

Tesis Doctoral

**Análisis de la efectividad y seguridad de las
terapias biológicas en una cohorte de 200
pacientes con artritis reumatoide seguidos durante
una década**

Departamento de Cirugia

Facultad de Medicina

Universidad de Sevilla



Julia Uceda Montañés

Directores

Dr. D. José Luis Marengo de la Fuente

Dr. D. Fernando Sáenz López de Rueda

Dr. D. Fernando Docobo Durantez

Sevilla, 8 de Junio de 2014

A mi familia, por las horas que les he robado.

A Loreto y José Luís, por su gran ayuda.

1 ÍNDICE

1	ÍNDICE	4
2	LISTA DE TABLAS	8
3	LISTA DE FIGURAS	10
4	ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	12
5	RESUMEN	15
6	INTRODUCCIÓN	21
6.1	ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA AR.....	22
6.2	EPIDEMIOLOGÍA DE LA AR	23
6.3	ETIOLOGÍA DE LA AR	25
6.3.1	<i>Factores genéticos.....</i>	26
6.4	PATOGENIA DE LA AR.....	28
6.4.1	<i>La sinovial reumatoide</i>	28
6.4.2	<i>La respuesta inmune en la AR</i>	29
6.5	CLÍNICA.....	31
6.5.1	<i>Manifestaciones clínicas articulares</i>	32
6.5.2	<i>Manifestaciones clínicas extraarticulares</i>	32
6.6	DISCAPACIDAD	41
6.7	MORTALIDAD.....	41
6.8	IMPACTO SOCIO-ECONÓMICO.....	42
6.9	DIAGNÓSTICO	43
6.10	EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO.....	45
6.10.1	<i>Parámetros que miden el grado de actividad inflamatoria</i>	46
6.10.2	<i>Evaluación de la discapacidad.....</i>	53
6.10.3	<i>Evaluación del daño estructural.....</i>	54
6.11	PRONÓSTICO.....	55
6.12	TRATAMIENTO DE LA AR.....	56
6.12.1	<i>Tratamiento sintomático.....</i>	57
6.12.2	<i>FAME</i>	58
6.13	EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS FAME BIOLÓGICOS.....	65
6.13.1	<i>Eficacia</i>	65
6.13.2	<i>Seguridad</i>	65
6.14	PARTICULARIDADES DEL DISTRITO SANITARIO SUR DE SEVILLA.....	67
6.14.1	<i>Población de referencia del Área Hospitalaria de Valme</i>	68

6.14.2	<i>Indicadores Demográficos y Socioeconómicos</i>	68
6.14.3	<i>Indicadores de “estado de salud”</i>	74
6.15	INDICADORES SOCIODEMOGRÁFICOS NACIONALES	74
6.15.1	<i>Pirámide de población</i>	74
6.15.2	<i>Tasa de Natalidad</i>	75
6.16	COMPARACIÓN DATOS DEL DISTRITO CON LOS DE ANDALUCÍA.....	77
6.17	COMPARACIÓN DATOS DEL DISTRITO CON LOS DE NACIONALES	78
7	JUSTIFICACIÓN	79
8	OBJETIVOS	81
8.1	OBJETIVO GENERAL	82
8.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	82
9	HIPÓTESIS	83
10	METODOLOGÍA	85
10.1	DISEÑO.....	86
10.2	PACIENTES.....	86
10.2.1	<i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	86
10.2.2	<i>Reclutamiento, seguimiento y representatividad</i>	87
10.3	MEDICIONES Y VARIABLES	87
10.3.1	<i>Variable principal: Efectividad</i>	87
10.3.2	<i>Variable principal: Mejoría funcional</i>	89
10.3.3	<i>Variable principal: Seguridad</i>	89
10.3.4	<i>Variables secundarias: descriptivas y confusoras</i>	90
10.3.5	<i>Recogida de datos</i>	90
10.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	91
10.4.1	<i>Estudio descriptivo</i>	91
10.4.2	<i>Estudio de la efectividad</i>	91
10.4.3	<i>Estudio de la seguridad</i>	92
11	RESULTADOS	93
11.1	ESTUDIO DESCRIPTIVO	94
11.1.1	<i>Descripción del tratamiento biológico</i>	97
11.2	EFFECTIVIDAD.....	101
11.2.1	<i>Respuesta EULAR según criterios DAS-28</i>	101

11.2.2	<i>Terapia biológica: tiempo de retención, motivos de suspensión y combinaciones con FAME</i>	
	102	
11.2.3	<i>Remisión clínica</i>	108
11.3	SEGURIDAD.....	109
12	DISCUSIÓN	111
13	CONCLUSIONES	115
14	ANEXOS	117
14.1	HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARA LA EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON AR	118
14.2	ÍNDICES DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD.....	121
14.3	ÍNDICES DE RECuento ARTICULAR	122
14.3.1	<i>Índice de Ritchie</i>	122
14.3.2	<i>Índice de 44 articulaciones</i>	122
14.3.3	<i>Índice de 28 articulaciones</i>	123
15	BIBLIOGRAFÍA	125

2 LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de clasificación de la ACR de 1987	43
Tabla 2. Criterios de clasificación de la EULAR / ACR de 2010	44
Tabla 3. Conjunto mínimo de parámetros para evaluación de la AR recomendados por OMERACT 1993 (175)	45
Tabla 4. Definición de respuesta de EULAR (DAS original).....	51
Tabla 5. Definición de respuesta de EULAR (DAS28).....	51
Tabla 6. Criterios ACR de remisión clínica de la AR.....	52
Tabla 7. Puntos de corte para las categorías de actividad según el DAS, DAS28 y SDAI	53
Tabla 8. Tasa Bruta de Natalidad por comunidad autónoma (INE)	75
Tabla 9. Definición de respuesta de EULAR (DAS28).....	88
Tabla 10. Características basales de los pacientes - Variables Continuas.....	94
Tabla 11. Características basales de los pacientes - Variables Categóricas	95
Tabla 12. Cambio entre características basales y periodos de seguimiento	96
Tabla 13. FAME según orden de tratamiento	97
Tabla 14. Terapia biológica según orden de tratamiento	98
Tabla 15. Función de supervivencia para todos los tratamientos biológicos	99
Tabla 16. Prevalencia de respuesta EULAR según criterios DAS-28.....	101
Tabla 17. Retención del primer biológico.....	103
Tabla 18. Motivos de suspensión para el primer biológico.....	106
Tabla 19. FAME utilizados en combinación con el primer biológico.....	107
Tabla 20. Comparación de características basales en pacientes con y sin remisión clínica	108

3 LISTA DE FIGURAS

Figura 1. EVA de dolor	47
Figura 2. Escala para evaluación global de la enfermedad por el paciente y por el médico.	47
Figura 3. Pirámide poblacional de la zona Sur de Sevilla	69
Figura 4. Pirámide de población de España	75
Figura 5. Población de 16 y más según el nivel de estudios por sexo (%)	76
Figura 6. Tasa de tuberculosis según categorías de declaración. España, 1999-2009	77
Figura 7. Función de supervivencia para todos los tratamientos. Orden de tratamiento	100
Figura 8. Función de supervivencia para todos los tratamientos. Tipo de fármaco	100
Figura 9. Retención del primer biológico, por tipo de fármaco, a 10 años	104
Figura 10. Retención del primer biológico, por tipo de fármaco, a 5 años	105

4 ABREVIATURAS y ACRÓNIMOS

ACR	American College of Rheumatology
AINEs	Antiinflamatorios no esteroides
Anti CCP	Anticuerpo anti péptido citrulinado
AR	Artritis reumatoide
BIOBADASER	Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas
BONO	Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa
DAS28	Disease Activity Score
EMA	European Medicines Agency
EMECAR	Estudio de Morbilidad y Expresión Clínica de la Artritis Reumatoide
EULAR	The European League Against Rheumatism
EVA	Escala visual analógica
FAME	Fármacos modificadores de la enfermedad
FDA	Food and Drugs administration
FR	Factor Reumatoide
GuipCar	Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide de la Sociedad Española de Reumatología

HAQ	Health Assessment Questionnaire
IC	Intervalo de confianza
IL-1	Interleuquina 1
IL-17	Interleuquina 17
IL-6	Interleuquina 6
MHAQ	Modified Health Assessment Questionnaire
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials)
PCR	Proteína C reactiva
SDAI	Simplified Disease Activity Index
IL-2	Interleuquina 2
SER	Sociedad Española de Reumatología
TNF	Factor de necrosis tumoral
VSG	Velocidad de sedimentación globular

5 RESUMEN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, debilitante, de distribución universal y con un importante impacto socioeconómico. Se estima una prevalencia del 1%. Su etiología es multifactorial siendo el sistema inmune el principal implicado en su desarrollo, influyendo de manera esencial los factores genéticos y medioambientales. En la patogenia encontramos alteraciones de la inmunidad celular, humoral y de los elementos celulares de la membrana sinovial. Clínicamente se caracteriza por la inflamación poliarticular y simétrica, siendo frecuente la implicación clínica de los órganos extraarticulares, dando lugar todo ello a una gran discapacidad funcional y una esperanza de vida reducida. El diagnóstico se realiza mediante la combinación de la historia clínica, exploración física, pruebas de laboratorio y pruebas de imagen. El pronóstico ha mejorado en los últimos años, gracias al control estrecho y al manejo temprano de tratamientos clásicos y nuevos. El objetivo terapéutico es conseguir la mínima actividad inflamatoria y mantenerla a lo largo del tiempo. En las últimas décadas se han producido grandes cambios en el tratamiento y control de la enfermedad mejorando de manera notable la evolución de la misma. Entre los fármacos que manejamos para el control de los síntomas agudos encontramos los analgésicos, AINEs y esteroides; y para el control de la enfermedad disponemos de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) químicos y biológicos. La introducción de los FAME biológicos han revolucionado el curso de las enfermedades inflamatorias crónicas, aunque el coste elevado de estos medicamentos y todavía la escasa información sobre la seguridad a largo plazo nos obligan a usarlos de una manera racionalizada.

Actualmente no disponemos de resultados concretos sobre el empleo de agentes biológicos en la AR tratada en nuestro ámbito, basándonos para su empleo, en la extrapolación de datos procedentes de ensayos clínicos y de registros nacionales.

Ya que el manejo de la enfermedad y el nivel de alfabetización de los pacientes influye en la gravedad de la enfermedad y en el curso de la misma, la hipótesis planteada fue que los pacientes del Área Sanitaria Sur de Sevilla con AR deben tener una enfermedad más agresiva y una peor respuesta al tratamiento si lo comparamos con otras zonas geográficas nacionales con tasas de analfabetos y paro más bajas.

Asimismo nuestra hipótesis es que nuestra tasa de tuberculosis sea menor que en estudios a nivel nacional, por ser la tasa poblacional inferior.

El objetivo principal de esta tesis fue describir la efectividad y seguridad a largo plazo de las terapias biológicas en pacientes con AR en la práctica clínica diaria en el área hospitalaria sur de la provincia de Sevilla. También analizamos las posibles diferencias en la efectividad y seguridad de los distintos fármacos biológicos y examinamos los cambios de tratamiento más frecuentes

Se realizó un estudio observacional, longitudinal retrospectivo de pacientes con AR refractaria, en tratamiento biológico y un seguimiento de 10 años.

En el análisis estadístico, se realizó un estudio descriptivo de las características clínicas y demográficas. Las asociaciones entre variables se analizaron mediante los test bivariantes utilizando un nivel de significación de 0,05. Para el estudio de la efectividad se estimó la prevalencia de respuesta terapéutica, expresada junto a su IC al 95%. La retención de cada biológico en los puntos de tiempo predeterminados se evaluó mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y comparación de curvas con pruebas de log-rank. La existencia de diferencias entre los distintos fármacos empleados se analizó mediante pruebas de chi cuadrado. Se estudiaron los motivos de suspensión de la terapia biológica. Se contabilizó el número de FAME utilizados en combinación con la terapia biológica durante el periodo de seguimiento analizando las posibles diferencias entre fármacos biológicos mediante la t de Student. Los pacientes del estudio se clasificaron en dos grupos, en función de la remisión clínica según criterios EULAR y se examinaron posibles diferencias en las características sociodemográficas o clínicas entre ambos grupos mediante pruebas de diferencias de medias o de proporciones en función de las variables de interés. Para el estudio de la seguridad, se calculó la incidencia de acontecimientos adversos junto con su IC del 95% así como la tasa de mortalidad y de ingreso hospitalario.

La muestra basal estuvo formada por 203 pacientes, de los que el 67% fueron mujeres, con una edad media de $56 \pm 14,6$ años, un DAS28 de $5,49 \pm 1,38$ y una duración de la enfermedad en el momento de inicio del tratamiento biológico de $5,7 \pm 5,6$ años. La mayoría de los pacientes presentaban FR positivo (79,1%), con anticuerpos antinucleares negativos (ANA) (57,3%) y antiCCP positivos (68,9%). Las formas erosivas de la enfermedad estaban presentes en el 58% de la muestra mientras que el 65% habían tomado dos o más FAME antes del inicio del tratamiento biológico.

En la comparación de los parámetros de inflamación, actividad y capacidad funcional entre los tiempos estudiados, sólo se encontraron diferencias en el DAS-28 que mostró un descenso del 50% entre el tiempo basal y 12 meses y también entre el basal y los 24 meses. El 62,3 % obtuvieron una respuesta EULAR satisfactoria a los 12 meses y el

56,8% a los 24 meses. El etanercept fue el fármaco biológico más empleado. La supervivencia fue mayor para el primer biológico utilizado y la probabilidad de seguir con el tratamiento biológico a los 10 años es del 43%. Los pacientes en remisión clínica a los 12 meses mostraron valores basales significativamente más bajos que los que no la lograron en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, en la capacidad funcional medida por HAQ, y en la evaluación del dolor mediante EVA. Por el contrario, la VSG fue el único parámetro con diferencias significativas entre los pacientes con y sin remisión clínica a los 24 meses. En cuanto a las causas de la suspensión las diferencias observadas no alcanzaron valores de significación estadística.

Durante el tiempo de seguimiento se produjeron un total de 31 acontecimientos adversos, 7 ingresos hospitalarios y 2 exitus .

Tras la realización del trabajo se llegó a las siguientes conclusiones:

1. Los tratamientos biológicos son eficaces en el control de la actividad de la enfermedad en los pacientes diagnosticados de AR refractaria a tratamiento con FAMES clásicos en el área hospitalaria del distrito sanitario sur de Sevilla.
2. Las terapias biológicas son seguras, durante el tiempo de seguimiento se produjeron menos acontecimientos adversos que lo referido en otras series, en concreto hubo menos tuberculosis de lo esperado en comparación con las series nacionales. Esto se explica por la aplicación estricta de las recomendaciones SER sobre seguridad en terapias biológicas y a la menor tasa de tuberculosis que presenta el área hospitalaria de este estudio.
3. Etanercept es el fármaco con mayor supervivencia entre los utilizados; esta variable resume la seguridad y efectividad de un fármaco.
4. Entre los tres fármacos anti TNF analizados no encontramos diferencias con respecto a la efectividad y seguridad de los mismos.
5. La principal causa de cambio de agente anti-TNF fue la ineficacia o pérdida de eficacia. No encontramos diferencias entre los tres anti TNF en el motivo de suspensión de los mismos.
6. La segunda opción terapéutica empleada ante fallo al primer anti TNF, fue un nuevo anti TNF, sin embargo ante fallo al segundo anti TNF cambiamos de diana terapéutica en más de la mitad de los casos.

7. Con respecto a la mejoría funcional de los pacientes medida mediante el HAQ, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas, ni a los 12 meses, ni a los 24 meses con respecto a la capacidad funcional que presentaban los pacientes al inicio de la terapia. Pensamos que la ausencia de datos, motivada por la complejidad de realización del cuestionario HAQ y la alta tasa de analfabetos, resta potencia a esta medida de desenlace.

6 INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, debilitante, de distribución universal. Se trata de una enfermedad inflamatoria que afecta predominantemente a las articulaciones diartrodiales, con predilección por las pequeñas articulaciones de manos y pies y característicamente simétrica. Además se trata de una enfermedad de carácter sistémico en tanto en cuanto no sólo afecta a las articulaciones, sino que a lo largo de su evolución puede desarrollar manifestaciones extraarticulares.

En general se estima una prevalencia del 1% que varía poco entre los diferentes países y afecta más a mujeres que a hombres. Está presente en todas las poblaciones estudiadas a lo largo de los cinco continentes y no se ha demostrado que los factores que determinan su aparición sean los mismos en todos los grupos estudiados.

Es una enfermedad que requiere el cuidado del especialista puesto que el diagnóstico no es sencillo y además el tratamiento y seguimiento son complejos y están en continuo desarrollo. En las últimas décadas hemos sido testigos además de una mejoría notable en su pronóstico, gracias al control estrecho y al manejo de los fármacos clásicos y nuevos.

Como se verá, la AR conlleva un importante impacto socioeconómico, debido a la alta discapacidad que produce, y al elevado uso de prestaciones sanitarias que precisan estos pacientes. Así pues todos nuestros esfuerzos deben estar orientados a disminuir al máximo la incapacidad resultante y en un tratamiento adecuado y sostenible.

6.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA AR

Los historiadores médicos no coinciden en cuanto a la fecha de las primeras referencias sobre la AR, y en la actualidad seguimos sin conocer bien la cronología de la enfermedad. Una de los primeros documentos disponibles data de 1800, firmado por Auguste Landré-Beauvais, quien describió la enfermedad, denominándola “la gota asténica primitiva” (1). Posteriormente en 1853, recibió el nombre de “reumatismo articular progresivo” por Jean Martin Charcot (2). En 1859, Sir Alfred Garrod, un médico inglés, le dará el nombre definitivo de artritis reumatoide (3).

Hoy sabemos que el pintor impresionista, Pierre-Auguste Renoir, padeció a lo largo de su vida una AR severa y ello hizo que cayera en una gran depresión que le acompañaría hasta su muerte, también sabemos que era un gran fumador, datos ambos, depresión y tabaco, de gran importancia en la AR. El tratamiento que recibió Renoir fue el de

terapia física, purgas y antipirina, un derivado de las pirazonas, pero Renoir hizo escaso uso de ella ya que temía que le mermara su creatividad artística. Hoy en día, afortunadamente, los casos extremos como el de Renoir, tan comunes hasta hace 20 años, son casi anecdóticos, gracias a los avances de la reumatología.

6.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA AR

La AR es una enfermedad frecuente de distribución universal. Su prevalencia varía poco entre los diferentes países. La enfermedad es más prevalente en mujeres que en varones, con una proporción de 3:1, además tiene un pico de incidencia entre los 30 a los 55 años. Dentro de una misma área geográfica encontramos una mayor incidencia en municipios urbanos que en rurales, sin conocer las causas de esta distribución tan desigual.

En los últimos años ha existido un acuerdo general, entre los investigadores, sobre la prevalencia de la AR siendo en la mayoría de las poblaciones del 1%. En Estados Unidos (EEUU) en 1998, se estimó una prevalencia del 1% de la población, basándose en los resultados de varios de ellos realizados en poblaciones americanas (4). Las prevalencias más bajas corresponden a las encontradas en países africanos y asiáticos y las más altas las encontramos en algunas tribus de indígenas americanos como los Chipewa, los Yamika o los Pima y en grupos de esquimales (5, 6). En estudios realizados en el entorno del Mediterráneo se muestran cifras ligeramente inferiores a las encontradas en EEUU. En el norte de Grecia, en 1991, se estimó la prevalencia de AR, siendo del 0,2% en los hombres y del 0,5% en las mujeres (7). En Francia, en uno realizado a nivel nacional en 2001, la prevalencia fue del 0,31% (8) y en otro realizado en la Bretaña Francesa fue de 0,62%, siendo el 0,86% en mujeres y el 0,53% en hombres (9). En Italia, en el pueblo de Chiavari, la estimación fue del 0,33% (10).

En España la prevalencia de AR ha sido estimada tras varios estudios. El de Paulino et al, llevado a cabo en un pueblo de la provincia de Ciudad real, a principios de los años 80 sobre 950 sujetos, se estimó una prevalencia del 1,5% según los criterios vigentes de la época (11). Más tarde en 1990, se realizó otro en 702 personas en Asturias, estimando la prevalencia de AR en 0,71% (12). Estos, estaban dirigidos a estimar la prevalencia de AR entre otras series de enfermedades y no estaban específicamente diseñados para la de AR, por lo que estos resultados son sólo aproximados. En 1997 se diseñó uno específico para hallar la prevalencia de AR en el área de Tudela (13), se seleccionaron 6.027 personas mayores de 16 años, con un reclutamiento del 38,1%, la

prevalencia de AR fue del 0,37%. En otro más reciente realizado en un área rural de la provincia de Córdoba, la prevalencia estimada fue del 0,3% (14).

Entre 1998-99 se llevó a cabo el estudio EPISER, sobre una muestra prevista de 2.998 personas mayores de 20 años seleccionadas aleatoriamente de los padrones de 20 municipios españoles, extraídos estos por muestreo polietápico estratificado (15). El reclutamiento fue del 73% y la muestra final de 2.192 personas. La prevalencia resultante fue de 0,5% entre los mayores de 20 años (Intervalo de Confianza (IC) 95%: 0,2 - 0,8), según los criterios de la *American College of Rheumatology* (ACR) de 1987. En total se calcula que en nuestro país existen unas 200.000 personas con AR. En mujeres, la prevalencia asciende al 0,6% (IC 95%: 0,2 - 1,2), mientras que en los hombres es el 0,2%. En este estudio se constató además una menor prevalencia de la AR en áreas rurales (0,25%) que en las urbanas (0,6%) aunque no se pueden demostrar que estas diferencias sean debidas al azar.

La incidencia de cualquier enfermedad es más difícil de medir que la prevalencia. En general implica el establecimiento de sistemas de registros de la enfermedad, para lo que es fundamental la coordinación entre todos los escalones del sistema de salud. Este tipo de registros es más fácil de instaurar en el caso de enfermedades infecciosas y cánceres, ya que existe un problema de salud pública aceptado por los implicados en el procedimiento. Sin embargo, las enfermedades crónicas suelen tener más problemas a la hora de reconocerse el impacto poblacional de su diagnóstico inicial.

La mayoría de registros de artritis existentes se han creado en zonas altamente desarrolladas y con infraestructura socio-sanitaria de alto nivel o, como en el caso de EEUU, aprovechando cohortes en áreas geográficas con acceso limitado a servicios públicos, esto es un solo hospital para todo un condado, como por ejemplo en Rochester, Minnesota (16). El ejemplo de registro más importante es el *Norfolk Arthritis Register*, que cubre un sector predominantemente rural de más de 400.000 personas en el Reino Unido (17). Todos los pacientes que se presentan con inflamación articular en los centros concernidos, son evaluados y se les determina el FR. La incidencia anual, por este registro, es de 36/100.000 en mujeres y 14/100.000 en hombres, por debajo de 0,5 nuevos casos por 1000 personas-año. *Dugowson et al*, estimaron la incidencia anual de AR en mujeres entre 1987 y 1989 en un área de Seattle siendo esta de 27,9 casos nuevos por cada 100.000 habitantes (18). En Oslo, se estimó una incidencia anual a partir de los nuevos casos de AR registrados entre 1988 y 1993 de 25,7/100.000 habitantes-año: en mujeres, 36,7 y en hombres de 13,8 (19). En países de nuestro entorno, esta incidencia no es muy diferente. Por ejemplo, en

Grecia se ha estimado entre 0,02-0,04% (7) y la incidencia de AR más baja la presenta Francia con apenas 8,8 casos nuevos por 100.000 habitantes y año (20).

En general pese a la variabilidad entre poblaciones, la incidencia anual en poblaciones blancas europeas y americanas es de aproximadamente el 0,03%. Algunos autores hablan de una tendencia decreciente de la incidencia en EEUU y Europa, mientras que parece estar aumentando en África (21).

En España se estimó la incidencia anual de artritis reumatoide en el estudio SERAP (22). En este estudio se estableció un registro de artritis precoz en múltiples áreas de salud. Como resultado se estimó una incidencia anual de artritis precoz de 25 casos por 100.000 habitantes (IC95% CI: 23, 26) y una incidencia anual de artritis reumatoide de 8,3 casos por 100.000 (IC95%: 7,5 a 9,2): 11,3 en mujeres (IC95%: 10,0 a 12,8) y 5,2 en hombres (IC95%: 4,3 a 6,3) y en relación clara con la edad. Se trata por tanto de una incidencia inferior a lo publicado, en el rango de la estimada para Francia.

En el marco de las enfermedades inflamatorias crónicas del sistema musculoesquelético, la AR es la que produce un mayor impacto sobre la función, la productividad y la calidad de vida, llevando consigo un incremento de la mortalidad en los pacientes que la padecen (23, 24). Todo ello provoca una gran carga social y económica. Es importante destacar que más del 50% de los pacientes sufren una discapacidad grave tras 10 años de evolución de enfermedad (25) y que la destrucción articular a nivel radiológico está presente, en el 70% de los pacientes, tras 2 años de evolución de enfermedad (26). De ahí la importancia de realizar un diagnóstico precoz e iniciar lo antes posible el tratamiento.

Más del 50% de los pacientes sufren una discapacidad grave tras 10 años de evolución de enfermedad(25).

La destrucción articular a nivel radiológico está presente, en el 70% de los pacientes, tras 2 años de evolución de enfermedad(26, 27). De ahí la importancia de realizar un diagnóstico precoz e iniciar lo antes posible el tratamiento.

6.3 ETIOLOGÍA DE LA AR

La etiología de la AR es compleja y multifactorial. El sistema inmune es el principal implicado en su desarrollo y cronificación, pero desconocemos en la actualidad la

verdadera naturaleza de los antígenos implicados. Los factores genéticos y medioambientales juegan un papel esencial en el desarrollo de la AR.

6.3.1 Factores genéticos

La implicación de factores genéticos en el inicio de la enfermedad se apoya en la existencia de estudios de agregación familiar y en la concordancia demostrada en gemelos, mayor en monocigóticos, que en dicigóticos (28). El riesgo relativo de padecer la enfermedad un familiar de primer grado de un paciente con AR, varía entre el 1,2 y el 10% (29) y el riesgo atribuible a factores genéticos oscila entre el 20% (30) y 50% (28), según las diferentes series.

Se presume que la AR es una enfermedad poligénica, y tanto la susceptibilidad a padecerla como la gravedad de la enfermedad estarían influidas por múltiples genes operativos en diferentes situaciones, ya que todas las teorías que relacionan algún gen con el desarrollo y cronicidad de la AR presentan problemas no resueltos. En patologías donde la carga genética es el factor etiológico más importante, la enfermedad en hermanos suele aparecer a la misma edad, mientras que si el ambiente es el factor más importante, se suele presentar alrededor de un mismo año. En la AR no tiene lugar ninguna de las dos situaciones, por ello deberíamos tener en cuenta que ambos factores tendrían una importancia relativa similar (31)

Entre la larga lista de factores de riesgo genético para la AR, existe una superposición significativa con genes identificados como factores de riesgo para otras enfermedades autoinmunes(32). El vínculo de asociación más firme entre un factor de susceptibilidad genética y la AR, es la asociación de la enfermedad con un epitópo en la tercera región hipervariable de las cadenas beta de los antígenos de histocompatibilidad de clase II conocido como el "epitopo compartido"(33), las secuencias se encuentran en DR4, DR14 y algunas DR1. Aunque este hallazgo se ha encontrado en muchas cohortes del Norte de Europa, judíos Israelíes, indios Yakima y coreanos, no puede aplicarse a todas las poblaciones. Entre los afroamericanos, otros factores genéticos aun sin definir parecen contribuir a la susceptibilidad y gravedad de la enfermedad.

Recientemente se han conocido otros marcadores genéticos asociados a la AR, como un alelo del receptor de Fc-gamma, un marcador del polimorfismo en el receptor beta 2 adrenérgico y un alelo del citocromo P450 subtipo 1A2(34).

Otros polimorfismos genéticos están siendo estudiados profundamente en esta patología. Los polimorfismos del Factor de Necrosis tumoral alfa es uno de ellos, actualmente sabemos de la existencia de asociaciones, estadísticamente significativas, entre la respuesta a la terapia anti TNF y un alelo situado en el locus del gen PTPRC, también, conocido como CD 45(35, 36). Por otra parte sabemos que un incremento del riesgo de padecer AR se ha relacionado con el polimorfismos de un nucleótido de la proteína tirosina fosfatasa N22 (PTPN22)(37). El STAT 4, que participa en la transmisión de señales entre citoquinas claves, ha sido también relacionado con un incremento en el riesgo de padecer AR y lupus eritematoso sistémico(38).

Factores ambientales

Infecciones y hábitos de vida son los principales factores no genéticos que se han encontrado asociados al desarrollo de la AR.

6.3.1.1 Tabaco

Se lo reconoce como un importante factor de riesgo de desarrollo de la AR particularmente en paciente que presenta el epitopo compartido(39). Hace más de dos décadas se sugirió por primera vez su implicación en la enfermedad (40). Este factor ha sido ampliamente reconocido en diferentes tipos de estudios, analizando su efecto como factor etiológico y la fuerte interacción entre factores genéticos y anticuerpos anti-CCP(41) (42, 43). Además de su implicación en la etiología de la enfermedad también está asociado con la severidad de la misma y como factor pronóstico(44).

6.3.1.2 Infecciones

Algunos microorganismos han sido implicados en la etiología de las artritis humanas y animales, pero en la actualidad su demostración aún no ha sido posible. Una de las explicaciones puede ser que la infección tenga lugar años antes del comienzo de los síntomas y esta haya sido eliminada por los mecanismos de defensa, habiéndose iniciado en ese momento el mecanismo inmunológico que provocará la artritis (45). Entre los microorganismos que con más frecuencia se han relacionados encontramos, el virus linfotrofo humano de tipo I de la célula (HTLV-1), el virus de Epstein-Barr (46), virus herpes, rubéola y parvovirus. También se han sido implicados agentes bacterianos en el desarrollo de la enfermedad como el micoplasma, micobacterias (47) y la porphyromona gingivalis(48). Algunos microorganismos entéricos como

Campylobacter, Yersinia y Salmonella también han sido relacionados con la etiología de la AR.

6.3.1.3 Hormonas

El factor hormonal en la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad, viene justificado por la mayor prevalencia de la enfermedad en mujeres durante los años fértiles y la frecuente mejoría de la enfermedad durante el embarazo (49). Se ha observado que en pacientes varones con AR los niveles de testosterona están disminuidos (50).

6.3.1.4 Factores socioeconómicos

El estatus socioeconómico influye tanto en el curso de la enfermedad como en el riesgo de desarrollo de la misma (51), existiendo una relación inversa entre el nivel de educación y socioeconómico, y el riesgo de desarrollar AR (52).

6.3.1.5 Factores dietéticos

Alimentos con alto contenido en ácidos grasos omega 3 pudieran tener un factor protector frente al desarrollo de la AR (53). Se ha sugerido que el consumo de alcohol puede tener un efecto protector de la AR, siendo el mismo dosis dependiente (54).

6.3.1.6 Sílice

La exposición a cristales de sílice es un factor de riesgo de AR bien definido. Duplica el riesgo de AR en un análisis ajustado por exposición al tabaco (55).

6.4 PATOGENIA DE LA AR

La patogenia de la AR es compleja, por una parte sabemos de la existencia de alteraciones tanto en la inmunidad celular como humoral (56), y por otra de la alteraciones de los elementos celulares de la membrana sinovial (57).

6.4.1 La sinovial reumatoide

La membrana sinovial de la articulación diartrodial, está constituida por células poco especializadas denominadas sinoviocitos tipo A (tipo macrofágico) y sinoviocitos tipo B (tipo fibroblástico), es un tejido muy vascularizado.

La hiperplasia es uno de los principales cambios que acontece en la membrana sinovial reumatoide, donde se puede observar una mayor cantidad de sinoviocitos tipo A y tipo B. Otro cambio fundamental que apreciamos es el infiltrado de células mononucleares mieloides y linfoides procedentes del torrente circulatorio. Estos infiltrados pueden ser difusos, foliculares o en forma de agregados perivasculares. Las células más abundantes son los linfocitos T CD4 de memoria, linfocitos B y menos frecuentes linfocitos CD8 citotóxicos. Los monocitos-macrófagos están presentes en los infiltrados perivasculares. Otros tipos celulares que podemos encontrar en la sinovial reumatoide son las células dendríticas diferenciadas y activadas, y las células dendríticas inmunocompetentes (58). Las células Natural Killer, también están presentes en esta estructura.

La neoangiogénesis o formación de nuevos vasos es otro fenómeno de gran importancia que acontece en la sinovial reumatoide(59). Los nuevos vasos son del tipo de los órganos linfoides, permitiendo el paso de los linfocitos desde el torrente circulatorio hacia la sinovial(60).

Conforme evoluciona la enfermedad, se va produciendo un frente de invasión desde la membrana sinovial, denominado pannus, que afecta al cartílago y hueso subyacente(61). En el borde del frente de invasión del hueso se observan células de extirpe osteoclástica(62) y las células que invaden el cartílago son células fibroblásticas activadas(57). Los condrocitos también han sido implicados en el proceso de destrucción cartilaginosa.

6.4.2 La respuesta inmune en la AR

La AR se considera una enfermedad autoinmune ya que en ella se activan de forma inapropiada y persistente elementos celulares y moleculares del sistema inmune innato (o no específico) y del sistema inmune adquirido (adaptativo o específico de antígenos). El fenómeno más precoz que tiene lugar en la AR es la activación de la respuesta inmune innata, incluyendo la activación de las células dendríticas por antígenos exógenos y autólogos(60).

6.4.2.1 Los Linfocitos T

Estas células están implicadas en la iniciación de la enfermedad. Existe una clara asociación entre el polimorfismo de la molécula de histocompatibilidad clase II y el riesgo de padecer AR. Las células presentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos y células B activadas) a través de dicha molécula, presentan al antígenos al linfocito T CD4 *helper* y por este mecanismo se pondría en marcha la activación de poblaciones de células T. Se han encontrado abundantes células T CD4 de memoria en los infiltrados sinoviales(63).

Los linfocitos T CD4 activados actúan de diferentes maneras y son denominados Th1, Th2 y Th17. Los Th1 producen citoquinas proinflamatorias como la IL2 y el interferón Gamma, los Th2 producen IL4 e IL10, citoquinas que inhiben la inflamación actuando sobre las Th1 y las células presentadoras de antígenos. Y los Th17 o productores de interleuquina 17 (IL 17). En la AR se han detectado tanto Th1 como Th17

Entre las funciones achacables a la activación y proliferación de los linfocitos T destacan la estimulación de monocitos, macrófagos y sinoviocitos fibroblásticos para que produzcan citoquinas (fundamentalmente IL-1, IL-6 y TNF- α) y secreten metaloproteinasas, la estimulación de linfocitos B a través de la unión a integrinas alfa1, beta1 y ligandos CD40 y CD28, para generar inmunoglobulinas, incluido el factor reumatoide (FR) y la expresión de ligandos de osteoprotegerinas que estimulan la osteoclastogénesis, produciendo la lesión del hueso y del cartílago (64, 65).

6.4.2.2 Los Linfocitos B

La generación inapropiada de células B autorreactivas es la alteración autoinmune más evidente la AR. Es posible detectar clones autorreactivos, productores de autoanticuerpos antes de que aparezca la enfermedad(66, 67). Entre estos autoanticuerpos destacan el FR y el anticuerpo frente al péptido citrulinado (anti CCP)

El FR reconoce como autoantígeno la región constante (Fc) de la IgG y está presente en el 70-90% de los pacientes. Sin embargo no es exclusivo de la AR y lo podemos encontrar en otras enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, la tuberculosis e incluso en sujetos sanos(68).

El anti CCP, reconoce diferentes proteínas en forma citrulinada y es más específicos de la AR(69).

Estos autoanticuerpos forman complejos con los antígenos diana, los inmunocomplejos resultantes pueden ser reconocidos por células que expresan

receptores Fc y activar el complemento y citoquinas proinflamatorias(70). También se produce un daño debido al depósito de estos en los diferentes órganos(71).

Otro papel que desempeña la célula B en la patogénesis de la AR, es la presentación de autoantígenos a la célula T, provocando su activación y producción de citoquinas como interferón gamma (IFN γ), interleuquina 2 (IL-2) entre otros(72, 73).

Los linfocitos B producen quimiocinas y citoquinas favoreciendo la infiltración de leucocitos, la formación de estructuras linfoides ectópicas, la angiogénesis e hiperplasia de la sinovial reumatoide(74).

6.4.2.3 Otras células

Los macrófagos

Los fibroblastos sinoviales y los macrófagos presentes en la sinovial producen metaloproteinasas responsables de la destrucción del tejido en la AR. El control de la producción de estas proteinasas se lleva a cabo por la IL-1, IL6, TNFalfa, y factor de crecimiento y transformación beta, la mayoría de estas son secretadas por los macrófagos residentes en el tejido sinovial(70). Los condrocitos responden también a estas citoquinas disminuyendo la síntesis de colágeno y proteoglicanos, y sintetizando colagenasas y estromelinas que a su vez producen la degradación de los proteoglicanos y el colágeno tipo II(75).

Los sinoviocitos

La expansión de los sinoviocitos en la membrana sinovial es uno de los procesos principales que acontece en la AR. El factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de los fibroblastos, IL1 y TNF, citoquinas derivadas de los fibroblastos y monocitos, intervienen en la expansión tisular de manera decisiva. Dicha expansión es facilitada por los fenómenos de neovascularización, controlados por citoquinas derivadas de macrófagos y fibroblastos sinoviales(76).

6.5 CLÍNICA

La AR se caracteriza por la afección inflamatoria, poliarticular, con preferencia por las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies de manera simétrica y aditiva(77). Su curso clínico es variable pero con tendencia a la cronicidad, con oscilaciones en la

actividad y tendencia a las deformidades y rigideces articulares. Lo que produce una merma importante en la calidad de vida (78). Los pacientes con AR presentan a menudo manifestaciones extra-articulares con una trascendencia clínica variable según el órgano afectado.

6.5.1 Manifestaciones clínicas articulares

La sinovitis y la destrucción articular son los dos hechos característicos que encontramos en una articulación reumatoide. La AR comienza de forma habitual con afectación de las pequeñas articulaciones de las manos, aunque a lo largo de su evolución puede comprometer otras localizaciones siendo las más frecuentes las muñecas, pequeñas articulaciones de los pies y rodillas. Las articulaciones interfalángicas distales de las manos, las de la columna dorsal y lumbar suelen mantenerse intactas, aun así todas las articulaciones diartrodiales pueden estar involucradas en la enfermedad. En la mayoría de las ocasiones el comienzo es insidioso y lento.

La sinovitis es la alteración inicial de la enfermedad, se manifiesta por tumefacción, dolor y disminución de la movilidad. La rigidez articular es un síntoma muy frecuente, sobre todo de predominio matutino y en las manos, siendo este uno de los criterios diagnósticos de la AR.

El curso natural de la enfermedad es hacia la destrucción del cartílago y del hueso subcondral, provocando deformidades articulares que en algunos casos son muy complejas. A lo largo de la evolución también encontramos deterioro de las estructuras ligamentosas, facilitando la inestabilidad articular, la cual es bastante acusada en manos y rodillas.

6.5.2 Manifestaciones clínicas extraarticulares

Hasta un 40% de los pacientes van a desarrollar manifestaciones extraarticulares en el curso de su enfermedad (79, 80). Los factores de riesgo asociados al desarrollo de dichas manifestaciones son el tabaco, la presencia de FR(81) y de anti CCP(82).

Las manifestaciones extraarticulares en la AR son un marcador de gravedad de la enfermedad y están asociadas a un incremento de la morbilidad y de la mortalidad prematura en estos pacientes(83, 84).

6.5.2.1 Manifestaciones pleuropulmonares

El pulmón junto, con la afectación vascular son las manifestaciones extraarticulares más frecuentes en los pacientes diagnosticados de AR(85).

La enfermedad intersticial y la afectación pleural son las complicaciones más frecuentes en este órgano. Otras manifestaciones como nódulos reumatoides, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) y reacciones a diversos fármacos empleados para el tratamiento de la AR también han sido descritos(86, 87).

La Enfermedad Pulmonar intersticial: es la manifestación pulmonar más frecuente en la AR (87). En el “Estudio de Morbilidad y Expresión Clínica de la Artritis Reumatoide” (EMECAR), llevado a cabo por la Sociedad Española de Reumatología (SER), es del 3,7%(88) y el factor de riesgo más importante para su presentación es el hábito tabáquico(89). Los síntomas iniciales son similares a los de la fibrosis pulmonar idiopática (disnea progresiva, tos no productiva) y suele aparecer en estadios avanzados de la enfermedad(90)

Derrame pleural: es una complicación frecuente en la AR pero la mayoría de los casos tienen una expresión subclínica(90, 91). El análisis de líquido pleural se caracteriza por un bajo recuento celular (<5000 leucocitos/mm³), una baja concentración de glucosa (<40 mg/dl) y de complemento, con un elevado nivel de proteínas. El cultivo necesariamente ha de ser negativo.(91)

Nódulos reumatoides: es la única manifestación específica de la AR. Su prevalencia es muy variable, va desde el 0,4%, en exámenes radiológicos, hasta un 32% en de biopsias de pacientes con AR y sospecha de enfermedad pulmonar(92). Pueden ser únicos o múltiples, se localizan preferentemente en zonas subpleurales de lóbulos superiores. Suelen ser asintomáticos salvo que presente alguna complicación como la cavitación, sobreinfección o fistulización.

El Síndrome de Caplan, es una variante de esta complicación, ocurre en paciente con AR y neumoconiosis por la exposición a polvos inorgánicos (carbón, asbesto y sílice). Se caracterizado por un rápido desarrollo de múltiples nódulos periféricos junto con una moderada obstrucción del flujo aéreo(90).

BONO: es una complicación poco frecuente. Generalmente es de carácter idiopático, pero puede estar asociada a diversos agentes infecciosos y tóxicos así como a la propia enfermedad(93, 94). Clínicamente se presenta con tos, disnea, malestar general,

pérdida de peso y fiebre. A la auscultación encontramos crepitantes basales. La radiografía de tórax nos revela focos de consolidación parenquimatosa bilaterales sin pérdida de volumen. En la tomografía axial de alta resolución aparece un patrón parcheado, uni o bilateral, con focos de consolidación del parénquima pulmonar, generalmente periférico(95). El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia pulmonar, en la que se observan tapones intraluminales de fibroblastos inmaduros en los bronquiolos, con o sin afectación del espacio perialveolar (93, 94).

6.5.2.2 Manifestaciones cardiacas

La causa de muerte más frecuente en la AR es la enfermedad cardiovascular. Las manifestaciones cardiacas son de naturaleza muy variada, siendo la pericarditis y miocarditis las dos formas principales de afectación cardiológica directamente relacionadas con la AR, que si bien son frecuentes en los estudios post mortem (96), tienen poca expresividad clínica y se trata de alteraciones leves que no precisan tratamiento

Otras formas de afectación cardiaca que podemos encontrar son: soplos, cardiomegalia, cor-pulmonale, insuficiencia cardiaca congestiva, fibrilación auricular, bloqueos, cardiopatía hipertensiva o síndromes coronarios(97).

Pericarditis: es la complicación más frecuente en el curso de la enfermedad. Se ha puesto de manifiesto en estudios ecocardiográficos la existencia de derrame pericardio en el 30% de los pacientes, pero menos del 10% tendrán expresión clínica. Es más frecuente en varones con FR positivo. El desarrollo de una pericarditis masiva con taponamiento cardiaco es excepcional(98).

Miocarditis: la afectación miocárdica puede ser granulomatosa, altamente específica de la AR, o intersticial. Es rara y está asociada a enfermedad articular activa y a otras afectaciones extraarticulares(99). La presencia de afección granulomatosa del endocardio puede dar lugar además a insuficiencia valvular, afectándose por orden de frecuencia: mitral, aórtica, tricúspide y pulmonar

6.5.2.3 Amiloidosis

Su prevalencia es variables según las series consultadas. En la cohorte EMECAR de AR (SER, 1999-2005), la prevalencia de amiloidosis es del 0,6%(100).

Se caracteriza por la presencia de depósitos insolubles, de proteínas normales del suero, en la matriz extracelular de uno o más órganos. La amiloidosis secundaria a la AR se produce por el depósito de amiloide A sérico, este es degradado por los macrófagos en fragmentos más pequeños que se depositan en los tejidos.

El desarrollo de proteinuria o insuficiencia renal, alteraciones en el hábito intestinal, miocardiopatía y/o hepatomegalia en un paciente con AR nos debe hacer sospechar el desarrollo de esta complicación. Así mismo debemos estar alerta en pacientes con elevación persistente de los reactantes de fase aguda con escasa actividad clínica (101)

6.5.2.4 Vasculitis

La vasculitis se caracteriza por la inflamación de los vasos sanguíneos determinando la oclusión de la luz vascular. Aunque su prevalencia no está bien establecida, diferentes estudios la sitúan en torno al 10 % (102). Existen diferentes formas de vasculitis asociadas a AR, pudiendo afectar vasos de pequeño y mediano tamaño, con distinta severidad. Histopatológicamente podemos encontrar dos tipos, la vasculitis leucocitoclástica, que es la más frecuente, y la vasculitis necrosante.

Esta manifestación suele aparecer en AR de larga evolución y es frecuente que se desarrolle en pacientes donde ya la actividad es escasa o nula (103). El género masculino, el FR positivo, la presencia de otras manifestaciones extra-articulares de la AR son marcadores de riesgo para desarrollar esta complicación (104). Los órganos mayormente afectados son la piel, nervios periféricos, ojos y corazón.

6.5.2.5 Manifestaciones oculares

Sabemos que hasta un 35% de los pacientes con AR pueden presentar compromiso oftalmológico, predominantemente en fases avanzadas de la enfermedad (105).

La queratoconjuntivitis seca (10-30%) es la manifestación ocular más frecuente, siendo más severa en etapas avanzadas de la enfermedad (106). La escleritis y la episcleritis la padecen alrededor del 1% de los pacientes (107). La escleritis puede evolucionar hacia la perforación, predomina en enfermedad de curso agresivo y con presencia de nódulos reumatoideos (108). Otra complicación que pueden desarrollar estos pacientes es el llamado derretimiento corneal (*corneal melt*) (109). Algunos fármacos empleados en la AR pueden causar complicaciones oftalmológicas, entre ellas destaca las cataratas subcapsulares posteriores debido al empleo de glucocorticoides y la

retinopatía con compromiso esencialmente macular secundaria al empleo de cloroquina (110).

Síndrome de Brown: caracterizado por la existencia de una tendosinovitis estenosante del tendón del musculo oblicuo superior, dando lugar a una diplopía intermitente (111).

6.5.2.6 Anemia

La anemia es la afectación hematológica más frecuente, con una prevalencia entre el 30-70% según los diferentes estudios (112). La anemia típica de la AR es la de trastorno inflamatorio crónico, es normocroma-normocítica, con niveles bajos de hierro y transferrina, generalmente es poco intensa y se relaciona con la actividad de la enfermedad(113). También es frecuente encontrar anemia por falta de hierro, debido a pérdidas sanguíneas o a estado de hiponutrición(114). En pacientes tratados con Metotrexato (MTX) o inmunosupresores también puede detectarse una anemia megaloblástica, hipoplásica o aplásica(115).

La mayoría de las anemias en estos pacientes son asintomáticas, por lo que es preciso realizar hemogramas de manera periódica para su detección.

6.5.2.7 Síndrome de Sjögren secundario (SSS)

Se considerará que un paciente con AR presenta SSS cuando se observen síntomas y signos objetivos de xeroftalmia (presencia de una prueba de Schirmer patológica, junto con el diagnóstico de queratoconjuntivitis seca mediante la tinción con rosa de Bengala o fluoresceína) y signos objetivos de xerostomía (producción reducida de saliva determinada mediante copa Lashley u otros métodos, junto con la presencia de una biopsia positiva de glándula salival menor).

6.5.2.8 Síndrome de Felty

Es una manifestación infrecuente pero grave. Se estima una prevalencia según la cohorte EMECAR de AR del 0,3%(88). Se caracteriza por la presencia de esplenomegalia, leucopenia (<3500/mm³) y neutropenia (<2000/mm³), en un paciente diagnosticado de AR.

6.5.2.9 *Manifestaciones cutáneas*

Los nódulos reumatoides constituyen la manifestación extraarticulares más frecuente(116), entre el 20-30% de los pacientes con AR los pueden desarrollar (117). Se consideran un factor predictivo de evolución agresiva de la enfermedad. Suelen ser indoloros y de tamaño variable, oscilando entre 0,5 a 3 cm de diámetro. Se localizan preferentemente en las zonas periarticulares y las expuestas a presiones mecánicas como: la superficie de extensión de los codos, superficie dorsal de los dedos, las rodillas, cara anterior de tibias y dorso de los pies. Aunque es poco frecuente, también los podemos localizar en el tejido pulmonar(118).

La asociación entre la AR y las dermatosis neutrofílicas está perfectamente tipificada, principalmente el síndrome de Sweet(119), el pioderma gangrenoso(120) y la dermatitis neutrofílica reumatoidea.

Al igual que en otras conectivopatías los pacientes con AR pueden desarrollar un fenómeno de Raynaud secundario(121).

Entre la toxicidad dérmica secundaria a los fármacos empleados en el tratamiento de esta enfermedad encontramos: reacciones exantemáticas, erupciones urticariformes y las vasculitis leucocitoclásticas.

6.5.2.10 *Manifestaciones renales*

A diferencia de otras conectivopatías en la AR el compromiso renal es poco frecuente(122) y se produce de manera secundaria a las complicaciones de la enfermedad reumatoide como la amiloidosis , la vasculitis y el Síndrome de Sjögren. Debemos de tener en cuenta que al igual que ocurre en otros órganos, el riñón se puede ver comprometido por los tratamientos llevados a cabo en la AR entre los que cabe destacar: la D-penicilamina, las sales de oro y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

6.5.2.11 *Manifestaciones neurológicas*

Los mecanismos patogénicos implicados en la afectación neurológica de la AR son:

Compresión o invasión de las estructuras adyacentes, incluyendo el cordón medular y los nervios periféricos. Clínicamente se manifiesta como un cuadro de mielopatía,

radiculopatía o neuropatía por atrapamiento. El síndrome del túnel carpiano, una neuropatía por atrapamiento del nervio mediano a nivel del carpo, es posiblemente la manifestación neurológica más frecuente de la AR, pudiendo ser la primera manifestación de la enfermedad (123).

La vasculitis reumatoide puede causar a nivel del sistema nervioso central: isquemia, infartos o sangrados, pudiendo dar lugar a accidentes vasculo cerebrales, cuadriplejia o paraparesia(124). La afectación del sistema nervioso periférico debido a vasculitis puede dar lugar a un cuadro de mononeuritis múltiple y de polineuritis(125).

6.5.2.12 *Manifestaciones musculares*

La debilidad muscular es un síntoma común en la AR, entre las causas que la provocan nos encontramos con:

- La inflamación sinovial: provoca un desuso de la articulación, llevando consigo una rápida atrofia muscular.
- La miositis: en la mayoría de las series de autopsias estudiadas, se ha objetivado una acumulación focal de linfocitos y células plasmáticas con focos de necrosis muscular, estas lesiones han recibido el nombres de miositis nodular(126).
- Las vasculitis que afectan a los vasos del sistema musculo esquelético y la vasculitis neuropatía pueden dar lugar a dolor muscular agudo y debilidad muscular en los pacientes con AR.
- Secundarias a los fármacos empleados, entre los que destacan los glucocorticoides, los antimalaricos (cloroquina o hidroxiclороquina) y los tratamientos hipolipemiantes.

6.5.2.13 *Manifestaciones metabólicas y endocrinas*

Esta patología también puede provocar alteraciones del estado nutricional clásicamente conocido con el nombre de “caquexia reumatoide”(127). Así mismo existen evidencias sobre la disminución de la masa magra que sufren estos pacientes(128). Existe un incremento de la lipoproteína (LDL) en el suero de los pacientes con AR respecto a los de la población general(129), y una aterogénesis acelerada en estos pacientes(130).

Otra de las alteraciones endocrinas que encontramos en esta patología es el hipotiroidismo subclínico(131).

6.5.2.14 Pérdida de masa ósea

Un elevado porcentaje de pacientes con AR tiene una masa ósea baja en el esqueleto axial y periférico(132). Así mismo, la lesión radiológica de la AR incluye la osteopenia yuxtaarticular. Los mecanismos implicados en la pérdida de masa ósea en los pacientes con AR son la pérdida de función articular, al aumento de la vascularización, la acción reabsortiva producida por los mediadores de la inflamación y el empleo de glucocorticoides(133) (72).

6.5.2.15 Infecciones

Los pacientes con AR presentan un riesgo elevado de infecciones (134), siendo una de las principales causas de muerte en estos pacientes(135). La enfermedad per sé, la incapacidad funcional, y el empleo de algunos fármacos como los glucocorticoides, ciclofosfamida, azatioprina y MTX, son factores relacionado con la infección(136). Las localizaciones más frecuentes son las musculoesqueléticas, la piel y el tracto respiratorio(137).

Se estima que la incidencia de artritis infecciosas en esta patología está entre el 0,3 y 3%. Suele presentarse en pacientes con enfermedad de larga evolución y criterios de agresividad como FR positivo, presencia de erosiones articulares, nódulos subcutáneos, discapacidad funcional severa y en pacientes tratados con glucocorticoides. Se han postulado como mecanismos implicados en esta complicación los siguientes(138):

- La sinovitis crónica, facilitando la anidación de los microorganismos.
- Las lesiones cutáneas, actuando como puerta de entrada.
- Alteraciones en la capacidad bactericida de la sinovial
- Estado de inmunosupresión, incrementado por el uso de fármacos inmunosupresores.

Aunque en la mayoría de los pacientes se ve implicada una sola articulación, sabemos que hasta un 20% de los casos, la afectación puede ser oligoarticular o poliarticular. La

artritis infecciosa en los pacientes con AR lleva implícita una alta tasa de mortalidad, en torno al 30%(139, 140). El microorganismo responsable en la mayoría de los casos es el *Staphylococcus aureus*.

6.5.2.16 Tuberculosis

La tuberculosis latente está cobrando cada vez más importancia en pacientes con riesgo de presentar una evolución hacia la forma activa de la enfermedad. La tuberculosis latente se define como la que se da en individuos que albergan agentes vivos de *Mycobacterium tuberculosis*, pero no muestran ningún signo o síntoma clínico de enfermedad activa(141). La frecuencia de tuberculosis está incrementada hasta 4 veces si lo comparamos con la población no afectada de AR(142). La causa puede estar en la respuesta linfocitaria anómala de la AR frente al granuloma, en la pluri-morbilidad o en el uso de corticoides (143).

Desde la introducción de las terapias biológicas se han desarrollado numerosos casos de tuberculosis activa, sobre todo durante los primeros 6 meses de tratamiento, sugiriendo una reactivación de tuberculosis latente en estos paciente (144).

La frecuencia de tuberculosis está incrementada hasta 4 veces si lo comparamos con la población no afectada de AR(142). La causa puede estar en la respuesta linfocitaria anómala de la AR frente al granuloma, en la pluri-morbilidad o en el uso de corticoides (143).

6.5.2.17 Neoplasias

La AR se ha relacionado con un incremento en la incidencia de determinadas neoplasias hematológicas(145-147), como el linfoma no Hodgkin y la leucemia. El riesgo de desarrollarlas está relacionado con la actividad inflamatoria de la enfermedad(148), independiente del los tratamientos utilizados, aunque existe controversia en la relación entre el desarrollo de linfomas y el empleo de MTX (149) o biológicos (150, 151)

No queda clara la relación de AR y neoplasias sólidas, con la excepción del cáncer de pulmón cuya incidencia está aumentada particularmente en hombres fumadores, y la disminución de la incidencia de cáncer de mama en mujeres (147, 152).

6.6 DISCAPACIDAD

La AR es la enfermedad musculoesquelética que produce un mayor grado de incapacidad (24). Más del 50% de los pacientes sufren discapacidad grave tras 10 años desde el inicio de la AR, y 15 años después de su aparición sólo el 40% puede trabajar (25). Esto está en relación por un lado con el carácter destructivo de la enfermedad en ausencia de un tratamiento agresivo, hasta el punto que se han objetivado hallazgos radiológicos de destrucción de las articulaciones en el 70% de los pacientes 2 años después del diagnóstico de la enfermedad (26, 27) y que llevaba, hasta hace poco años, a que entre el 15% y el 20% de los pacientes requieran artroplastia por destrucción articular en un plazo de 5 años (27). Por otro lado una gran parte de la discapacidad se debe a la comorbilidad asociada, de hecho, la depresión entre los pacientes con AR presenta una alta prevalencia, oscilando entre el 14% y el 43% (153). Los efectos de la enfermedad a nivel familiar también son importantes, con una tasa de divorcios del 10% y de desempleo del 59% (154).

La enfermedad en los países mediterráneos parece tener un curso más benigno que en los del norte de Europa (155), con menos manifestaciones extraarticulares y erosiones articulares (88). El pronóstico de la enfermedad ha mejorado en las últimas décadas, posiblemente debido más al diagnóstico precoz y a la mejora en el tratamiento, que al cambio en las características del proceso (156, 157).

6.7 MORTALIDAD

Los pacientes con AR tienen una esperanza de vida reducida (158). La mortalidad está directamente relacionada con la gravedad de la enfermedad y ha cambiado poco a lo largo del tiempo (84, 159). El principal predictor de mortalidad es la capacidad funcional, medida por el cuestionario HAQ (160). Los pacientes con mayor deterioro del estado funcional tienen una tasa de mortalidad comparable a la de los pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin en estadio III-IV, o a los pacientes con enfermedad coronaria de triple vaso, siendo esta tasa del 30-50% a los 5 años (161, 162). Otros factores asociados en menor grado son: sexo femenino, edad de inicio extrema, seropositividad, presencia de manifestaciones extraarticulares, nivel socioeconómico bajo y escolaridad baja (163, 164).

Las principales causas de muerte de los pacientes con AR son por patología relacionada con la propia enfermedad:

- Eventos cardiovasculares (162)
- Las infecciones graves, relacionadas a su vez con el tratamiento con inmunosupresor y glucocorticoides, según diferentes estudios representan la segunda causa de mortalidad en la AR (165). La neumonía es la infección que causa mayor número de muertes.
- La patología gastrointestinal, la insuficiencia renal y la nefritis intersticial también han sido constadas como causa de muerte en esta patología.

La AR per sé también puede ser causa de mortalidad destacando:

- Amiloidosis
- Subluxación atlo-axoidea
- La fibrosis pulmonar y el pulmón reumatoide
- La vasculitis reumatoide
- Muerte súbita por la presencia de nódulos reumatoides en el sistema de conducción y bloqueo auriculo-ventricular completo.
- Glomerulonefritis

6.8 IMPACTO SOCIO-ECONÓMICO

La AR genera unos costes muy importantes para el Sistema Nacional de Salud, y para la sociedad en su conjunto.

Se estima que en Estados Unidos estos pacientes realizan más del doble de visitas médicas anuales que el resto de la población, y la frecuencia de hospitalización de estos pacientes también se sitúa en el doble que la población general (166). El coste de tratar a un paciente con AR en España es, al igual que en EEUU, el triple del necesario para un individuo de la misma edad y sexo (167).

En nuestro país se calcula que hasta un 5% de todas las incapacidades laborales permanentes se deben directamente a la AR (15). Así mismo se prevé que los pacientes con AR tienen un 50% menos de ingresos económicos si lo comparamos al resto de la población (168).

Los costes derivados de la AR en España en 2001 superaron los 2.250 millones de euros, siendo el coste anual por paciente de 10.700 euros aproximadamente. En el mismo año, los costes directos atribuibles a la AR calculados ascendían a 1.575 millones de euros, representando el 70% del total de los costes. El restante 30% corresponde a costes indirectos. Los costes intangibles son difíciles de valorar pero hoy en día sabemos que la pérdida de calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con AR es muy significativa (167).

6.9 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de AR se realiza mediante la combinación de la historia clínica, la exploración física, pruebas de laboratorio (análisis del líquido sinovial, los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), el FR y los anti-CCP) y pruebas de imagen (radiografías de manos, muñecas y pies).

Se han llevado a cabo varios intentos de clasificación de la AR. Los criterios universalmente aceptados hasta el 2010 han sido, los criterios de clasificación ACR de 1987 (169), los cuales presentan buena sensibilidad y especificidad para diagnosticar casos de AR en fases avanzadas. Sin embargo, no son válidos para identificar pacientes en fases precoces de la enfermedad. Por este motivo en 2010 se desarrollaron los nuevos criterios de clasificación EULAR/ACR de 2010 (170, 171). Por otra parte han sido publicado unos criterios para estimar las probabilidades evolutivas de una AR de reciente comienzo (172).

Tabla 1. Criterios de clasificación de la ACR de 1987

Rigidez matutina	Rigidez matutina articular que dura al menos 1 hora
Artritis de 3 ó más grupos articulares	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente y ser objetivados por un médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas
Artritis de articulaciones de las manos	Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales)
Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo

Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-articulares observados por un médico
Factor reumatoide en suero	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado en controles inferior al 5%
Alteraciones radiológicas	Alteraciones radiológicas típicas de artritis reumatoide en radiografías posteroanteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en articulaciones afectadas

Se considera AR probable cuando están presentes 4 ó más criterios de los 7 que conforman la lista. Esta clasificación diagnóstica tiene una sensibilidad entre el 75% - 95% y una especificidad del 73% - 95% (169, 173, 174).

Tabla 2. Criterios de clasificación de la EULAR / ACR de 2010

Enfermedad definida si presenta sinovitis en al menos una articulación, en ausencia de un diagnóstico que lo justifique, y una puntuación de 6 (de un total de 10) en cuatro dominios:	
Número y lugar de afectación articular	0 – 5
Anormalidades serológicas	0 – 3
Elevación de reactantes de fase	0 – 1
Duración de la sintomatología	0 - 1

Hay que tener en cuenta que:

- El punto de partida para la aplicación de estos criterios es la presencia de sinovitis, no se deben aplicar en pacientes con artralgiás o normales.
- Sólo se deben aplicar a pacientes con sinovitis sin causa conocida, y la obligación de este diagnóstico diferencial es del médico que lleva al paciente.
- La simetría no es necesaria.
- Son criterios dinámicos. Un paciente que inicialmente no es clasificado como AR sí lo puede ser a lo largo del tiempo.
- No son válidos para que el médico de cabecera decida remitir a un paciente al reumatólogo.

- Son criterios basados en el conocimiento actual, por lo que deberán ser revisados si aparecen nuevos biomarcadores genéticos, serológicos o de imagen.
- El punto de corte probablemente pueda variarse para distintos usos de los criterios.

6.10 EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO

La evaluación de la AR tanto al inicio como en su seguimiento debe basarse en una serie de parámetros que nos permitan ponderar el grado de actividad inflamatoria, discapacidad funcional y daño estructural.

En la primera conferencia OMERACT en 1992 (*Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*), se alcanzó un consenso sobre el conjunto mínimo de parámetros que debemos tener en cuenta a la hora de evaluar a los enfermos incluidos en los ensayos clínicos (175, 176). Estas recomendaciones fueron ratificadas posteriormente por otros organismos de conocida relevancia como son: ACR (177), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la *European Leagues Against Rheumatism* (EULAR) y la *International Leagues Against Rheumatism* (ILAR)(178). Este conjunto mínimo de parámetros ha demostrado ser útil también en la práctica clínica.

Tabla 3. Conjunto mínimo de parámetros para evaluación de la AR recomendados por OMERACT 1993 (175)

1) Número de articulaciones dolorosas
2) Número de articulaciones tumefactas
3) Dolor
4) Evaluación global de la enfermedad realizada por el enfermo
5) Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico
6) Reactantes de fase aguda
7) Capacidad funcional física
8) Daño radiológico (AR de más de 1 año de evolución)*

* La evaluación del daño radiológico se recomendó para estudios de una duración igual o superior a 1 año, aunque los resultados de otras investigaciones realizadas, han demostrado que se pueden observar cambios en las radiografías de manos y pies en los 6 primeros meses de enfermedad (179).

El seguimiento de los pacientes mediante estos parámetros aporta grandes ventajas (180, 181), así como la inclusión de estos en formularios específicos (Ver anexos) facilitándonos su uso en la práctica clínica.

6.10.1 Parámetros que miden el grado de actividad inflamatoria

Para la medición del grado de actividad inflamatoria empleamos una serie de parámetros, y el resultado de estos quedará sintetizado en los índices de actividad compuestos diseñados para ello: *Disease Activity Score (DAS)*, *Simplified Disease Activity Index (SDAI)* y *Clinical Disease Activity Index (CDAI)*.

6.10.1.1 Recuentos articulares

La evaluación del número de articulaciones dolorosas y del número de articulaciones tumefactas se realiza mediante métodos validados basados en el recuento de como mínimo 28 articulaciones, utilizados en el cálculo de los índices combinados (DAS28, SDAI).

La Guía de práctica clínica para el manejo de la AR de la SER, GUIPCAR 2007 (182), recomienda los recuentos articulares basados en la simple cuantificación de la presencia o ausencia de dolor (número de articulaciones dolorosas) y tumefacción (número de articulaciones tumefactas) en las articulaciones evaluadas. Así mismo recomienda la utilización de homúnculos para anotar las articulaciones dolorosas y tumefactas y otros aspectos de interés clínico (Ver Anexos).

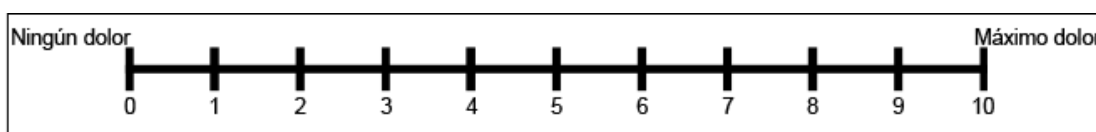
6.10.1.2 Evaluación del dolor

Para la medición del dolor, la ACR y OMERAC recomienda el uso de una escala visual analógica (EVA) o una escala de tipo Likert. Ambas presentan una buena correlación y

son sensibles a los cambios clínicamente relevantes, con cierta ventaja para la EVA (183, 184).

La EVA es una escala numérica horizontal de 10 cm dividida, mediante marcas verticales, en 10 segmentos iguales de 1 cm, va acompañada de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marquen ningún dolor (0) y máximo dolor (10) (Figura 1). Esta escala la rellena el propio paciente.

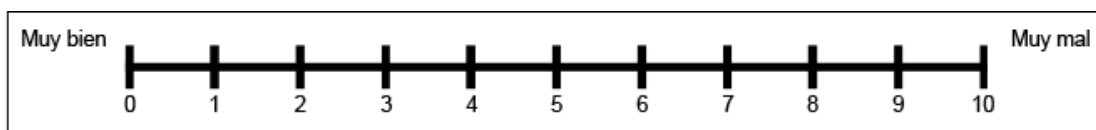
Figura 1. EVA de dolor



6.10.1.3 Evaluación global de la enfermedad

La evaluación global de la enfermedad desde el punto de vista del médico y del paciente son bastantes diferentes. Por ese motivo la debemos de medir desde ambas perspectivas. Por otra parte la evaluación global del médico es la única forma de cuantificar su opinión a lo largo de la enfermedad. Para su medición utilizaremos una EVA de 10 cm dividida, mediante marcas verticales, en 10 segmentos iguales de 1 cm. Las mediciones se acompañarán con descriptores numéricos del 0 al 10 y con indicadores en los extremos que marquen: muy bien (0) y muy mal (10). La evaluación global es muy sensible a los cambios clínicos (184).

Figura 2. Escala para evaluación global de la enfermedad por el paciente y por el médico.



6.10.1.4 Reactantes de fase aguda

La medición de estos parámetros de laboratorio son de suma importancia para la evaluación de la mayoría de los procesos inflamatorios particularmente en los

articulares. Sus niveles están asociados a la intensidad de la inflamación subyacente. Los reactantes de fase aguda más utilizados en la práctica clínica diaria son la VSG y la PCR. Ambos parámetros fueron incluidos en las recomendaciones del ACR y han mostrado una utilidad parecida en la evaluación de la actividad inflamatoria (185). La VSG tiene la ventaja de ser barata y estar disponible en cualquier laboratorio, y el inconveniente de su escasa especificidad, pues sus valores se modifican por factores independientes de la inflamación articular. Los niveles elevados de estos parámetros, especialmente de la PCR, de forma mantenida se ha relacionado con el peor pronóstico de la enfermedad (186-188)

6.10.1.5 Índices de actividad compuestos: DAS, SDAI, CDAI

Estos índices resumen la información en un solo indicador, válido para la evaluación de la actividad de la enfermedad.

Disponemos de diferentes índices compuestos, cuya validez fue revisada en el marco de la conferencia OMERACT (175). Las ventajas de estos índices respecto a la evaluación convencional con parámetros aislados, son evitar la duplicidad y aumentar la sensibilidad al cambio.

Índice DAS

Es el índice más usado, mide la situación del paciente en un momento determinado y se afecta fundamentalmente por el grado de actividad inflamatoria. Permite encontrar diferencias relacionadas con el tratamiento, (189, 190). Incluye los siguientes parámetros: índice de Ritchie (IR), número de articulaciones tumefactas sobre 44 articulaciones (NAT44), VSG y evaluación global de la salud efectuada por el paciente (EGP) sobre una EVA (0:muy bien, 100 mm : muy mal).

El cálculo del DAS se realiza a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{DAS} = 0,54(\sqrt{\text{IR}}) + 0,065(\text{NAT44}) + 0,33(\ln \text{VSG}) + 0,0072(\text{EGP})$$

En la que el DAS es igual a 0,54 por la raíz cuadrada del índice de Ritchie, más 0,065 por el número de articulaciones tumefactas del recuento de 44 articulaciones, más 0,33 por el logaritmo neperiano de la VSG más 0,0072 por la valoración global del paciente.

El índice que recomienda la EULAR (191) es el DAS modificado, llamado DAS 28, al ser más útil en la práctica clínica diaria y estar basado en los recuentos de 28 articulaciones dolorosas (NAD28) y tumefactas (NAT28), cuya fórmula es la siguiente:

$$\text{DAS28} = 0,56(\sqrt{\text{NAD28}}) + 0,28(\sqrt{\text{NAT28}}) + 0,70(\ln \text{VSG}) + 0,014 (\text{EGP})$$

En la cual el DAS28 es igual a 0,56 por la raíz cuadrada del número de articulaciones dolorosas del recuento de 28 articulaciones, más 0,28 por la raíz cuadrada del número de articulaciones tumefactas del recuento de 28 articulaciones, más 0,70 por el logaritmo neperiano de la VSG más 0,014 por la valoración global del paciente.

Los valores de ambos índices (DAS y DAS28) varían entre 0 y 10, y son la base de los criterios de mejoría de la EULAR(192). Podemos comparar los valores de ambos índices mediante el empleo de una fórmula establecida(193).

Índice SDAI

Este índice es sencillo de calcular y ha sido propuesto más recientemente (194). Se realiza mediante la suma aritmética del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, con índices reducidos de 28 articulaciones, la valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos de 0 a 10) y la concentración de PCR en mg/dl. El cálculo del SDAI se realiza según la fórmula siguiente:

$$\text{SDAI} = \text{NAD28} + \text{NAT28} + \text{EGP} + \text{EGM} + \text{PCR (mg/dl)}$$

En la que el SDAI (índice simplificado de actividad) es igual a la suma del número de articulaciones dolorosas y tumefactas (ambas del recuento de 28 articulaciones), más la valoración global del paciente, la del médico y el valor de la PCR en miligramos por litro.

La GuiPcar recomienda la utilización del DAS/DAS28 y/o el SDAI (182)

Índice CDAI

Este índice se realiza mediante la suma aritmética de 4 variables: recuento de articulaciones dolorosas y tumefacta, con índices reducidos de 28 articulaciones, y la valoración de la actividad por el médico y por el paciente mediante una EVA (0-10cm)(195).

6.10.1.6 Clasificación del grado de actividad inflamatoria

Ha quedado demostrado que la evolución de la AR es más favorable si se mide la actividad regularmente, permitiendo iniciar, ajustar o cambiar el tratamiento y así poder conseguir los objetivos terapéuticos(196).

La actividad inflamatoria es variable y depende del paciente, del momento evolutivo y de la respuesta al tratamiento.

Podemos diferenciar 4 categorías dentro de la actividad inflamatoria: remisión, actividad baja, actividad moderada o alta actividad. Para clasificar al paciente en alguna de estas categorías se han desarrollado diferentes criterios, entre ellos los destacan los criterios de remisión clínica del ACR, y los criterios de remisión clínica y de actividad inflamatoria basados en índices.

6.10.1.7 Criterios de respuesta al tratamiento

Criterios de respuesta ACR

Los criterios de respuesta ACR, no tienen en cuenta el estado actual del paciente, limitándolos por este motivo en la práctica clínica diaria. Estos criterios tienen un resultado dicotómico: respuesta / no respuesta según los siguientes criterios(197):

ACR 20: refleja la necesidad de mejoría del 20 % en cada uno de los parámetros (valor considerado como el punto de corte clínicamente relevante).

Mejoría igual o superior al 20 % en el recuento de articulaciones inflamadas y en el recuento de articulaciones dolorosas.

Mejoría igual o superior al 20% en al menos 3 de los siguientes parámetros: VSG o PCR, valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico, valoración global de la actividad por el paciente, discapacidad física.

Algunos autores ha propuesto elevar el punto de corte al 50% (ACR 50) y al 70% (ACR 70).

Criterios de respuesta EULAR

A diferencia de los criterios ACR, éstos si tienen en cuenta la situación actual del paciente. Han mostrado una validez comparable a los criterios ACR en los ensayos

clínicos de pacientes con AR(198). La definición de respuesta satisfactoria o insatisfactoria se definen basándose en los índices DAS o DAS 28

Tabla 4. Definición de respuesta de EULAR (DAS original)

	Disminución en el DAS		
DAS actual	>1,2	1,2 - 0,6	<0,6
<2,4	Satisfactoria		
2,4 - 3,7		Insatisfactoria	
>3,7			

Tabla 5. Definición de respuesta de EULAR (DAS28)

	Disminución en el DAS		
DAS actual	>1,2	1,2 - 0,6	<0,6
<3,2	Satisfactoria		
3,2 - 5,1		Insatisfactoria	
>5,1			

6.10.1.8 Criterios de remisión clínica

Criterios de remisión clínica ACR:

La ACR establece 6 criterios para evaluar la remisión clínica de la AR:

Tabla 6. Criterios ACR de remisión clínica de la AR

1. Rigidez matutina ausente o no superior a 15 minutos
2. Ausencia de cansancio
3. Ausencia de dolor articular en la anamnesis
4. Ausencia de dolor articular a la presión
5. Ausencia de tumefacción sinovial y tenosinovial
6. Velocidad de sedimentación normal

Se considera remisión completa, con una sensibilidad del 72-80% y una especificidad del 96-100%(199), cuando están presentes 5 de los 6

criterios durante al menos 2 meses. La utilidad clínica de estos criterios de remisión es muy escasa.

Criterios de remisión clínica basados en índices

Estos criterios son los más utilizados en la práctica clínica y en numerosos ensayos clínicos para definir remisión, ya que utilizan los mismos parámetros que son utilizados para medir actividad de la enfermedad(200).

Clásicamente, según el índice DAS28 el punto de corte para definir remisión está en <2,6(192), se ha propuesto una reducción de este punto hasta 2,4 (201).

Según el índice de actividad SDAI el punto de corte para definir remisión es de 3,3 (202)

Clasificación de la actividad inflamatoria basada en índices

Debemos de diferenciar otras categorías de actividad, aparte de la remisión, definidas como **baja, moderada y alta actividad de la enfermedad**.

Según el índice DAS28 estos puntos de corte son los siguientes:

actividad baja: DAS28<3,2, actividad alta: DAS28>5,1, definiéndose la actividad moderada como el valor situado entre estos dos puntos(203).

Con el SDAI el punto de corte para actividad baja es <11 y actividad alta >40. En 2005 se propuso una nueva modificación de los puntos de corte en DAS28 y SDAI (202).

Tabla 7. Puntos de corte para las categorías de actividad según el DAS, DAS28 y SDAI

	Categoría	Definición original	Nueva definición propuesta
DAS	Remisión	<1,6	
	Actividad baja	<2,4	
	Actividad moderada	2,4 < DAS <3,7	
	Actividad alta	≥3,7	
DAS28	Remisión	<2,6	<2,4
	Actividad baja	<3,2	<3,6
	Actividad moderada	3,2 < DAS28 <5,1	3,6 < DAS28 <5,5
	Actividad alta	≥5,1	≥5,5
SDAI	Remisión	<5	<3,3
	Actividad baja	<20	<11
	Actividad moderada	20 < SDAI < 40	11 < SDAI < 26
	Actividad alta	≥40	≥26

6.10.2 Evaluación de la discapacidad

Para su evaluación en los pacientes con AR hacemos uso de cuestionarios específicos para enfermedades reumáticas, son cuestionarios estandarizados, fiables y de validez contrastada, que nos permiten evaluar la discapacidad física y el dolor.

Entre ellos cabe destacar el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), el *Modified Health Assessment Questionnaire* (MHAQ) (versión reducida del HAQ) o el *Arthritis Impact Measurements Scales* (AIMS).

El HAQ es un cuestionario de 20 ítems que evalúa la discapacidad física auto-percibida por el paciente para realizar diversas actividades básicas de la vida diaria, agrupadas en ocho áreas: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar y pasear, higiene personal, alcanzar, prensión y otras actividades. Cada ítems se puntúa de 0 a 3 según la siguiente escala: 0=sin dificultad, 1= con alguna dificultad, 2= con mucha dificultad, 3= incapaz de hacerlo. Se incluyen cuatro preguntas correctoras. De cada área se elige el ítems de mayor puntuación, siendo la puntuación final del cuestionario la media de la suma de las ocho área, y va desde 0 (no incapacidad) a 3 (máxima incapacidad) (204). Existe una versión del HAQ traducida y adaptada para España (205) (anexo 3).

El MHAQ es una versión reducida del HAQ, con sólo ocho ítems, permitiendo su uso en la práctica clínica diaria(206). La versión española del MHAQ puede ser autoadministrada en la mayoría de los pacientes con AR (205).

El AIMS evalúa la capacidad funcional, el dolor, los aspectos psicológicos y sociales (207). Este cuestionario es más complejo de realizar y conlleva más tiempo. Posteriormente se diseñó el AIMS 2 que añade tres escalas nuevas y a finales de los 90 se propuso la versión reducida del AIMS2: AIMS2-SF (Short-form) el cual aporta la misma información pero más eficientemente(208) .

Otros cuestionarios: Los llamados cuestionarios genéricos, que nos dan información sobre el estado de salud físico, psicológico y social auto-percibido por el paciente. Permiten comparar el nivel de salud de estos pacientes con otros diagnosticados de otras enfermedades. Entre ellos destacamos: el Short-Form 36 (SF-36)(209), el Perfil de Salud de Nottingham (PSN) (210), el Sickness Impact Profile (SIP) (211) o el EuroQoL-5D (212).

Entre todos ellos, el HAQ es el cuestionario recomendado por la GuipCar (182).

6.10.3 Evaluación del daño estructural

Para la valoración del daño estructural en la AR se recomienda realizar radiografías de manos y pies al diagnóstico de la enfermedad, debiéndose

repetir anualmente durante los tres primeros años de evolución, y posteriormente cada vez que se estime oportuno (182).

En la actualidad disponemos de numerosos métodos de ponderación de las alteraciones estructurales en la radiografía simple, aunque quedan reservados para investigación ya que su realización conlleva mucho tiempo(213) (214). Los dos más utilizados en investigación son el método de Larsen (215) (216) y el método de Sharp (217-219). El método SENS (*Simple Erosion Narrowing Score*) descrito en 1999, es gran utilidad en la práctica clínica diaria por su sencillez y fácil aplicación(220).

La realización de una radiografía de tórax al inicio de la enfermedad nos permite conocer el estado basal del paciente, e identificar futuras afectaciones pulmonares debidas a la enfermedad o secundarias a los tratamientos empleados para la misma.

6.11 PRONÓSTICO

Establecer el pronóstico de la AR nos ayudará a decidir un plan terapéutico concreto. En la actualidad tenemos a nuestro alcance una serie de parámetros que nos permiten conocer de manera aproximada el grado de agresividad futura en una enfermedad de reciente comienzo.

6.11.1.1 Factores pronóstico de la AR

Factores socio demográficos

Género: hasta la fecha no se ha logrado conocer cuál es el género relacionado con peor pronóstico. En la literatura encontramos datos contradictorios en este aspecto (221, 222)

Edad al inicio de la enfermedad: la AR se comporta de manera similar si aparece antes o después de los 65 años, a pesar de la creencia clásica de un mejor pronóstico para aquellos paciente con inicio de la enfermedad en edades avanzadas(223).

Bajo nivel de estudios: se asocia con un peor pronóstico de la enfermedad(224)

Manejo de la enfermedad: numerosos estudios han demostrado que desigualdades en el manejo de la enfermedad, pueden ser causa de la diferencia en el pronóstico de la misma entre la población(225). Estos reflejan que el manejo de la AR tanto farmacológica, como por parte del propio paciente, es el factor pronóstico más relevante.

Marcadores genéticos

Actualmente no disponemos de marcadores genéticos que nos sirvan como herramienta pronóstica en la valoración inicial de la AR.

Factores dependientes de la enfermedad

FR: se relaciona con mayor número de articulaciones tumefactas y erosiones radiológicas, y mayor grado de inestabilidad articular (226).

Anti-CCP: al igual que el FR, este autoanticuerpo está relacionado con mayor número de articulaciones tumefactas y mayor daño radiológico(227, 228).

Nº elevado de articulaciones tumefactas: es el principal factor determinante de la agresividad de la enfermedad. Un estado de alta actividad inflamatoria dará paso a la erosión y posterior destrucción radiológica(229, 230).

Elevación de los reactantes de fase aguda: tanto la PCR como la VSG son un fiel reflejo analítico del estado de inflamación que presenta el paciente. Se ha comprobado, en no pocas ocasiones, que su elevación de manera persistente presenta una buena correlación con una progresión radiológica y funcional poco favorable(221, 231-233).

HAQ elevado: un resultado elevado en este cuestionario es indicativo de una mala evolución de la enfermedad, con incremento en la morbi-mortalidad de los pacientes(234, 235).

Erosiones radiológicas: su presencia es uno de los factores pronósticos más importantes. En numerosas ocasiones se ha relacionado su presencia en los estadios iniciales de la enfermedad con una mala evolución tanto a nivel funcional cómo clínico(221, 222, 231, 236, 237).

Presencia de manifestaciones extra-articulares: en general los pacientes con manifestaciones extra-articulares presentan una AR más agresiva y con peor pronóstico(236, 238)

6.12 TRATAMIENTO DE LA AR

En la actualidad no disponemos de estrategias preventivas primarias, ni de un tratamiento curativo.

El objetivo terapéutico es conseguir la mínima actividad inflamatoria posible y mantenerla a lo largo del tiempo. Desde la década de los 90, se han producido grandes cambios en el tratamiento y control de la AR. Estos cambios se han centrado en el diagnóstico precoz y en el inicio temprano del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), intensificación de la dosis, empleo de terapias combinadas y la introducción de tratamientos anticitoquinas (239).

El tratamiento farmacológico de la enfermedad lo dividimos en dos grandes grupos:

- Tratamiento sintomático
- Tratamiento con FAME

6.12.1 Tratamiento sintomático

Este tipo de tratamiento tiene como objetivo el alivio del dolor producido por la inflamación articular, y se considera como un tratamiento complementario más que como un tratamiento principal de la enfermedad. Entre los fármacos disponibles encontramos los analgésicos, AINEs y glucocorticoides.

6.12.1.1 Analgésicos

En la AR los analgésicos utilizados comúnmente son los de acción periférica, paracetamol y derivados de pirazolonas. Los de acción central, fundamentalmente opioides, se reservan para los casos más rebeldes, con algún tipo de complicación, como aplastamiento vertebral.

6.12.1.2 AINEs

Estos tienen un efecto antiinflamatorio y analgésico. Su objetivo es mejorar la sintomatología como la tumefacción, el dolor y la función articular, pero no modifican el pronóstico de la enfermedad. En la literatura no encontramos evidencia sobre la mayor eficacia de las combinaciones de AINEs en comparación con cada uno de ellos por separado. Y entre los AINEs, no se ha logrado demostrar mayor eficacia de unos sobre otros, sin embargo el perfil de seguridad es diferente entre ellos, siendo el ibuprofeno el más favorecido(240). Los efectos secundarios más frecuentes son de tipo

digestivo y renal. Por ello es fundamental valorar la relación beneficio-riesgo que se le ofrece al paciente. Es recomendable la valoración de la necesidad de utilizar un protector gástrico, en función de otros factores de riesgo como la úlcera gastroduodenal(182). Se aconseja seguir las recomendaciones para uso de AINES del documento de consenso de la SER(241)

En la AR se recomienda su empleo cuando se introduce un nuevo FAME y se mantendrán el tiempo necesario hasta que el nuevo fármaco alcance niveles terapéuticos eficaces(122).

6.12.1.3 Corticoides

Los glucocorticoides (GC) son muy eficaces en el control rápido de los síntomas inflamatorios y provocan una mejoría en la funcionalidad de los pacientes.

En la AR tienen un doble papel, por una parte actúan como FAME, retrasando la aparición de lesiones radiológicas (242), y por otra, como terapia “puente” a la espera del efecto terapéutico de los FAMES (243, 244). En la actualidad intentamos utilizarlos sólo al inicio del tratamiento, en tanto se produce la mejoría inducida por FAMES. Se considera una dosis inferior a 7.5 mg diarios de prednisona o su equivalente, como la máxima tolerada, de forma mantenida.

Las recomendaciones EULAR de manejo de AR(245), indica que:

- Existe evidencia directa e indirecta de que los corticoides pueden usarse como terapia puente.
- La adicción de corticoides a FAMES en monoterapia es beneficiosa respecto a signos, síntomas y progresión radiológica.
- Los GC deben disminuirse muy lentamente para evitar las recaídas clínicas.
- Su uso prolongado se ha asociado a un incremento de la mortalidad y morbilidad como hipertensión, hiperglucemia y osteoporosis, entre otros. Las infiltraciones intraarticulares, en articulaciones con actividad clínica persistente, han demostrado disminuir el daño radiológico(196).

6.12.2 FAME

Iniciar el tratamiento con FAMES de manera precoz es de primordial importancia en la evolución y pronóstico de la AR y así queda reflejado en las nuevas recomendaciones EULAR (245) sobre el manejo de AR, indicándonos que el tratamiento debe comenzar tan pronto como se confirme el diagnóstico de AR. Ha quedado demostrado tras numerosos estudios que la precocidad en el inicio del tratamiento se asocia con mayor probabilidad de respuesta favorable (246-248), y que el empleo de FAMES más potentes y más rápidos, se asocia con mayor eficacia y mejores resultados clínicos, de funcionalidad y radiológicos (249). Por todo ello, todos los pacientes con AR deben iniciar un tratamiento con FAMES tan pronto como sea posible en el curso de su enfermedad.

6.12.2.1 FAMES Químicos

No está completamente establecido el mecanismo de acción en todos los casos. En general reducen los síntomas inflamatorios y los reactantes de fase aguda asociados a la AR. Tienen un inicio lento, por lo que es necesario asociarlos a tratamiento sintomático, como Aines o glucocorticoides. A diferencia de los tratamientos sintomáticos, pueden retrasar o detener la progresión de lesiones articulares. Cualquiera de ellos puede ser eficaz y bien tolerado, pero ninguno es igual de eficaz y seguro en todos los pacientes. La ACR ha propuesto un método algorítmico para utilizar los FAMES químicos, proporcionando una pauta para empezar, cambiar o añadir FAMES a un paciente con enfermedad activa(250).

Metotrexato (MTX)

Es un antimetabolito, análogo estructural del ácido fólico. Antagoniza la dihidrofolato-reductasa, impidiendo la síntesis de DNA en las células en división. Es el más utilizado como primera elección, por su establecida eficacia, comienzo de acción relativamente rápido, perfil de seguridad extensamente conocido y una menor tasa de abandono del tratamiento a medio-largo plazo (251). Puede administrarse por vía oral, subcutánea o intramuscular, normalmente en una dosis semanal única, que oscila entre 7.5 y 25 mg. En general es bien tolerado y los principales efectos secundarios son la toxicidad medular, la hepática y la pulmonar. Se debe administrar concomitantemente con suplementos de ácido fólico o folínico a dosis bajas, para reducir el riesgo de mielosupresión, hipertransaminasemia y algunos efectos secundarios gastrointestinales sin que se le reste eficacia (251). El MTX se excreta por el riñón casi en su totalidad por ello debemos tener especial cuidado en pacientes con insuficiencia

renal o uso concomitante de otros fármacos que afecten a la función renal, por incremento del riesgo de toxicidad (252).

Sulfasalazina (SSZ) o salazopyrina

A comienzos de los 80 se empezó a usar en la AR, y en otro tipo de enfermedades reumáticas inflamatorias como las espondiloartropatías(253). Hasta la fecha no se conoce con exactitud su mecanismo de acción. Ha demostrado eficacia clínica y una menor progresión del daño radiológico sobre todo si se emplea en estadios iniciales de la enfermedad (254). En general es bien tolerado y puede emplearse en embarazo y lactancia. Los efectos secundarios más comunes los encontramos en el sistema nervioso (cefaleas, pirexia o mareos) y a nivel digestivo (nauseas, vómitos, dolor abdominal y anorexia). La dosis habitual es de dos a tres gramos diarios administrados por vía oral.

Antipalúdicos de síntesis (cloroquina e hidroxicloroquina)

Su uso en la AR y lupus eritematoso se remonta a los años 50. Su eficacia cuando se emplea en monoterapia es limitada y en general estos agentes se usan en AR moderadas o en combinación con otros FAMES(255). Son bien tolerados y presentan menos efectos secundarios que el MTX, la sulfasalazina y otros FAMES(256). La complicación más temida es la retinopatía, siendo esta excepcional si no sobrepasamos las dosis recomendadas.

Leflunomida

Es el último FAME químico aprobado para el tratamiento de la AR. Es inmunomodulador, provocando una reducción de los linfocitos T activados. En numerosos estudios se ha demostrado que es un tratamiento seguro y eficaz para esta enfermedad(257), siendo una buena alternativa, en la práctica clínica diaria, en pacientes con repuesta inadecuada o toxicidad a MTX. Ha sido ampliamente demostrada su eficacia clínica y radiológica, así como un perfil de seguridad(258). En general es bien tolerado y sus reacciones adversas más importantes son diarreas, nauseas, alopecia y reacciones cutáneas.

Otros FAMES

Las sales de oro parenterales, auranofin, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil y D-penicilamina, son otros FAMES que en la actualidad no se usan

habitualmente para el tratamiento de la AR debido a sus importantes efectos secundarios y a su modesto efecto terapéutico.

Las Terapias combinadas

Se ha comprobado, mediante ensayos clínicos, que el empleo de dos o más FAMES, con mecanismos de acción complementarios, puede ser útil en pacientes que no responden de manera adecuada al tratamiento con monoterapia(259). Se estima que en Europa el porcentaje de pacientes que realizan tratamiento con terapia combinada supera al 25%(260). El MTX con la cloroquina o con la SSZ son las terapias combinadas más empleadas(260).

La triple terapia, consiste en la combinación de MTX, SSZ y cloroquina. Este modo de tratamiento ha demostrado mayor eficacia clínica que el metotrexato en monoterapia o la combinación de cloroquina con SSZ (261).

Aunque los FAMES han demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados, una proporción significativa de pacientes, correctamente tratados, presentan un curso progresivo con importante morbimortalidad(262). Otro de los problemas fundamentales de estos tratamientos es la toxicidad y la pérdida de eficacia en el tiempo, lo que conocemos como supervivencia del fármaco. El FAME con mayor supervivencia es el MTX, siendo del 36% a los 5 años (263). Algunos estudios elevan esta tasa de supervivencia de MTX un 50%(264).

6.12.2.2 FAMES Biológicos

Se denominan así aquellos fármacos producidos por organismos vivos. En general reproducen o anulan acciones de moléculas existentes de forma natural, interfiriendo en el inicio y cronificación del proceso inflamatorio característico de esta patología.

Para su desarrollo ha sido fundamental el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares implicados en la inflamación articular de la AR. Estos actúan sobre dianas terapéuticas específicas dentro del proceso patogénico de la enfermedad, siendo una de sus características más notable el conocimiento de forma precisa de su mecanismo de acción.

Sin duda alguna la llegada de los tratamientos biológicos ha revolucionado el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas modificando su historia natural y frenando el daño estructural que desencadenan (265-267). Numerosos

ensayos controlados llevados a cabo en pacientes con AR refractaria a tratamiento convencional y en pacientes con AR de inicio, han demostrado que el tratamiento con fármacos biológicos es superior en cuanto a eficacia clínica y detención de la progresión de las lesiones radiológica en comparación con tratamientos convencionales(265, 267-270). Pero debemos de tener en cuenta que este tipo de terapia no es eficaz en un 40-50% de los pacientes tratados, y en otros pacientes dejan de tener efecto con el paso del tiempo(70). El alto coste de estos medicamentos y todavía la escasa información sobre la seguridad a largo plazo nos obligan a usarlos de una manera racionalizada.

Los primeros fármacos biológicos aprobados por las autoridades sanitarias (*European Medicine Agency (EMA)* y *Food and Drugs Administration (FDA)*) para el tratamiento de la AR, bloquean el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleuquina 1 (IL-1), dos citoquinas proinflamatorias de gran importancia en la AR. Su inhibición produce una disminución rápida del fenómeno inflamatorio, con gran alivio sintomático y funcional, y tienen la capacidad de frenar el proceso de destrucción articular.

Otros de aparición posterior actúan sobre las células linfocitarias, bien provocando su depleción (anti-CD20), o limitando la coestimulación (CTLA4-Ig).

Otras dianas terapéuticas se encuentran en fase de investigación o han sido aprobadas últimamente, como el anti-interleuquina 6 (IL-6).

Terapias biológicas anti-citoquinas proinflamatorias

Bloqueo del TNF

El TNF es una citoquina proinflamatoria de jerarquía superior, producida por los macrófagos y linfocitos T. Juega un papel fundamental en la sinovitis y destrucción articular ya que posee múltiples efectos proinflamatorios, entre ellos estimula la producción de IL-1 e IL-6, entre otras citoquinas. Se han encontrado concentraciones elevadas de esta citoquina en las articulaciones de pacientes con AR, en relación directa con la actividad clínica de la enfermedad(271). En las artropatías inflamatorias, incluyendo la AR, los agentes anti TNF reducen la infiltración de células inflamatorias en las áreas de sinovitis así como la expresión de las moléculas que median la expresión celular, la quimiotracción y la degradación tisular.

Existen dos formas de inhibición del TNF:

- Mediante anticuerpos monoclonales específicos contra TNF: los primeros fueron de origen quimérico (Infliximab), con un 75% de su composición, de origen humano y un 25% murino. Posteriormente han aparecido anticuerpos monoclonales humanos (adalimumab, golimumab) y humanizados, (certolizumab).
- Mediante receptor soluble del TNF: esta es una proteína recombinante humana que consiste en la fusión de dos unidades de la porción extracelular del receptor P-75 del TNF a la fracción Fc de la inmunoglobulina G1 humana (etanercept). Nuestro hospital participó en los trabajos en fase II con este fármaco, lo que nos permite tener una larga experiencia de manejo y un seguimiento prolongado de los primeros pacientes que tuvieron acceso a esta terapia en nuestra comunidad. Los pacientes sobre los que se basa esta tesis fueron tratados con los tres anti-TNF inicialmente comercializados, etanercept, Infliximab y adalimumab, junto con Rituximab, como fármaco de rescate ante el fallo o toxicidad con anti-TNF.

Bloqueo de la inteleuquina 1

La IL1Ra es una citoquina que pertenece a la familia de la IL1, producida por los macrófagos. Esta citoquina inhibe competitivamente la unión de la IL1 α y la IL1 β a su receptor (IL1-R) sin producir ninguna señal en la célula diana. La IL1 β estimula la proliferación de los sinoviocitos y síntesis de colagenasas por los mismos, lo cual constituye una de las principales vías de degradación del cartílago y de erosión ósea en las artropatías inflamatorias crónicas. Se han encontrado niveles elevados de IL1 β y de su RNAm, en la sinovial, liquido articular y en los macrófagos situados en la unión del pannus con el cartílago articular (lugar de mayor destrucción ósea y cartilaginosa) de los paciente con AR.

El Anakinra es un antagonista del receptor de la IL-1 humana, producido por recombinación genética. Se une al receptor de alta afinidad de la IL 1 situado en la superficie celular y lo bloquea, impidiendo su activación por la citoquina proinflamatoria. La molécula es idéntica a la existente en la fisiología humana, como mecanismo regulador de la acción de IL-1. Ha sido aprobado para el tratamiento de la AR refractaria a MTX (272). Hasta la fecha no ha sido comparado con otros tratamientos biológicos en ensayos clínicos controlados, pero hay una percepción generalizada de que su eficacia es inferior a la de los anti-TNF. Esta menor eficacia, junto con su administración parenteral y diaria, ha motivado un uso marginal. Actualmente es el único fármaco comercializado inhibidor de la IL-1.

Hay otros inhibidores en fase precomercialización: Canakinumab y Riloncept.

Otras dianas terapéuticas

Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal humano-murino dirigido contra CD20, una molécula de superficie de las células B, que causa depleción de células B a través de diferentes mecanismos dependientes de anticuerpos. Los linfocitos B experimentan un proceso secuencial de maduración y desarrollo que incluyen la expresión de la molécula de superficie CD20, un antígeno específico de la línea celular B que empieza en el estadio pre-B y se atenúa o desaparece en las células plasmáticas. Se cree que las células B juegan un papel en la patogenia de la AR por diferentes motivos, como la presencia en la enfermedad de autoanticuerpos como el FR o los antiCCP o la presencia de agregados linfoides en la sinovial reumatoide que contienen células B. Este fue diseñado para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin; el tratamiento de un paciente con linfoma y artritis asociada, produjo una mejoría que justificó su uso en AR y posteriormente en otras enfermedades inflamatorias crónicas como Lupus eritematoso sistémico. Nuestro grupo participó en los estudios pivotaes de este fármaco, el conocido estudio fase IIb, publicado por Edwards en la revista *"New England Journal of Medicine"* en 2004(273), lo que nos ha permitido un seguimiento prolongado de pacientes tratados con RTX. En la actualidad está autorizado su uso en AR cuando es refractaria o presenta intolerancia con anti-TNF.

Abatacept (ABT) es una proteína de fusión, similar a etanercept, formada por el dominio extracelular CTLA-4 humano y el fragmento Fc de la IgG1 humana. Se une de forma competitiva y con gran afinidad a CD80 y CD 86 de las células presentadoras de antígeno, evitando que estas se unan a CD28 en el linfocito T interfiriendo en su activación. Por este mecanismo de acción el ABT es capaz de disminuir la activación de las células T y de inhibir la producción de citocinas, tales como el TNF alfa y la IL6. Es de posterior aparición, indicado tras el fracaso terapéutico a uno o más FAMES clásicos o a antagonistas del TNF alfa. En estas situaciones el ABT puede mejorar la situación clínica y la capacidad funcional y frenar la progresión del daño articular.

Otras citoquinas están siendo estudiadas como terapia en AR, **tocilizumab** es un anticuerpo contra el receptor de la IL-6. Ha sido recientemente aprobado, por lo que no incluiremos pacientes en este estudio, a largo plazo.

6.13 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS FAME BIOLÓGICOS

6.13.1 Eficacia

Tanto el infliximab, adalimumab como etanercept, han demostrado ser superiores, desde el punto de vista clínico y de detección de la progresión del daño radiológico, al MTX en pacientes con AR y respuesta insuficiente a FAMEs (265, 267). El empleo precoz de cualquiera de ellos, especialmente en combinación con MTX, es capaz de inducir remisión clínica y evitar el daño radiológico o detener su progresión(268-270). No se ha demostrado la superioridad de un anti TNF sobre otro. La falta de respuesta a uno no implica la ineficacia del otro, ya que son estructuralmente diferentes, y tiene diferente mecanismo de acción(274). Por ello el panel de expertos que elaboro el consenso de la SER, sobre el uso de terapias biológicas en la AR, considera que los tres anti TNF son necesarios y no intercambiables(275). Cuando se administre un anti TNF se debe de asociar con MTX, ya que estudios controlados y doble ciego, indican que son más eficaces cuando se administran juntos (278, 280, 287). En ninguno de ellos, se ha demostrado que la combinación de un FAME distinto de MTX con anti-TNF mejore la eficacia de estos, sin embargo es práctica frecuente que en los pacientes con intolerancia a MTX combine con otro FAME distinto especialmente con leflunomida(276)

6.13.2 Seguridad

La aparición de registros de tratamientos biológicos ha permitido obtener más datos sobre la seguridad a corto y largo plazo de los agentes biológicos (277). En el análisis de los efectos adversos, debemos tener en cuenta que estos fármacos se utilizan en pacientes con AR moderada o severa, que presentan mayor riesgo que la población normal de padecer infecciones, linfomas y enfermedades cardiovasculares.

Entre los diferentes efectos adversos descritos destacan:

6.13.2.1 Infecciones

Según datos procedentes de vigilancia posmarketing y estudios observacionales, el empleo de anti TNF está relacionado con un incremento de infecciones graves (144, 278, 279). Sin embargo datos procedentes de ensayos randomizados (265, 267, 269, 280-284) y de otros estudios observacionales(285-287), no son concluyentes en este sentido. Los registros nacionales de terapias biológicas, muestran un incremento entre el 20 y el 40% de riesgo de infecciones graves en pacientes tratados con anti TNF, especialmente en los primeros meses del tratamiento(285, 288-292).

Tanto en el registro alemán RABBIT (*Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy*) como en el español BIOBADASER (Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas), se ha descrito un incremento de infecciones por varicela zóster (293). Existe un riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes estables que reciben tratamiento con anti TNF (294), por el contrario no está claro que los paciente con virus de la hepatitis C, presenten un deterioro de la función hepática o aumento de la carga viral (295, 296). Se han comunicado un incremento de infecciones oportunistas como listeriosis, aspergilosis diseminada, histoplasmosis y coccidioidomicosis en pacientes que reciben este tipo de terapias(297).

Durante los primeros años de introducción de las terapias biológicas en el tratamiento de la AR, se detecto en España un incremento de la incidencia de Tuberculosis en estos pacientes, en comparación a lo esperado en la población general(144). Como consecuencia de ello se dictaron una serie de recomendaciones para la prevención de TBC latente en paciente que iniciaran tratamiento con anti TNF(298).

6.13.2.2 Neoplasias

No se ha demostrado mayor incidencia de tumores sólidos en los pacientes con AR y tratamiento con anti TNF, que en pacientes con AR y alta actividad clínica(297, 299, 300). Con respecto a la incidencia de las enfermedades linfoproliferativas en estos pacientes encontramos datos discordantes(301, 302).

6.13.2.3 Reacciones relacionadas con la administración del fármaco

Las reacciones cutáneas en el lugar de inyección producidas por los fármacos cuya vía de administración es la vía subcutánea es un fenómeno frecuente, y ocurre normalmente en el primer mes de administración. En pocas ocasiones este tipo de reacción obliga a discontinuar el tratamiento(303).

Con los fármacos de administración intravenosa infliximab podemos encontrar dos tipos de reacciones infusionales. Agudas (90%), son las que ocurren en las primeras 24 horas tras la administración, y retardadas que ocurren entre el 1º y el 14º día tras la administración. Ambas pueden ser leves, moderadas o severas (304).

6.13.2.4 Inducción de Autoinmunidad

Se ha observado la inducción de anticuerpos neutralizantes frente a los fármacos de origen quiméricos más que frente a los de origen humano. No se ha observado desarrollo de dichos anticuerpos frente a los receptores solubles (305, 306). Su repercusión clínica se traduce en mayor probabilidad de reacciones infusionales, y pérdida o disminución de la eficacia(306, 307).

6.13.2.5 Enfermedades Desmielinizantes

Se ha sugerido un vínculo entre el tratamiento con anti TNF y el incremento de desarrollo de enfermedades desmielinizantes , aunque no se ha podido probar la relación causa-efecto(308).

6.13.2.6 Fallo Cardíaco

Los anti TNF están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. A pesar de ello, los datos sobre el fallo cardíaco en paciente con tratamiento anti TNF, en las dosis aprobadas por la FDA, no son concluyentes (309). Tampoco se ha relacionado estos tratamientos con mayor incidencia de eventos cardiovasculares en los registros nacionales de terapias biológicas (310, 311). Sin embargo se debe usar con precaución en pacientes con fallo cardíaco o insuficiencia ventricular izquierda.

6.14 PARTICULARIDADES DEL DISTRITO SANITARIO SUR DE SEVILLA

Dadas las diferencias pronosticas de la enfermedad según el nivel socioeconómico y factores asistenciales es importante conocer el contexto en el que se desarrolla este estudio.

El área de salud al que corresponde el estudio presta asistencia sanitaria a una población de unos 362.000 habitantes, pertenecientes al Distrito Sanitario de Atención Primaria de Sevilla Sur (excepto Utrera y Montequinto) y a la Zona Básica de Salud (ZBS) de los Alcores, Mairena y El Viso del Alcor, del Distrito Sevilla Norte. Esta área sanitaria se extiende por las comarcas de la Sierra Sur, la Vega del Guadalquivir y la Campiña con un total de dieciséis localidades. Cuenta con dos centros hospitalarios, El Hospital de Valme y el Hospital El Tomillar y con tres centros periféricos de especialidades: Alcalá de Guadaíra, Dos Hermanas y Morón de la Frontera.

6.14.1 Población de referencia del Área Hospitalaria de Valme

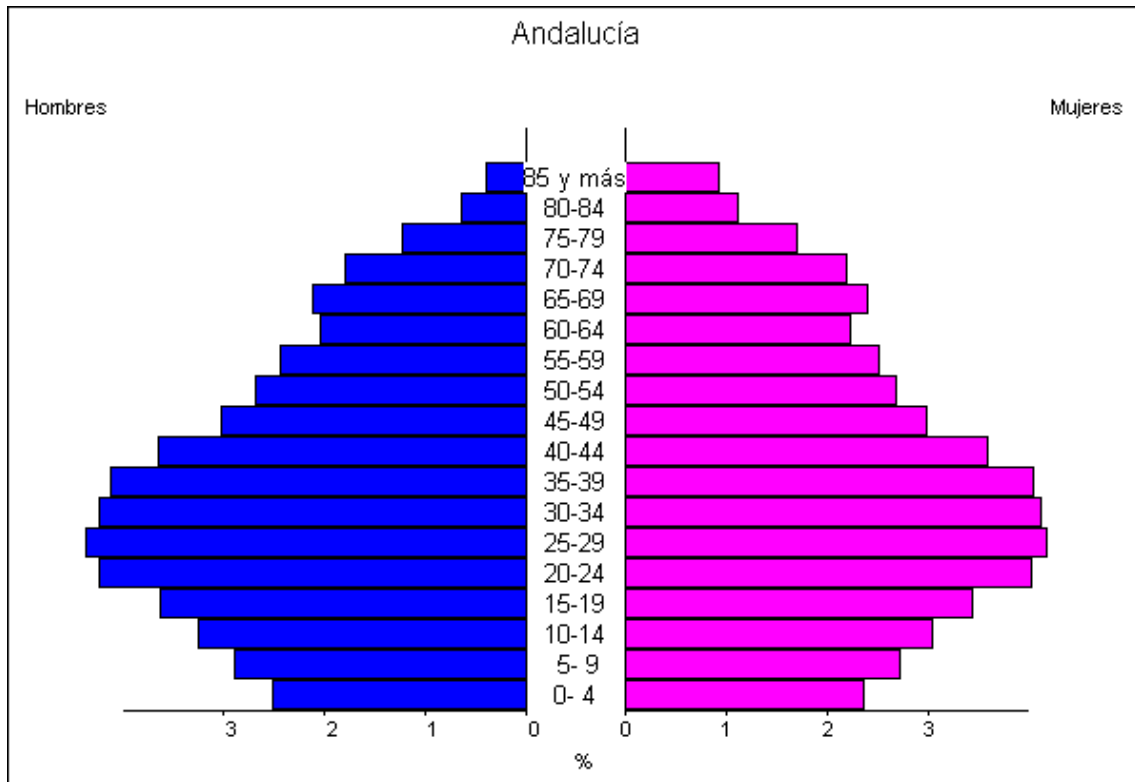
- Población con tarjeta Sanitaria Individual en Diciembre de 2010 (TIS): 343.576 personas
- Población con tarjeta Sanitaria Individual Ajustada por Edad en Diciembre de 2009 (TAE): 496.554 personas
- Padrón municipal: 362.226 personas
- Padrón de la provincia de Sevilla: 1.917.097 personas
- Porcentaje de la población asignada al A. H. de Valme 19%

6.14.2 Indicadores Demográficos y Socioeconómicos

Para los indicadores demográficos y socioeconómicos se ha utilizado el padrón como fuente de información y como fuente de comparación en toda Andalucía.

La Pirámide de Población del Distrito sanitario de la zona sur de Sevilla es muy parecida a la de Andalucía. Se ha construido para el cuatrienio 2004 – 2007. Es tipo Bulbo o regresiva, con base estrecha y ensanchamiento en la parte central y superior de la misma. Es propia de los países envejecidos, con poco crecimiento y corresponde a los países desarrollados

Figura 3. Pirámide poblacional de la zona Sur de Sevilla



Tasa de natalidad: El indicador se describe como “nacidos vivos durante un cuatrienio / población total del cuatrienio x 1000”. Se ha construido para el cuatrienio 2004-2007. La Tasa de Natalidad del Distrito (13,09) supera en 1,5 puntos a la de Andalucía (11,06).

**TASA DE NATALIDAD 2004-007
SEVILLA SUR**

MUNICIPIO	TASA NATALIDAD HOMBRES	TASA NATALIDAD MUJERES	TOTAL
Alcalá de Guadaira	15,70	14,18	13,64
Arahal	12,85	12,68	10,73
Cabezas de San Juan (Las)	12,94	12,99	14,38
Coripe	7,50	8,24	6,43
Coronil (El)	9,79	8,22	10,53
Dos Hermanas	15,04	14,04	13,93
Lebrija	13,41	12,63	12,50
Molares (Los)	12,96	12,48	12,96
Montellano	11,57	11,90	11,92
Morón de la Frontera	10,94	9,87	10,77
Palacios y Villafranca (Los)	14,64	13,98	15,29
Paradas	11,76	11,04	23,34
Pruna	9,69	9,55	9,22
Utrera	12,02	11,73	11,73
Cuervo de Sevilla (El)	12,39	12,06	11,45
DISTRITO	13,80	12,99	13,09
ANDALUCIA	—	—	11,60

Tasa de inmigración global: Se calcula con la fórmula: “Población extranjera de un cuatrienio / Población total del cuatrienio x 1.000”. Se construye para el cuatrienio 2004 - 2007. En este Distrito esta tasa es inferior a la de Andalucía, en todos los países estudiados. Marruecos es el que presenta la más alta a nivel global, seguida de Rumania en hombres y Colombia en Mujeres.

**TASA DE INMIGRACIÓN * 1.000 GLOBAL 2005-2008
SEVILLA SUR**

MUNICIPIO	Bulgaria	Rumania	Marruecos	Argentina	Bolivia	Colombia	Ecuador	Perú	China
Alcalá de Guadaíra	0,21	0,95	2,85	1,05	1,18	1,41	0,58	1,24	0,46
Arahal	0,20	1,88	3,30	0,21	0,07	1,97	0,04	0,03	0,16
Cabezas (Las)	0,00	0,99	3,68	0,57	0,06	1,58	0,96	0,05	0,14
Coripe	0,00	0,35	0,35	0,00	0,00	0,87	0,17	0,00	0,00
Coronil (El)	0,00	0,40	9,52	0,00	0,00	0,45	0,25	0,20	0,00
Dos Hermanas	0,35	0,84	2,18	1,36	0,43	1,61	0,98	0,35	0,71
Lebrija	0,21	2,43	2,49	0,31	1,14	0,97	0,11	0,02	0,29
Molares (Los)	0,00	0,51	0,00	0,00	0,25	0,67	0,08	0,00	0,00
Montellano	0,00	1,61	0,57	0,14	0,00	1,28	0,00	0,00	0,00
Morón de la Frontera	0,01	0,30	0,88	0,60	0,30	0,78	0,19	0,06	0,37
Palacios (Los)	0,18	1,11	3,85	0,19	0,32	0,95	0,73	0,05	0,32
Paradas	0,00	2,85	3,02	0,21	0,07	0,93	0,25	0,04	0,11
Pruna	0,00	0,25	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Utrera	0,00	1,49	2,39	0,32	0,74	1,03	1,14	0,42	0,42
Cuervo (El)	0,00	0,09	9,63	0,45	14,85	0,15	0,36	0,00	0,00
DISTRITO	0,18	1,11	2,72	0,75	0,87	1,27	0,68	0,38	0,43
ANDALUCIA	0,98	6,21	10,59	3,23	1,93	2,51	3,08	0,44	1,03

Tasa de paro global: se describe como “Población parada de un año / Población activa del año x 100”. Se ha calculado para el año 2007. La tasa total es ligeramente más baja en el Distrito (9,11) que en Andalucía (10,81), pero en mujeres es superior (11,88 por 6,58), casi el doble que en Andalucía.

**TASA DE PARO 2007
SEVILLA SUR**

MUNICIPIO	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
Alcalá de Guadaíra	6,29	14,99	10,59
Arahal	5,30	8,04	6,65
Cabezas de San Juan (Las)	7,10	8,30	7,67
Coripe	5,97	10,36	8,09
Coronil (El)	5,17	6,61	5,85
Dos Hermanas	6,04	12,78	9,39
Lebrija	6,84	9,83	8,30
Molares (Los)	7,15	7,29	7,22
Montellano	6,88	6,40	6,64
Morón de la Frontera	7,21	13,63	10,35
Palacios y Villafranca (Los)	6,68	7,38	7,03
Paradas	6,41	6,13	6,28
Pruna	6,69	6,10	6,42
Utrera	6,93	14,35	10,57
Cuervo de Sevilla (El)	5,93	9,15	7,49
DISTRITO	6,41	11,88	9,11
ANDALUCIA	8,67	6,58	10,81

Tasa de analfabetismo global: se describe como “Población analfabeta mayor o igual a 16 años de un año / Población mayor o igual a 16 años del año x 100”. Se ha calculado para el año 2001. Esta tasa es mayor en el Distrito (27,6) que en Andalucía (4,4) casi 7 veces más.

**TASA DE ANALFABETISMO 2001
SEVILLA SUR**

MUNICIPIO	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
Alcalá de Guadaira	2,1	5,7	23,2
Arahal	4,1	9,9	21,7
Cabezas de San Juan (Las)	5,2	12,1	23,9
Coripe	7,0	14,7	46,3
Coronil (El)	4,8	11,3	26,7
Dos Hermanas	2,2	5,4	24,7
Lebrija	4,4	9,7	21,5
Molares (Los)	5,7	10,1	50,2
Montellano	2,2	5,8	34,0
Morón de la Frontera	4,0	9,3	20,7
Palacios y Villafranca (Los)	3,2	7,3	23,8
Paradas	5,2	9,2	12,1
Pruna	4,9	16,3	17,5
Utrera	4,0	9,5	32,6
Cuervo de Sevilla (El)	5,6	13,4	34,9
DISTRITO	4,3	10,0	27,6
ANDALUCÍA	2,6	6,0	4,4

6.14.3 Indicadores de “estado de salud”

Tasa de incidencia anual de tuberculosis: se describe

como “número de casos de tuberculosis diagnosticados en el año / población total de ese año x 100.000”. Se ha calculado para los años 2003 a 2007. La tasa de incidencia de tuberculosis es menor en el Distrito que la registrada en Andalucía, y con una tendencia a bajar.

TASA GLOBAL DE INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS 2003-2007 SEVILLA SUR

MUNICIPIO	2003	2004	2005	2006	2007
Alcalá de Guadaíra	10,03	9,49	9,23	10,59	10,23
Arahal	16,16	26,80	15,91	10,58	10,44
Cabezas de San Juan (Las)	6,30	6,23	0,00	0,00	0,00
Coripe	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Coronil (El)	19,67	19,83	19,87	19,82	0,00
Dos Hermanas	16,78	15,14	6,98	16,16	9,97
Lebrija	20,37	16,09	11,92	3,90	7,68
Molares (Los)	0,00	34,79	0,00	33,43	0,00
Montellano	0,00	0,00	14,32	14,21	0,00
Morón de la Frontera	10,74	7,11	0,00	21,30	10,62
Palacios y Villafranca (Los)	8,90	11,54	5,68	11,18	8,25
Paradas	0,00	14,19	0,00	0,00	14,21
Pruna	32,61	0,00	33,27	0,00	67,68
Utrera	13,02	16,87	12,44	10,18	11,98
Cuervo de Sevilla (El)	12,82	0,00	0,00	0,00	0,00
DISTRITO	13,05	13,17	8,02	11,98	9,50
ANDALUCIA	15,36	15,70	15,34	16,30	15,22

6.15 INDICADORES SOCIODEMOGRÁFICOS NACIONALES

Para los indicadores demográficos y socioeconómicos nacionales, se han utilizado los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) como fuente de información.

6.15.1 Pirámide de población

La pirámide de la población española de 2007, presenta una clara forma de bulbo o regresiva, con una base que se estrecha, indicativa de cohortes cada vez menos numerosas, excepto la de 0-4 años, y una cumbre con escalones amplios que muestran un importante volumen de población adulta.

Figura 4. Pirámide de población de España



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Censo a 1 de enero de 2007

6.15.2 Tasa de Natalidad

Tabla 8. Tasa Bruta de Natalidad por comunidad autónoma (INE)

Nacidos por 1000 habitantes				
	2007	2006	2005	2004
Total Nacional	10,944929	10,921583	10,710378	10,614978
Andalucía	12,024264	12,142936	11,87351	11,695187

La Tasa de Natalidad del Distrito (13,09) supera a la tasa de natalidad nacional para el cuatrienio estudiado en más de tres puntos.

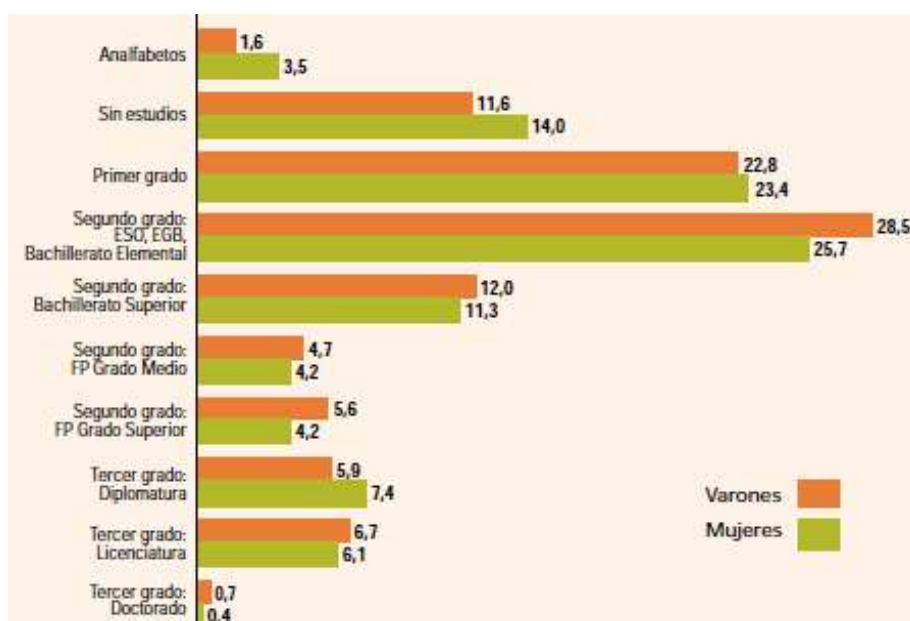
Tasa de inmigración: en el año 2008 en España fue del 13,1 por 1.000 y en Andalucía del 9,2. El número de inmigrantes en España supera los cuatro millones y medio de

personas. Andalucía es una de las comunidades donde se produjo un mayor aumento de extranjeros en términos absolutos durante 2006 (casi 38.000).

Tasa de paro nacional: en el año 2007 el paro se sitúa por encima del 8%.

Tasa de analfabetismo: las cifras de analfabetos a nivel nacional en 2001 son 1,6% para los hombres y 3,5% para mujeres.

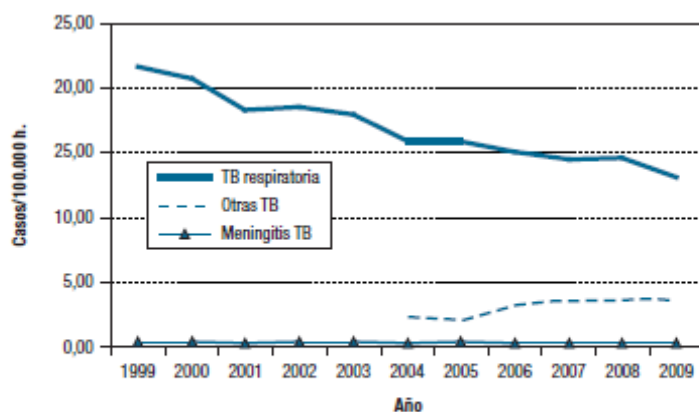
Figura 5. Población de 16 y más según el nivel de estudios por sexo (%)



Fuente: Censos de Población 2001

Tasa de incidencia anual de tuberculosis: Según datos publicados en el Boletín epidemiológico semanal del Centro Nacional de Epidemiología (<http://revista.isciii.es/bes>), en España el número de casos de tuberculosis declarados en 2008 fue de 8.221 casos, esto supone una tasa de 18,40 casos/100.000. La distribución de las tasas de tuberculosis de todas las localizaciones por Comunidades Autónomas (CCAA) es muy desigual, oscilando entre 10 y 37 casos por 100.000 habitantes. Las Comunidades con mayores tasas globales son Ceuta, Galicia, Melilla y La Rioja, aunque por número de casos declarados destacan Cataluña, Andalucía y Madrid.

Figura 6. Tasa de tuberculosis según categorías de declaración. España, 1999-2009



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
Elaboración: Centro nacional de Epidemiología.

6.16 COMPARACIÓN DATOS DEL DISTRITO CON LOS DE ANDALUCÍA

Según los datos expuestos anteriormente obtenemos las siguientes conclusiones con respecto a la población perteneciente al distrito sanitario sur de Sevilla:

8. La edad de la población del Distrito es casi igual a la de Andalucía, es una población estancada y en fase de envejecimiento rápido, con algunos municipios, los más pequeños, en franco envejecimiento.
9. Destaca una tendencia a la disminución de la natalidad, aunque ahora es mayor que la andaluza.
10. La inmigración se caracteriza por venir desde los mismos países que la
11. andaluza, pero todavía está por debajo de esta.
12. La tasa de paro global es ligeramente más baja en el distrito (9,11) que en Andalucía (10,81). Destacar la aportación de la mujeres a los niveles de paro del Distrito, que son casi el doble de lo que ocurre en Andalucía.
13. El nivel de analfabetismo tiene índices elevados, comparados con el resto de la comunidad autónoma.

14. Se aprecia un descenso en la aparición de casos de Tuberculosis.

6.17 COMPARACIÓN DATOS DEL DISTRITO CON LOS DE NACIONALES.

15. La distribución de la población por edades del distrito es similar a la nacional.

16. La tasa de natalidad del distrito sanitario Sur de Sevilla, es superior a la tasa de natalidad nacional, si las comparamos en el mismo año. Siendo de 10,9 la tasa nacional y de 13,09 la del distrito.

17. La tasa de desempleo es mayor en el distrito sanitario estudiado, que la tasa a nivel nacional, si la comparamos en el mismo año (2007). Siendo de un 9,11% en el distrito de un 8% a nivel nacional.

18. En el año 2001 la tasa de analfabetos en España fue de 1,6% para los hombres y 3,3% para mujeres, existiendo una gran diferencia con la misma tasa valorada en el distrito en el mismo año siendo del 4,3 % para los hombres y del 10,0% para las mujeres.

19. Tasa de incidencia de tuberculosis a nivel nacional es de 15,54 casos por 100.000 habitantes y 9,50 casos por 100.000 habitantes en el distrito sanitario.

Por lo tanto podemos concluir que la edad poblacional del distrito, es similar a la nacional. En el área hospitalaria del hospital de Valme, la tasa de desempleo y analfabetos es superior comparadas a la mismas tasas a nivel nacional, y que la incidencia de tuberculosis entre la población del Distrito Sanitario Sur de Sevilla es menor que la incidencia a nivel nacional.

7 JUSTIFICACIÓN

El comportamiento de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos empleados, depende en parte del tipo de asistencia que recibe el paciente en cuanto al número de visitas médicas, pruebas complementarias, análisis de respuesta al tratamiento, etc. En este sentido, se ha demostrado una gran variabilidad en el manejo de la AR en España, según los resultados del último informe del proyecto emAR II, un estudio sobre la variabilidad en el manejo de la AR y las espondiloartropatías llevado a cabo en España y realizado por la SER (312). Dichos resultados ponen de manifiesto una importante diferencia entre las diferentes comunidades autónomas en la utilización de los servicios sanitarios y en los tratamientos empleados. Se observa variabilidad en diferentes tipos de fármacos, como los esteroides y los FAMES, y es especialmente llamativa, en el uso de terapias biológicas, sobre todo en el empleo de los anti-TNF (infliximab, etanercept y adalimumab). En el estudio emAR II se objetiva un incremento en la proporción de pacientes tratados con FAMES en la última década, así como un aumento de las dosis empleadas y un descenso considerable en el tiempo transcurrido hasta la prescripción del primer FAME. En cuanto a los tratamientos biológicos, las variables con una asociación más fuerte al uso de los mismos, fueron la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, el número de médicos que participan en la historia clínica y evolución del paciente.

Es importante tener en cuenta que las terapias biológicas son tratamientos con un alto coste para el sistema de salud. Por ello es fundamental valorar la respuesta clínica a los mismos, medida por efectividad, y su seguridad en pacientes con AR. En general, puede decirse que la información de cada registro, con su contexto metodológico y sanitario, contribuye a entender mejor la relación riesgo-beneficio de estos medicamentos.

Conocer la efectividad y seguridad de las terapias biológicas en nuestra área hospitalaria, nos permitiría disponer de datos objetivos sobre la respuesta a estos tratamientos en la práctica clínica diaria, y así poder aprovechar más nuestros recursos económicos y prestar especial atención a la prevención y tratamiento de los efectos adversos registrados.

Actualmente no disponemos de resultados concretos sobre el empleo de agentes biológicos en la AR tratada en nuestro ámbito, basándonos para su empleo, en la extrapolación de datos procedentes de ensayos clínicos y de registros nacionales.

8 OBJETIVOS

8.1 OBJETIVO GENERAL

Describir la efectividad y seguridad a largo plazo de las terapias biológicas en pacientes con AR refractaria en condiciones de práctica clínica diaria en el área hospitalaria sur de la provincia de Sevilla.

8.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la eficacia del tratamiento biológico en términos de reducción media de la actividad de la enfermedad y mejoría funcional al año y los dos años en nuestro área
2. Describir la seguridad de las terapias biológicas, en concreto la incidencia de acontecimientos adversos comunicados por el médico que sigue al paciente
3. Analizar posibles diferencias en la efectividad y seguridad de los distintos fármacos biológicos
4. Examinar los cambios de tratamiento más frecuentes

Los datos que se extraigan se compararán en el contexto de los datos publicados en el registro nacional sobre seguridad de terapias biológicas, BIOBADASER, y en registros sobre terapias biológicas publicados en otros países, con objeto de analizar hasta qué punto hay riesgo significativo y diferencias en la eficacia en el empleo de tratamientos biológicos en pacientes con AR refractaria, en el área hospitalaria sur de la provincia de Sevilla.

BIOBADASER es un registro nacional de seguridad de medicamentos para pacientes que inician tratamiento con terapias biológicas. Se recoge información procedente de 14 centros participantes. El registro es posible gracias a la colaboración entre los reumatólogos españoles, la Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología (FER), la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMyPS) y la Sociedad Española de Reumatología (SER)(313).

9 HIPÓTESIS

El curso y la respuesta al tratamiento de la AR varía enormemente entre los pacientes. Además de las características de la enfermedad, las variables sociodemográficas, están recibiendo cada vez más atención como factores determinantes de la severidad de la AR. En una serie de trabajos, se ha encontrado que el nivel de estudios de los pacientes se asocia con un aumento de la mortalidad y la morbilidad(314, 315). El nivel bajo de estudios se relaciona con mayor enfermedad erosiva inicial, mayor discapacidad funcional, medida por el HAQ, y peor evolución, en comparación con los pacientes con nivel alto de estudios (316). El resultado de la relación entre otras variables sociodemográficas, como el status laboral o estado civil con la severidad y curso de la enfermedad, es equívoco.

Ya que el manejo de la enfermedad y el nivel de alfabetización de los pacientes influye en la gravedad de la enfermedad y en el curso de la misma, la hipótesis planteada es que los pacientes del Área Sanitaria Sur de Sevilla con AR deben tener una enfermedad más agresiva y una peor respuesta al tratamiento si lo comparamos con otras zonas geográficas nacionales con tasas de analfabetos y paro más bajas.

Asimismo nuestra hipótesis es que nuestra tasa de tuberculosis sea menor que en estudios a nivel nacional, por ser la tasa poblacional inferior.

Por otra parte, esperamos no encontrar diferencias en la efectividad y seguridad entre los distintos fármacos biológicos utilizados, y que los cambios de tratamiento sean los esperados, y tengan un patrón similar al de áreas sanitarias similares.

10 METODOLOGÍA

10.1 DISEÑO

Estudio observacional, longitudinal retrospectivo a partir de una base de datos clínica de pacientes con AR refractaria, que inician tratamiento biológico y que han sido seguidos durante un periodo de 10 años.

10.2 PACIENTES

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de AR, según los criterios del ACR 1987, que hubieran recibido o estuvieran recibiendo tratamiento con terapias biológicas y que fueran procedentes de consultas hospitalarias y extra-hospitalarias del servicio de reumatología del área hospitalaria del hospital Universitario de Valme.

Los pacientes se extrajeron de la base de datos de terapias biológicas para enfermedades reumáticas propiedad del Servicio Andaluz de Salud. Dicha base fue realizada por el Centro de Gestión de Sistemas y Tecnologías (CEGES) del Servicio Andaluz de Salud (SAS) y se puso en marcha el 1 de Mayo de 2006. El médico es la persona encargada de introducir los datos de los pacientes en la base y es el responsable de los mismos.

10.2.1 Criterios de inclusión y exclusión

Se seleccionaron pacientes con AR en seguimiento habitual en las consultas hospitalarias y extra-hospitalarias del servicio de reumatología del área hospitalaria del Hospital Universitario de Valme que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados de AR, según los criterios ACR 1987
- Edad \geq 18 años
- Refractarios a tratamiento con dos FAME convencionales, siendo uno de ellos MTX
- Inicio de tratamiento biológico desde enero de 1998 a enero de 2009.

Se excluyeron todos los pacientes que no hubieran acudido a ninguna consulta de revisión, debido a la imposibilidad de disponer de los desenlaces de interés.

Para análisis específicos hubieron de excluirse pacientes sin datos concretos, lo cual se especifica en el apartado de análisis.

10.2.2 Reclutamiento, seguimiento y representatividad

Los pacientes se reclutaron consecutivamente en las consultas del área sanitaria de Valme en el momento de inicio de la terapia biológica. El periodo de reclutamiento fue de 10 años (desde enero 1998 a enero de 2009). Se seleccionaron todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión especificados a medida que acudían a la consulta.

Los pacientes incluidos en este estudio tienen un seguimiento mínimo de 1 año años, durante el que se realizaron evaluaciones periódicas cada dos a seis meses, a criterio del médico. Independientemente de la continuidad o suspensión del tratamiento biológico, el paciente fue seguido retrospectivamente en toda la duración del estudio.

10.3 MEDICIONES Y VARIABLES

10.3.1 Variable principal: Efectividad

Para valorar la efectividad de la terapia biológica se consideraron los siguientes criterios:

10.3.1.1 *Cambio en el DAS28 con respecto a la visita basal del tratamiento*

El DAS28 se calcula a partir de las siguientes variables que se recogen habitualmente en consulta de AR: número de articulaciones dolorosas e inflamadas, VSG o PCR y valoración del paciente. Se obtiene una puntuación a partir de una fórmula como ha quedado explicada en el apartado 6.10.1.5

Se obtiene la diferencia entre el DAS28 en el tiempo especificado (12 meses y 24 meses) y el DAS28 al inicio del tratamiento.

Sólo se analizan los pacientes con datos en las visitas especificadas o en el periodo de más menos 2 meses y que continúen con el fármaco.

10.3.1.2 Respuesta al tratamiento a los 12 y 24 meses según los criterios EULAR

Estos criterios consideran que la respuesta es buena o satisfactoria cuando se logra una mejoría de al menos 1,2 unidades entre el DAS28 basal y el control post-tratamiento junto con un valor absoluto del DAS28 post-tratamiento inferior a 3,2. El resto de los casos se considera respuesta moderada, y lo consideramos como no adecuada para el análisis. Todos los pacientes que no continúen con el fármaco que tenía en el momento basal en el momento de la medida se considerarán como “no respuesta”, independientemente de si el fármaco se retiró por ineficacia o por toxicidad u otros motivos.

Tabla 9. Definición de respuesta de EULAR (DAS28)

	Disminución en el DAS		
DAS actual	>1,2	1,2 - 0,6	<0,6
<3,2	Buena respuesta (Respuesta = si)	Respuesta moderada (Respuesta = no)	No respuesta
3,2 - 5,1	Respuesta moderada (Respuesta = no)	Respuesta moderada (Respuesta = no)	No respuesta
>5,1	Respuesta moderada (Respuesta = no)	No respuesta	No respuesta

10.3.1.3 Retención del fármaco a los 12 y 24 meses

Se medirá el tiempo de permanencia con cada fármaco biológico en cada paciente a partir de la fecha de inicio y la fecha de última dosis.

10.3.1.4 Otras medidas secundarias de eficacia

Además se contabilizó:

- El número de biológicos empleados en cada paciente a los 24 meses,

- El porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento por ineficacia durante todo el periodo de observación,
- FAMES utilizados, tipo y cantidad, en combinación con la terapia biológica durante el periodo de seguimiento.
- Remisión clínica según criterios de EULAR (DAS 28 < 2,6).

10.3.2 Variable principal: Mejoría funcional

Existen varios índices para evaluar la capacidad funcional del paciente, como medida de desenlace de la enfermedad; entre ellos el cuestionario de calidad de vida (HAQ).

Para evaluar la mejoría funcional se evaluó el cambio en la puntuación en el cuestionario HAQ desde el momento basal hasta los 12 y 24 meses.

Como ocurre con el DAS28, sólo pudimos analizar aquellos pacientes que continuaban con el tratamiento en las visitas de seguimiento.

10.3.3 Variable principal: Seguridad

La variable principal de seguridad de la terapia biológica es el acontecimiento adverso moderado o grave (AA), definido como “cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento”. Dentro de este concepto se incluyen las reacciones adversas (RA) definidas en la ficha técnica de cada compuesto.

En cada visita se registraron los AA, como variables binarias (si/no) y una descripción del mismo. La investigadora categorizó en base a esta descripción los AA basándose en la terminología MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) en órganos o sistemas basados en el SOC (*superior order classification*).

En todos los pacientes que presentaron un AA se recogió:

- Fecha del AA.
- Tipo de acontecimiento por órganos o sistemas.
- Gravedad en las siguientes categorías: moderado y grave (según criterio de la investigadora a posteriori) La gravedad del AA se clasificó de acuerdo con la escala

de toxicidad de la OMS modificada (recomendaciones para la clasificación de los efectos tóxicos agudos y subagudos). Se definen como moderados los AA que interfieren con las actividades diarias del paciente, sin constituir una amenaza para su vida, y que requieren tratamiento farmacológico, pudiendo precisar o no la suspensión del medicamento responsable; los AA graves son aquellos que ponen en peligro la vida, causan la muerte, requieren hospitalización o su prolongación, o provocan secuelas permanentes importantes o alteraciones fetales en caso de embarazo. A efectos de notificación, también se considerarán graves las sospechas de AA importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

Además se registraron: todas las muertes acontecidas durante el periodo observacional y todos los ingresos.

10.3.4 Variables secundarias: descriptivas y confusoras

- Características sociodemográficas: edad al diagnóstico, sexo
- Clínicas: FR, Anti CCP, enfermedad erosiva, VSG, PCR, tiempo de evolución hasta el inicio del tratamiento biológico, número de FAMES previos al tratamiento biológico. DAS 28 y HAQ basal
- Tratamiento. En cada visita, y para cada fármaco se recogió: fecha de inicio y fecha de fin, dosis y vía de administración, tratamiento biológico (si/no) y tipo de fármaco, suspensión de la terapia biológica (si/no) y su causa (remisión, ineficacia, reacción adversa, otros), FAME concomitantes.

10.3.5 Recogida de datos

Para la medición de las variables de resultado se realizó una revisión de la base de datos de terapias biológicas en AR del Servicio Andaluz de Salud y de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

10.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

10.4.1 Estudio descriptivo

Se describen las características clínicas y demográficas de los pacientes de AR tratados con terapia biológica mediante medidas de tendencia central y de distribución de porcentajes en el caso de variables continuas o categóricas, respectivamente. La descripción de los tiempos de utilización de los distintos tratamientos biológicos se realiza mediante tablas y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Además, se describen los posibles cambios en las variables de estudio entre los tiempos T0 (basal) y TL (cada una de las visitas de seguimiento), mediante pruebas paramétricas o no paramétricas en función de la distribución de la variable en cuestión. Los datos recogidos se compilaron en índices (media \pm desviación estándar, frecuencias, medianas) y en curvas de supervivencia, en las que la variable de censura es la interrupción del tratamiento. Las asociaciones entre variables se analizaron mediante los test bivariantes adecuados en función de la naturaleza de las variables, utilizando un nivel de significación de 0,05.

10.4.2 Estudio de la efectividad

Se estima la prevalencia de respuesta terapéutica a los 6, 12 y 24 meses, expresada junto a su intervalo de confianza (IC) del 95%, para cada una de las terapias biológicas empleadas. Los datos se expresan mediante estimaciones crudas y ajustadas por posibles factores de confusión.

La retención de cada biológico en los puntos de tiempo predeterminados se evalúa mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y se comparan mediante la prueba de *log-rank*.

Se calcula el número medio de biológicos utilizados durante los 24 meses de seguimiento y el porcentaje de pacientes con cambio de dosis en relación con la visita anterior. La existencia de diferencias entre los distintos fármacos empleados se analiza mediante pruebas de chi cuadrado.

Se estudian los motivos de suspensión de la terapia biológica y se analiza la existencia de diferencias en la proporción de ineficacia entre los distintos compuestos mediante pruebas de diferencias de proporciones.

Se contabiliza el número de FAME utilizados en combinación con la terapia biológica durante el periodo de seguimiento analizando las posibles diferencias entre fármacos biológicos mediante pruebas de diferencias de medias como la t de Student.

Los pacientes del estudio se clasificaron en dos grupos, en función de la remisión clínica según criterios EULAR (DAS-28 < 2,6), y se examinaron posibles diferencias en las características sociodemográficas o clínicas entre ambos grupos mediante pruebas de diferencias de medias o de proporciones en función de las variables de interés.

10.4.3 Estudio de la seguridad

Se estimó la incidencia de acontecimientos adversos, en general y por tipos, incluyendo tuberculosis, junto con su IC del 95% así como la tasa de mortalidad y de ingreso hospitalario.

11 RESULTADOS

11.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

La muestra basal está formada por 203 pacientes, de los que el 67% son mujeres, con una edad media de $56 \pm 14,6$ años, un DAS28 de $5,49 \pm 1,38$ y una duración de la enfermedad en el momento de inicio del tratamiento biológico de $5,7 \pm 5,6$ años (Ver Tabla 10 y Tabla 11).

En relación con las características inmunológicas, la mayoría de los pacientes presentaban FR positivo (79,1%), con anticuerpos antinucleares negativos (ANA) (57,3%) y antiCCP positivos (68,9%).

Las formas erosivas de la enfermedad estaban presentes en el 58% de la muestra mientras que el 65% habían tomado dos o más FAME antes del inicio del tratamiento biológico.

Tabla 10. Características basales de los pacientes - Variables Continuas

Característica	N	Media (DE)	Mediana	P25-P75
Edad visita basal	170	56,0 (14,6)	56,0	46,0-63,8
Edad diagnóstico AR	201	46,0 (14,1)	46,0	35,1-56,5
Edad inicio biológicos	198	51,9 (13,2)	52,0	42,0-61,5
Duración antes biológicos	196	5,7 (5,6)	4,2	1,7-7,6
DAS28	170	5,49 (1,38)	5,80	5,00-6,40

Tabla 11. Características basales de los pacientes - Variables Categóricas

	N	Frecuencia y Porcentaje
Sexo		
Hombre	203	66 (32,5%)
Mujer		137 (67,5%)
Factor reumatoide		
Negativo	201	42 (20,9%)
Positivo		159 (79,1%)
ANA		
Negativo	117	67 (57,3%)
Positivo		50 (42,7%)
Anti CCP		
Negativo	45	14 (31,1%)
Positivo		31 (68,9%)
Artritis erosiva		
No	195	82 (42,1%)
Sí		113 (57,9%)
Nº de FAME previos		
0		6 (3,0%)
1		66 (32,5%)
2	203	80 (39,4%)
3		32 (15,8%)
4		14 (6,9%)
5		5 (2,5%)

De los 203 pacientes reclutados en su visita basal, se obtuvieron datos de seguimiento a 12 y 24 meses en 61 y 44 individuos, respectivamente.

Se realizó una comparación de los parámetros de inflamación, actividad y capacidad funcional entre los tiempos basales, 12 meses y 24 meses mediante pruebas t de Student de diferencia de medias para datos pareados. Los parámetros estudiados fueron: número de articulaciones dolorosas (NAD) e inflamadas (NAI) sobre un recuento de 28; capacidad funcional (HAQ), VSG, PCR, y DAS-28. No se observaron diferencias significativas entre los tiempos de seguimiento en ninguno de los parámetros estudiados excepto en el DAS-28 que mostró un descenso del 50% entre el tiempo basal y 12 meses y también entre el basal y los 24 meses (Tabla 12).

Tabla 12. Cambio entre características basales y periodos de seguimiento

	Basal N=203	12 meses (n=61)	Valor p	24 meses (n=44)	Valor p
NAD-28	1,8 ± 3,8	1,8 ± 3,1	0,467	1,5 ± 2,6	0,539
NAI-28	1,3 ± 3,4	0,8 ± 2,0	0,174	0,9 ± 1,9	0,903
HAQ	0,8 ± 0,7	0,7 ± 0,6	0,076	0,9 ± 0,7	0,577
VSG	17,4 ± 13,3	19,1 ± 14,7	0,850	16,1 ± 15,8	0,779
PCR	4,5 ± 5,6	5,0 ± 7,5	0,733	4,7 ± 6,2	0,569
EVA	28,1 ± 18,3	28,5 ± 20,8	0,543	34,4 ± 24,8	0,723
DAS-28	5,44 ± 1,32	2,79 ± 1,04	<0,001	2,72 ± 1,16	<0,001

En cuanto a los datos de tratamiento correspondientes a la visita basal, 131 pacientes de los 203 habían recibido dos o más FAME previos. El número total de compuestos biológicos utilizados fue de uno en 146 pacientes (72,3%); dos en 41 (20,3%); tres en 9 (4,5%) y 4 en 6 (3%). En relación con el tipo de compuesto utilizado según orden de tratamiento, los resultados se presentan en las tablas 3 para FAME y 4 para biológicos, respectivamente (Tabla 13).

Tabla 13. FAME según orden de tratamiento

FAME	Tratamiento 1 (N = 157)	Tratamiento 2 (N = 32)
Metotrexato	124 (78,0%)	10 (31,2%)
Leflunomida	15 (9,5%)	5 (15,6%)
Sulfasalazina	15 (9,5%)	11 (34,4%)
Cloroquina	1 (0,6%)	1 (3,1%)
Hidroxicloroquina	2 (1,3%)	4 (12,5%)
Azatioprina	-	1 (3,1%)

11.1.1 Descripción del tratamiento biológico

La descripción de la utilización de la terapia biológica se llevó a cabo para todos los biológicos; es decir, se analizó cada tratamiento empleado por su cuenta, independientemente de que un mismo paciente hubiera recibido diferentes compuestos.

Se dispuso de información para el análisis de supervivencia de 280 unidades de análisis (tratamientos biológicos), para los que se obtuvo un tiempo de seguimiento de 887 tratamientos-año, con un seguimiento máximo de 12,5 años y un valor mediana de 8,3 años. El número total de tratamientos biológicos suspendidos fue de 74.

Tabla 14. Terapia biológica según orden de tratamiento

Biológico	Primero (N = 203)	Segundo (N = 56)	Tercero (N = 15)	Cuarto (N = 6)
Infliximab	41 (20,2%)	1 (1,8%)	1 (6,7%)	-
Etanercept	117 (57,6%)	24 (42,9%)	1 (6,7%)	1 (16,7%)
Adalimumab	44 (21,7%)	11 (19,6%)	4 (26,7%)	4 (66,7%)
Rituximab	1 (0,5%)	20 (35,7%)	8 (53,3%)	1 (16,7%)
Abatacept	-	-	1 (6,7%)	-

La distribución del primer compuesto biológico utilizado en los 203 pacientes con información basal fue la siguiente: etanercept en 117 (57,6%), adalimumab en 44 (21,7%), infliximab en 41 (20,2%) y rituximab en un único caso (0,5%). Se analizó la retención de los diferentes compuestos empleados en primer lugar (orden de tratamiento primero) para etanercept, adalimumab e infliximab debido al escaso número de pacientes tratados inicialmente con rituximab.

En la tabla 5 se presenta la función de supervivencia para todos los tratamientos y los 10 primeros años de seguimiento. La probabilidad de seguir con el tratamiento biológico a los 10 años es del 43%.

Los gráficos 1 y 2 muestran las funciones de supervivencia para los 3 primeros compuestos utilizados y los cuatro compuestos más empleados.

Tabla 15. Función de supervivencia para todos los tratamientos biológicos

Tiempo (años)	Probabilidad de seguir con el tratamiento biológico	IC 95%
1	0,885	0,807 0,897
2	0,796	0,737 0,843
3	0,752	0,689 0,805
4	0,746	0,681 0,799
5	0,695	0,622 0,757
6	0,661	0,581 0,729
7	0,646	0,561 0,718
8	0,547	0,429 0,650
9	0,488	0,357 0,606
10	0,433	0,282 0,576

Figura 7. Función de supervivencia para todos los tratamientos. Orden de tratamiento

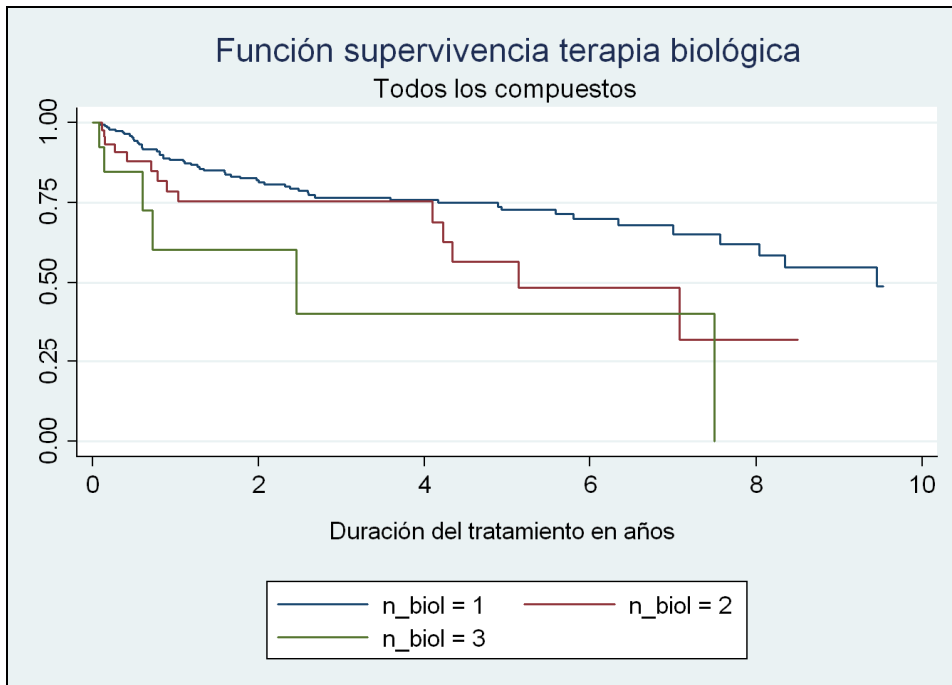
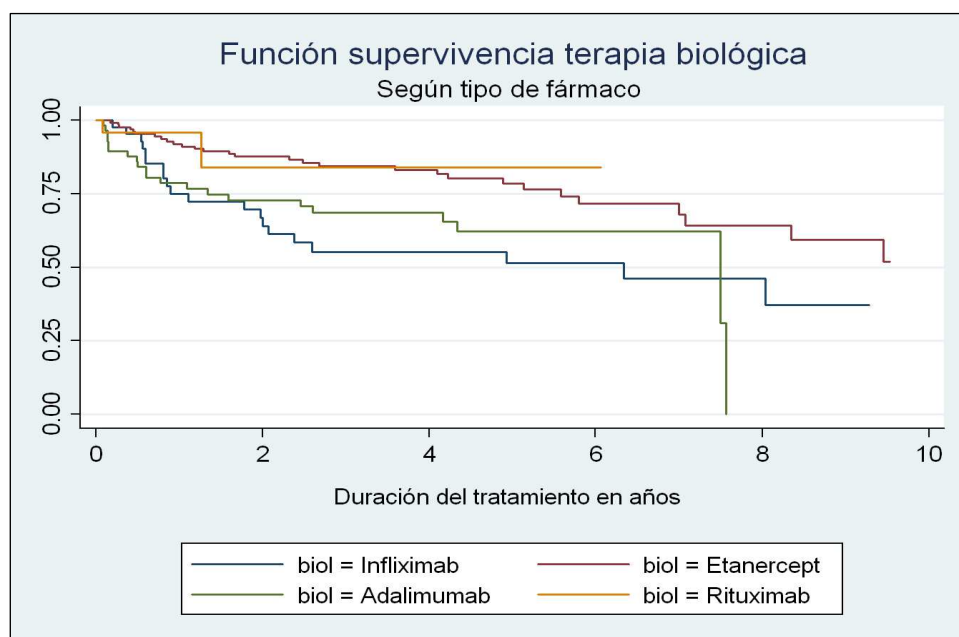


Figura 8. Función de supervivencia para todos los tratamientos. Tipo de fármaco



11.2 EFECTIVIDAD

11.2.1 Respuesta EULAR según criterios DAS-28

Los pacientes con determinaciones de DAS-28 basales y a los 12 ó 24 meses se clasificaron en tres categorías en función del tipo de respuesta:

- Satisfactoria: Disminución en el DAS-28 superior a 1,2 y DAS-28 a los 12 ó 24 meses inferior a 3,2
- Insatisfactoria: Disminución en el DAS-28 entre 0,6 y 1,2 entre la puntuación basal y al seguimiento y DAS-28 en el momento del seguimiento entre 3,2 y 5,1.
- Sin respuesta: todos los que no cumplían ninguno de los dos criterios anteriores.

De los 61 pacientes con seguimiento a los 12 meses, 38 presentaron respuesta satisfactoria, lo que representa una prevalencia del 62,3% con un IC al 95% de entre 49,7% y 74,8%. A los 24 meses 25 de los 44 pacientes presentaron respuesta satisfactoria, una prevalencia de 56,8% (IC 95 de 41,6%-72%) (Tabla 16).

Tabla 16. Prevalencia de respuesta EULAR según criterios DAS-28

Respuesta EULAR (DAS-28)	N	Proporción	IC 95%
A los 12 meses	61		
Respuesta insatisfactoria	2	3,3%	-1,3;7,8
Respuesta satisfactoria	38	62,3%	49,7;74,8
Sin respuesta	21	34,4	22,1-46,7
A los 24 meses	44		
Respuesta insatisfactoria	-	-	-
Respuesta satisfactoria	25	56,8%	41,6;72,0
Sin respuesta	19	43,2%	27,9;58,4

11.2.2 Terapia biológica: tiempo de retención, motivos de suspensión y combinaciones con FAME

El análisis de retención del primer biológico se realizó con 748 personas-año, con un seguimiento máximo de 12,5 años, 53 suspensiones de fármaco y un valor mediana de 9,4 años.

La retención del primer biológico mostró diferencias en función del compuesto utilizado. A los 5 años de tratamiento la probabilidad de seguir con el fármaco era del 50%, 83% y 69% para infliximab, etanercept y adalimumab, respectivamente (Tabla 7). En los gráficos 3 y 4 se muestran las curvas de supervivencia cuya comparación mediante el test de log rank demostró que las diferencias eran estadísticamente significativas (valor $p = 0.0005$)

Tabla 17. Retención del primer biológico

T	En riesgo			Suspensión primer biológico			Prob de seguir con el tto (IC 95%)		
	Inflix	Etaner.	Adalim	Inflix	Etaner.	Adalim	Inflix	Etaner.	Adalim
1	27	97	37	9	6	7	0,76 (0,59;0,87)	0,94 (0,88;0,97)	0,84 (0,69;0,92)
2	22	79	31	4	4	3	0,64 (0,46;0,77)	0,90 (0,83;0,95)	0,76 (0,60;0,86)
5	14	39	14	4	5	2	0,50 (0,32;0,66)	0,83 (0,73;0,90)	0,69 (0,52;0,82)
9	3	11	1	2	4	1	0,33 (0,12;0,56)	0,67 (0,47;0,80)	-

T = Años

Inflix. = Infliximab; Etaner = Etanercept; Adalim = Adalimumab

Figura 9. Retención del primer biológico, por tipo de fármaco, a 10 años

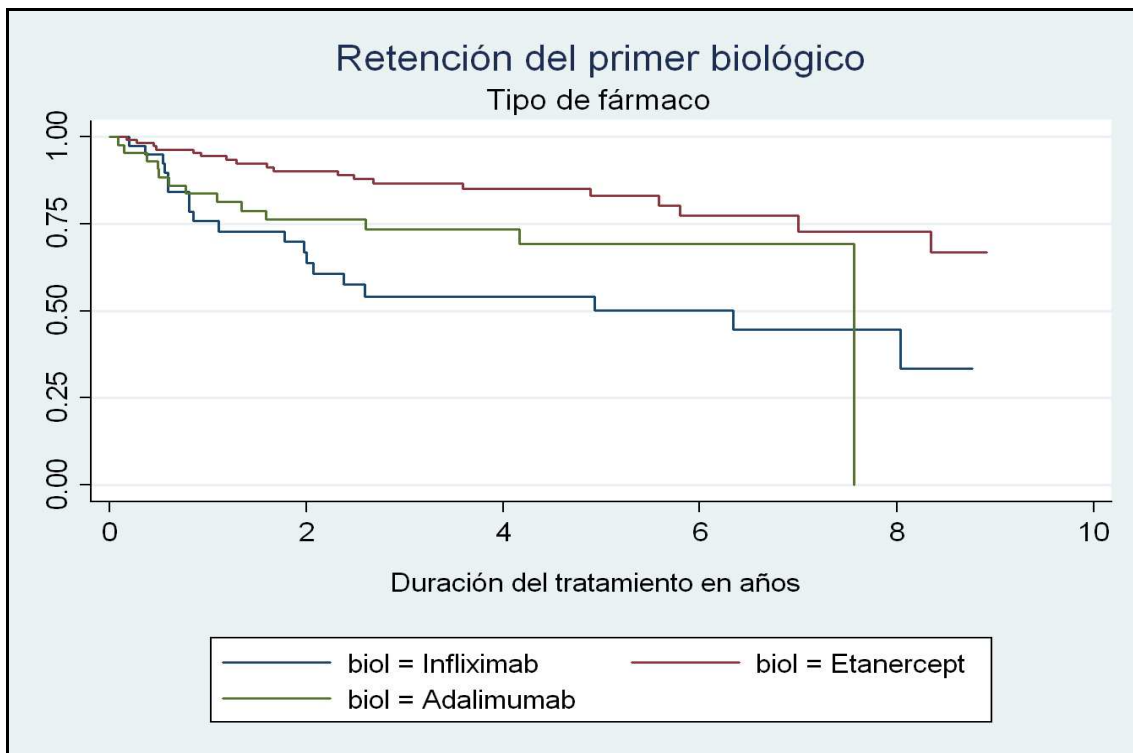
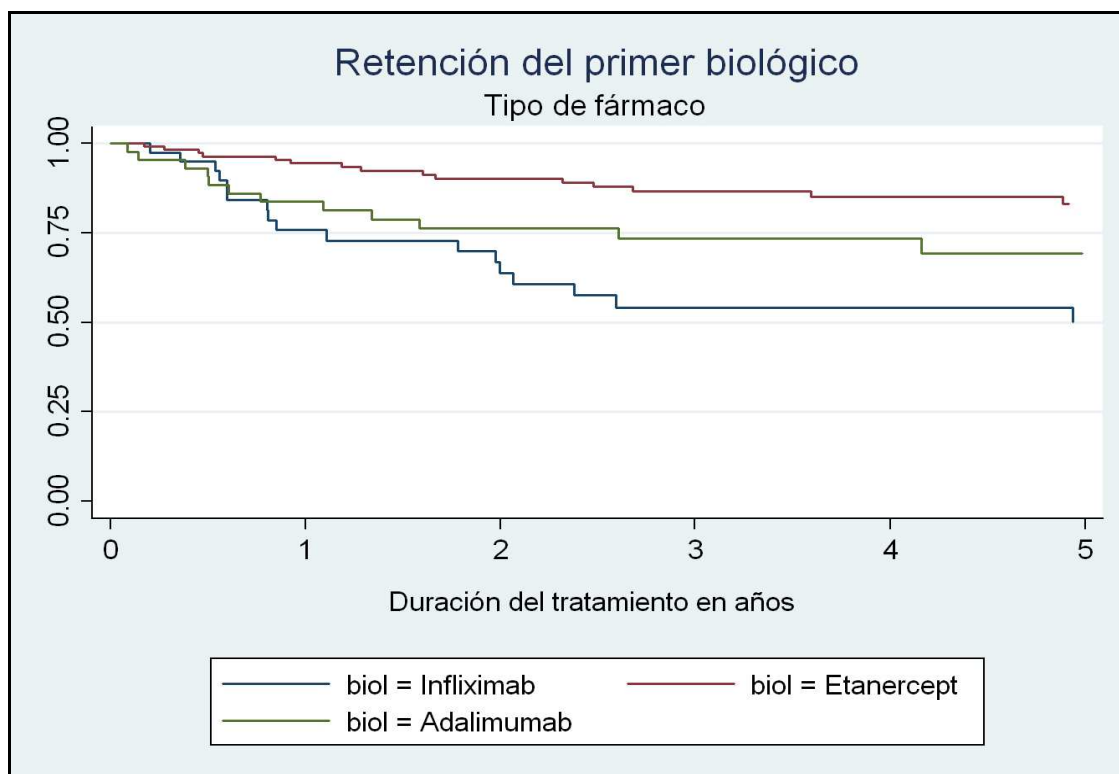


Figura 10. Retención del primer biológico, por tipo de fármaco, a 5 años



En la tabla 8 se presentan los motivos de suspensión para el primer biológico, considerando únicamente los tres compuestos utilizados para el estudio de retención (infliximab, etanercept y adalimumab). Los datos se expresan como número de pacientes y proporción. Con el primer tratamiento se produjeron un total de 68 suspensiones de las que 22 correspondieron a infliximab, 31 a etanercept y 15 a adalimumab. En cuanto a las causas de la suspensión las diferencias observadas no alcanzaron valores de significación estadística ($p=0,252$), que tampoco pudieron demostrarse al limitar el análisis a los motivos de ineficacia y efecto adverso (valor $p = 0,411$).

Tabla 18. Motivos de suspensión para el primer biológico

Motivo	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Total
Ineficacia	12 (54,5%)	19 (61,3%)	12 (80,0%)	43 (63,2%)
Efecto adverso	7 (31,8%)	5 (16,1%)	3 (20,0%)	15 (22,1%)
Exitus	-	1 (3,2%)	-	1 (1,5%)
Retirada voluntaria	1 (4,5%)	6 (19,3%)	-	7 (10,3%)
Pérdida paciente	1 (4,5%)	-	-	1 (1,5%)
Traslado de hospital	1 (4,5%)	-	-	1 (1,5%)
Total	22	31	15	68 (100%)

Finalmente, y en relación con los FAME utilizados en combinación con la terapia biológica no se observaron diferencias significativas en las combinaciones empleadas con el primero y segundo de los compuestos biológicos (Tabla 19)

Tabla 19. FAME utilizados en combinación con el primer biológico

FAME	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Rituximab	Total
Metotrexato	29 (70,7%)	60 (81,1%)	34 (82,9%)	1 (100%)	124 (79,0%)
Leflunomina	3 (7,3%)	8 (10,8%)	4 (10,0%)	-	15 (9,5%)
Sulfasalazina	8 (19,5%)	4 (5,4%)	3 (7,3%)	-	15 (9,5%)
Cloroquina	-	1 (1,3%)	-	-	1 (0,6%)
Hidroxicloroquina	1 (2,4%)	1 (1,3%)	-	-	2 (1,3%)
Total	41 (100%)	74 (100%)	41 (100%)	1 (100%)	157 (100%)
Valor p = 0,706					

11.2.3 Remisión clínica

La comparación entre los pacientes que habían alcanzado, o no, la remisión clínica a los 12 y 24 meses según criterios EULAR (DAS-28 <2,6) se muestra en la tabla 11. Los pacientes que mostraron remisión clínica a los 12 meses mostraron valores basales significativamente más bajos que los que no la lograron en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, en la capacidad funcional medida por HAQ, y en la evaluación del dolor mediante EVA. Por el contrario, la VSG fue el único parámetro con diferencias significativas entre los pacientes con y sin remisión clínica a los 24 meses.

Tabla 20. Comparación de características basales en pacientes con y sin remisión clínica

	Remisión clínica a los 12 meses			Remisión clínica a los 24 meses		
	No	Sí	Valor p	No	Sí	Valor p
Edad	57,7 (12,7)	51,9 (13,9)	0,097	51,6 (12,2)	50,7 (12,8)	0,801
NAD-28	3,03 (5,02)	0,71 (1,32)	0,020*	1,71 (2,53)	1,20 (2,80)	0,531
NAI-28	2,27 (4,67)	0,42 (1,09)	0,042*	0,46 (1,14)	0,50 (1,43)	0,915
HAQ	1,03 (0,79)	0,52 (0,50)	0,004*	1,03 (0,70)	0,83 (0,61)	0,335
VSG	18,6 (13,6)	16,2 (13,1)	0,485	18,6 (12,6)	9,4 (8,5)	0,008*
PCR	5,27 (5,89)	4,03 (5,32)	0,579	4,87 (5,64)	4,15 (2,76)	0,583
EVA	36,1 (18,7)	20,4 (14,4)	0,0005*	32,2 (16,2)	31,3 (23,5)	0,893
DAS-28	5,64 (1,29)	5,24 (1,34)	0,862	5,58 (1,26)	5,01 (1,39)	0,177

11.3 SEGURIDAD

Durante el tiempo de seguimiento se produjeron un total de 31 acontecimientos adversos con una tasa de incidencia global de 36,9 acontecimientos por 1000 personas-año (IC 95%: 26,0-52,5).

Dentro de los acontecimientos adversos se observaron 7 ingresos hospitalarios, con una tasa de incidencia de 8,3 por 1.000 personas año (IC 95%: 3,3;17,2).

Durante el tiempo de seguimiento se registraron dos casos de tuberculosis, ambos en pacientes en tratamiento con infliximab. Uno de ellos se produjo previo al 2002, fecha en la que se publicaron las recomendaciones profilácticas para pacientes con tuberculosis latente que van a iniciar tratamiento con terapias biológicas(144). El segundo caso se produjo posterior a dichas recomendaciones.

Además, se produjeron 2 exitus con etanercept durante el primer y segundo tratamiento biológico, lo que se traduce en una tasa de mortalidad de 2,4 por 1.000 personas-año (IC 95% 0,29;8,6).

Los efectos adversos por órganos y aparatos registrados durante el seguimiento de los pacientes fueron:

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor abdominal, dolor torácico, insuficiencia respiratoria, náuseas , vértigos/ mareos, broncoespasmo, hipotensión y reacción cutánea en el lugar de administración.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: exantema fijo medicamentoso, prurito, dermatitis medicamentosa, pitiriasis liquenoide.
- Trastornos del sistema inmunológico : reacción anafiláctica, urticaria, trombopenia autoinmune
- Infecciones e infestaciones: celulitis, herpes zoster, activación de tuberculosis, septicemia
- Trastornos oculares: panuveitis bilateral, queratoconjuntivitis

- Trastornos cardiovasculares: insuficiencia cardiaca congestiva, ulceras vasculiticas, HTA
- Trastornos de la sangre: anemia

12 DISCUSIÓN

Este estudio es una descripción de la efectividad y seguridad de las terapias biológicas (anti TNF) en los pacientes con AR refractaria a otras terapias convencionales, en el área hospitalaria sur de la provincia de Sevilla. También han sido analizadas las posibles diferencias en la efectividad y seguridad entre los distintos fármacos biológicos, así como los cambios de tratamiento más frecuentes acontecidos en estos pacientes.

En principio, el estudio refleja unos resultados similares a los estudios publicados, tanto en la descripción de la muestra como en los resultados de efectividad y seguridad. La ausencia de mejoría del HAQ discrepa con otras series, lo que atribuimos a la ausencia de datos en los pacientes recogidos previamente a la creación de la base de datos. Disponemos de datos del cuestionario HAQ en 61 pacientes a los 12 meses y de 44 pacientes a los 24 meses del total de la muestra (N=203), lo que consideramos la principal limitación del estudio. La mayor proporción de analfabetismo, resta valor a medidas dependientes del propio paciente, como el HAQ.

El espectro de pacientes diagnosticados de AR tratados en nuestro área hospitalaria es similar a los pacientes diagnosticados de AR en recogidos en BIOBADASER(317) y en general estudios realizados en España. En nuestra muestra la mayoría son mujeres, con una edad media similar a la de los pacientes incluidos en estudios de AR (312).

En cuanto a las características de la enfermedad al inicio de la terapia biológica, observamos que en nuestra la duración media de la enfermedad es inferior a la recogida en biobadaser 5,7 frente a 9 años respectivamente. Siendo el índice de actividad medido por DAS28 similar en ambos grupos de pacientes. En relación con las características inmunológicas, la mayoría de los pacientes presentaban FR positivo en ambos grupos (318). Las formas erosivas de la enfermedad estaban presentes en el 58% de la muestra, frente al 70% de los pacientes con enfermedad erosiva recogidos en el registro alemán RABBIT (319).

En cuanto a los datos de tratamiento correspondientes a la visita basal, dos tercios de los pacientes aproximadamente habían recibido dos o más FAME previos al tratamiento biológico en nuestra muestra, dato comparable a los recogido en el registro alemán de terapias biológicas en AR, RABBIT (*German acronym for Rheumatoid Arthritis_Observation of Biologic Therapy*)(320) donde los pacientes que inician tratamiento con terapia biología habían realizado una media de tratamiento con 4 FAMEs previos.

La mayoría de los pacientes recibieron medicación concomitante con el tratamiento biológico, siendo el metotrexato el FAME más empleado seguido de la leflunomida, datos similares a los de BIOBADASER. En relación con el tipo de compuesto biológico utilizado según orden de tratamiento, en nuestra serie el etanercept es el biológico más empleado como primera opción terapéutica, seguido de infliximab y adalimumab, mientras que en el registro español, la primera opción terapéutica es el infliximab seguido de etanercept y adalimumab.

La supervivencia o tasa de retención del fármaco biológico al año, dos años y tres años en nuestro estudio es similar a dicha tasa en los pacientes incluidos en BIOBADASER, siendo de 0,85, 0,79 y 0,75 en nuestra serie, frente a 0,83, 0,72 y 0,65 en BIOBADASER. Curiosamente, en series no españolas, la retención de los biológicos es inferior tal y como podemos observar en los datos procedentes del registro sueco de terapias biológicas (ARTIS), donde se objetiva que entre un cuarto y un tercio de los pacientes discontinúan su primer tratamiento biológico al año del inicio (321).

La retención del primer biológico mostró diferencias en función del compuesto utilizado. A los 5 años de tratamiento la probabilidad de seguir con el fármaco era del 50%, 83% y 69% para infliximab, etanercept y adalimumab, respectivamente. Datos concordantes con los expuestos en el registro Danés de terapias biológicas (DANBIO) donde el fármaco con mayor supervivencia a los 48 meses fue el etanercept (56%), seguido de adalimumab (52%) y por último infliximab (41%) (322). Una explicación a la mayor supervivencia del etanercept con respecto a los otros dos compuestos anti TNF, está basada en la inmunogenicidad. Ha sido demostrado tras numerosos estudios la formación de anticuerpos neutralizantes frente al Infliximab y adalimumab provocando una pérdida de eficacia del fármaco y un incremento de reacciones adversas. Por el contrario, no se ha podido demostrar, hasta la fecha, formación de anticuerpos neutralizantes frente a etanercept(306, 307, 323).

Con respecto a la efectividad de las terapias biológicas en los pacientes con AR, 62,3 % de los pacientes de nuestro estudio presentaron un respuesta EULAR satisfactoria a los 12 meses y el 56,8% a los 24 mese. En el registro Danés se obtuvo una respuesta EULAR satisfactoria a los 24 meses para adalimumab, etanercept e infliximab, del 57%, 49% y 40% respectivamente(322). Tanto los resultados obtenidos en nuestro estudio como los expuesto en el registro danés son muy superiores a los encontrados en otros registros de terapias biológicas en AR como el Británico, BSRBR (*British Society for Rheumatology Biologics Register*)(324).

En cuanto a los motivos de suspensión, vemos que la ineficacia seguida de los acontecimientos adversos son los dos motivos mas frecuentes, en los tres fármacos empleados (infiximab, etanercept y adalimumab) como primera opción, datos que coinciden con los recogidos en BIOBADASER.

La comparación entre los pacientes que habían alcanzado, o no, la remisión clínica a los 12 y 24 meses según criterios EULAR (DAS-28 <2,6) se muestra en la tabla 11. Los pacientes que mostraron remisión clínica a los 12 meses mostraron valores basales significativamente más bajos que los que no la lograron en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, en la capacidad funcional medida por HAQ, y en la evaluación del dolor mediante EVA. Por el contrario, la VSG fue el único parámetro con diferencias significativas entre los pacientes con y sin remisión clínica a los 24 meses, datos comparables con los del registro británico(324).

Durante el tiempo de seguimiento se produjeron un total de 31 acontecimientos adversos con una tasa de incidencia global de 36,9 por 1000 personas-año (IC 95%: 26,0-52,5).

Dentro de los acontecimientos adversos se observaron 7 ingresos hospitalarios, ,considerados como efectos adversos graves, con una tasa de incidencia de 8,3 por 1.000 personas año (IC 95%: 3,3;17,2), siendo en BIOBADASER de 79,6 por 1.000 personas año. Además, se produjeron 2 exitus con etanercept durante el primer y segundo tratamiento biológico, lo que se traduce en una tasa de mortalidad de 2,4 por 1.000 personas-año (IC 95% 0,29;8,6), también en este caso la tasa es menor que la registrada en BIOBADASER siendo de 6,1 por 1.000 personas año. La incidencia de tuberculosis tras la aplicación de medidas preventivas para tuberculosis latente, en los pacientes de nuestra área fue menor que la registrada en BIOBADASER, 3,22% frente a 4,55% respectivamente. Debido posiblemente a que nuestra área hospitalaria tiene una incidencia de tuberculosis menos que en otras áreas nacionales.

La principal limitación del estudio es la presencia de datos faltantes, pero probablemente debido a problemas organizativos ya que la base de datos, desde la que se ha trabajado, se inició en mayo de 2006, y los datos de años anteriores sólo han podido ser recogidos mediante la revisión minuciosa de las historias clínicas de los pacientes. En cuanto a las fortalezas de este estudio, al ser un estudio observacional, los resultados obtenidos son un fiel reflejo de la práctica clínica diaria y por lo tanto la extrapolación de los resultados es muy fiable.

13 CONCLUSIONES

5. Los tratamientos biológicos son eficaces en el control de la actividad de la enfermedad en los pacientes diagnosticados de AR refractaria a tratamiento con FAMES clásicos en el área hospitalaria del distrito sanitario sur de Sevilla.
6. Las terapias biológicas son seguras, durante el tiempo de seguimiento se produjeron menos acontecimientos adversos que lo referido en otras series, en concreto hubo menos tuberculosis de lo esperado en comparación con las series nacionales. Esto se explica por la aplicación estricta de las recomendaciones SER sobre seguridad en terapias biológicas y a la menor tasa de tuberculosis que presenta el área hospitalaria de este estudio.
7. Etanercept es el fármaco con mayor supervivencia entre los utilizados; esta variable resume la seguridad y efectividad de un fármaco.
8. Entre los tres fármacos anti TNF analizados no encontramos diferencias con respecto a la efectividad y seguridad de los mismos.
9. La principal causa de cambio de agente anti-TNF fue la ineficacia o pérdida de eficacia. No encontramos diferencias entre los tres anti TNF en el motivo de suspensión de los mismos.
10. La segunda opción terapéutica empleada ante fallo al primer anti TNF, fue un nuevo anti TNF, sin embargo ante fallo al segundo anti TNF cambiamos de diana terapéutica en más de la mitad de los casos.
11. Con respecto a la mejoría funcional de los pacientes medida mediante el HAQ, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas, ni a los 12 meses, ni a los 24 meses con respecto a la capacidad funcional que presentaban los pacientes al inicio de la terapia. Pensamos que la ausencia de datos, motivada por la complejidad de realización del cuestionario HAQ y la alta tasa de analfabetos, resta potencia a esta medida de desenlace.

14 ANEXOS

14.1 HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARA LA EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON AR

Historia clínica |__|__|__|__|__|__| Fecha: __/__/__/

Por favor, le agradeceríamos que contestara las siguientes preguntas un día antes de la consulta con su reumatólogo.

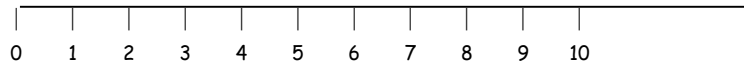
1) ¿Cómo se encuentra su artritis hoy en comparación con la última visita?

Mucho mejor Algo mejor Igual Algo peor Mucho peor

2) ¿Cuánto dolor ha notado durante la última semana?

Ningún dolor

Máximo dolor

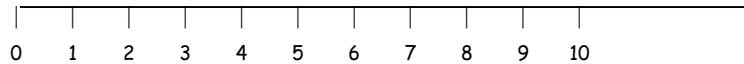


3) En general, ¿cómo se ha encontrado su artritis durante la última semana?

Muy bien

Muy mal

EGP (0-100)



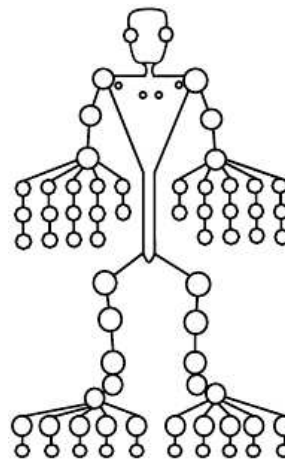
Evaluación global de la enfermedad efectuada por el médico.

Muy bien

Muy mal



NAT:
NAD:
IR:
VSG: / PCR:



$$DAS = 0,54 (\bar{IR}) + 0,065 (NAT) + 0,33 (\ln VSG) + 0,0072 (EGP)$$

$$DAS28 = 0,56 (\bar{NAD28}) + 0,28 (\bar{NAT28}) + 0,70 (\ln VSG) + 0,014 (EGP)$$

NOTA: Hoja de evaluación facilitada por Enrique Batlle Gualda. H. G. U. de Alicante .

Sólo rellenar este apartado

Médico

Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ) traducida y adaptada por J. Esteve-Vives, E. Batlle-Gualda, A. Reig y Grupo para la Adaptación del HAQ a la población Española.

Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de...		Sin Dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo	
	1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?.....	↓	↓	↓	↓	BAREMO
	2) Enjabonarse la cabeza?.....					PD HAQ
Levantarse	3) Levantarse de una silla sin brazos?					0 0.000
	4) Acostarse y levantarse de la cama?.....					1 0.125
Vestirse	5) Cortar un filete de carne?					2 0.250
	6) Abrir un cartón de leche nuevo?.....					3 0.375
	7) Servirse la bebida?					4 0.500
Comer	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?					5 0.625
	9) Subir cinco escalones?					6 0.750
Caminar	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?					7 0.875
	11) Sentarse y levantarse del retrete?					8 1.000
Higiene	12) Ducharse?					9 1.125
	13) Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?					10 1.250
Alcanzar	14) Agacharse y recoger ropa del suelo?.....					11 1.375
	15) Abrir la puerta de un coche?					12 1.500
Preñión	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?					13 1.625
	17) Abrir y cerrar los grifos?.....					14 1.750
Otras	18) Hacer los recados y las compras?.....					15 1.875
	19) Entrar y salir de un coche?					16 2.000
	20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?					17 2.125
	21) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?					18 2.250
	22) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?					19 2.375
	23) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?					20 2.500
	24) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?					21 2.625
	25) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?					22 2.750
	26) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?					23 2.875
	27) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?					24 3.000
	Señale para qué actividades necesita la ayuda de otra persona:					
	Vestirse, asearse....	Levantarse...	Comer	Caminar, pasear.....		
	Higiene personal.....	Alcanzar.....	Abrir y cerrar cosas	Recados y tareas de casa		
	Señale si utiliza alguno de estos utensilios habitualmente:					
	Bastón, muletas, andador o silla de ruedas....	Cubiertos de mango ancho				
	Asiento o barra especial para el baño.....	Asiento alto para el retrete.....				
	Abridor para tarros previamente abiertos					

Normas para la corrección de la versión española del Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Descripción. El HAQ es un cuestionario autoaplicado de **20 ítems** que evalúa el grado de dificultad para realizar 20 actividades de la vida diaria agrupadas en ocho áreas (entre paréntesis número de ítems por área): a) vestirse y asearse (2); b) levantarse (2); c) comer (3); d) caminar-pasear (2); e) higiene personal (3); f) alcanzar (2); g) prensión (3); y h) otras actividades (3). Cada ítem se puntúa de 0 a 3 según la siguiente escala: 0 = sin dificultad, 1 = con alguna dificultad, 2 = con mucha dificultad, 3 = incapaz de hacerlo. El cuestionario cuenta, además, con varias **cuestiones correctoras** que preguntan sobre la necesidad de utilizar algún tipo de UTENSILIO o la AYUDA DE OTRA PERSONA para realizar las actividades descritas en los 20 ítems. El interés de estas preguntas es que pueden modificar (corregir) la puntuación de las áreas a las que afectan.

En el caso de los utensilios se pregunta sobre la necesidad de utilizar:

- Bastón o muletas, andador, silla de ruedas afectan al área d) caminar - pasear
- Cubiertos de mango ancho afecta al área c) comer
- Asiento o barra especial para el baño,
asiento alto para el retrete afectan al área e) higiene personal
- Abridor para tarros previamente abiertos afecta al área g) prensión.

La necesidad de ayuda de otra persona puede afectar a todas las áreas.

Evaluación.

- a) Primero, **escoger la puntuación más alta** de los 2 ó 3 ítems que componen cada una de las 8 áreas del cuestionario: a) vestirse, b) levantarse, c) comer,... h) otras actividades.

Por ejemplo, si en la categoría “**c) comer**” el enfermo ha contestado lo siguiente:

¿Es usted capaz de...

- 1.- Cortar un filete de carne?..... [1] (con alguna dificultad)
- 2.- Abrir un cartón de leche nuevo? [2] (con mucha dificultad)
- 3.- Servirse la bebida? [0] (sin dificultad)

Se puntuará como [2], o sea el valor más alto de los tres ítems que componen la categoría.

- b) **Modificar la puntuación de cada área según las cuestiones correctoras, si fuera necesario.** Si un área obtiene una puntuación de [2] ó [3] no es necesario mirar las cuestiones correctoras. Pero si obtiene una puntuación menor de [2], se debe tener en cuenta que la indicación por parte del enfermo de que precisa algún UTENSILIO o de la AYUDA DE OTRA PERSONA para cualquiera actividad relacionada con dicha área, obliga a asignar al área correspondiente una puntuación de [2].

Por ejemplo; si en el área “**d) caminar**” el enfermo ha contestado:

¿Es usted capaz...

- 1.- Caminar fuera de casa por un terreno llano? [0] (sin dificultad)
- 2.- Subir cinco escalones? [1] (con alguna dificultad)

Pero más abajo marca una cruz indicando que utiliza muletas, la puntuación del área “caminar” será [2] en vez de [1].

- c) **Calcular la media.** Hallar la media de los 8 valores correspondientes a las 8 áreas descritas:

a) vestirse, b) levantarse, c) comer,... h) otras actividades; esa será la puntuación directa (PD) del cuestionario de capacidad funcional HAQ. La puntuación directa una vez transformada según el baremo del HAQ puede oscilar entre 0 (no incapacidad) y 3 (máxima incapacidad). En el caso de no contestar algún ítem se asigna el valor más alto de los restantes ítems que formen

dicha área. Si hubiera una o dos áreas completas sin respuesta la suma de las 7 ó 6 áreas restantes se dividiría por 7 ó 6, respectivamente, para obtener el valor medio, que estará entre cero y tres (0-3). Un cuestionario con menos de 6 áreas contestadas, probablemente carece de validez.

14.2 ÍNDICES DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Varía entre 0 (nula actividad de la enfermedad) y 10 (máxima actividad de la enfermedad)

DAS28 con cuatro variables

$$DAS28 = 0,56(NAD28) + 0,28(NAT28) + 0,70(\ln VSG) + 0,014(EGP)$$

DAS28 con tres variables

$$DAS28 = (0,56 (NAD28) + 0,28 (NAT28) + 0,70 (\ln VSG))1,08 + 0,16$$

Fórmula para transformar el DAS_{original} en DAS28

$$DAS\ 28 = 1,072 (DAS) + 0,938$$

DAS original con cuatro variables

$$DAS = 0,54 (IR) + 0,065 (NAT44) + 0,33 (\ln VSG) + 0,0072 (EGP)$$

DAS original con tres variables

$$DAS = 0,54 (IR) + 0,065 (NAT44) + 0,33 (\ln VSG) + 0,224$$

NAD28: número de articulaciones dolorosas basado en un recuento articular de 28 articulaciones.

NAT28: número de articulaciones tumefactas basado en un recuento articular de 28 articulaciones.

ln: logaritmo neperiano.

VSG: velocidad de sedimentación globular.

EGP: Evaluación global de la salud o evaluación global de la enfermedad efectuada por el paciente en una EAV de 0 (muy bien) a 100 (muy mal). Cualquiera de las dos escalas produce los mismos resultados aunque es preferible la última.

14.3 ÍNDICES DE RECUESTO ARTICULAR

El recuento del ACR, antigua American Rheumatism Association (ARA), se podría definir como el índice más completo [Deandrade, 1965; Williams, 1983; Ward, 1983; Paulus, 1984]. Representa el estándar estadounidense. Incluye la evaluación del dolor a la presión en 68 articulaciones y de la tumefacción en 66 (se excluyen ambas caderas). Se evalúan las siguientes articulaciones: interfalángicas distales, interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, hombros, acromioclaviculares, esternoclaviculares, temporomandibulares, caderas (sólo para el dolor), rodillas, tobillos, subastragalinas-tarsos, metatarsofalángicas, e interfalángicas proximales.

14.3.1 Índice de Ritchie

Es el índice europeo más utilizado. Incluye la evaluación sólo del dolor en 53 articulaciones y se calcula sobre 26, pues algunas articulaciones se consideran como si fueran una sola [Ritchie, 1968]. Se evalúan las siguientes articulaciones o grupos articulares: interfalángicas proximales derechas e izquierdas (2), metacarpofalángicas derechas e izquierdas (2), muñecas (2), codos (2), hombros (2), columna cervical (1), acromioclaviculares (1), esternoclaviculares (1), temporomandibulares (1), caderas (2), rodillas (2), tobillos (2), subastragalinas (2), tarsos (2), metatarsofalángicas derechas e izquierdas (2). Este método sólo cuantifica el dolor articular a la presión o a la movilidad (en el caso de la columna cervical, caderas, subastragalina y tarso). El dolor se evalúa mediante una escala de cuatro niveles: 0 = no dolor; 1 = dolor; 2 = dolor y mueca; 3 = dolor, mueca y retirada (puntuación máxima: 78). En el caso de grupos articulares se adjudica a todo el grupo el valor más alto observado en cualquiera de las articulaciones que forman el grupo.

14.3.2 Índice de 44 articulaciones

Se evalúa la tumefacción en las siguientes 44 articulaciones: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, hombros, acromioclaviculares,

esternoclaviculares, rodillas, tobillos, metatarsofalángicas. El hecho de medir tumefacción en las articulaciones incluidas en este índice le harían complementario al índice de Ritchie.

14.3.3 Índice de 28 articulaciones

Fuchs y colaboradores (Fuchs, 1989) observaron que la simple evaluación del dolor a la presión y de la tumefacción en 28 articulaciones proporcionaba la misma sensibilidad al cambio en EC que los índices más complejos (Fuchs, 1994). Incluye las siguientes articulaciones: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, hombros y rodillas.

Cuando se efectúa un recuento articular cabe la posibilidad de realizar un simple recuento del número de articulaciones dolorosas y tumefactas (presencia/ausencia) o, en su lugar, hacer una **semicuantificación** del grado de dolor y tumefacción en cada articulación mediante una escala ordinal de cuatro niveles (0-3). Esta guía recomienda el recuento del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, sin añadir ninguna cuantificación. Las ventajas que se obtienen en la escala al cuantificar se pierden en la mayor variabilidad de las mediciones.

El ACR recomendó la utilización de recuentos completos sobre **68 articulaciones**, si bien más adelante aceptó la utilización de recuentos basados en 28 articulaciones en EC. Sin embargo, este mismo comité destacó que los índices basados en 28 articulaciones excluyen las de los pies y tobillos, que se afectan en más del 50% de los enfermos, por lo que proporcionan menor información a nivel individual en la práctica clínica diaria [OMERACT, 1994]. La utilización de un índice reducido no debe evitar examinar dichas articulaciones. En consecuencia, esta guía recomienda utilizar el índice del ACR de 68 articulaciones.

	ACR(66/68)	Ritchie(53)	NAT(44)	Fuchs(28)
Columna cervical	-	+*m	-	-
Temporomandibular	+	+*	-	-
Esternoclavicular	+	+*	+	-
Acromioclavicular	+	+*	+	-
Hombro	+	+	+	+
Codo	+	+	+	+
Muñeca	+	+	+	+
Metacarpofalángicas	+	+*	+	+
Interfalángicas proximales	+	+*	+	+
Interfalángicas distales	+	-	-	-
Cadera	+	+m	-	-
Rodilla	+	+	+	+
Tobillo	+	+	+	-
Subastragalina	+	+m	-	-

- Las articulaciones señaladas (*) se cuantifican como si fueran una sola.
- En el índice del ARA/ACR la articulación subastragalina y el tarso se evalúan como una sola.
- El índice de Ritchie cuantifica (0-3) la presencia de dolor a la presión o movilidad (m).

15 BIBLIOGRAFÍA

1. Landré-Beauvais AJ. Doit-on admettre une nouvelle espèce de goutte sous la denomination de goutte primitive asthénique?. Thèse, Paris, JA Brosson. 1800.
2. Charcot JM. Etudes pour servir a l'histoire de l'affection descrite sous les noms de poute asthénique primitive, nodosités des jointures, rhumatisme articulaire chronique(forme primitive). . Thèse Paris. 1853.
3. Garrod AB. The nature and treatment of gout and rheumatic gout. London. . 1859.
4. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998 May;41(5):778-99.
5. Beasley RP, Willkens RF, Bennett PH. High prevalence of rheumatoid arthritis in Yakima Indians. *Arthritis Rheum.* 1973 Nov-Dec;16(6):743-8.
6. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 Dec;36(3):182-8.
7. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, Psychos DN, Katsaraki A, Papadopoulos I, et al. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol.* 1997 Nov;24(11):2129-33.
8. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* 2005 Oct;64(10):1427-30.
9. Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *Societe de Rhumatologie de l'Ouest. J Rheumatol.* 1999 Dec;26(12):2622-7.
10. Cimmino MA, Parisi M, Moggiana G, Mela GS, Accardo S. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari Study. *Ann Rheum Dis.* 1998 May;57(5):315-8.
11. Paulino Tevar J, Pinedo Sanchez A, Wong Fox C, Crespo Crespo D. ESTUDIO GENERAL DE LA FRECUENCIA DE LAS ENFERMEDADES REUMATICAS EN UNA POBLACION DETERMINADA CON FINES EPIDEMIOLOGICOS. 1982:1-8.
12. Ballina Garcia FJ, Hernandez Mejia R, Martin Lascuevas P, Fernandez Santana J, Cueto Espinar A. Epidemiology of musculoskeletal complaints and use of health services in Asturias, Spain. *Scand J Rheumatol.* 1994;23(3):137-41.
13. Ibáñez Bosch R, Garcarena Ezquerro LV, Rodríguez Sanz de Galdeano M, Sandúa Sada M, Turumbay Ranz FJ, Castresana Arrate M, et al. Estudio de la

prevalencia de la artritis reumatoide en la población general del área sanitaria de Tudela. *Revista Española de Reumatología*. 1998;25(6):227-34.

14. Martínez Sánchez F, González Domínguez J, Amian M, Puntas M, Salmoral A, Escudero A. Estudio de prevalencia de la artritis reumatoide en un área rural. . *Revista Española de Reumatología*. 2000;27:S179.

15. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60(11):1040-5.

16. Linos A, Worthington JW, O'Fallon WM, Kurland LT. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: a study of incidence, prevalence, and mortality. *Am J Epidemiol*. 1980 Jan;111(1):87-98.

17. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol*. 1994 Aug;33(8):735-9.

18. Dugowson CE, Koepsell TD, Voigt LF, Bley L, Nelson JL, Daling JR. Rheumatoid arthritis in women. Incidence rates in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989. *Arthritis Rheum*. 1991 Dec;34(12):1502-7.

19. Uhlig T, Kvien TK, Glennas A, Smedstad LM, Forre O. The incidence and severity of rheumatoid arthritis, results from a county register in Oslo, Norway. *J Rheumatol*. 1998 Jun;25(6):1078-84.

20. Guillemin F, Briancon S, Klein JM, Sauleau E, Pourel J. Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand J Rheumatol*. 1994;23(5):264-8.

21. Spector TD, Hart DJ, Powell RJ. Prevalence of rheumatoid arthritis and rheumatoid factor in women: evidence for a secular decline. *Ann Rheum Dis*. 1993 Apr;52(4):254-7.

22. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford)*. [Multicenter Study

Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Jul;47(7):1088-92.

23. Scott DL, Smith C, Kingsley G. What are the consequences of early rheumatoid arthritis for the individual? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Feb;19(1):117-36.

24. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeneij LA, van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001 Sep;44(9):2009-17.

25. Blumberg SN, Fox DA. Rheumatoid arthritis: guidelines for emerging therapies. *Am J Manag Care*. 2001 Jun;7(6):617-26.
26. Scott DL, Pugner K, Kaarela K, Doyle DV, Woolf A, Holmes J, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Feb;39(2):122-32.
27. Eberhardt KB, Fex E. Functional impairment and disability in early rheumatoid arthritis--development over 5 years. *J Rheumatol*. 1995 Jun;22(6):1037-42.
28. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):30-7.
29. John S, Myerscough A, Marlow A, Hajeer A, Silman A, Ollier W, et al. Linkage of cytokine genes to rheumatoid arthritis. Evidence of genetic heterogeneity. *Ann Rheum Dis*. 1998 Jun;57(6):361-5.
30. Alarcon GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995 Aug;21(3):589-604.
31. Balsa A, Barrera P, Westhovens R, Alves H, Maenaut K, Pascual-Salcedo D, et al. Clinical and immunogenetic characteristics of European multicase rheumatoid arthritis families. *Ann Rheum Dis*. 2001 Jun;60(6):573-6.
32. Jawaheer D, Seldin MF, Amos CI, Chen WV, Shigeta R, Monteiro J, et al. A genomewide screen in multiplex rheumatoid arthritis families suggests genetic overlap with other autoimmune diseases. *Am J Hum Genet*. 2001 Apr;68(4):927-36.
33. de Vries N, Tijssen H, van Riel PL, van de Putte LB. Reshaping the shared epitope hypothesis: HLA-associated risk for rheumatoid arthritis is encoded by amino acid substitutions at positions 67-74 of the HLA-DRB1 molecule. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr;46(4):921-8.
34. Holoshitz J. The rheumatoid arthritis HLA-DRB1 shared epitope. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 May;22(3):293-8.
35. Kang CP, Lee KW, Yoo DH, Kang C, Bae SC. The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor alpha gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Apr;44(4):547-52.
36. Cui J, Saevarsdottir S, Thomson B, Padyukov L, van der Helm-van Mil AH, Nititham J, et al. Rheumatoid arthritis risk allele PTPRC is also associated with response to anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum*. 2010 Jul;62(7):1849-61.

37. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2004 Aug;75(2):330-7.
38. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2007 Sep 6;357(10):977-86.
39. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009 May;21(3):279-83.
40. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception.* 1987 May;35(5):457-64.
41. Criswell LA, Saag KG, Mikuls TR, Cerhan JR, Merlino LA, Lum RF, et al. Smoking interacts with genetic risk factors in the development of rheumatoid arthritis among older Caucasian women. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep;65(9):1163-7.
42. Hernandez Avila M, Liang MH, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* 1990 Jul;1(4):285-91.
43. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum.* 1999 May;42(5):910-7.
44. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000 Mar;27(3):630-7.
45. Burmester GR. Hit and run or permanent hit? Is there evidence for a microbiological cause of rheumatoid arthritis? *J Rheumatol.* 1991 Oct;18(10):1443-7.
46. Roudier J, Petersen J, Rhodes GH, Luka J, Carson DA. Susceptibility to rheumatoid arthritis maps to a T-cell epitope shared by the HLA-Dw4 DR beta-1 chain and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp110. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Jul;86(13):5104-8.
47. Lopez-Bote JP, Bernabeu C, Marquet A, Fernandez JM, Larraga V. Adjuvant-induced polyarthritis. Synovial cell activation prior to polyarthritis onset. *Arthritis Rheum.* 1988 Jun;31(6):769-75.
48. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmstrom V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010 Jan;233(1):34-54.

49. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, Nisperos BB, Branchaud AM, Hansen JA. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1993 Aug 12;329(7):466-71.
50. Heikkila R, Aho K, Heliövaara M, Knekt P, Reunanen A, Aromaa A, et al. Serum androgen-anabolic hormones and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1998 May;57(5):281-5.
51. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64(11):1588-94.
52. Bergstrom U, Jacobsson LT, Nilsson JA, Berglund G, Turesson C. Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Nov;50(11):2005-13.
53. Rosell M, Wesley AM, Rydin K, Klareskog L, Alfredsson L. Dietary fish and fish oil and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology*. 2009 Nov;20(6):896-901.
54. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R133.
55. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, Kallberg H, Ronnelid J, Lundberg I, et al. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1072-6.
56. Weyand CM, Goronzy JJ. T-cell responses in rheumatoid arthritis: systemic abnormalities-local disease. *Curr Opin Rheumatol*. 1999 May;11(3):210-7.
57. Muller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, Matsumoto S, Geiler T, Gay RE, et al. Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *Am J Pathol*. 1996 Nov;149(5):1607-15.
58. Lindhout E, van Eijk M, van Pel M, Lindeman J, Dinant HJ, de Groot C. Fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients have intrinsic properties of follicular dendritic cells. *J Immunol*. 1999 May 15;162(10):5949-56.
59. Koch AE. Review: angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998 Jun;41(6):951-62.
60. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov*. 2003 Jun;2(6):473-88.
61. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001 Sep 15;358(9285):903-11.

62. Gravallese EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol.* 1998 Apr;152(4):943-51.
63. Morita Y, Yamamura M, Kawashima M, Harada S, Tsuji K, Shibuya K, et al. Flow cytometric single-cell analysis of cytokine production by CD4+ T cells in synovial tissue and peripheral blood from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998 Sep;41(9):1669-76.
64. Smolen JS, Steiner G. Rheumatoid arthritis is more than cytokines: autoimmunity and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001 Oct;44(10):2218-20.
65. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001 Mar 22;344(12):907-16.
66. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb;50(2):380-6.
67. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct;48(10):2741-9.
68. Dorner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 May;16(3):246-53.
69. Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Jan;45(1):20-5.
70. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007 Dec 1;370(9602):1861-74.
71. Zvaifler NJ. Rheumatoid synovitis. An extravascular immune complex disease. *Arthritis Rheum.* 1974 May-Jun;17(3):297-305.
72. Browning JL. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2006 Jul;5(7):564-76.
73. Edwards JC, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol.* 2006 May;6(5):394-403.
74. Dorner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol.* 2003 May;15(3):246-52.
75. Thomas R. Antigen-presenting cells in rheumatoid arthritis. *Springer Semin Immunopathol.* 1998;20(1-2):53-72.

76. Hayes AJ. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1999 Jul 31;354(9176):423-4.
77. Rotés Querol J, Roig Escofet D. Début de L'arthrite rhumatoïde. Étude de 68 cas vus dans la première année d'évolution. *Rev Mal Osteoartic*. 1968;35:21-30.
78. Sullivan PW, Ghushchyan V, Huang XY, Globe DR. Influence of rheumatoid arthritis on employment, function, and productivity in a nationally representative sample in the United States. *J Rheumatol*. 2010 Mar;37(3):544-9.
79. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003 Aug;62(8):722-7.
80. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol*. 2011 Jun;38(6):983-9.
81. Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, Jacobsson LT, Goronzy JJ, Petersson IF, et al. Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2776-83.
82. Turesson C, Jacobsson LT, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Ronnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan;66(1):59-64.
83. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002 Jan;29(1):62-7.
84. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):54-8.
85. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Jul;38(7):668-74.
86. Cannon GW. Methotrexate pulmonary toxicity. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997 Nov;23(4):917-37.
87. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 1998 Dec;19(4):667-85, viii.

88. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis*. 2003 Sep;62(9):897-900.
89. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum*. 1996 Oct;39(10):1711-9.
90. Kelly CA. Rheumatoid arthritis: classical rheumatoid lung disease. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1993 Feb;7(1):1-16.
91. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Jun;35(6):368-78.
92. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis*. 1985 May;131(5):770-7.
93. Rees JH, Woodhead MA, Sheppard MN, du Bois RM. Rheumatoid arthritis and cryptogenic organising pneumonitis. *Respir Med*. 1991 May;85(3):243-6.
94. Ippolito JA, Palmer L, Spector S, Kane PB, Gorevic PD. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1993 Aug;23(1):70-8.
95. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology*. 2004 Jul;232(1):81-91.
96. Bonfiglio T, Atwater EC. Heart disease in patients with seropositive rheumatoid arthritis; a controlled autopsy study and review. *Arch Intern Med*. 1969 Dec;124(6):714-9.
97. Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69 Suppl 1:i61-4.
98. Guedes C, Bianchi-Fior P, Cormier B, Barthelemy B, Rat AC, Boissier MC. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis Rheum*. 2001 Apr;45(2):129-35.
99. Sigal LH, Friedman HD. Rheumatoid pancarditis in a patient with well controlled rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1989 Mar;16(3):368-73.
100. Sanmarti R, Gomez-Casanovas E, Sole M, Canete J, Gratacos J, Carmona L, et al. Prevalence of silent amyloidosis in RA and its clinical significance. *J Rheumatol*. 2004 May;31(5):1013-4; author reply 4.

101. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, Onuma M, Oyama H. [Amyloidosis in rheumatoid arthritis--clinical study of 124 histologically proven cases]. *Ryumachi*. 1994 Dec;34(6):939-46.
102. Massardo L, Aguirre V, Garcia ME, Cervila V, Nicovani S, Gonzalez A, et al. Clinical expression of rheumatoid arthritis in Chilean patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1995 Dec;25(3):203-13.
103. Scott DG, Bacon PA, Tribe CR. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1981 Jul;60(4):288-97.
104. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 1996 Mar;55(3):190-2.
105. Hernandez García C, Collado Ramos P, Fernandez Gutiérrez B. Manifestaciones oculares de la artritis reumatoide. Queratoconjuntivitis seca. *Rev Espa Reumatol*. 1997;24:190-5.
106. Foster HE, Gilroy JJ, Kelly CA, Howe J, Griffiths ID. The treatment of sicca features in Sjogren's syndrome: a clinical review. *Br J Rheumatol*. 1994 Mar;33(3):278-82.
107. Watson PG, Hayreh SS. Scleritis and episcleritis. *Br J Ophthalmol*. 1976 Mar;60(3):163-91.
108. Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. Effects of systemic immunosuppression. *Ophthalmology*. 1984 Oct;91(10):1253-63.
109. Jifi-Bahloul H, Saadeh C, O'Connor J. Peripheral ulcerative keratitis in the setting of rheumatoid arthritis: treatment with immunosuppressive therapy. *Semin Arthritis Rheum*. 1995 Aug;25(1):67-73.
110. Koring L, Mak P, Reuland E. The time course of argument reactivation revealed: using the visual world paradigm. *Cognition*. 2012 Jun;123(3):361-79.
111. Killian PJ, McClain B, Lawless OJ. Brown's syndrome. An unusual manifestation of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1977 Jun;20(5):1080-4.
112. Hansen NE. The anaemia of chronic disorders. A bag of unsolved questions. *Scand J Haematol*. 1983 Nov;31(5):397-402.
113. Pagoni M, Garofalaki M, Panitsas F, Manola K, Psarra K, Economopoulos P, et al. Acute promyelocytic leukemia: an experience on 95 greek patients treated in the all-trans-retinoic Acid era. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011053.

114. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1999 Jun 17;340(24):1888-99.
115. Vreugdenhil G, Wognum AW, van Eijk HG, Swaak AJ. Anaemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness. *Ann Rheum Dis*. 1990 Feb;49(2):93-8.
116. Sayah A, English JC, 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Aug;53(2):191-209; quiz 10-2.
117. Cohen MG, Li EK, Ng PY, Chan KL. Extra-articular manifestations are uncommon in southern Chinese with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1993 Mar;32(3):209-11.
118. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1995 Feb;24(4):242-54.
119. Fett DL, Gibson LE, Su WP. Sweet's syndrome: systemic signs and symptoms and associated disorders. *Mayo Clin Proc*. 1995 Mar;70(3):234-40.
120. Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet*. 1998 Feb 21;351(9102):581-5.
121. Saraux A, Allain J, Guedes C, Baron D, Youinou P, Le Goff P. Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1996 Aug;35(8):752-4.
122. Khorshid O, Diao A, Moaty MA, Fatah RA, Dessouki IE, Hamid MA, et al. Clinical features and treatment outcome of acute promyelocytic leukemia patients treated at cairo national cancer institute in egypt. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011060.
123. Brick JE, Brick JF. Neurologic manifestations of rheumatologic disease. *Neurol Clin*. 1989 Aug;7(3):629-39.
124. Ramos M, Mandybur TI. Cerebral vasculitis in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol*. 1975 Apr;32(4):271-5.
125. Bacon PA, Carruthers DM. Vasculitis associated with connective tissue disorders. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995 Nov;21(4):1077-96.
126. Halla JT, Koopman WJ, Fallahi S, Oh SJ, Gay RE, Schrohenloher RE. Rheumatoid myositis. Clinical and histologic features and possible pathogenesis. *Arthritis Rheum*. 1984 Jul;27(7):737-43.
127. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, Holland SM, Hellmann DB. Rheumatoid cachexia: depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis. Possible association with tumor necrosis factor. *J Rheumatol*. 1992 Oct;19(10):1505-10.

128. Munro R, Capell H. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response. *Ann Rheum Dis*. 1997 May;56(5):326-9.
129. Asanuma Y, Kawai S, Aoshima H, Kaburaki J, Mizushima Y. Serum lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999 Mar;42(3):443-7.
130. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Aug;35(1):8-17.
131. Cardenas Roldan J, Amaya-Amaya J, Castellanos-de la Hoz J, Giraldo-Villamil J, Montoya-Ortiz G, Cruz-Tapias P, et al. Autoimmune thyroid disease in rheumatoid arthritis: a global perspective. *Arthritis*. 2012;2012:864907.
132. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33.
133. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol*. 1996 Apr;35(4):309-22.
134. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep;46(9):2287-93.
135. Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, Mita S, Matsuoka Y, Irimajiri S, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1994 Jan;21(1):33-6.
136. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jul;46(7):1157-60.
137. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep;46(9):2294-300.
138. Goldenberg DL. Infectious arthritis complicating rheumatoid arthritis and other chronic rheumatic disorders. *Arthritis Rheum*. 1989 Apr;32(4):496-502.
139. Mateo Soria L, Miquel Nolla Sole J, Rozadilla Sacanell A, Valverde Garcia J, Roig Escofet D. Infectious arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992 Mar;51(3):402-3.
140. Nolla JM, Gomez-Vaquero C, Fiter J, Mateo L, Juanola X, Rodriguez-Moreno J, et al. Pyarthrosis in patients with rheumatoid arthritis: a detailed analysis of 10 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2000 Oct;30(2):121-6.

141. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):956-73.
142. Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, Gonzalez-Alvaro I, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Jul;30(7):1436-9.
143. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb 15;55(1):19-26.
144. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2122-7.
145. Mellekjær L, Linet MS, Gridley G, Frisch M, Møller H, Olsen JH. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer*. 1996 Sep;32A(10):1753-7.
146. Prior P, Symmons DP, Hawkins CF, Scott DL, Brown R. Cancer morbidity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1984 Apr;43(2):128-31.
147. Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A, Klareskog L, Adami HO, Hacker DG, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Feb 17;85(4):307-11.
148. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):692-701.
149. Kanik KS, Cash JM. Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy? *Rheum Dis Clin North Am*. 1997 Nov;23(4):955-67.
150. Pirisi A. Link between TNF blockers and rare lymphoma. *The lancet oncology*. [News]. 2011 Jun;12(6):523.
151. Hellgren K, Smedby KE, Feltelius N, Baecklund E, Askling J. Do rheumatoid arthritis and lymphoma share risk factors?: a comparison of lymphoma and cancer risks before and after diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 May;62(5):1252-8.
152. Kauppi M, Pukkala E, Isomaki H. Excess risk of lung cancer in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1996 Aug;23(8):1484-5.

153. Pincus T, Callahan LF. The 'side effects' of rheumatoid arthritis: joint destruction, disability and early mortality. *Br J Rheumatol*. 1993 Mar;32 Suppl 1:28-37.
154. McDuffie FC. Morbidity impact of rheumatoid arthritis on society. *Am J Med*. 1985 Jan 21;78(1A):1-5.
155. Ronda E, Ruiz MT, Pascual E, Gibson T. Differences between Spanish and British patients in the severity of rheumatoid arthritis: comment on the article by Drosos et al. *Arthritis Rheum*. 1994 Jan;37(1):147-8.
156. Welsing PM, Fransen J, van Riel PL. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2616-24.
157. Gonzalez-Alvaro I, Descalzo MA, Carmona L. Trends towards an improved disease state in rheumatoid arthritis over time: influence of new therapies and changes in management approach: analysis of the EMECAR cohort. *Arthritis Res Ther*. [Comparative Study
Multicenter Study
Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008;10(6):R138.
158. Abruzzo JL. Rheumatoid arthritis and mortality. *Arthritis Rheum*. 1982 Aug;25(8):1020-3.
159. Pincus T, Sokka T. Quantitative target values of predictors of mortality in rheumatoid arthritis as possible goals for therapeutic interventions: an alternative approach to remission or ACR20 responses? *J Rheumatol*. 2001 Jul;28(7):1723-34.
160. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med*. 1994 Jan 1;120(1):26-34.
161. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum*. 1984 Aug;27(8):864-72.
162. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994 Apr;37(4):481-94.
163. Naz SM, Symmons DP. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Oct;21(5):871-83.
164. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S35-61.

165. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):625-31.
166. Yelin E, Callahan LF. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. National Arthritis Data Work Groups. *Arthritis Rheum.* 1995 Oct;38(10):1351-62.
167. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernandez-Garcia C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum.* 2003 Feb 15;49(1):64-70.
168. Meenan RF, Yelin EH, Nevitt M, Epstein WV. The impact of chronic disease: a sociomedical profile of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1981 Mar;24(3):544-9.
169. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315-24.
170. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1580-8.
171. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81.
172. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Feb;46(2):357-65.
173. Hakala M, Pollanen R, Nieminen P. The ARA 1987 revised criteria select patients with clinical rheumatoid arthritis from a population based cohort of subjects with chronic rheumatic diseases registered for drug reimbursement. *J Rheumatol.* 1993 Oct;20(10):1674-8.
174. Levin RW, Park J, Ostrov B, Reginato A, Baker DG, Bomalaski JS, et al. Clinical assessment of the 1987 American College of Rheumatology criteria for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1996;25(5):277-81.
175. Felson DT. Choosing a core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol.* 1993 Mar;20(3):531-4.

176. Scott DL, Panayi GS, van Riel PL, Smolen J, van de Putte LB. Disease activity in rheumatoid arthritis: preliminary report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. *Clin Exp Rheumatol*. 1992 Sep-Oct;10(5):521-5.
177. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum*. 1993 Jun;36(6):729-40.
178. Boers M, Tugwell P, Felson DT, van Riel PL, Kirwan JR, Edmonds JP, et al. World Health Organization and International League of Associations for Rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol Suppl*. 1994 Sep;41:86-9.
179. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum*. 2000 Mar;43(3):495-505.
180. Pincus T. Documenting quality management in rheumatic disease: are patient questionnaires the best (and only) method? *Arthritis Care Res*. 1996 Oct;9(5):339-48.
181. Wolfe F, Pincus T. Listening to the patient: a practical guide to self-report questionnaires in clinical care. *Arthritis Rheum*. 1999 Sep;42(9):1797-808.
182. Khutia A, Sanz Miguel PJ, Lippert B. "Directed" assembly of metallacalix[n]arenes with pyrimidine nucleobase ligands of low symmetry: metallacalix[n]arene derivatives of cis-[a₂M(cytosine-N3)₂]₂⁺ (M=Pt(II), Pd(II); n=4 and 6). *Chemistry*. 2011 Apr 4;17(15):4195-204.
183. Anderson JJ, Chernoff MC. Sensitivity to change of rheumatoid arthritis clinical trial outcome measures. *J Rheumatol*. 1993 Mar;20(3):535-7.
184. Buchbinder R, Bombardier C, Yeung M, Tugwell P. Which outcome measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? Clinical and quality-of-life measures' responsiveness to treatment in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1995 Nov;38(11):1568-80.
185. Paulus HE, Ramos B, Wong WK, Ahmed A, Bulpitt K, Park G, et al. Equivalence of the acute phase reactants C-reactive protein, plasma viscosity, and Westergren erythrocyte sedimentation rate when used to calculate American College of Rheumatology 20% improvement criteria or the Disease Activity Score in patients with early rheumatoid arthritis. Western Consortium of Practicing Rheumatologists. *J Rheumatol*. 1999 Nov;26(11):2324-31.

186. Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Lawton A, Shadforth MF. Rheumatoid arthritis: treatment which controls the C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate reduces radiological progression. *Br J Rheumatol.* 1986 Feb;25(1):44-9.
187. van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van der Heijde DM, Te Meerman GJ, van Riel PL, Houtman PM, et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol.* 1993 Jun;32 Suppl 3:9-13.
188. van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ, van Riel PL, Kuper IH, van de Putte LB, et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol.* 1997 Jan;24(1):20-7.
189. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990 Nov;49(11):916-20.
190. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992 Feb;51(2):177-81.
191. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan;38(1):44-8.
192. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996 Jan;39(1):34-40.
193. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum.* 1998 Oct;41(10):1845-50.
194. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Feb;42(2):244-57.
195. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S100-8.

196. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Jul 17-23;364(9430):263-9.
197. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jun;38(6):727-35.
198. van Riel PL, van Gestel AM, van de Putte LB. Development and validation of response criteria in rheumatoid arthritis: steps towards an international consensus on prognostic markers. *Br J Rheumatol*. 1996 Sep;35 Suppl 2:4-7.
199. Wolfe F, Hawley DJ. Remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1985 Apr;12(2):245-52.
200. Tornero Molina J, Sanmarti Sala R, Rodriguez Valverde V, Martin Mola E, Marengo de la Fuente JL, Gonzalez Alvaro I, et al. [Update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis]. *Reumatol Clin*. 2010 Jan-Feb;6(1):23-36.
201. Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2005 Oct;64(10):1410-3.
202. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2625-36.
203. van Riel PL, van Gestel AM. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Nov;59 Suppl 1:i28-31.
204. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):137-45.
205. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptacion del HAQ a la Poblacion Espanola. *J Rheumatol*. 1993 Dec;20(12):2116-22.
206. Pincus T, Summey JA, Soraci SA, Jr., Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*. 1983 Nov;26(11):1346-53.
207. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. Measuring health status in arthritis. The arthritis impact measurement scales. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):146-52.

208. Guillemin F, Coste J, Pouchot J, Ghezail M, Bregeon C, Sany J. The AIMS2-SF: a short form of the Arthritis Impact Measurement Scales 2. French Quality of Life in Rheumatology Group. *Arthritis Rheum.* 1997 Jul;40(7):1267-74.
209. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992 Jun;30(6):473-83.
210. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med A.* 1981 May;15(3 Pt 1):221-9.
211. Deyo RA, Inui TS, Leininger J, Overman S. Physical and psychosocial function in rheumatoid arthritis. Clinical use of a self-administered health status instrument. *Arch Intern Med.* 1982 May;142(5):879-82.
212. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001 Aug;28(8):1842-6.
213. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M, Saudan A, Peloso P, Paulus H, et al. Determination of the minimal clinically important difference in rheumatoid arthritis joint damage of the Sharp/van der Heijde and Larsen/Scott scoring methods by clinical experts and comparison with the smallest detectable difference. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):913-20.
214. Guillemin F, Billot L, Boini S, Gerard N, Odegaard S, Kvien TK. Reproducibility and sensitivity to change of 5 methods for scoring hand radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005 May;32(5):778-86.
215. Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies. *J Rheumatol.* 1995 Oct;22(10):1974-5.
216. Edmonds J, Saudan A, Lassere M, Scott D. Introduction to reading radiographs by the Scott modification of the Larsen method. *J Rheumatol.* 1999 Mar;26(3):740-2.
217. van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992 Jan;35(1):26-34.
218. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 1985 Dec;28(12):1326-35.
219. Sharp JT. Assessment of radiographic abnormalities in rheumatoid arthritis: what have we accomplished and where should we go from here? *J Rheumatol.* 1995 Sep;22(9):1787-91.

220. van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Oct;38(10):941-7.
221. van Zeven D, Breedveld FC. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1996 Mar;44:31-3.
222. Belghomari H, Saraux A, Allain J, Guedes C, Youinou P, Le Goff P. Risk factors for radiographic articular destruction of hands and wrists in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999 Dec;26(12):2534-8.
223. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: a prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Mar;38(3):228-34.
224. Eberhardt K, Larsson BM, Nived K. Early rheumatoid arthritis--some social, economical, and psychological aspects. *Scand J Rheumatol*. 1993;22(3):119-23.
225. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Toloza S, da Rocha Castelar Pinheiro G, Lazovskis J, et al. Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST-RA database. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov;68(11):1666-72.
226. Woolf AD, Hall ND, Goulding NJ, Kantharia B, Maymo J, Evison G, et al. Predictors of the long-term outcome of early synovitis: a 5-year follow-up study. *Br J Rheumatol*. 1991 Aug;30(4):251-4.
227. Munoz-Fernandez S, Alvarez-Doforno R, Gonzalez-Tarrio JM, Balsa A, Richi P, Fontan G, et al. Antiperinuclear factor as a prognostic marker in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999 Dec;26(12):2572-7.
228. van Jaarsveld CH, ter Borg EJ, Jacobs JW, Schellekens GA, Gmelig-Meyling FH, van Booma-Frankfort C, et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 Nov-Dec;17(6):689-97.
229. Mottonen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Ilonen J, Hannonen P. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with "sawtooth" strategy. *Ann Rheum Dis*. 1998 Sep;57(9):533-9.
230. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid arthritis near remission: clinical rather than laboratory inflammation is associated with radiographic progression. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1975-80.

231. Jacoby RK, Jayson MI, Cosh JA. Onset, early stages, and prognosis of rheumatoid arthritis: a clinical study of 100 patients with 11-year follow-up. *Br Med J*. 1973 Apr 14;2(5858):96-100.
232. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet*. 1987 May 16;1(8542):1108-11.
233. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb;64(2):196-201.
234. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously--predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol*. 1986 Oct;13(5):841-5.
235. Jansen LM, van Schaardenburg D, van Der Horst-Bruinsma IE, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of functional status in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Mar;59(3):223-6.
236. van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol*. 1992 Aug;31(8):519-25.
237. van Tuyl LH, Felson DT, Wells G, Smolen J, Zhang B, Boers M. Evidence for predictive validity of remission on long-term outcome in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jan 15;62(1):108-17.
238. van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a followup study. *J Rheumatol*. 1993 Aug;20(8):1288-96.
239. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, 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 Oct 15;111(6):446-51.
240. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000189.
241. Bori Segura G, Hernandez Cruz B, Gobbo M, Lanás Arbeloa A, Salazar Paramo M, Teran Estrada L, et al. [Appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology: guidelines from the Spanish Society of Rheumatology and the Mexican College of Rheumatology]. *Reumatol Clin*. 2009 Feb;5(1):3-12.

242. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Jul 20;333(3):142-6.
243. van Gestel AM, Laan RF, Haagsma CJ, van de Putte LB, van Riel PL. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheumatol*. 1995 Apr;34(4):347-51.
244. Caldwell JR, Furst DE. The efficacy and safety of low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1991 Aug;21(1):1-11.
245. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):964-75.
246. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):22-9.
247. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun;46(6):1443-50.
248. Choy EH, Scott DL, Kingsley GH, Williams P, Wojtulewski J, Pappasavvas G, et al. Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage: a randomised double blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 May-Jun;20(3):351-8.
249. van Jaarsveld CH, Jacobs JW, van der Veen MJ, Blaauw AA, Kruize AA, Hofman DM, et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. On behalf of the Rheumatic Research Foundation Utrecht, The Netherlands. *Ann Rheum Dis*. 2000 Jun;59(6):468-77.
250. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun 15;59(6):762-84.
251. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000957.
252. Ahern M, Booth J, Loxton A, McCarthy P, Meffin P, Kevat S. Methotrexate kinetics in rheumatoid arthritis: is there an interaction with nonsteroidal antiinflammatory drugs? *J Rheumatol*. 1988 Sep;15(9):1356-60.

253. McConkey B, Amos RS, Durham S, Forster PJ, Hubball S, Walsh L. Sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Br Med J*. 1980 Feb 16;280(6212):442-4.
254. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000958.
255. Paulus HE. Antimalarial agents compared with or in combination with other disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med*. 1988 Oct 14;85(4A):45-52.
256. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum*. 1992 Oct;35(10):1117-25.
257. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*. 1999 Jan 23;353(9149):259-66.
258. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med*. 1999 Nov 22;159(21):2542-50.
259. Furst DE. Clinical pharmacology of combination DMARD therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1996 Mar;44:86-90.
260. Hawley DJ, Wolfe F, Pincus T. Use of combination therapy in the routine care of patients with rheumatoid arthritis: physician and patient surveys. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 Nov-Dec;17(6 Suppl 18):S78-82.
261. O'Dell JR, Haire C, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Maloley P, et al. Efficacy of triple DMARD therapy in patients with RA with suboptimal response to methotrexate. *J Rheumatol Suppl*. 1996 Mar;44:72-4.
262. Rodriguez-Valverde V, Alvarez C. ¿ Es eficaz el tratamiento actual de la artritis reumatoide? *Med Clin (Barc)*. 1990;94:499-501.
263. Maetzel A, Wong A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Sep;39(9):975-81.
264. De La Mata J, Blanco FJ, Gomez-Reino JJ. Survival analysis of disease modifying antirheumatic drugs in Spanish rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 1995 Nov;54(11):881-5.
265. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal

antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Jan;48(1):35-45.

266. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999 Jan 28;340(4):253-9.

267. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Nov 30;343(22):1594-602.

268. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000 Nov 30;343(22):1586-93.

269. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004 Nov;50(11):3432-43.

270. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Feb;63(2):149-55.

271. Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 1990 May 1;144(9):3347-53.

272. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):614-24.

273. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004 Jun 17;350(25):2572-81.

274. Sanmarti R, Gomez-Puerta JA, Rodriguez-Cros JR, Albaladejo C, Munoz-Gomez J, Canete JD. [Etanercept in rheumatoid arthritis patients with a poor therapeutic response to infliximab]. *Med Clin (Barc).* 2004 Mar 13;122(9):321-4.

275. Tornero J, Sanmartí R, Rodríguez V. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatologia Clinica.* 2010;6(1):23-6.

276. Kalden JR, Antoni C, Alvaro-Gracia JM, Combe B, Emery P, Kremer JM, et al. Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8):1620-31.
277. Hyrich KL, Watson KD, Isenberg DA, Symmons DP. The British Society for Rheumatology Biologics Register: 6 years on. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Oct;47(10):1441-3.
278. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 May;42(5):617-21.
279. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Sep;84(5):291-302.
280. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004 May;50(5):1400-11.
281. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003 Dec;30(12):2563-71.
282. van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, van Riel PL, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec;62(12):1168-77.
283. Solomon DH, Lunt M, Schneeweiss S. The risk of infection associated with tumor necrosis factor alpha antagonists: making sense of epidemiologic evidence. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):919-28.
284. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):239-50.
285. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3403-12.

286. Lane MA, McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Curtis JR, Ranganathan P, et al. TNF-alpha antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Mar;90(2):139-45.
287. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, Baddley JW, Beukelman T, Winthrop KL, et al. Initiation of tumor necrosis factor-alpha antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA*. 2011 Dec 7;306(21):2331-9.
288. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007 Oct;66(10):1339-44.
289. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):380-6.
290. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2368-76.
291. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):124-31.
292. Perez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Perez-Zafrilla B, Carmona L, Descalzo MA, Gomez-Reino JJ. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc)*. 2011 Nov 12;137(12):533-40.
293. Garcia-Doval I, Perez-Zafrilla B, Descalzo MA, Rosello R, Hernandez MV, Gomez-Reino JJ, et al. Incidence and risk of hospitalisation due to shingles and chickenpox in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1751-5.
294. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis*. 2006 Aug;65(8):983-9.
295. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct 15;51(5):800-4.

296. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, Lapadula G, Montecucco C, et al. Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*. 2008 Oct;35(10):1944-9.
297. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf*. 2004;27(5):307-24.
298. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1766-72.
299. Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2006 Aug 17;355(7):704-12.
300. Sibilia J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Sep-Oct;25(5 Suppl 46):S46-56.
301. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis*. 2005 May;64(5):699-703.
302. Okada SK, Siegel JN. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. *JAMA*. 2006 Nov 8;296(18):2201-2; author reply 3-4.
303. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med*. 1997 Jul 17;337(3):141-7.
304. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003 Jun;98(6):1315-24.
305. Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies-toward improved methods of anti-antibody measurement. *Curr Opin Immunol*. 2008 Aug;20(4):431-5.
306. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):921-6.

307. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Mar;54(3):711-5.
308. Bernatsky S, Renoux C, Suissa S. Demyelinating events in rheumatoid arthritis after drug exposures. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1691-3.
309. Gabriel SE. Tumor necrosis factor inhibition: a part of the solution or a part of the problem of heart failure in rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2008 Mar;58(3):637-40.
310. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2008 Mar;58(3):667-77.
311. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007 Sep;56(9):2905-12.
312. Maese J, Garcia De Yébenes MJ, Carmona L, Hernandez-Garcia C. Management of rheumatoid arthritis in Spain (emAR II). Clinical characteristics of the patients. *Reumatol Clin.* [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2012 Sep-Oct;8(5):236-42.
313. Descalzo MA, Carmona L. [Biobadaser 2.0: analysis and trends in 2009]. *Reumatol Clin.* 2010 Sep-Oct;6(5):240-3.
314. Calhoun M, Staley D, Hughes L, McLean M. The relationship of age, level of formal education, and duration of employment toward attitudes concerning the use of computers in the workplace. *J Med Syst.* 1989 Feb;13(1):1-9.
315. Verbrugge LM, Gates DM, Ike RW. Risk factors for disability among U.S. adults with arthritis. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(2):167-82.
316. Vliet Vlieland TP, Buitenhuis NA, van Zeben D, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. Sociodemographic factors and the outcome of rheumatoid arthritis in young women. *Ann Rheum Dis.* 1994 Dec;53(12):803-6.
317. Carmona L, Descalzo MA, Ruiz-Montesinos D, Manero-Ruiz FJ, Perez-Pampin E, Gomez-Reino JJ. Safety and retention rate of off-label uses of TNF antagonists in rheumatic conditions: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jan;50(1):85-92.

318. Curtis JR, Jain A, Askling J, Bridges SL, Jr., Carmona L, Dixon W, et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Aug;40(1):2-14 e1.
319. Zink A, Listing J, Kary S, Ramlau P, Stoyanova-Scholz M, Babinsky K, et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann Rheum Dis*. 2005 Sep;64(9):1274-9.
320. Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, Gromnica-Ihle E, Klopsch T, et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low--results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R66.
321. Simard JF, Arkema EV, Sundstrom A, Geborek P, Saxne T, Baecklund E, et al. Ten years with biologics: to whom do data on effectiveness and safety apply? *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):204-13.
322. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):22-32.
323. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, van Schaardenburg D, Stapel SO, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb;70(2):284-8.
324. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Dec;45(12):1558-65.