Con la colaboración de

NOVARTIS

Sociedad Española de Reumatología

EULAR REVIEW

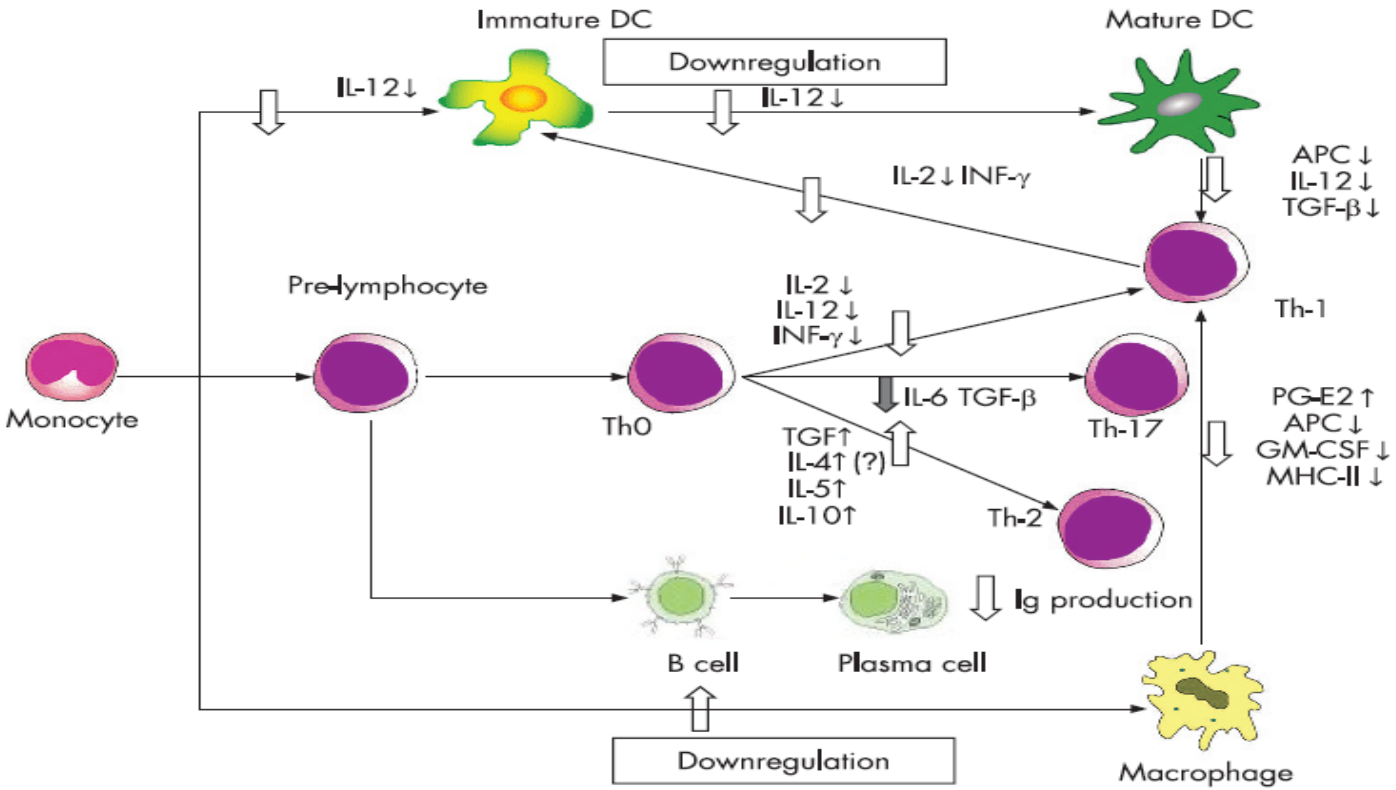
MADRID JUNIO 2017

Annual European Congress of Rheumatology

Artritis Reumatoide. Clínica

Dra. Virginia Villaverde García

VITAMINA D Y AUTOINMUNIDAD



VITAMINA D Y AR

- Prevalencia elevada de la insuficiencia de vitamina D: 25(OH)D<30 ng/ml en pacientes con AR

- Varios trabajos encuentran una **asociación entre los niveles de vitamina D y la actividad de la enfermedad: DAS28, DAS28 PCR** tras ajustar por diferentes factores de confusión (género, sexo, IMC…). ***AB0300, AB0369, AB0440***

- **Asociación de los niveles séricos de vitamina D con aparición de dolor de características neuropáticas en pacientes con AR**. Correlación negativa entre los niveles de vitamina D y la puntuación en el cuestionario LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs). ***AB0324***

VITAMINA D Y AR

- Alta prevalencia de depresión en los pacientes con AR (16-38%). Se ha relacionado la deficiencia de vitamina D como un factor de riesgo de aparición de síntomas depresivos en estos pacientes.

- **Freier D et al.** Estudian esta posible asociación (depresión y niveles de vitamina D) en 75 pacientes con artritis de reciente comienzo (6 sem-12 meses). 73% de los pacientes tenían insuficiencia de vitamina D (<75 nmol/l) en comparación con la población general alemana (60%). No hubo asociación entre los niveles de vitamina D y distress + según el cuestionario HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)**THU0139**

- Asociación entre los niveles de vitamina D bajos y una mayor riesgo cardiovascular en pacientes con AR

VITAMINA D Y AR

Cutolo M et al. European multicentre pilot survey to assess vitamin D and clinical status in RA patients. THU0116

- Estudio multicéntrico transversal realizado en 13 países europeos (Bulgaria, Croacia, Estonia, Italia, Polonia, Lituania, Rusia, Rumanía, Serbia, Eslovaquia, España: Tenerife, Portugal y Letonia)
- **Objetivo:** Determinar niveles séricos de 25(OH) vitamina D en pacientes con AR y evaluar su relación con la actividad de la enfermedad, incapacidad funcional, calidad de vida
- 625 pacientes con AR (529 mujeres y 96 varones). Edad media: 55±11 años, duración media de la enfermedad: 11±9 años, 79,7% factor reumatoide +, 73,3% ACPA +, 27% tto. corticoideo (dosis máxima 7,5 mg/día), 53% tto. con MTX, 19% hidroxicloroquina, 8% leflunomida y 9% tto. biológico. 276 individuos sanos pareados por edad y sexo. Periodo de reclutamiento: Diciembre 2013-Marzo 2014
- Niveles de 25 (OH) vit D recogidos en invierno y analizados en laboratorio central mediante quimioluminiscencia (DiaSorin). Definiciones utilizadas: Niveles normales 25(OH) >30 ng/ml, insuficiencia 20-30 ng/ml y deficiencia <20 ng/ml

VITAMINA D Y AR

Cutolo M et al. European multicentre pilot survey to assess vitamin D and clinical status in RA patients. THU0116

- La concentración sérica media de 25 (OH) en los pacientes con AR fue 17,62±9,76 ng/ml y 18,95±9,45 ng/ml en los sujetos sanos (p=0,01).
- 25 (OH) < 20 ng/ml en 66% pacientes con AR, deficiencia severa (<10 ng/ml) en el 25%, insuficiencia en el 27% de los pacientes. Los niveles fueron normales sólo en el 6% de los pacientes. No hubo diferencias en función del sexo.
- Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los distintos países europeos (diferente latitud, exposición solar y hábitos alimenticios)
- **Hubo una correlación negativa en cuanto a los niveles de 25(OH) vit D y DAS28PCR (p<0,001), impacto de la enfermedad: RAID (p=0,05) y HAQ (p=0,04).**

OBESIDAD Y AR

- Los estudios que han evaluado la asociación entre el sobrepeso y la aparición de AR son discordantes. La evaluación del sobrepeso en estos estudios se ha realizado con IMC. IMC se correlaciona moderadamente con la cantidad total de la grasa corporal y no refleja la distribución de la grasa.

- **Linauskas et al.** Body fat percentage and waist circumference were associated with development of RA- A Danish follow up study. **OP0079**

- ***Danish Diet, Cancer and Health cohort***: cohorte poblacional individuos 50-64 años reclutados entre 1993-1997. Datos sobre el estilo de vida, mediciones de la grasa corporal, etc disponibles desde el reclutamiento. Los pacientes que posteriormente desarrollan AR se identifican mediante ***The Danish National Patient Registry***.

- Mediciones de la grasa corporal: IMC, grasa abdominal (circunferencia de la cintura >102 cm en varones y >88 cm en mujeres) y porcentaje de grasa corporal total (bio-impedancia)

OBESIDAD Y AR

- Abstract Session N117/N118
- **Linauskas et al**. Body fat percentage and waist circumference were associated with development of RA- A Danish follow up study. OP0079

- 54.284 sujetos (52% mujeres). Seguimiento medio 21 años. 283 mujeres y 110 varones desarrollan AR. Tiempo medio de aparición de AR: 7 (4-11) años.
- Análisis multivariante (factores de confusión evaluados: edad, tabaco, status socioeconómico, consumo de alcohol, actividad física, ingesta de ácidos grasos omega 3)

- Asociación entre las mediciones de grasa corporal y la incidencia de AR:
  - HR (IMC 25-29,99 Kg/m2): 0,83 [IC 95%(0,55-1,24)] en varones y 1,48 [IC 95%(1,14-1,91)] en mujeres.
  - HR (IMC >30 Kg/m2): 0,69 [IC 95%(0,37-1,30)] en varones y 1,54 [IC 95%(1,09-2,17)] en mujeres.
  - HR (grasa abdominal >102 cm varones y >88 cm en mujeres): 1,16 [IC 95%(0,75-1,80)] y 1,24 [IC 95%(0,96-1,61)] respectivamente.
  - HR (porcentaje total grasa corporal): 0,99 [IC 95%(0,96-1,03)] en varones y 1,03 [IC 95%(1,01-1,05)] en mujeres.

El sobrepeso y la obesidad según IMC, grasa abdominal y porcentaje total de grasa corporal (sobre todo >30%) se asociaron con un mayor riesgo de aparición de AR en las mujeres.

OBESIDAD Y AR

- **Agejanova S el at**. Body mass index in early RA in underweight patients is associated with more progression of erosions over 15 years and in obese patients with less progression of joint space narrowing. THU0074
  - 473 pacientes procedentes del estudio BARFOT incluidos entre 1992 y 1999.
  - Seguimiento durante 15 años. Pacientes evaluados en el momento de inclusión y a 1,2,5,8 y 15 años.
  - IMC (kg/m^2) en el momento de inclusión: <20 (n=27), 20<25 (n=210), 25<30 (n=179) y ≥30 kg/m^2(n=57).
  - Rx de manos y pies evaluadas mediante Sharp-van der Heijde (SHS): ES (erosión score) y JSN (joint space narrowing).
  - Factores de confusión evaluados en el análisis: edad, sexo, tratamiento, ACPA y hábito tabáquico
- Las características **basales** de los pacientes fueron similares en cuanto a la actividad de la AR y en cuanto al SHS (ES y JSN)

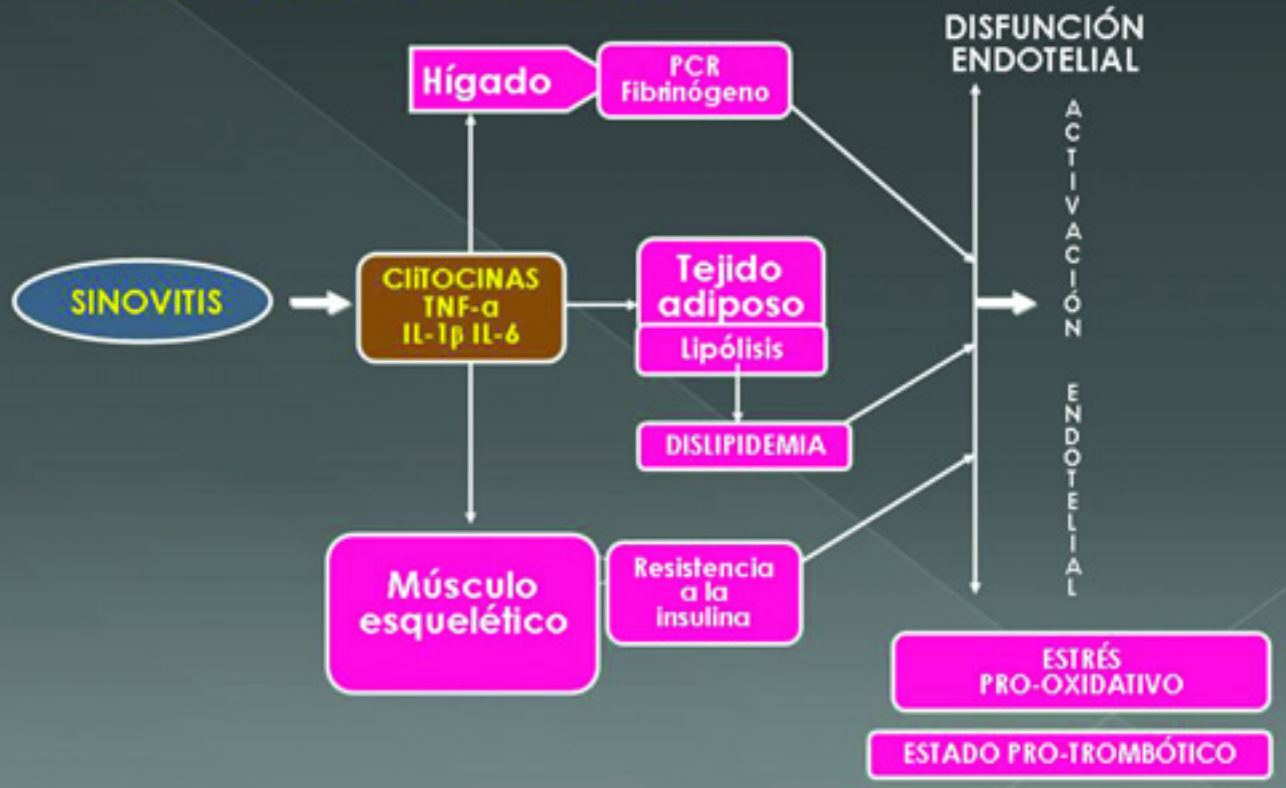
OBESIDAD Y AR

- **Agejanova S el at**. Body mass index in early RA in underweight patients is associated with more progression of erosions over 15 years and in obese patients with less progression of joint space narrowing. THU0074

  - Asociación significativa en cuanto mayor puntuación del ES en el grupo de pacientes con IMC<20 kg/m^2 [1,15 (IC95%: 2,72-6,42); p=0,025], no en el de IMC>30 kg/m^2 [0,95 (IC95%: 0,90-1,00); p=0,074].
  - Asociación significativa entre el IMC y la progresión de JSN sólo en el grupo IMC>30 kg/m^2 [0,93 (IC95%: 0,87-0,99); p=0,033]. En el grupo IMC<20 kg/m^2: 2,53 (IC95%: 0,83-7,67); p=0,096.
  - No hubo asociación entre el IMC y el daño radiológico en el grupo de pacientes con IMC 20<25 y 25<30 kg/m^2
  - No hubo asociación entre el IMC y VSG, PCR, NAD, NAT en el grupo de pacientes con IMC<20 kg/m^2. IMC>30 kg/m^2 se asoció con valores más altos de PCR: 1,06 (IC95%: 1,01-1,12); p=0,028, pero no con la VSG ni NAT. Comparado con el grupo de IMC 20<25, los pacientes con IMC>30 kg/m^2 tenían mayor nº de NAD a los 15 años de seguimiento: 3,17 (IC95%: 1,06-9,27); p=0,038.

- **El bajo peso en los pacientes con AR, se asocia con mayor progresión del daño estructural a los 15 años de seguimiento y la obesidad con menos, independientemente del sexo, ACPA y el hábito tabáquico. El efecto del IMC no puede explicarse por la actividad de la enfermedad.**

Artritis Reumatoide: Mecanismos que Llevan a Aterogénesis Acelerada



RIESGO CARDIOVASCULAR Y AR

- Riesgo CV en AR igual que Diabetes tipo II.
- Factores de riesgo CV, además de los “tradicionales”: seropositividad (FR y/o anti-CCP), manifestaciones extraarticulares…
- 2/3 de los pacientes con AR de reciente comienzo (<6 meses) tienen riesgo CV significativo en el momento del diagnóstico (arteriosclerosis subclínica: placas y/o engrosamiento de la íntima carotidea en ECO). **AB0358**
- PCR: factor de riesgo CV independiente en la población general y en los pacientes con poliartritis Buena correlación entre PCR y la función SCORE.
- **Aplicación de las recomendaciones EULAR en la práctica clínica: BAJA!!!**
- Varios *abstracts* reflejan que los pacientes con AR con riesgo CV están infartratados (≤15% estatinas, ≤40% antihipertensivos…) y proponen programas de mejora en la colaboración entre los médicos de atención primaria y los reumatólogos para reducir el riesgo cardiovascular en AR.

AB0339, FRI0759, SAT0114

RIESGO CARDIOVASCULAR Y AR

- Abstract Session N105/N106
- **Filhol E el al**. Decrease in cardiovascular event excess risk in RA since 2000': a meta-analysis of controlled studies. **OP0146**
  - **Revisión sistemática** (Pubmed, Cochrane, abstracts ACR y EULAR hasta Marzo 2016)
  - **Objetivo:** evaluar el riesgo de presentar un evento cardiovascular en pacientes con AR en comparación con la población general, antes y después de los años 2000
  - **Eventos cardiovasculares estudiados:** IAM, ICC, mortalidad CV y ACV
  - 5714 referencias. 28 estudios incluidos.
  - Estudios publicados ***antes de los años 2000***: Aumento del riesgo CV en pacientes con AR:
    - ACV RR=1,12 (IC95%: 1,04-1,21); p<0,002
    - ICC RR=1,25 (IC95%: 1,14-1,37); p<0,00001
    - RIP CV RR=1,21 (IC95%: 1,15-1,26); p<0,00001
    - IAM CV RR=1,32 (IC95%: 1,24-1,41); p<0,00001

RIESGO CARDIOVASCULAR Y AR

- Abstract Session N105/N106
- **Filhol E el al**. Decrease in cardiovascular event excess risk in RA since 2000': a meta-analysis of controlled studies. **OP0146**

- Estudios publicados ***después de los años 2000***: Disminución sólo del riesgo de IAM y estable en cuanto a los ACV
  - ACV RR=1,23 (IC95%: 1,06-1,43); p=0,006
  - ICC RR=0,58 (IC95%: 0,11-3,55); p=0,52
  - RIP CV RR=1,07 (IC95%: 0,74-1,56); p=0,71
  - IAM CV RR=1,18 (IC95%: 1,14-1,23); p<0,00001

- Este metaanálisis confirma el aumento del riesgo CV en los pacientes con AR en comparación con la población general.
- Parece que el exceso de riesgo CV es menos prevalente que antes de los años 2000 (IAM).
- Los autores sugieren que esto puede deberse a un manejo del riesgo CV mejor en los pacientes con AR y a un control de la actividad inflamatoria de la enfermedad mayor, gracias a los nuevos tratamientos disponibles

UTILIDAD DE LA DEFINICIÓN EULAR DE ARTRALGIAS CONSIDERADAS DE ALTO RIESGO DE PROGRESIÓN A AR (CSA) EN PRÁCTICA CLÍNICA

- Abstract Session N117/N118
- **Burgers LE el al**. Performance of the EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis- A longitudinal study. OP0073
  - Evidencia creciente de que la instauración de tratamiento de forma muy precoz puede modificar el curso de la enfermedad y el tratamiento de las artralgias puede incluso prevenir el desarrollo de AR.
  - **Objetivo**: Evaluar la utilidad de esta definición en 241 pacientes holandeses (Leiden) en los que los Reumatólogos (por su experiencia) tienen la “intuición” de que evolucionarán a AR y su utilidad en 113 pacientes con artralgias referidos al hospital universitario de Umea (Suecia) antes de ser valorados en Reumatología.
  - Estudio longitudinal de 2 años de seguimiento para ver si los pacientes cumplen criterios ACR/EULAR 2010 de AR o se inicia tratamiento con DMARDS.

Box 1 EULAR defined characteristics describing arthralgia at risk for RA

These parameters are to be used in patients with arthralgia without clinical arthritis and without other diagnosis or other explanation for the arthralgia.

History taking:

- Joint symptoms of recent onset (duration <1 year)
- Symptoms located in MCP joints
- Duration of morning stiffness ≥60 min
- Most severe symptoms present in the early morning
- Presence of a first-degree relative with RA

Physical examination:

- Difficulty with making a fist
- Positive squeeze test of MCP joints

EULAR, European League Against Rheumatism; RA, rheumatoid arthritis.

Van Steenbergen HW et al. Ann Rheum Dis 2017; 76:491-6.

MADRID JUNIO 2017
EULAR

UTILIDAD DE LA DEFINICIÓN EULAR DE ARTRALGIAS CONSIDERADAS DE ALTO RIESGO DE PROGRESIÓN A AR (CSA) EN PRÁCTICA CLÍNICA

- Abstract Session N117/N118
- **Burgers LE el al.** Performance of the EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis- A longitudinal study. **OP0073**

- **Resultados:**
  - Pacientes con definición + para CSA (≥3/7 parámetros) tenían alto riesgo de desarrollar artritis en comparación con los que no cumplían esta definición (HR 2,1; IC95%: 0,9-4,7). La sensibilidad de la definición "positiva" fue del 84% y el valor predictivo positivo fue del 30%.
  - En los pacientes con artralgias en los que se aplicó esta definición antes de la evaluación por el Reumatólogo, una definición "positiva" no fue ni sensible (10%) ni predictiva (3%) de progresión a AR.

- **Conclusiones:** La definición EULAR de CSA es sensible cuando se utiliza por Reumatólogos con experiencia en AR. Además esta definición no se ha elaborado para su utilización en atención primaria.

- **Cuestiones pendientes**: determinar el valor predictivo de estos parámetros clínicos si se combinan con pruebas de laboratorio y/o de imagen.

UTILIDAD DE LA COMBINACIÓN ANTICUERPOS+DEFINICIÓN EULAR DE ARTRALGIAS CONSIDERADAS DE ALTO RIESGO DE PROGRESIÓN A AR (CSA) EN PRÁCTICA CLÍNICA

- **Ten Brinck RM et al**. The risk of individual autoantibodies, autoantibody combinations and autoantibody levels for arthritis development in clinically suspect arthralgia. **THU0068. Poster Tour**

- **Objetivo**: Evaluar el riesgo de progresión a artritis en los pacientes con CSA si además tienen ACPA, FR y/o Acs. Antiproteínas carbamiladas (anti-CarP)

  241 pacientes de la Cohorte CSA Leiden (Holanda). Seguimiento durante 2 años.
- **Resultados**: La presencia de ACPA se asoció independientemente con el riesgo de desarrollar artritis: HR: 5,1; IC95%: 2,0-13,2

VPP+ (desarrollo clínico de artritis a los 2 años): 38% ACPA negativo y FR positivo
50% ACPA positivo y FR negativo
67% ACPA positivo y FR positivo

Niveles más altos de ACPA no se asociaron con un aumento del riesgo de progresión a AR, a diferencia del FR.

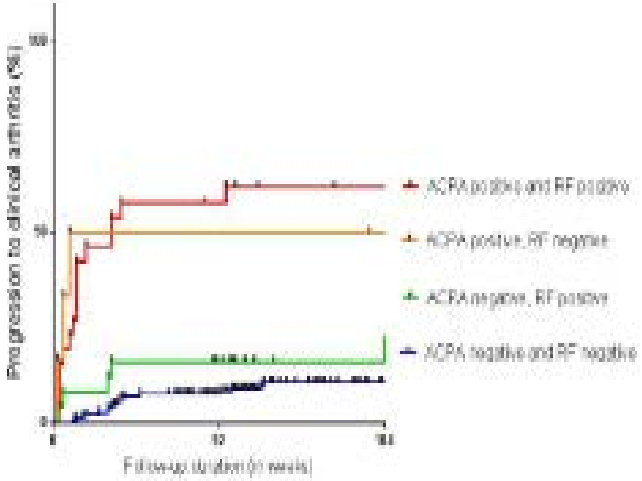
Los niveles de los anticuerpos, permanecieron estables durante todo el seguimiento.

MADRID JUNIO 2017
EULAR

UTILIDAD DE LA COMBINACIÓN ANTICUERPOS+DEFINICIÓN EULAR DE ARTRALGIAS CONSIDERADAS DE ALTO RIESGO DE PROGRESIÓN A AR (CSA) EN PRÁCTICA CLÍNICA

- **Ten Brinck RM et al**. The risk of individual autoantibodies, autoantibody combinations and autoantibody levels for arthritis development in clinically suspect arthralgia. **THU0068. Poster Tour**

- **Conclusiones**: Los ACPA + son los que implican un riesgo mayor de desarrollar artritis; no obstante >30% de los pacientes ACPA+ y RF+ no desarrollaron artritis a los dos años de seguimiento.
- La combinación de CSA y de estos anticuerpos, parece insuficiente para identificar de forma precisa los pacientes que desarrollarán AR de forma inminente



REMISIÓN Y AR

- Clinical Science Session N103/N104: Remission in RA
- Imaging is required for remission: D'Agostino SI. Haavardsholm Espen A-NO

¿ Por qué este debate?

Muchos de los pacientes en remisión clínica presentan inflamación subclínica en RMN o ECO. La inflamación subclínica se asocia con progresión radiográfica. La ausencia de inflamación subclínica, se asocia con remisión mantenida

Ventajas de la imagen: información adicional del estado del paciente (si hay inflamación o no, daño estructural…), detección de la verdadera actividad de la enfermedad, ajuste mejor del tratamiento, espaciamiento/disminución del tratamiento con mayor seguridad. *Iwamoto T. Remission postTNF discontinuation relapse free period predicted only by US. Arthritis Care Res 2014.*

TaSER/ARCTIC: NO encuentran diferencias en cuanto al % de pacientes en remisión utilizando criterios clínicos (DAS, ACR/EULAR *boolean remission*) vs clínicos + ecográficos

REMISIÓN Y AR

- Clinical Science Session N103/N104
- **Sepriano A et al.** Adding ultrasound to the treat-to-target strategy shows no benefit in achievement of remission: results from the BIODAM cohort. **OP0192**
  - **Objetivo**: Evaluar si los US en combinación con la estrategia T2T permiten conseguir un mayor nº de pacientes con AR en remisión en comparación con la utilización de la información clínica únicamente
  - **Cohorte BIODAM** (cohorte prospectiva multicéntrica de pacientes con AR que inician o cambian csDMARD y/o antiTNF, seguidos durante 2 años. Centros con experiencia en US)
  - US-7 score (7 articulaciones de manos y pies). Se evalúa sinovitis y tenosinovitis en escala de grises (GSUS) y power-Doppler (PDUS) y erosiones en escala de grises cada 3 meses.
  - Se aplica la estrategia T2T en cada visita. Objetivo: remisión ACR/EULAR
  - **T2T-CLIN-REM** si: 1) paciente en remisión según ACR/EULAR ó 2) el tratamiento no se intensificó
  - **T2T-CLIN-US-REM** si: 1) paciente en remisión clínica según ACR/EULAR y ecográfica (todas las articulaciones incluidas en el US7-score con GSUS sinovitis <2 y PDUS sinovitis=0) ó 2) el tratamiento no se intensificó

REMISIÓN Y AR

- Clinical Science Session N103/N104
- **Sepriano A et al**. Adding ultrasound to the treat-to-target strategy shows no benefit in achievement of remission: results from the BIODAM cohort. **OP0192**

  Resultados: 963 visitas de 130 pacientes. Remisión según ACR/EULAR: 19,6% visitas.

Table. Effect of following a T2T strategy taking both clinical and US data into account (T2T-CLIN-US-REM) compared to the clinical definition of T2T (T2T-CLIN-REM; reference) in meeting the targets 3 months later and over a period of 2 years.

T2T approach / Outcome	ACR/EULAR boolean remission aOR* (95% CI)
No T2T *vs* T2T-CLIN-REM alone§	**0.49 (0.27; 0.88)**
T2T-CLIN-US-REM *vs* T2T-CLIN-REM alone§	**0.39 (0.24; 0.63)**

*Adjusted for age, gender, HAQ-score, RF, ACPA, previous use of DMARDs, smoking-status, education and number of comorbidities. § Clinical definition of T2T (T2T-CLIN-REM) was used as the comparator for each of the presented treatment strategies.

Conclusiones:

La utilización de los US (US7-score) no parece añadir ninguna ventaja sobre el uso únicamente de los criterios clínicos para conseguir la remisión en los pacientes con AR