiferenciada, <1 año de evolución
ESPOIR ("Study and Follow-up of Undifferentiated Early Arthritis") <sup>26</sup>	Francia	2002	Artritis de ≥2 articulaciones, >6 semanas y <6 meses de evolución
CONAART (Consorcio Argentino de Artritis Temprana) <sup>27</sup>	Argentina	2008	Artritis de ≥1 articulación y menos de 2 años de evolución

**Tabla 1.** Ejemplos de diferentes cohortes de seguimiento de pacientes con artritis de reciente comienzo. AR: Artritis Reumatoidea; DMARs: Drogas modificadoras de la Artritis Reumatoidea; ACR: Colegio Americano de Reumatología.

## Histopatología y análisis de líquido sinovial

Al comparar la histopatología de los pacientes con AR versus artritis de otras causas, los primeros presentaron mayor hipertrofia de la membrana sinovial, más agregados linfocitarios y menor vascularización<sup>48-50</sup>. Al analizar el líquido sinovial de pacientes con AI también se encontraron diferencias, presentando aquellos pacientes que evolucionan a AR, mayores niveles interleuquina (IL) 13, IL-2, IL-15, Factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), IL-4, Factor de crecimiento epidérmico (EGF) y metaloproteinasas (MMP). Pero, al igual que la histopatología, su análisis resulta costoso y poco práctico<sup>51-53</sup>.

## Genética

La heredabilidad de la AR ha sido estimada en un 60%, siendo la chance de desarrollar AR en un familiar de primer grado 2 a 10 veces superior a la población general<sup>54,55</sup>. Diversos genes han sido asociados con el desarrollo de AR, siendo los más conocidos los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA)-DRβ1 y la mutación r620w de la tirosina fosfatasa PTPN22 (proteína tirosina fosfatasa del receptor 22). Si bien en estudios previos se observó que estos genes conferían susceptibilidad para esta enfermedad, nuevos estudios evidenciaron que los mismos se asociaban al desarrollo de anti-CCP y no de AR<sup>56-63</sup>.

## Rol de las imágenes en artritis temprana

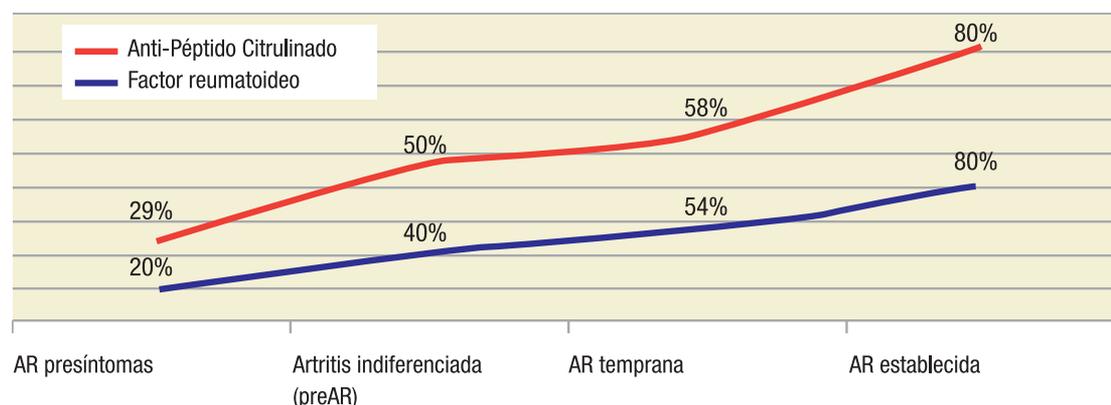
El estudio imagenológico clásicamente utilizado ha sido siempre la placa radiográfica. Sin embargo, su valor en pa-

cientes con artritis temprana es pobre, evidenciando erosiones en sólo el 13 a 26% de los pacientes con menos de 3 meses de evolución<sup>21,26,27</sup>. Es debido a esto que han surgido métodos alternativos, más sensibles, como la resonancia magnética (RM) y la ecografía articular<sup>64-69</sup>.

En el caso de la resonancia magnética, el edema óseo es la característica que mejor nos permite identificar qué pacientes evolucionarán a AR. Éste presenta una sensibilidad y especificidad de 41% y 90,7%, respectivamente, y un valor predictivo positivo de hasta el 100% en aquellos pacientes anti-CCP positivo<sup>70</sup>. Basados en estos hallazgos, los mismos autores diseñaron un score de predicción de AR, donde 2 de 3 manifestaciones que incluían anti-CCP y/o FR positivo, sinovitis simétrica por RM, y edema óseo y/o erosiones por RM, podían predecir la evolución a AR con una sensibilidad del 68% y una especificidad del 76%<sup>71</sup>.

La ecografía articular, en cambio, no ha logrado definir un parámetro que permita diferenciar la AR de otras formas de artritis. Sin embargo, ha resultado de utilidad para predecir artritis inflamatoria persistente. Esto fue demostrado por el grupo de Leeds, quienes combinando el hallazgo de hipertrofia sinovial, erosiones ecográficas y doppler positivo, desarrollaron un algoritmo diagnóstico. Éste se aplica a pacientes con artritis anti-CCP y FR negativos y permite detectar qué pacientes evolucionarán a una artritis crónica<sup>22</sup>.

Estos nuevos métodos de imágenes, si bien resultan de utilidad para el diagnóstico diferencial, insumen costos y tiempo médico. Por lo cual, su aplicación actual se reserva a aquellos pacientes con dudas diagnósticas, especialmente aquellos seronegativos para anti-CCP y FR<sup>22</sup>.



**Figura 2.** Sensibilidad y especificidad de Factor Reumatoideo (FR) y anticuerpos contra péptido citrulinado (Anti-CCP) en los diferentes estadios de la AR. (Esquemático)<sup>32,44-46</sup>.

## Scores de predicción

Como hemos observado, si bien las variables clínicas, de laboratorio y métodos por imágenes ayudan al diagnóstico y pronóstico en pacientes con artritis indiferenciada, por sí solas no son suficientes. Es por esto que surge la idea de los scores de predicción<sup>72-77</sup>. El índice más conocido es el desarrollado por la Universidad de Leiden. Éste posee un rango de 0 a 14. Y aquellos pacientes con un valor  $\geq 8$  tienen un 84% de probabilidad de desarrollar AR al año, y aquellos con un valor  $\leq 6$  tienen una probabilidad del 91% de no desarrollarla<sup>75</sup>. Este score ya ha sido validado en varios países, difiriendo su precisión según la población evaluada<sup>70,76</sup>. Por lo cual, utilizando una metodología similar, desarrollamos en base a los datos de CONAART, un modelo de predicción de AR adecuado a la población argentina. En este caso, el rango es de 0 a

### A. Score de Predicción de Artritis Reumatoidea de Leiden, Holanda

1) ¿Cuál es la edad? x 0,02	.....	
2) ¿Cuál es el sexo? Femenino	.....	0,5 puntos
3) ¿Cuál es el tipo de afectación articular?		
Pequeñas art. de manos y pies	.....	0,5 puntos
Simétrica	.....	0,5 puntos
Extremidades superiores	.....	1 punto
Extremidades sup. e inf.	.....	1,5 puntos
4) ¿Cuál es el score de rigidez matinal?		
26 a 90 mm	.....	1 punto
>90 mm	.....	2 puntos
5) ¿Cuál es el N° de art. dolorosas?		
4 a 10	.....	0,5 puntos
$\geq 11$	.....	1 punto
6) ¿Cuál es el N° de art. tumefactas?		
4 a 10	.....	0,5 puntos
$\geq 11$	.....	1 punto
7) ¿Cuál es el nivel de PCR?		
5 a 50 mg/l	.....	0,5 puntos
$\geq 51$ mg/l	.....	1 punto
8) Si es FR positivo	.....	1 punto
9) Si es Anti-CCP positivo	.....	2 puntos

### B. Score CONAART

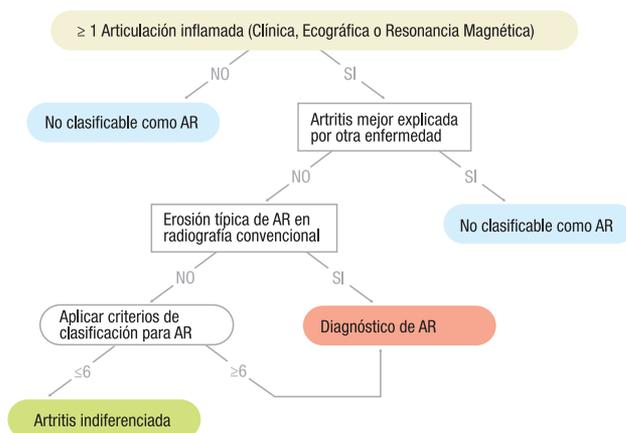
• Factor Reumatoideo positivo	.....	4
• Anticuerpos Anti-CCP >15 U	.....	4
• $\geq 5$ articulaciones dolorosas	.....	3
• $\geq 4$ articulaciones inflamadas	.....	3
• Proteína C reactiva mayor a 8,5 mg/l	.....	3
• Inflamación articular simétrica	.....	2
• Eritrosedimentación mayor a 22,5 mm/h	.....	1

**Tabla 2.** Modelos de predicción: A) Score de predicción de AR de Leiden<sup>75</sup>, B) Score de predicción de AR de CONAART<sup>77</sup>.

20 puntos, y aquellos pacientes con score  $\geq 9$  tienen una probabilidad del 82% de desarrollar AR, con una sensibilidad y especificidad de 80 y 81%, respectivamente<sup>77</sup>. Tanto la Universidad de Leiden como el CONAART utilizan como estándar de oro el diagnóstico de AR en base a criterios ACR 87'. Es conocido que éste es un estándar de oro imperfecto que puede redundar en un sesgo de circularidad. Sin embargo, es el más utilizado en la actualidad (Tabla 2).

## Nuevos criterios diagnósticos de Artritis Reumatoidea

Como ya hemos mencionado, los criterios ACR 87' presentan limitaciones para detectar pacientes con enfermedad temprana. Debido a ello, el ACR y la liga Europea (EULAR) aunaron esfuerzos para el desarrollo de nuevos criterios. Para dicho fin, analizaron los datos de 9 cohortes de artritis temprana, con el fin de identificar aquellas variables asociadas al desarrollo de AR y necesidad de tratamiento con DMARs. Estos nuevos criterios puntúan al paciente en una escala de 0 a 10, en base al valor obtenido de 4 dominios: afectación articular, serología, duración de síntomas y reactantes de fase aguda (Tabla 3). Los pacientes con una puntuación mayor o igual a 6 son clasificados como AR definitiva, quedando aún por establecer el punto de corte para AR probable. Previo a la aplicación de dicho índice, se debe seguir un algoritmo



**Figura 3.** Algoritmo de diagnóstico de Artritis Reumatoidea (AR). ACR/ EULAR 2009.

diagnóstico en el cual ingresa todo aquel paciente con al menos una articulación inflamada (excluyendo interfalángicas distales de la mano, 1ra metatarsofalángica y 1ra carpometacarpiana) detectada por examen clínico, resonancia magnética o ecografía articular (Figura 3).

El objetivo de estos criterios es lograr el tratamiento precoz con DMARs en todo paciente con artritis inflamatoria temprana. Sin embargo, aún no han sido validados.

## Conclusión

En los últimos años, el conocimiento sobre el diagnóstico y manejo de los pacientes con artritis temprana ha cobrado auge. Principalmente basado en el nuevo paradigma de

tratamiento de la artritis reumatoidea “cuanto más temprano, mejor” (“As earlier, as better”)<sup>78</sup>. Es por esto que surgen las clínicas de artritis temprana, como una estrategia para reclutar pacientes en forma precoz. Éste es el caso de CONAART en la Argentina, fundada en septiembre de 2008, la cual nos permitirá aumentar el conocimiento acerca de nuestra población, tomando conductas y decisiones acordes a la misma. Habiendo ya demostrado, en los pocos meses desde su implementación, una disminución en la demora a la consulta al reumatólogo e inicio de drogas modificadoras de la enfermedad a tan sólo 6 meses. Evidenciando la importancia de las clínicas de artritis temprana como un método precoz para la pesquisa y tratamiento de estos pacientes<sup>27</sup>.

---

### Artritis Reumatoidea: Criterios de clasificación. ACR/EULAR 2009

**Dominio afectación articular:** incluye articulaciones dolorosas o inflamadas al momento del examen.

- Pequeñas articulaciones: metacarpofalángicas, interfalángicas proximales de la mano, 2-5ta metatarsofalángicas, 1ra interfalángica proximal del pie y carpos.
- Medianas y grandes articulaciones: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

- **1 articulación grande-mediana (0 puntos).**
- **2-10 articulaciones grandes-medianas (1 punto).**
- **1-3 articulaciones pequeñas (2 puntos).**
- **4-10 articulaciones pequeñas (3 puntos).**
- **>10 articulaciones pequeñas (5 puntos).**

**Dominio de serología:** el rango normal aplicado es el informado por el laboratorio.

- **Factor Reumatoideo y anti-CCP negativos (0 puntos).**
- **Al menos uno de las pruebas positivas en bajos títulos, no superando tres veces el límite normal (2 puntos).**
- **Al menos uno de las pruebas positivas en altos títulos, definido como más de tres veces el límite normal (3 puntos).**

**Dominio de duración de sinovitis:** reportada por el paciente desde el comienzo de los síntomas en la articulación afectada en el momento del examen.

- **Menos de 6 semanas (0 puntos).**
- **6 semanas o más (1 punto).**

**Dominio de reactantes de fase aguda:** el rango normal aplicado es el informado por el laboratorio.

- **Proteína C reactiva y eritrosedimentación normales (0 puntos).**
- **Proteína C reactiva y/o eritrosedimentación elevados (1 punto).**

Se toma en cuenta la puntuación más alta de cada dominio. El resultado final es la suma directa de los dominios. Pacientes con  $\geq 6$  puntos presentan diagnóstico de AR definitiva.

---

**Tabla 3.** Criterios ACR/EULAR para diagnóstico de Artritis Reumatoidea.

## Bibliografía

1. Hogrefe JF, Marengo MF, Schneeberger EE, Rosemffet MG, Maldonado Cocco J.A, Citera G: Valores de corte de HAQ para predecir discapacidad laboral en pacientes con artritis Reumatoidea. *Rev Arg Reumatol* 2009; 20(2):23-27.
2. Uhlig T, Loge JH, Kristiansen IS, et al: Quantification of reduced health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *J Rheumatol.* 2007; 34:1241-7.
3. Young A, Dixey J, Cox N, et al: How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affects patients and their lives? Results of 5 years of follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatology* 2000; 39:603-611.
4. Bansback N, Young A, Brennan A, et al: A prognostic model for functional outcome in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33:1503-10.
5. Young A, Dixey J, Kulinskaya E, et al: Which patients stop working because of rheumatoid arthritis? Results of five years' follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Ann Rheum Dis* 2002; 61:335-340.
6. James D, Young A, Kulinskaya E, et al: Orthopaedic intervention in early rheumatoid arthritis. Occurrence and predictive factors in an inception cohort of 1064 patients followed for 5 years. *Rheumatol* 2004; 4:369-376.
7. Kavanaugh A. Economic consequences of established rheumatoid arthritis and its treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(5):929-42.
8. Klarenbeek NB, Allaart CF, Kerstens PJSM, et al: The BeSt story: on strategy trials in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 21:291-298.
9. Finckh A, Liang MH, Van Herckenrode CM, De Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *Arthritis Rheum* 2006; 55:864-872.
10. Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001; 111:446-451.
11. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350:309-318.
12. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, doubleblind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372:375-382.
13. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICO-RA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364:263-269.
14. Van Aken J, Lard LR, le Cessie S, et al: Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 274-279.
15. Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC, et al: COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2):347-56.
16. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, et al: Benefit of early referral and very early therapy with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43:906-914.
17. Anderson JJ, Wells G, Arco C, et al: Factors predicting response to treatment in Rheumatoid Arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(1):22-9.
18. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al., FIN-RA-Co trial group. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:1568-1573.
19. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, et al: Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(1):36-41.
20. Cush JJ: Early rheumatoid arthritis — is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl.* 2007; 80:1-7.
21. Klaus PM, Tanja AS, Gabriele JM, et al: Very Recent Onset Arthritis — Clinical, Laboratory, and Radiological Findings During the First Year of Disease. *J Rheumatol* 2002; 29:11.
22. Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, et al: A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis* published online 8 Apr 2009.
23. van Aken J, van Bilsen JHM, Allaart CF, et al: The Leiden Early Arthritis Clinic. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl. 31):S100-S105.
24. Symmons DPM, Silman AJ: What determines the evolution of early undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis? An update from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Res Therapy* 2006, 8:214.
25. El-Gabalawy HS, Goldbach-Mansky R, Smith D, et al: Association Of Hla Alleles And Clinical Features In Patients With Synovitis Of Recent Onset. *Arthritis Rheumatism* 1999; 42:1696-1705.
26. Funck-Brentano T, Etchepare F, Joulin SJ, et al: Benefits of ultrasonography in the management of early arthritis: a cross-sectional study of baseline data from the ESPOIR cohort. *Rheumatology Advance Access* publicado septiembre 15, 2009.
27. Marcos J, Waimann C, Dal Pra F, Hogrefe J, Retamozo S, Caeiro F, Casalla L, Benegas M, Rillo O, Berman H, Spindler A, Berman A, Secco A, García Salinas R, Catalán Pellet A, Ce-

- ccato F, Paira S, Marcos JC, Maldonado Cocco JA, Citera G. En representación de CONAART (Consorcio Argentino de Artritis Temprana). Características generales de una cohorte de pacientes con artritis temprana en argentina. *Rev Arg Reumatol* 2009; 20 (Suppl1):28(6).
28. Sokka T, Pincus T: A historical perspective concerning population-based and clinical studies of early arthritis and early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl. 31):S5-S14.
  29. Young A: What have we learnt from early rheumatoid arthritis cohorts? *Best Prac Res Clin Rheum* 2009; 23:3-12.
  30. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al: Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1424-1432.
  31. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al: Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50(3):709-15.
  32. van Aken J, van Dongen H, Cessie S, et al: Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:20-25.
  33. Quinn MA, Green MJ, Helena Marzo-Ortega H, et al: Prognostic Factors in a Large Cohort of Patients with Early Undifferentiated Inflammatory Arthritis after Application of a Structured Management Protocol. *Arthritis Rheumatism* 2003; 48:3039-3045.
  34. Gerber LH, Furst G, Yarboro C, et al: Number of active joints, not diagnosis, is the primary determinant of function and performance in early synovitis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl. 31):S65-S70.
  35. Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, et al: Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42(10):2184-8.
  36. 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.
  37. Scheneberger EE, Citera G, Maldonado Cocco JA, Salcedo M, Chiardola F, Arriola MS, et al: Factores asociada discapacidad en pacientes con artritis Reumatoidea. *Rev Arg Reumatol* 2005; 16 (suppl 1):34(14).
  38. Waimann C, Marcos J, Dal Pra F, Hogrefe J, Retamozo S, Caeiro F, Casalla L, Benegas M, Rillo O, Berman H, Spindler A, Berman A, Secco A, García Salinas R, Catalán Pellet A, Ceccato F, Paira S, Marcos JC, Maldonado Cocco JA, Citera G. En representación de CONAART (Consorcio Argentino de Artritis Temprana). Validación de un score de predicción de AR. *Rev Arg Reumatol* 2009; 20 (Suppl1): 16(5).
  39. Sokka T, Pincus T: Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol.* 2009; 36:1387-90.
  40. Young A, Cox N, Davis P, et al: Treatment patterns over 2 years in 577 patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (suppl 9):S258.
  41. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al: Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2007; 146:797-808.
  42. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, et al: Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101:273-81.
  43. Sebbag M, Simon M, Vincent C, et al: The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1995; 95:2672-9.
  44. van Gaalen FA, Visser H, Huizinga TW. A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-cyclic citrullinated peptides (CCP1 and CCP2) autoantibody tests for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1510-1512.
  45. Damjanovska L, Thabet MM, Levarht EW, et al: The diagnostic value of anti-MCV antibodies in differentiating early inflammatory arthritis. *Rheum Dis* published online 17 May 2009.
  46. Nielen MMJ, 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; 50:380-386.
  47. Vossenaar ER, Després N, Lapointe E, et al: Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6(2):R142-50.
  48. Schumacher HR, Kitridou RC: Synovitis of recent onset. A clinicopathologic study during the first month of disease. *Arthritis Rheum* 1972; 15:465-85.
  49. Goldbach-Mansky R, Duray P, Hoxworth HJ, et al: The histopathological spectrum of early synovitis. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (Suppl. 9):S156.
  50. Reece RJ, Canete JD, Parsons WJ, et al: Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1481-4.
  51. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, et al: Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R784-R795.
  52. Goldbach-Mansky R, Lee JM, Hoxworth JM, et al: Active synovial matrix metalloproteinase-2 is associated with radiographic erosions in patients with early synovitis. *Arthritis Res* 2000; 2: 145-53.

53. Fraser A, Fearon U, Reece R, Emery P, et al: Matrix metalloproteinase 9, apoptosis, and vascular morphology in early arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2024-8.
54. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000; 43:30-7.
55. John S, Myerscough A, Marlow A, et al. Linkage of cytokine genes to rheumatoid arthritis. Evidence of genetic heterogeneity. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:361-5.
56. Harrison B, Thomson W, Symmons D, et al: The influence of HLA-DRB1 alleles and rheumatoid factor on disease outcome in an inception cohort of patients with early inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1999, 42:2174-2183.
57. Gough A, Faint J, Salmon M, et al: Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1166-70.
58. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, et al: The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1117-1121.
59. Kallberg H, Padyukov L, Plenge RM, et al: Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2007; 80:867-75
60. van der Helm-van Mil AHM, Huizinga TWJ: Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. *Arthritis Res Ther* 2008, 10:205.
61. Cha S, Choi CB, Han TU, et al: Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels with PADI4 haplotypes in early rheumatoid arthritis and with shared epitope alleles in very late rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(5):1454-63.
62. van der Linden MP, Feitsma AL, le Cessie S, et al: Association of a single-nucleotide polymorphism in CD40 with the rate of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(8):2242-47.
63. van Gaalen FA, van Aken J, Huizinga TW, et al: Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7):2113-21.
64. Perez Alamino R, Waimann C; Rossemfelt MG; Maldonado Cocco JA; Citera G: Remisión clínica en artritis Reumatoidea ¿Realmente existe? Correlación con ecografía articular. *Rev Arg Reumatol* 2009; 20 (Suppl1):16(7).
65. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al: Presence of Significant Synovitis in Rheumatoid Arthritis Patients With Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Induced Clinical Remission: Evidence From an Imaging Study May Explain Structural Progression. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3761-73.
66. McQueen FM, Benton N, Crabbe J, et al: What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using x rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:859-868.
67. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al: An Explanation for the Apparent Dissociation Between Clinical Remission and Continued Structural Deterioration in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2958-67.
68. Klarlund M, Østergaard M, Jensen KE, et al: Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:521-528.
69. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, et al: The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000; 43(12):2762-70.
70. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al: A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients With Undifferentiated Arthritis Using Magnetic Resonance Imaging of the Wrists and Finger Joints and Serologic Autoantibodies. *Arthritis Res Ther* 2009; 772-78.
71. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al: The presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with magnetic resonance imaging detection of bone marrow edema in early stage rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:133-134.
72. Visser H, le Cessie S, Vos K, et al: How to Diagnose Rheumatoid Arthritis Early: A Prediction Model for Persistent (Erosive) Arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:357-65.
73. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, et al: A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009; 48:1114-1121.
74. Saleem B, Mackie S, Quinn M, et al: Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1178-1180.
75. van der Helm-van Mil AHM, le Cessie S, van Dongen H, et al: A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients With Recent-Onset Undifferentiated Arthritis: How to Guide Individual Treatment Decisions. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1178-1180.
76. van der Helm-van Mil AHM, 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(8):2241-2247.
77. Waimann C, Marcos J, Dal Pra F, Hogrefe J, Retamozo S, Caeiro F, Casalla L, Benegas M, Rillo O, Berman H, Spindler A, Berman A, Secco A, García Salinas R, Catalán Pellet A, Ceccato F, Paira S, Marcos JC, Maldonado Cocco JA, Citera G. En representación de CONAART (Consortio Argentino de Artritis Temprana). Validación de un score de predicción de AR. *Rev Arg Reumatol* 2009; 20 (Suppl1):16(5).
78. Sokka T, Mäkinen H: Drug management of early rheumatoid arthritis - 2008. *Best Prac Res Clin Rheum* 2009; 23:93-102.