



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Facultad de Ciencias de la Salud

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

TESIS DOCTORAL

**INFLUENCIA DE LOS FACTORES CLÍNICOS Y ASISTENCIALES
EN LA CONSECUCCIÓN DE OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN LA
ARTRITIS REUMATOIDE**

M^a ÁNGELES ACOSTA MÉRIDA
LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
NOVIEMBRE 2015



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Facultad de Ciencias de la Salud

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS
PROGRAMA DE DOCTORADO: AVANCES EN MEDICINA INTERNA
BIENIO 2008/10

ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO PARA EVALUAR LA
INFLUENCIA DE LOS FACTORES CLÍNICOS Y ASISTENCIALES EN LA
CONSECUCCIÓN DE LOS OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN LA ARTRITIS
REUMATOIDE

Tesis Doctoral presentada por D^a. M^a Ángeles Acosta Mérida
Dirigida por el Dr. D. Antonio Naranjo Hernández

El Director

La Doctoranda

(firma)

(firma)

Las Palmas de Gran Canaria, a 12 de noviembre de 2015

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	6
1.- <i>Definición. Epidemiología de la Artritis Reumatoide (AR)</i>	7
2.- <i>Patogénesis</i>	7
2.1.- <i>Factores genéticos</i>	8
2.2.- <i>Factores ambientales</i>	10
2.3.- <i>Patogénesis de la sinovitis</i>	12
3.- <i>Manifestaciones clínicas de la AR</i>	13
3.1.- <i>Cuadro clínico</i>	13
3.2.- <i>Manifestaciones extra-articulares</i>	14
4.- <i>Diagnóstico de la AR</i>	18
4.1.- <i>Pruebas de laboratorio</i>	
4.2.- <i>Técnicas de imagen</i>	19
4.3.- <i>Criterios diagnósticos</i>	23
5.- <i>Valoración clínica de la AR</i>	25
5.1.- <i>Escalas de valoración</i>	26
5.2.- <i>Exploración física</i>	27
5.3.- <i>Índices compuestos</i>	30
5.4.- <i>Criterios de respuesta en la AR</i>	32
5.5.- <i>Capacidad funcional</i>	35
6.- <i>Tratamiento</i>	36

6.1.- Estrategia “ <i>Treat to target</i> “ (T2T): objetivo del tratamiento	36
6.2.- Fármacos	39
6.3.- Definición de remisión	48
7.- Pronóstico	55
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	57
III. MATERIAL Y MÉTODOS	60
1. Criterios de inclusión	61
2. Ámbito del estudio	62
3. Metodología de actuación	62
4. Obtención de los datos	66
5. Variables del estudio	67
6. Variables de resultado	72
7. Análisis estadístico	73
IV. RESULTADOS	76
1. Análisis descriptivo	77
2. Análisis bivariante con remisión persistente último año	85
2.1. Datos de filiación	85
2.2. Características de la enfermedad	86
2.3. Manifestaciones extraarticulares	91
2.4. Comorbilidades	91

2.5. Hábitos tóxicos	94
2.6. Parámetros de actividad en la visita inicial	95
2.7. Tratamientos	99
3. Análisis bivariante con remisión durante el primer año:	105
3.1. Datos de filiación	105
3.2. Características de la enfermedad	106
3.3. Manifestaciones extraarticulares	109
3.4. Comorbilidades	109
3.5. Hábitos tóxicos	111
3.6. Parámetros de actividad en la visita inicial	112
3.7. Tratamientos	115
4. Análisis bivariante con remisión puntual:	118
4.1. Datos de filiación	118
4.2. Características de la enfermedad	119
4.3. Manifestaciones extraarticulares	123
4.4. Comorbilidades	124
4.5. Hábitos tóxicos	125
4.6. Parámetros de actividad en la visita inicial	126
4.7. Tratamientos	131
5. Análisis multivariante	138

<i>5.1. Análisis multivariante con remisión persistente el último año</i>	138
<i>5.2. Análisis multivariante con remisión durante el primer año</i>	139
<i>5.3. Análisis multivariante con remisión puntual</i>	140
V. DISCUSIÓN	142
VI. CONCLUSIONES	157
VII. RESUMEN	160
VIII. BIBLIOGRAFÍA	164
IX. ANEXOS	185

I. INTRODUCCIÓN

1.- DEFINICIÓN

La artritis reumatoide (AR) es la enfermedad inflamatoria articular crónica más frecuente. Se caracteriza por inflamación articular persistente, lo que causa daño del cartílago y otras estructuras articulares, incapacidad y, ocasionalmente, complicaciones sistémicas, incluyendo enfermedad pulmonar o cardiovascular. La prevalencia se estima entre el 0,5 y el 1% de la población europea y norteamericana. Según el informe EPISER (1) de prevalencia de enfermedades reumáticas en España, la prevalencia de AR es del 0,5% tanto en España como en las Islas Canarias. La frecuencia en mujeres en comparación con hombres es entre 2 y 3 veces mayor. La edad de presentación, si bien puede aparecer a cualquier edad, tiene un pico de incidencia entre la cuarta y la quinta década de la vida. Hay que tener en cuenta que, por definición, la artritis similar a la reumatoide que ocurre en adolescentes de menos de 16 años se denomina artritis idiopática juvenil.

2.- PATOGÉNESIS

La patogénesis de la AR se atribuye a una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. La activación repetitiva de la inmunidad tanto innata como adquirida evoluciona a una ruptura de la tolerancia inmune, presentación de autoantígenos aberrantes y activación de células T y B. Toda esta cascada inflamatoria culmina en hiperplasia sinovial, causando inflamación articular, deformidad y destrucción ósea. La AR puede cursar con manifestaciones extraarticulares en relación con la inflamación sistémica.

2.1.- FACTORES GENÉTICOS:

Se ha observado agregación familiar en la AR con una prevalencia entre un 2% y un 12% en parientes de primer grado de pacientes, entre un 5% y un 10% en gemelos dicigóticos del mismo sexo y hasta un 12-30% en gemelos monocigóticos (2,3). La región del antígeno leucocitario humano (HLA) del genoma humano es la más heterogénea, habiéndose asociado a la misma un gran número de enfermedades. En el caso de la AR los primeros alelos se identificaron en la región del complejo mayor de histocompatibilidad (2). Se ha observado una fuerte asociación de los alelos HLA-DRB1 con la AR, los cuales codifican cinco aminoácidos en la posición 70-74 del HLA-DRB1, lo que se conoce como el epítipo compartido. Se ha observado que el HLA-DRB1 contribuye en dos tercios al total del riesgo genético de la AR. Se estableció que los alelos HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*04 y HLA-DRB1*10, los cuales contienen el epítipo compartido, se asocian con susceptibilidad a la AR. En pacientes caucásicos con AR existe una asociación entre factor reumatoide (FR) o anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (aCCP) positivos y la presencia de HLA-DRB1 epítipo compartido. El hábito tabáquico y el epítipo compartido interactúan con un aumento significativo del riesgo de AR, especialmente en homocigotos. (2,4,5,6).

La proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 22 (PTPN22) codifica la tirosina fosfatasa intracelular LYP que es un potente inhibidor de la activación de células T. El gen que codifica la PTPN22 es el segundo que se ha asociado con la AR después del HLA-DRB1. (2,7,8).

A continuación se comentan otros genes que se han relacionado con la AR, si bien su relevancia es menor que la de DRB1 y PTPN22.

Se ha identificado un nuevo *locus* en el cromosoma 22q12 que se ha relacionado con susceptibilidad a AR. Algunos *loci* que codifican matriz de metaloproteinasas tienen un papel relevante en daño óseo y radiológico. Uno de estos genes es el asociado a la producción de matriz de metaloproteinasas 9 que degrada el colágeno de la matriz extracelular jugando un importante papel en la progresión del daño óseo (9). Por otra parte, el gen SPAG-16 se expresa en los sinoviocitos de pacientes con AR y se ha asociado a la secreción de MMP-3 teniendo papel en la erosión ósea (8).

En pacientes aCCP negativo se ha observado una asociación de los polimorfismos del gen SPP1, el cual codifica la osteopontina, con la progresión radiológica de la AR (11).

También se ha observado asociación entre susceptibilidad a AR y actividad de la enfermedad con genes que codifican citoquinas proinflamatorias y sus receptores. Así, la IL27 se ha asociado con la actividad de la enfermedad y a VSG más elevada en la AR (12).

El gen que codifica el receptor de IL4 conduce a un incremento de células Th17 y se asocia con la actividad de la enfermedad y la progresión radiológica (13).

El gen del receptor de IL2 se ha asociado a erosión en pacientes con AR aCCP (+) (14).

2.2.- FACTORES AMBIENTALES:

a) Tabaco:

La asociación con el tabaco se ha descrito en relación con las proteínas de choque térmico, caperonas, expresadas en el tejido sinovial de pacientes fumadores. Se ha postulado sobre su papel en promover la patogénesis de la AR. Se ha observado mayor progresión radiológica en pacientes fumadores FR (+) (15).

El tabaco actúa en aspectos de la inmunidad celular y humoral produciendo un estado sistémico proinflamatorio (16,17). Por otra parte, el tabaco aumenta la expresión de la matriz de metaloproteinasas MMP-12 que están implicadas en la patogénesis de la AR. El tejido sinovial de pacientes con AR contiene altos niveles de RNA mensajero de matriz de metaloproteinasas 12 (18,19). Asimismo, los fumadores muestran altos niveles de MMP-2 y MMP-9, y esta última contribuye directamente a la destrucción articular en la AR (20).

La citrulinación es la conversión en una proteína del aminoácido arginina por el aminoácido citrulina, el cual no es uno de los 20 aminoácidos estándar codificados por el DNA en el genoma humano. Es, por tanto, una modificación post-traslacional (21). Los anticuerpos contra proteínas citrulinadas pueden desencadenar enfermedades autoinmunes y se pueden encontrar aumentados en la AR (22,23). Se sabe que el tabaco desencadena respuestas inmunes del HLA-DR contra autoantígenos modificados por citrulinación (24). Así pues, se ha demostrado un aumento del riesgo de desarrollar anticuerpos antiCCP en fumadores, y este riesgo está relacionado con AR más graves en pacientes genéticamente susceptibles por la presencia del HLA-DRB1 epítipo compartido (25,26,27).

El tabaco, además de haberse relacionado con mayor susceptibilidad a AR, se asocia con las manifestaciones extraarticulares de la AR. De hecho, ser fumador al inicio de la enfermedad, junto con el mayor grado de incapacidad al diagnóstico, es uno de los factores predictores de manifestaciones extraarticulares (28,29).

El hecho de que el aCCP puede ser positivo en el suero de pacientes años antes del desarrollo de la AR (30) sugiere que su presencia aislada no es suficiente para el desarrollo de la enfermedad. La ausencia de inflamación sinovial mediante resonancia magnética en muchos casos (31) hace pensar que la autoinmunidad y, por tanto, la inflamación subclínica puede comenzar a desarrollarse en las mucosas bronquial, oral o intestinal, antes que en las articulaciones. Las alteraciones en estas mucosas sugieren que el tabaco o los microorganismos presentes en ellas pueden desencadenar la respuesta inmune y, por ello, jugar un papel importante en la patogénesis inicial de la AR. Los cambios en el tejido pulmonar promueven el desarrollo local de aCCP. En conclusión, la exposición al tabaco está altamente asociada con el riesgo de desarrollo de AR, especialmente en presencia del HLA-DR4 epítipo compartido (32,33).

b) Alcohol:

Existe una relación inversa entre la presencia de AR y el consumo de alcohol antes o al comienzo de la enfermedad. Esta relación está particularmente confinada a los pacientes AR aCCP (+), no habiendo asociación significativa entre el consumo del alcohol y la AR aCCP(-). Así pues, el alcohol tiene un papel protector, reduciendo el riesgo de AR aCCP (+) (34). Un potencial mecanismo mediante el cual el alcohol podría tener papel protector es el de la atenuación de

la respuesta inflamatoria innata, disminuyendo la migración de leucocitos y la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B) (35).

2.3.- PATOGÉNESIS DE LA SINOVITIS:

La patogénesis de la AR es el resultado de una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales que producen una respuesta inmune anómala y una inflamación sistémica. Los factores involucrados en la patogénesis preclínica son, entre otros, los genes de respuesta del interferón IFN-1. Esta asociación se debe a que el aumento de actividad del IFN conduce a un aumento de citoquinas proinflamatorias en fase preclínica de la AR. Además, los niveles séricos de IFN se correlaciona con estado inflamatorio más severo (36). También se ha estudiado el papel de la hipoxia en la patogénesis de la AR. Su regulador, el HIF-1 α , potencia la producción de citoquinas como matriz de metaloproteinasas y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Otro factor asociado a la patogénesis de la AR es el eje IL-23/IL17, que induce un bucle inflamatorio promoviendo la secreción de IL6, IL8 y TNF α (37). Se ha observado que en la respuesta inmune aberrante de la AR no solo intervienen neutrófilos sino también monocitos (38).

La identificación de nuevos *loci* asociados a una mayor susceptibilidad a la AR, relacionados con los hallazgos radiológicos, severidad del daño óseo y actividad inflamatoria, puede ayudar a identificar subgrupos de pacientes con diferentes características clínicas y al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

3.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA AR:

3.1.- CUADRO CLÍNICO:

La AR es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por poliartrosis. Su sello distintivo es una proliferación sinovial bilateral y simétrica, causante del dolor y la inflamación que refieren los pacientes, así como del daño articular progresivo. Las articulaciones más comúnmente afectadas son las interfalángicas proximales de las manos, metacarpofalángicas y metatarsfalángicas, así como muñecas y rodillas. Se produce artritis, pero la AR también cursa con tenosinovitis de manos y pies y bursitis en distintas localizaciones como el codo. Existe dolor a la palpación articular, rigidez y limitación a la movilidad. La presentación de la enfermedad es variable, pudiendo cursar con síntomas constitucionales como malestar, fatiga, fiebre o pérdida de peso (39).

El modo de presentación de la AR puede variar, aunque la más frecuente es un inicio gradual e insidioso poliarticular afectando a articulaciones periféricas fundamentalmente de las manos y los pies. Normalmente el paciente sitúa el inicio de los síntomas en el último mes, con una afectación simétrica acompañada de rigidez matutina de minutos a horas y una moderada incapacidad funcional.

Menos común es la presentación monoarticular de grandes articulaciones como hombros o rodillas.

La presentación aguda poliarticular es infrecuente pudiendo cursar con fiebre.

El comienzo agudo monoarticular es poco frecuente y obliga al diagnóstico diferencial con la artritis microcristalina y la artritis séptica.

En algunos pacientes el modo de inicio puede ser periarticular, comenzando con bursitis o síndrome del túnel carpiano por tenosinovitis.

Por último, existe una presentación pseudopolimiálgica, que se da sobre todo en ancianos y que se caracteriza por poliartralgias afectando a las cinturas escapular y pelviana y que se asocia con fatiga y malestar general (40). Finalmente describiremos el reumatismo palindrómico, que puede ser la forma de comienzo de la AR. El reumatismo palindrómico consiste en episodios recurrentes y recortados de dolor y tumefacción articular o periarticular. Puede afectar también estructuras tendinosas, que pueden durar desde horas hasta un máximo de una semana. Las crisis raramente afectan a más de una articulación de forma simultánea. Las articulaciones más frecuentemente afectadas suelen ser las metacarpofalángicas, las interfalángicas proximales, las muñecas, las rodillas y los hombros. Su modo de presentación puede hacer pensar en una AR aunque, en este caso, los pacientes están asintomáticos entre las crisis, y sin alteración de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) ni daño radiológico (41). No obstante, hasta el 30% de los casos de reumatismo palindrómico evolucionan con los años a una AR, sobretodo los pacientes que presentan de manera persistente FR y aCCP (+) (42).

3.2.- MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES:

El desarrollo de manifestaciones extraarticulares está relacionado con la presencia de FR (+) (43). Las manifestaciones extraarticulares de la AR tienen la importancia de ser marcadores pronósticos de una entidad que de por sí reduce la esperanza de vida entre 3 y 20 años. Hasta un 50% de los pacientes con AR

va a padecer manifestaciones extraarticulares durante el curso de su enfermedad, las cuales aumentan en frecuencia con la duración de la AR (44).

Los nódulos reumatoides son la manifestación extraarticular más frecuente, con una frecuencia de un 25% se desarrollan en zonas de presión como codos, tendón de Aquiles o tuberosidades isquiáticas y se suelen asociar a AR seropositiva (FR+) (45,46).

El síndrome de Sjögren, caracterizado por xeroftalmia y sequedad oral, está presente hasta en un 20% de los pacientes con AR. Más rara es la aparición de escleritis, epiescleritis, queratitis ulcerativa o uveítis.

El derrame pleural aparece en menos de un 5% de los pacientes. Hasta un 30% pueden tener afectación pulmonar, incluyendo nódulos pulmonares y/o enfermedad pulmonar intersticial (fibrosis), bronquiolitis obliterativa, bronquiectasias o bronquiolitis obliterativa con neumonía organizada.

La afectación cardíaca más frecuente es la pericarditis, generalmente asintomática y presente en autopsias de pacientes con AR.

Los pacientes con AR tienen también un riesgo más elevado de eventos cardiovasculares (infarto o ictus) que la población general debido a una aterosclerosis acelerada por enfermedad crónica sistémica e inflamación vascular. Los pacientes presentan rigidez arterial y un aumento de la resistencia vascular que afecta a las arterias coronarias de forma muy extensa, así como a vasos periféricos. Además de los factores de riesgo cardiovascular clásicos se deben tener en cuenta otros factores de riesgo que se relacionan en gran medida con procesos inflamatorios. El valor de la PCR es un claro factor pronóstico independiente

de mortalidad cardiovascular y el FR (+) multiplica hasta 6 veces el riesgo de morir por causa cardiovascular en la AR (47,48).

Desde el punto de vista hematológico, la anemia normocítica normocrómica es un hallazgo frecuente y está relacionada con el estado de inflamación de la AR activa. También podemos encontrar trombocitosis como manifestación de actividad de la enfermedad.

Dentro de las manifestaciones extraarticulares menos frecuentes se encuentra la vasculitis, primera de las manifestaciones extraarticulares específicas descritas en los pacientes con AR. Su amplio espectro viene determinado por la localización y tipo de vaso afecto; unas veces se trata de formas benignas locales a nivel periungueal y, otras, de una vasculitis necrotizante sistémica grave como la panarteritis necrotizante, que puede ser fatal. Los estudios de necropsias muestran una prevalencia de vasculitis del 25%, pero en la práctica es una manifestación muy infrecuente. Suelen aparecer en pacientes con AR seropositiva, agresiva, evolucionada y con otras manifestaciones sistémicas. Relacionadas con la vasculitis sistémica se encuentran las polineuritis y mononeuritis múltiples que son formas distales simétricas o formas asimétricas, estas últimas, con peor pronóstico. Las neuropatías del sistema nervioso autonómico son excepcionales y en general subclínicas. Las alteraciones del sistema nervioso central en la AR son muy poco frecuentes si exceptuamos la mielopatía cervical. La lesión cervical se debe a estrechamiento del canal medular cervical por subluxación atlas-axis. El 20% de los pacientes con AR tiene criterios radiológicos de subluxación atlo-axoidea (separación odontoides-atlas superiores a los 3 mm en radiografía cervical de perfil en flexión), aunque la mielopatía cervical es infrecuente. Suele

aparecer en pacientes muy evolucionados, seropositivos, con erosiones y deformidades (45).

La asociación de polimiositis con la AR es excepcional.

En el riñón podemos encontrar varias alteraciones que mayoritariamente no están relacionadas con la AR. Pueden encontrarse alteraciones del sedimento urinario (proteinuria, leucocituria, hematuria), nefritis intersticial o necrosis tubular (con o sin insuficiencia renal) e hiperkaliemia por AINE y/o analgésicos. En raras ocasiones las alteraciones renales están relacionadas con amiloidosis secundaria. La amiloidosis en la AR rara vez acontece antes de los 2 años de evolución y suele aparecer en pacientes con formas muy evolucionadas y con actividad inflamatoria persistente. La presentación más frecuente es debida al depósito renal con proteinuria, pudiendo desarrollar síndrome nefrótico e insuficiencia renal.

En el Síndrome de Felty (AR, esplenomegalia y neutropenia), a la clínica articular se añade la presencia de úlceras en piernas, úlceras orales y a veces en la córnea. El síndrome de Felty es hoy día muy infrecuente, afectando a menos del 1% de las AR y suele asociarse con formas erosivas y seropositivas (49).

4.- DIAGNÓSTICO DE LA AR:

El diagnóstico clínico de la AR combina la historia referida por el paciente de dolor articular, inflamación y rigidez, y la exploración física del médico que documentará una poliartritis bilateral y simétrica. Para confirmar el diagnóstico el médico se apoya en las pruebas complementarias que se exponen a continuación.

4.1.- PRUEBAS DE LABORATORIO:

Las determinaciones de laboratorio pueden proporcionar información útil que confirme el diagnóstico. Existe un aumento de los reactantes de fase aguda como la VSG y la PCR que además sirven para monitorizar la actividad inflamatoria en el seguimiento del paciente.

Dos marcadores se han incorporado en los exámenes de rutina en el paciente con artritis: el factor reumatoide (FR) y el anticuerpo antipéptido citrulinado cíclico (aCCP).

- Factor reumatoide (FR): es un autoanticuerpo (IgM, IgA o IgG) contra la porción Fc de la IgG. Es positivo en el 65-80% de los pacientes con AR (AR seropositiva). La sensibilidad del FR está entre un 50-70% y su especificidad es del 85% aunque es mayor cuanto más alto sea el título. También es positivo en otras enfermedades como el Síndrome Sjögren, crioglobulinemia, lupus eritematoso sistémico y algunas infecciones como la hepatitis C. Asimismo podemos encontrar FR positivo en adultos sanos. El FR positivo en pacientes con AR es un marcador de peor pronóstico y puede guiar al médico a un tratamiento intensivo (50,51).

- Anticuerpo antipéptido citrulinado cíclico (aCCP): es un anticuerpo dirigido contra las proteínas que contienen el aminoácido citrulina. La sensibilidad del aCCP para el diagnóstico de AR es similar a la del FR, (50%-70%) pero tiene una mayor especificidad (95-98%). A diferencia del FR, el aCCP no es positivo en personas sanas ni en infecciones, siendo muy infrecuente en otras enfermedades reumáticas, excepto en el reumatismo palindrómico. De igual manera que el FR, la presencia de aCCP positivo predice más progresión radiológica con desarrollo de erosiones óseas (52,53,54).

4.2.- TÉCNICAS DE IMAGEN:

a) RADIOGRAFÍA SIMPLE:

La radiografía simple es la técnica de referencia en la práctica clínica para evaluar el daño articular provocado por la enfermedad. Se recomienda realizar radiografías de manos, pies y tórax en la evaluación inicial; las de manos y pies se repetirán con una periodicidad anual durante los tres primeros años de evolución de la enfermedad y posteriormente según el criterio del médico (55).

Entre los hallazgos que se deben buscar en las radiografías están las erosiones óseas. Alrededor del 70% de los enfermos presenta erosiones en las manos o en los pies al final de los dos o tres primeros años de evolución de la enfermedad. La detección de erosiones en las radiografías representa uno de los antiguos criterios de clasificación del American College of Rheumatology (56) utilizados para el diagnóstico. La presencia de erosiones y la rapidez con la que aparecen se asocian a peor pronóstico de la AR. Las alteraciones radiológicas

tienen una clara relación con la persistencia de la actividad inflamatoria, mayor al principio de la enfermedad, y una relación moderada con la discapacidad física, que aumenta con el tiempo de evolución (57,58,59,60).

Se han descrito varios métodos para cuantificar las alteraciones radiológicas articulares. Casi todos se basan en la lectura de radiografías de las manos, aunque algunos autores han destacado la importancia de incluir la evaluación sistemática de los pies.

Cuantificación de las alteraciones radiológicas:

- Método de Steibrocker: fue el primero de los métodos, descrito en 1949, no individualizaba articulaciones y asignaba 4 grados de afectación global según osteopenia, erosiones, disminución del espacio articular, alienación y anquilosis (61).

- Método original de Sharp, descrito en 1971; fue el primero en atribuir índices separados para evaluar erosiones y disminución del espacio articular. Evalúa 29 áreas en cada mano para erosiones y 27 para disminución del espacio articular (62).

- Método de Sharp modificado por Vand der Heijde: evalúa erosiones e interlínea por separado. Las erosiones se estudian en 16 áreas de cada mano y 6 de cada pie. La escala de puntuación de las erosiones abarca del 0 al 5. En los pies, la escala se aplica en cada una de los dos superficies articulares. La puntuación máxima para erosiones es de 280. La interlínea se estudia en 15 zonas de las manos y en 6 de los pies. Se puntúa de 0 a 4 y la suma máxima es de 168 para estrechamiento articular (63).

- Método de Larsen: Evalúa erosiones e interlínea a la vez en 16 áreas de manos y pies. Cada zona se puntúa de 0 a 5 y la suma máxima es de 160 (64).

- Método simplificado de Van der Heijde (SENS) evalúa la presencia de erosiones e interlínea en las mismas áreas que el método clásico. Sin embargo, sólo se puntúa la presencia o ausencia de erosiones o de estrechamiento de interlínea. En los pies las erosiones se puntúan en cada articulación y no en cada carilla articular. La puntuación del método SENS oscila entre 0 y 86 (65).

Los métodos cuantitativos de medida de la progresión de lesión radiográfica utilizados habitualmente en ensayos clínicos y estudios de cohortes suelen ser complejos, precisan de entrenamiento previo y requieren mucho tiempo. Por estos motivos han sido considerados como herramientas inadecuadas para su uso en la consulta diaria y han sido relegados al campo de la investigación (66).

b) ECOGRAFÍA:

En las últimas dos décadas se han introducido en la práctica clínica diaria nuevas técnicas de imagen como la ecografía, para identificar signos de actividad de la enfermedad en estadios tempranos. La ecografía permite detectar de forma directa la inflamación de la sinovial y las erosiones óseas. También permite detectar la inflamación de las vainas tendinosas y las roturas tendinosas (67). Mediante ecografía se pueden encontrar erosiones de manera más precoz que en la radiografía simple y, al ser más sensible que la exploración física, puede ampliar el recuento articular de tal manera que se cumplan los nuevos criterios de AR (68) en los cuales se permite añadir articulaciones afectadas si se comprueban mediante ecografía. Las técnicas utilizadas en ecografía son la escala

de grises de las estructuras anatómicas y el uso del power doppler que muestra flujo sanguíneo. Su uso está indicado para evaluar estructuras intra y periarticulares, proporcionando información sobre tejidos blandos y cortical ósea (69). En 2005 el grupo OMERACT publicó un consenso de definiciones ecográficas para las lesiones más comúnmente observadas en AR (70). La estandarización de esta técnica ha supuesto que ya en 2001, las guías EULAR recomendaran el empleo de la ecografía en la AR (67). Así pues, la ecografía se posiciona como herramienta útil en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con AR. Sus desventajas son su carácter explorador-dependiente y los problemas que plantea la reproducibilidad de los resultados. En manos de expertos, la utilidad de la ecografía es muy similar a la de la resonancia, con la ventaja de ser más rápida y barata. Asimismo, en la AR la ecografía tiene utilidad a la hora de realizar punciones guiadas para infiltraciones y para biopsia sinovial (71).

c) RESONANCIA MAGNÉTICA:

El papel creciente de la resonancia magnética (RM) en el diagnóstico precoz de AR es debido a su capacidad para detectar y caracterizar la afectación de la membrana sinovial, identificar erosiones y el edema óseo subcondral. La RM ha demostrado ser más sensible que la exploración física en la detección de sinovitis, incluso en las pequeñas articulaciones de manos y pies (72). Además, puede detectar sinovitis activa en pacientes sin alteraciones analíticas, lo que permitiría establecer el diagnóstico de artritis en aquellas situaciones de presentación clínica atípica o no concluyente. La RM también ha demostrado ser más sensible que las radiografías y con una sensibilidad similar a la ecografía, dependiendo de las articulaciones estudiadas, a la hora de detectar erosiones. La

detección de erosiones en casos de AR de inicio, mediante radiografía y/o RM, tiene valor predictivo sobre aparición de nuevas erosiones radiográficas en el seguimiento (73,74).

Las situaciones clínicas en las que la RM podría estar indicada son: 1) la sospecha clínica de AR con exploración física y/o analíticas no definitivas; 2) artritis precoz con duración inferior a 6-12 meses, no clasificada; 3) para ayudar en el diagnóstico diferencial de artritis sin erosiones en radiografías y, 4) para establecer el pronóstico y grado basal de destrucción ósea. Desde el punto de vista práctico, la resonancia magnética es una prueba mucho más costosa que la ecografía y peor aceptada por el paciente, por lo que solamente se emplea en pacientes seleccionados (75).

4.3.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE AR:

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicó en 1987 los primeros criterios diagnósticos de AR (76). Estos criterios son un punto de referencia para la definición de la enfermedad, pero tienen una limitación significativa, y es que identifican pacientes con AR establecida, distinguiéndolos de pacientes con otras enfermedades reumáticas. Sin embargo, no son útiles para identificar pacientes que podrían beneficiarse de una intervención precoz. Estos criterios han cumplido de manera eficiente la misión para la que fueron creados, con una sensibilidad en AR establecida entre el 79 y el 80%, y una especificidad entre el 90 y el 93%. Sin embargo, cuando estos mismos criterios se aplican a AR de corta evolución, si bien no se modifica su sensibilidad, que se sitúa entre el 77 y el 88%, disminuye su especificidad hasta entre el 33 y el 77% (77). Es por ello por

lo que se formó un grupo de trabajo formado por la ACR y la European League Against Rheumatism (EULAR) para desarrollar unos nuevos criterios diagnósticos (68). La población diana para la elaboración de los nuevos criterios fue un grupo de pacientes en los que no había otra explicación para su sinovitis y en los que el riesgo de la persistencia de síntomas o de daño estructural era suficiente para considerar el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Su sensibilidad es de un 73,5% y su especificidad de un 71,4%, siendo superiores que los anteriores de 1987 en detectar AR en estadios precoces (78).

Todas las características clínicas y datos de laboratorio que hemos comentado se incorporaron a los criterios de la ACR/EULAR de 2010 para el diagnóstico de la AR. Son aplicables a pacientes con, al menos, una articulación con sinovitis que no tenga otra causa que lo justifique.

Tabla 1. Criterios diagnósticos AR/EULAR 2010 de AR (68).

Criterios diagnósticos ACR/EULAR 2010 de AR (Debe tener una puntuación de al menos 6 sobre 10 para el diagnóstico de la enfermedad (68))	
A. AFECTACIÓN ARTICULAR*	PUNTUACIÓN
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de grandes articulaciones)	2
4-10 pequeñas articulaciones (con o sin afectación de grandes articulaciones)	3
>10 articulaciones afectas (al menos una pequeña)	5

B. SEROLOGÍA (al menos un resultado positivo se necesita para la clasificación)**	
FR/aCCP neg	0
FR/aCCP positivo a títulos bajos	2
FR/aCCP positivo a títulos altos	3
C. REACTANTES DE FASE AGUDA	
VSG/PCR normal	0
VSG/PCR elevados	1
D. DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS***	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

*Afectación articular: se refiere a articulaciones dolorosas o tumefactas, pudiéndose confirmar mediante técnicas de imagen (ecografía o RM). Grandes articulaciones son: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos. Pequeñas articulaciones son: metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, de segunda a quinta metatarsfalángicas, interfalángicas de los primeros dedos y muñecas.

**FR/aCCP a título bajo se refiere a ≤ 3 veces el valor del límite alto de la normalidad y título alto es >3 veces dicho valor.

***Duración de los síntomas referido por el paciente.

5.- VALORACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE CON AR

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica con consecuencias a largo plazo que no son fáciles de predecir en el paciente individual. El curso de la enfermedad puede ir desde remisión sin tratamiento, aunque lo más habitual es

la persistencia de la inflamación articular. El tratamiento de la AR ha sufrido importantes cambios en los últimos veinte años debido a la disponibilidad de herramientas de valoración tanto en la práctica clínica como en ensayos clínicos.

Para la evaluación del paciente con AR, tanto al inicio como en el seguimiento, existen diferentes herramientas.

5.1.- ESCALAS DE VALORACIÓN:

Se emplean diferentes escalas para conocer el estado del paciente en cada visita. Las escalas más sencillas de tipo Likert son las que suelen incluirse en la historia clínica tradicional, graduando de 1 a 5 el estar curado a estar mucho peor. Sin embargo, en la última década todas las guías de AR recomiendan incluir la escala analógica visual al ser más sensible entre visitas, emplearse a nivel internacional y formar parte de índices compuestos, como veremos más adelante.

Desde el punto de vista subjetivo, las escalas analógicas más utilizadas son la escala de dolor y la escala de evaluación global de la enfermedad, esta última realizable por el paciente y por el médico. Ambas escalas van de 0 a 10, siendo el 10 la peor puntuación “muy mal”. Se utilizará en consulta una regla con separaciones de 1 centímetro y el paciente colocará el marcador en el lugar que más se corresponda con su estado. Otra herramienta de evaluación es la rigidez matinal referida por el paciente y cuantificada en minutos, no incluida en los índices pero de relevancia clínica para valorar al paciente en cada visita.

5.2.- EXPLORACIÓN FÍSICA:

Dentro de las medidas objetivas de valoración está la exploración física detallada realizada por el reumatólogo, que debe ser exhaustiva para identificar inflamación. En la AR, típicamente, nos encontramos una tumefacción en la zona que cubre la superficie articular y se hace palpable entre la piel y el hueso y cartílago subyacente. A este hallazgo se le denomina sinovitis. Los signos externos de inflamación, como el aumento de temperatura y el eritema, son infrecuentes. La inflamación articular suele limitarse a la cápsula articular, si bien en la enfermedad pueden verse afectadas las vainas tendinosas y las bolsas serosas. El reumatólogo debe examinar la localización de la artritis y la simetría, así como comprobar si hay dolor a la movilidad activa o pasiva de la articulación, el rango de movilidad y si existen deformidades. La presencia de inflamación es indicativa de sinovitis mientras que la limitación de la movilidad, subluxaciones, malalineación y deformidades indican daño articular. La exploración articular debe realizarse al inicio de la enfermedad y en todas las visitas siguientes. En cuanto a las pequeñas articulaciones de las manos, el explorador utilizará la técnica de los cuatro puntos usando los dos índices y los dos pulgares para palpar la articulación, tanto en sus aspectos dorsal y palmar como en las interlíneas articulares laterales en MCF's e IFP's. La tumefacción fusiforme de IFP's es uno de los hallazgos iniciales, mientras que las deformidades aparecen de manera tardía durante el curso de la enfermedad, incluyendo desviación cubital de los dedos, subluxación dorsal de las MCF's e hiperextensión (en cuello de cisne) o hiperflexión (en Boutonniere) de IFP's. La inflamación de muñecas y codos es fácilmente palpable ya que ambas articulaciones son superficiales. Una sinovitis de

hombro o de cadera puede causar pérdida de rango de movimiento por contractura de la cápsula articular. La rodilla se afecta muy a menudo, observándose derrame articular evidente con signo del “peloteo” positivo, que consiste en intentar deslizar el contenido que existe en los fondos de saco suprarrotulianos hacia el polo superior de la rótula con una mano, mientras que con la otra se empuja la patela hacia abajo; la aparición de un click muestra la existencia de derrame importante, ya que en el leve-moderado generalmente es negativo. Los derrames de la rodilla pueden extravasarse al hueco poplíteo causando un quiste de Baker. En ocasiones, este quiste se puede romper ocasionando dolor, inflamación, hematoma y edema con fovea hasta el tobillo. En cuanto al tobillo, la sinovitis es causada por inflamación en la articulación tibiotalar que es la responsable de la flexoextensión o las del retropié que median en la inversión-eversión del pie. Es común la tenosinovitis del tendón del tibial posterior. La exploración inicial de metatarsofalángicas puede revelar dolor y tumefacción en antepié, y en enfermedad crónica se pueden ver deformidades, como subluxación dorsal del MTF’s y hallux valgus.

Se han propuesto diferentes modalidades de recuento articular o suma de articulaciones afectadas en la AR a fin de unificar criterios de valoración clínica. Inicialmente estos recuentos se han empleado en ensayos clínicos, pero cada vez se usan con mayor frecuencia en la clínica diaria.

El recuento del ACR, es el más completo e 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: IFD’s, IFP’s, MF’s, muñecas,

codos, hombros, acromioclaviculares, esternoclaviculares, temporomandibulares, caderas (sólo para el dolor), rodillas, tobillos, subastragalinas-tarsos, metatarsfalángicas, e interfalángicas proximales.

El índice de Ritchie es el índice europeo más utilizado. Incluye la valoración sólo del dolor en 53 articulaciones y se calcula sobre 26, pues algunas articulaciones se consideran como si fueran una sola. Se evalúan las siguientes articulaciones o grupos articulares: IFP's derechas e izquierdas (2), MCF's 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), MTF's derechas e izquierdas (2). El método de Ritchie 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.

En cuanto a la valoración de articulaciones tumefactas, en el índice más extenso se evalúan las siguientes 44 articulaciones: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, hombros, acromioclaviculares, esternoclaviculares, rodillas, tobillos, metatarsfalángicas. El hecho de medir tumefacción en las articulaciones incluidas en este índice lo harían complementario al índice de Ritchie.

El índice más utilizado es el descrito por Fuchs (1989) (79) que consta de 28 articulaciones, donde se valorará dolor y tumefacción en: hombros, codos,

carpos, MCF's, IFP's y rodillas. El índice de 28 articulaciones es una herramienta simple y válida, y elimina la evaluación de los tobillos y los pies por la dificultad en discriminar tumefacción por obesidad o edema y de los pies y porque su evaluación no muestra una buena reproducibilidad. Fuchs (79) demostró que este recuento más reducido no sacrifica sensibilidad al cambio tanto en articulaciones inflamadas como dolorosas, es comparable al recuento de la ACR y además tiene una fuerte correlación con medidas de discapacidad y daño radiológico.

El ACR recomendó la utilización de recuentos completos sobre 68 articulaciones, en lugar de los índices basados en 28 articulaciones. Es discutida la exclusión tanto de los tobillos como de los pies, ya que los tobillos se comprometen frecuentemente en AR en más del 50% de los casos de forma temprana, por lo que proporcionan menor información a nivel individual en la práctica clínica diaria. La utilización de un índice reducido no debe evitar examinar los pies del paciente con AR.

5.3.- ÍNDICES COMPUESTOS:

En la evaluación de la actividad de la enfermedad también se utilizarán índices compuestos. Debido a la gran variabilidad en la forma de presentación y en el curso de la AR, así como también en las diferentes características de la enfermedad, una sola medida no refleja de forma fiable el grado de actividad en todos los pacientes. A fin de buscar una medida única de actividad, las variables individuales de actividad de la enfermedad se han agrupado para formar índices compuestos. Los índices compuestos se han empleado inicialmente en ensayos

clínicos de tratamiento de la AR, pero cada vez toman mayor importancia en la práctica clínica, asegurando mejor seguimiento por parte del médico, aumentando la adherencia al tratamiento de los pacientes y obteniendo un mejor control de la actividad de la enfermedad.

Uno de los índices compuestos más utilizados es el DAS28, que valora de forma asimétrica (con diferente peso) los cuatro componentes que lo forman. La fórmula matemática de la que se deriva este índice es la siguiente: $DAS28=0,56 \times NAD + 0,28 \times NAT + 0,7 \times \ln(VSG) + 0,014 \times GH$, donde NAD es el recuento de dolor en 28 articulaciones, NAT es el recuento de tumefacciones en las mismas 28 articulaciones, $\ln(VSG)$ es el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación globular y GH (global health) es la valoración del estado de salud y la actividad de la enfermedad estimados por el propio paciente en una escala visual de 0 a 100mm, en la que los valores más altos significan mayor actividad o peor estado de salud. El empleo del DAS28 tiene a favor que es una medida simple y objetiva de la actividad de la enfermedad, que permite comparar de forma más fácil los diferentes tratamientos y según su variación se puede conocer el grado de respuesta. Las desventajas de este índice son: 1) requiere el uso de calculadora, que no siempre está disponible en el momento de evaluar al paciente; 2) no incluye la evaluación de los tobillos y los pies, por lo cual no evalúa los cambios que se producen en dichas regiones; y 3) se considera que los valores de corte deberían ser menores ya que pacientes con una articulación inflamada podrían tener un DAS en categoría de remisión (**80**). Existen modificaciones del DAS, utilizando la PCR en vez de la VSG, que se han desarrollado para su uso en estudios de investigación en los que la PCR se determina en laboratorios centrales. Este DAS28-PCR se ha desarrollado como

una aproximación matemática al DAS y no deriva de pacientes ni se ha validado, por lo que su uso e interpretación son controvertidos y no se recomienda en la práctica clínica.

Otro índice utilizado es el SDAI (Simplified Disease Activity Index), que tiene la ventaja de que no necesita una fórmula matemática compleja para su determinación sino que se calcula mediante una suma aritmética del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, con índices reducidos de 28 articulaciones, valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos de 0 a 10) y la concentración de PCR en mg/dl. La inclusión de la PCR en vez de la VSG se basa en que la primera es una medida de inflamación más precisa que la segunda, se ha relacionado con el daño estructural de manera más consistente y se ve menos afectada por otras variables como la anemia o el factor reumatoide.

El cálculo del SDAI se realiza según la fórmula siguiente: $SDAI = NAD28 + NAT28 + EGP + PCR \text{ (mg/dl)}$, 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 proteína C-reactiva en mg/dl. El Clinical Disease Activity Index (CDAI) es una modificación del SDAI que no incluye la PCR y que se ha desarrollado para su uso en los casos en los que no se puede disponer de los reactantes de fase aguda (81).

5.4.- CRITERIOS DE RESPUESTA EN LA AR:

En la siguiente tabla se exponen las definiciones de remisión y actividad de la AR según el índice compuesto empleado.

Tabla 2. Definición de actividad de la Artritis Reumatoide según índices DAS28 y SDAI

Definición de actividad de la Artritis Reumatoide según índices DAS28 y SDAI		
ÍNDICE	CATEGORÍA	DEFINICIÓN
DAS28	Remisión	$\leq 2,6$
	Actividad baja	$>2,6$ y $\leq 3,2$
	Actividad moderada	$>3,2$ y $\leq 5,1$
	Actividad alta	$>5,1$
SDAI	Remisión	<5
	Actividad baja	<20
	Actividad moderada	≥ 20 y <40
	Actividad alta	≥ 40

Aparte de los índices de actividad de la AR, se han empleado en ensayos clínicos diferentes criterios de respuesta a tratamiento. En 1993 se desarrollaron los criterios de respuesta ACR. Se buscó la definición de mejoría que mejor discrimina entre pacientes que reciben droga activa y placebo, lo cual se logra con una variación mayor o igual al 20% en el recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas (recuento de 28 o más) y en 3 de los 5 parámetros siguientes: evaluación global de paciente y del médico, evaluación del dolor por el paciente

(las mismas se pueden medir por EVA o escala Likert), discapacidad (generalmente se emplea el HAQ o el AIMS), y el valor de VSG o PCR. Para trabajos con duración mayor a 1 año se requiere además la evaluación radiológica u otra técnica de imagen a fin de evaluar la diferencia entre un fármaco activo y otro, o un placebo. Con criterios se valora la respuesta del paciente al tratamiento y tienen validez discriminativa (es decir, que pueden diferenciar muy bien pacientes que reciben tratamiento activo de los que fueron asignados a placebo). Sin embargo, no permiten medir la actividad actual de la enfermedad y, de hecho, no se usan en práctica clínica. Así, los criterios ACR20, ACR50 y ACR70, se definen como porcentajes de mejoría del 20%, 50% y 70%, respectivamente (82). Los criterios de respuesta EULAR (83) tienen en cuenta tanto el grado de mejoría como la situación actual del paciente y han mostrado una validez comparable a los criterios de respuesta del ACR en los ensayos clínicos de pacientes con AR. Utilizan la escala de actividad de la enfermedad DAS28.

Tabla 3. Criterios de respuesta EULAR. Reducción del DAS28 en el seguimiento

Criterios de respuesta EULAR (83)			
	Disminución del DAS28		
DAS28 basal	>1,2	1,2-0,6	<0,6
<3,2	SATISFACTORIA		
3,2-5,1	INSATISFACTORIA		



>5,1

5.5.- CAPACIDAD FUNCIONAL:

En la valoración del paciente con AR, también debe evaluarse la capacidad funcional del paciente y las limitaciones que implica la enfermedad en su día a día. Existen diversas formas de estimar la capacidad funcional basadas en la movilidad articular o en la capacidad para realizar determinadas tareas evaluadas por un observador. Los métodos más extendidos actualmente son los cuestionarios específicos para enfermedades reumáticas como el Health Assessment Questionnaire (HAQ). El HAQ es un cuestionario autoadministrado de 20 ítems que evalúa la discapacidad física percibida por el paciente con AR 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 (84). Existe una versión validada en español (85). La versión española del MHAQ es fácil de cumplimentar y puede ser autoadministrada en la mayoría de los pacientes con AR. El MHAQ es una versión reducida y validada del HAQ, con sólo ocho ítems, cuya principal ventaja es su sencillez, lo que permite su uso rutinario en el seguimiento de pacientes (86).

6.- TRATAMIENTO

6.1.- OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO: TREAT TO TARGET “T2T”

El tratamiento de la AR ha sufrido notables cambios en los últimos 20 años debido a: 1) la validación de herramientas de valoración del paciente; 2) el reconocimiento de la importancia del diagnóstico precoz e inicio de tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME); 3) la capacidad de minimizar daño estructural y alcanzar buena situación clínica; 4) la posición del metotrexato (MTX) como agente para el control de la enfermedad; y 5) el desarrollo de fármacos biológicos. Todas estas medidas han servido para cambiar de manera significativa el manejo del paciente con AR, mejorando los síntomas, disminuyendo el daño articular y, por tanto, mejorando la funcionalidad y la calidad de vida del paciente (87). Hasta hace 35 años, el tratamiento consistía en antiinflamatorios no esteroideos, corticoides y sales de oro, pero el arsenal terapéutico para la AR ha ido aumentando en los últimos 15 años de manera significativa con la llegada de los llamados biológicos, lo cual ha cambiado el pronóstico de la enfermedad. No sólo el desarrollo de nuevos fármacos, sino también múltiples estudios, han concluido que el abordaje diagnóstico y terapéutico precoz de la AR es capaz de conseguir un mejor control de la enfermedad y mejor pronóstico a largo plazo. Es lo que se conoce como ventana de oportunidad, es decir, un periodo de la enfermedad en que la aplicación del tratamiento es más efectiva (88). Los tratamientos con FAME sintéticos y biológicos instaurados de forma precoz han demostrado mejorar los síntomas, así como minimizar el daño radiológico y la morbilidad asociada (89).

Además de la terapia farmacológica, en la AR se siguen empleando medidas de apoyo como, por ejemplo, la rehabilitación o el empleo de ortesis. A

los pacientes se les aconseja una dieta saludable de tipo mediterráneo, la realización regular de ejercicio y el abandono del tabaco. En caso de afectación articular avanzada se recurrirá a prótesis articulares, tanto de cadera como de rodilla, así como otras intervenciones quirúrgicas, como reparaciones tendinosas o artrodesis.

La adopción de una estrategia de control estrecho que implique el objetivo de alcanzar la más baja actividad de la enfermedad posible, también ha mejorado los resultados, comparado con el manejo rutinario (90). En base a estos conocimientos, la estrategia treat to target (T2T) en AR tiene una “target” u objetivo definido como remisión clínica o baja actividad de la enfermedad. La remisión es un objetivo claro, pero la baja actividad puede ser una alternativa de meta terapéutica, especialmente en enfermedad de larga evolución. En la siguiente tabla se exponen las recomendaciones T2T para la AR revisadas recientemente (91), si bien no han variado de manera significativa con respecto a las anteriores de 2010 (92).

Tabla 4. Directrices *treat to target* para Artritis Reumatoide

Directrices Treat to target (tratamiento por objetivos) (91)
PRINCIPIOS GENERALES
A. El tratamiento de la AR debe basarse en una decisión compartida entre paciente y reumatólogo.
B. El objetivo principal del tratamiento de pacientes con AR es maximizar la calidad de vida relacionada con la salud a largo plazo a través del control de los síntomas, la prevención del daño estructural, la normalización de la función y la participación en actividades sociales y laborales.
C. Suprimir la inflamación es la manera más importante de alcanzar los objetivos.
D. Tratar por objetivos midiendo actividad de la enfermedad y ajustando terapia optimiza los resultados en AR.
10 RECOMENDACIONES PARA “T2T”
1. El principal objetivo del tratamiento de la AR debe ser un estado de remisión clínica.
2. La remisión clínica se define como la ausencia de signos y síntomas de actividad inflamatoria significativa de la enfermedad.
3. Aunque la remisión debe ser el objetivo deseado, la baja actividad de la enfermedad puede ser una alternativa aceptable como meta terapéutica, particularmente en enfermedades de larga evolución.
4. Para guiar las decisiones terapéuticas en práctica clínica es necesario el uso de índices compuesto validados de actividad de la enfermedad, que incluyan valoración articular.
5. La elección de la medida de actividad y su valor objetivo se verá influido por las comorbilidades del paciente, factores individuales y riesgos relacionados con los fármacos.
6. Las medidas de actividad de la enfermedad se deben realizar y documentar de forma regular, con una frecuencia mensual en pacientes con actividad alta/moderada o menos frecuentemente en pacientes con baja actividad o remisión mantenidas.
7. A la hora de tomar decisiones, aparte de realizar índices de medida compuestos, se tendrán en cuenta los cambios estructurales, la incapacidad funcional y la comorbilidad.
8. El tratamiento farmacológico se debe ajustar al menos cada 3 meses hasta que se consiga el objetivo terapéutico deseado.
9. Una vez alcanzado el objetivo terapéutico deseado, éste debe mantenerse durante el curso de la enfermedad.
10. El reumatólogo de involucrar al paciente en establecer el objetivo terapéutico y en la estrategia para conseguirlo.

Los pilares fundamentales de estas recomendaciones son: un control exhaustivo de la enfermedad mediante el uso de índices compuestos que incluyan recuento articular, la adaptación regular del tratamiento si el objetivo no

se ha conseguido, tener en cuenta particularidades de cada paciente a la hora de establecer metas terapéuticas y que el tratamiento sea fruto de opinión compartida médico-paciente (Tabla 4).

La medida de actividad de la enfermedad se debe obtener y documentar de forma regular, de manera mensual en pacientes con moderada/alta actividad o menos frecuentemente en pacientes con baja actividad o remisión. El daño estructural, la limitación funcional y la comorbilidad son factores que deben tenerse en cuenta a la hora de tomar decisiones terapéuticas y a la hora de valorar las medidas de actividad. Hasta que el objetivo terapéutico se alcance, la terapia se debe ajustar cada 3 meses. El tratamiento se debe mantener durante todo el curso de la enfermedad y se debe basar en una opinión compartida entre paciente y reumatólogo. Por último, la estrategia T2T aconseja al reumatólogo implicar al paciente a la hora de establecer el tratamiento objetivo y la estrategia para alcanzarlo.

6.2.- FÁRMACOS:

- Los glucocorticoides se utilizan como fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). Su uso se recomienda a dosis bajas (<10 mg de prednisona al día), el menor tiempo posible, asociados a otros FAME y como terapia puente hasta que comience el efecto del FAME. Son beneficiosos en el control de síntomas y su descenso debe realizarse lentamente para evitar recaídas. Dada la asociación del uso de glucocorticoides con la pérdida de masa ósea, se recomienda el empleo de suplementos de calcio y vitamina D. Debe considerarse

el empleo de tratamientos preventivos de la osteoporosis en pacientes en los que se prevea un uso de corticoides mayor de tres meses (93).

- Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) también se utilizan para el alivio sintomático y que el paciente puede necesitar de manera puntual mientras el FAME induce la remisión (94).

- Los FAME son fármacos que actúan más allá de aliviar los síntomas de la AR, de tal manera que también actúan deteniendo o retrasando la destrucción de las articulaciones.

6.2.1.- FAMEs sintéticos:

- El metotrexato (MTX) es la piedra angular en el tratamiento de la AR tras su aprobación por la FDA americana en 1988 para su uso en la AR. El MTX es un antimetabolito que actúa inhibiendo competitivamente la dihidrofolato reductasa. Esta enzima participa en la formación del tetrahidrofolato necesaria para la formación del nucleósido timidina, requerido para la síntesis de ADN, ARN, timidilatos y proteínas. Inhibe parcialmente el sistema inmunitario. Su acción terapéutica se basa en la supresión de la proliferación de linfocitos reduciendo la inflamación articular autoinmunitaria a largo plazo. Además, los datos de los estudios muestran que el uso concomitante de MTX en pacientes tratados con fármacos biológicos aumenta la efectividad de éstos y su persistencia a largo plazo (95). También se ha observado el desarrollo de anticuerpos anti-fármacos biológicos que pueden disminuir la efectividad de los mismos y cuya formación se ve reducida mediante su administración combinada con MTX (96).

La absorción oral del MTX es dependiente de la dosis y varía significativamente acorde al tránsito intestinal. Las comidas, la diarrea y los antibióticos no absorbibles disminuyen la absorción, mientras que el estreñimiento la aumenta. La biodisponibilidad media oral es del 33% y la parenteral del 77%. La excreción se efectúa en un 90% por vía renal y un 10% gastrointestinal. Se recomienda iniciar con dosis de 7,5 a 10 mg semanales, tomados en un solo día durante 4 semanas, asociado a ácido fólico en dosis de 5-10 mg el día después de la toma de MTX. El MTX debe utilizarse en forma de escalada rápida, de forma que en el periodo de 8 a 16 semanas se alcance la dosis óptima, que se considera como mínimo de 15 mg y como máximo generalmente 25 mg, siempre administrado semanalmente. En líneas generales, el MTX es administrado por vía oral; sin embargo, cuando el paciente recibe dosis de 20 mg semanales o superiores, es preferible administrar el MTX por vía parenteral, ya que la biodisponibilidad por vía oral disminuye al aumentar la dosis, mientras que por vía parenteral la biodisponibilidad aumenta de forma lineal. Los pacientes que responden insuficientemente a una dosis por vía oral tienen una mejor respuesta cuando se administra por vía parenteral, además de una mejor tolerabilidad digestiva y una discreta reducción de toxicidad hepática. En conclusión, la administración parenteral del fármaco debe considerarse en el caso de mala respuesta o intolerancia a la presentación oral (94). Debe realizarse el despistaje de factores de riesgo para toxicidad del MTX dentro de los que se encuentra el hábito etílico, así como determinación de niveles de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, albúmina, hemograma, creatinina, radiografía simple de tórax en el último año, serología virus hepatitis B y C y test de embarazo. Se ha observado que aclaramientos de creatinina <79 ml/min

aumentan el riesgo de toxicidad pulmonar y la hipoalbuminemia se asocia con trombocitopenia y con toxicidad pulmonar y hepática. Cuando se observan alteraciones en radiografía simple de tórax se debe sospechar neumonitis inducida por MTX, si bien es muy infrecuente. Otros grupos con mayor riesgo de toxicidad hepática por MTX son los obesos, los pacientes diabéticos y los pacientes con hepatitis tanto alcohólica como de origen vírico (97).

- La leflunomida fue aprobada para el tratamiento de la AR en 1997. Su acción inmunomoduladora se basa en la inhibición de la enzima dihidroorato deshidrogenasa que participa en la síntesis de pirimidinas esencial en el ADN. Inhibe la proliferación de linfocitos autoinmunes y activados. La leflunomida es un fármaco eficaz en la AR, tanto desde el punto de vista clínico como de progresión radiológica. La leflunomida es también eficaz cuando se combina con agentes biológicos, aunque la evidencia existente es menor a la disponible con MTX, ya que los ensayos clínicos principales con agentes biológicos se han llevado a cabo usándolos junto con MTX. En España, la leflunomida a una dosis de 20 mg diarios administrada en monoterapia, es el fármaco alternativo más utilizado en caso de intolerancia o contraindicación al MTX.

- La sulfasalazina no tiene un mecanismo de acción completamente definido. Su efecto sobre la inflamación se basa en el aumento de la liberación de adenosina y la inhibición de las vías del ácido araquidónico. La sulfasalazina se utiliza en la AR a dosis de 2 a 3 gramos al día y tiene la ventaja de ser segura durante el embarazo, lo cual ofrece una ventaja añadida al uso de MTX o leflunomida. Sin embargo, la sulfasalazina es menos eficaz y habitualmente sólo se emplea en combinación con MTX (93).

- Los antipalúdicos (cloroquina e hidroxiclороquina) poseen acciones inmunomoduladoras que no se conocen en profundidad. Disminuyen los inmunocomplejos circulantes y tienen un efecto inhibitor en la producción de citoquinas proinflamatorias (IL1, IL6 e interferón gamma). Son los FAME con menor evidencia en cuanto a enlentecimiento de progresión radiológica de la AR en monoterapia. Son fármacos que, en AR muy leves y con poco componente inflamatorio, suelen mostrarse como agentes seguros y eficaces. Su uso en monoterapia en la AR está prácticamente desechado y ha quedado limitado a la terapia combinada, donde se ha utilizado ampliamente con sulfasalazina y MTX (conocida como triple terapia y que se emplea en AR más severas). La hidroxiclороquina, al igual que la sulfasalazina, es un fármaco seguro en el embarazo, lo cual puede facilitar su administración en algunas situaciones clínicas (93).

6.2.2.- FAMEs biológicos:

Se trata de fármacos obtenidos por biotecnología frente a moléculas proinflamatorias. Con estos fármacos el arsenal terapéutico ha crecido en los últimos años en el campo de la Reumatología. Según la diana terapéutica los fármacos biológicos se clasifican en antifactor de necrosis tumoral alfa (antiTNF α), inhibidores de la coestimulación de linfocito T, anti CD20 y anti IL6.

- AntiTNF α : los biológicos de este grupo empleados en la AR son Adalimumab (Anticuerpo monoclonal IgG1 humano específico contra el TNF alfa), Etanercept (proteína de fusión dimerica que une el receptor p75 humano del TNF alfa al dominio Fc de la IgG humana),

Infliximab (Ac monoclonal quimérico IgG1 compuesto de una región humana constante y una región variable murina), Certolizumab pegol (fragmento Fab pegilado de un Ac monoclonal dirigido contra el TNF alfa) y Golimumab (Ac monoclonal humanizado contra el TNF alfa). Recientemente se ha comercializado un biosimilar de infliximab cuya eficacia y seguridad es comparable en los pacientes con AR.

- Inhibidores de la coestimulación del linfocito T: Abatacept.
- Anti CD20: Rituximab un Ac monoclonal que deplecciona linfocitos B CD20(+).
- Anti IL-6: Tocilizumab, Ac monoclonal humanizado que se une específicamente al receptor de IL6 humano para inhibir la señalización mediada por IL-6.

Si el objetivo terapéutico de la AR no se ha alcanzado con estrategia terapéutica de FAMEs sintéticos como metotrexato, en ausencia de factores de mal pronóstico, se debe considerar el cambio a otro FAME sintético. Sin embargo, cuando existen factores de mal pronóstico como alta actividad de la enfermedad, positividad del FR y/o del aCCP o presencia de erosiones (97), habría que considerar el inicio de tratamiento biológico desde las primeras visitas. En los pacientes con respuesta insuficiente a MTX y/o otros FAME sintéticos con o sin corticoides, puede iniciarse fármaco biológico en combinación con MTX. Si falla un primer biológico, los pacientes pueden ser tratados con otro de igual o diferente mecanismo de acción. En pacientes con

intolerancia o contraindicación a FAME sintéticos se puede utilizar tratamiento biológico en monoterapia. En este caso se puede considerar como opción preferente el tocilizumab (94).

En pacientes con AR y respuesta insuficiente al MTX existe evidencia para los agentes biológicos disponibles en España (abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab y tocilizumab), de una mayor eficacia terapéutica de la combinación FAME biológico + MTX, frente a la continuación de la terapia con MTX en monoterapia. En esta situación clínica, la combinación FAME biológico + MTX vs. MTX en monoterapia presenta un riesgo relativo (RR) de alcanzar la respuesta ACR70 de 4,07 (IC 95%: 3,21-5,17). También existen datos que confirman la mayor eficacia de la combinación FAME biológico + FAME sintético, distinto del MTX, vs. FAME sintético, en pacientes con respuesta inadecuada a FAME sintético (RR para conseguir respuesta ACR70: 4,74 [IC 95%: 2,63-8,56]) (99). La terapia combinada FAME biológico + FAME sintético alcanza mejores objetivos clínicos a largo plazo y menor daño radiológico que la monoterapia con MTX. No se recomienda la combinación de agentes biológicos entre sí porque no aportan mayor eficacia al control de la AR e incrementan el riesgo de desarrollar acontecimientos adversos, especialmente infecciones. Todos los FAME biológicos muestran una eficacia terapéutica similar en el tratamiento de la AR con respuesta insuficiente a MTX (99).

Ante un paciente que vaya a comenzar tratamiento biológico para la AR, se debe considerar la posible existencia de infecciones, cáncer, insuficiencia cardíaca, citopenias o cualquier otra comorbilidad que deba ser vigilada o sea una contraindicación para iniciar el tratamiento. Existe un registro español de reacciones adversas a terapias biológicas (100) donde se recoge mayor

incidencia de infecciones en los pacientes AR que reciben estos tratamientos. El aumento de infecciones se relaciona especialmente con pacientes diabéticos, altas dosis de corticoides y empleo concomitante de otros inmunosupresores. Las infecciones suelen ser del tracto respiratorio, piel y tracto genitourinario. Por tanto, una infección activa, sistémica o localizada, es una contraindicación para el inicio de terapia biológica. Se debe prestar atención especial al posible desarrollo de infecciones durante el tratamiento, lo que supondría la suspensión temporal del mismo. Se ha detectado también mayor incidencia de tuberculosis en pacientes con AR tratados con antiTNF, por lo cual es obligado excluir la existencia de tuberculosis activa o contacto reciente con enfermos de tuberculosis, así como investigar la posibilidad de tuberculosis latente. En este sentido, es obligatorio realizar radiografía simple de tórax y prueba de la tuberculina antes de pautar un biológico. En caso de tuberculosis latente se realizará tratamiento profiláctico antes del inicio del tratamiento biológico. En pacientes con virus hepatitis B y tratamiento antiTNF se ha descrito reactivación de la infección e incluso insuficiencia hepática. No está claro que el tratamiento con antiTNF origine aumento de carga viral en pacientes con infección por virus de la hepatitis C. No obstante, se recomienda realizar serología virus hepatitis B y C. Las vacunas que se deben administrar a los pacientes que vayan a ser tratados con terapia biológica son la antigripal y la antineumocócica, siendo aconsejable la vacunación contra la hepatitis B. Una vez iniciada la terapia no se deben utilizar vacunas que contengan gérmenes vivos. En pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía mayor electiva debe suspenderse temporalmente el fármaco biológico y reinstaurarse a los 10-14 días. Cuando haya antecedente de cáncer, debe discutirse con el oncólogo y con el paciente el riesgo de recidiva.

Sí se desaconseja el empleo de estas terapias en pacientes con AR y antecedente de enfermedad linfoproliferativa. En caso de que el paciente contraiga cáncer durante el tratamiento, éste debe suspenderse. No hay evidencia de riesgo incrementado de tumores sólidos en pacientes en tratamiento biológico. Debe vigilarse al paciente con insuficiencia cardiaca leve y, en caso de enfermedad pulmonar intersticial, se desaconseja el uso de terapias biológicas. No se recomienda el uso de tratamientos biológicos en AR con citopenias graves, y si ésta aparece durante el tratamiento, debe suspenderse. Otra contraindicación para el uso de terapia biológica es la Esclerosis múltiple (101).

6.2.3.- Otros fármacos:

Uno de los fármacos ampliamente utilizados en los años setenta y ochenta fueron las sales de oro. Las sales de oro se consideraron como una alternativa al MTX en las primeras recomendaciones EULAR de 1984; no obstante, en las recomendaciones EULAR 2013 las sales de oro han desaparecido de la lista de fármacos recomendados. El motivo principal por el cual ya no se incluyen se debe al advenimiento del MTX y a los graves efectos secundarios (toxicidad hematológica y renal) que producen las sales de oro en algunos pacientes. Existen otros fármacos, como la minociclina, doxiciclina, azatioprina, ciclofosfamida y ciclosporina, que rara vez se usan en la AR (94).

6.3.- DEFINICIÓN DE REMISIÓN:

6.3.1.- Criterios de remisión:

Tal como recomienda el T2T, si el objetivo del tratamiento de la AR debe ser la remisión clínica, hemos de tener claro el concepto de remisión. La remisión es la ausencia de signos y síntomas de actividad inflamatoria de la enfermedad. De ahí que surja como primera cuestión la definición de remisión y sus diferentes instrumentos de medida.

En 1996, el American College of Rheumatology propuso una definición (102) que considera remisión clínica cuando durante un periodo mínimo de 2 meses se cumplen al menos 5 de los 6 criterios siguientes: rigidez matutina ausente o no superior a 15 minutos, ausencia de cansancio, ausencia de dolor articular en la anamnesis, ausencia de dolor articular a la presión, ausencia de tumefacción sinovial y tenosinovial y velocidad de sedimentación normal. En 2011, el ACR, EULAR y la Outcome Measures in Rheumatology Initiative (OMERACT), decidieron proponer unos nuevos criterios de remisión para su aplicación preferentemente en ensayos clínicos. La remisión se definiría, según los criterios ACR-EULAR como $NAT28 \leq 1$, $NAD28 \leq 1$, EAV médico ≤ 1 y EAV paciente ≤ 1 ; para práctica clínica, e incluyendo $PCR \leq 1$ mg/dl, para ensayos clínicos (103). La otra manera de aplicar la definición de remisión ACR-EULAR es mediante variables cuantitativas (no categóricas como previamente), para lo cual definen remisión si $SDAI \leq 3$.

Los índices de valoración de los pacientes con AR y sus criterios de remisión han estado sometidos a constante revisión, pues dependiendo de la herramienta utilizada, pacientes con mismo grado de actividad pueden obtener

diferentes puntuaciones. Otro factor de confusión a la hora de interpretar la remisión de la AR es el hecho de que el paciente puede cumplir criterios de remisión en un momento dado y más adelante entrar en actividad. Así, en algunos estudios se habla de “remisión mantenida” para referirse a los pacientes que alcanzan la remisión en visitas sucesivas con o sin tratamiento.

En la cohorte BARFOT (Better AntiRheumatic FarmacOTherapy), donde 527 pacientes completaron el seguimiento de 8 años, se midió actividad de la enfermedad: NAD, NAT, VAS (valoración global del paciente y del médico de 0 a 10), VSG, PCR, VAS de dolor, HAQ y aCCP y se usaron diferentes criterios de remisión ($DAS28 < 2.6$ y $SDAI \leq 3.3$). Las conclusiones obtenidas fueron que la remisión fue el doble de frecuente con DAS28 que con los criterios ACR-EULAR. Los autores concluyeron que si se eligen criterios demasiado permisivos, podría incluirse en categoría de remisión a pacientes con actividad de la enfermedad y, por tanto, recibir tratamiento inadecuado y viceversa (104). La menor frecuencia de remisión mantenida con los criterios ACR-EULAR sugiere que son demasiado estrictos para ser utilizados en estudios a largo plazo en práctica clínica. En el programa QUEST-RA que incluyó 5.848 pacientes de 24 países, se analizaron seis definiciones de remisión: DAS28, CDAI, Clinical remission, RAPID3, MD y ACR. Se observó que las diferentes definiciones de remisión daban lugar a diferentes porcentajes de remisión (105). La definición más estricta fue la antigua del ACR (102) y la definición más permisiva fue el DAS28, dando lugar a mayor tasa de remisiones.

En un estudio de 1.467 pacientes con AR tratados con FAME en 10 hospitales de Alemania, el objetivo era evaluar las puntuaciones de remisión a la hora de realizar cambios en el tratamiento para conseguir remisión (106). El

método fue un estudio prospectivo donde se realizaron 3 visitas y se tomó nota de las puntuaciones obtenidas y su impacto en los cambios de tratamiento. Se observó que el DAS28 fue, con diferencia, el método más utilizado para tomar decisiones terapéuticas y que el CDAI y SDAI se emplean con menor frecuencia. También se observó que la necesidad de incrementar el tratamiento se justificaba con mayor frecuencia según la valoración del médico que según la valoración del paciente (106).

6.3.2.- Aplicación de la estrategia T2T:

En el estudio ToARCan, estudio transversal de AR de cinco hospitales canarios realizado entre marzo 2013 y marzo 2014, se evaluó el cumplimiento de las directrices T2T en la práctica clínica (107). De la muestra de 342 pacientes, el 66% se encontraban en remisión por $DAS28 < 2,6$ o $SDAI \leq 3,3$ y el 83% en baja actividad $DAS28 < 3,2$ o $SDAI \leq 11$. Se observó que en más del 80% de los pacientes se realizaba recuento articular pero en algo menos de la mitad se documentaban en la historia clínica los índices compuestos de actividad. De hecho, el objetivo de analizar el cumplimiento de las directrices T2T en este estudio canario era generar una concienciación por parte del reumatólogo encaminado a un mejor control de la enfermedad. En anteriores estudios se ha observado que un control estrecho se asocia a menor uso de terapia biológica mediante monitorización frecuente de las terapias convencionales. Así, los pacientes con control estricto alcanzan un mejor control de la enfermedad y de forma más precoz que con estrategia convencional (108). En general, entre los reumatólogos, las medidas aconsejadas en el T2T son bien aceptadas, si bien, no hay claro acuerdo en la frecuencia de las visitas y la realización de medidas

de actividad. Por ejemplo, en un estudio japonés se observó que sólo el 45% de los reumatólogos realizaba índices compuestos, el 44% monitorización mediante radiografías y sólo el 14% recogía el HAQ (109). Las limitaciones de la aplicación de la estrategia T2T las encontramos, sobretodo, en pacientes con AR establecida, que suelen estar satisfechos con su tratamiento (a pesar de encontrarse en actividad moderada o alta) y no creen que realizar cambios vaya a ofrecerles grandes beneficios. Además, algunos pacientes no ven bien el incremento del número de visitas (110). También se ha observado en estudios previos, que la percepción de actividad difiere entre el médico y el paciente en lo que se refiere a EAV de dolor y recuentos articulares (111). Otra cuestión es la accesibilidad al reumatólogo dependiendo del sistema de salud, la disponibilidad de determinados fármacos, así como sus contraindicaciones de uso en cada paciente (107). En resumen, aunque los reumatólogos están, en general, de acuerdo con la aplicación de la estrategia T2T, existen diversas limitaciones para su implementación práctica.

6.3.3.- Factores predictivos de remisión de la AR:

En la actualidad no están bien definidos cuáles son los factores clínicos y asistenciales que pueden predecir de un modo preciso la evolución de la enfermedad bajo tratamiento.

Varios estudios sugieren la actividad basal como factor predictor de remisión. En una cohorte francesa de 191 pacientes con AR de menos de un año de evolución, seguidos durante 5 años, se pretendió determinar los factores pronósticos de remisión en AR precoz usando como criterio un DAS<1,6 al tercer

y al quinto año. Encontraron como variables independientes predictoras de remisión a 3 y 5 años un DAS basal bajo, un índice de Ritchie basal bajo y una puntuación de daño radiológico baja al inicio (112). En un estudio con 335 pacientes de la cohorte TARAC (Thai Army Rheumatoid Arthritis Cohort), la remisión fue definida como DAS28<2.6 en las últimas dos visitas consecutivas, separadas al menos 3 meses. Consistente con otros estudios, el DAS28 basal bajo fue un fuerte predictor de alcanzar remisión (113). Conclusiones a las que también llegó el estudio BARFOT (114).

El sexo masculino es otro factor predictor de remisión según indican varios estudios. La cohorte BARFOT de 698 pacientes con seguimiento a 5 años con el objetivo de encontrar predictores de remisión en AR precoz (media de duración de la enfermedad de 6,4 meses al ser incluidos en el estudio), recogieron EAV del médico y del paciente, VSG, PCR, HAQ, FR y aCCP y los datos clínicos se documentaron basalmente y a los 3, 6, 12, 18, 24 y 60 meses. Como criterio de remisión se usó el DAS28<2,6 y de remisión mantenida DAS28<2,6 en 2 o más visitas consecutivas. El sexo masculino fue predictor independiente de remisión. Según este estudio, las mujeres tienen menor probabilidad de alcanzar remisión aunque su actividad previa al inicio del tratamiento sea similar a la de los varones (114). En el análisis de la base de datos CORRONA, cohorte de Norteamérica 2001-2011 usada para examinar la prevalencia de remisión, comorbilidades asociadas y terapias de AR, se obtuvieron los siguientes resultados: de 10.299 pacientes, 531 alcanzaron remisión puntual, 8.997 no alcanzaron remisión y 771 alcanzaron remisión mantenida, que en este estudio se definió remisión como CDAI \leq 2,8 en dos visitas consecutivas después de la basal, separadas entre 2 y 6 meses. Encontraron que el sexo masculino fue de manera significativa factor

predictor de remisión mantenida en pacientes con AR precoz (duración de enfermedad menor de dos años) (115). En un estudio argentino de 2014 se compararon 45 pacientes con AR que habían alcanzado remisión mantenida (DAS28<2,6 al menos 6 meses en los primeros 3 años desde el diagnóstico), frente a 44 que no alcanzaron dicho objetivo. Encontraron que sexo masculino se asoció de manera independiente a remisión sostenida (116). En el ensayo CARDERA (combination anti-rheumatic drugs in early arthritis), donde 378 completaron datos de seguimiento a 24 meses y 351 tenían marcadores serológicos (FR, aCCP), se usó como criterio de remisión el DAS28<2,6 a 24 meses. Concluyeron que el sexo femenino era factor predictor de no alcanzar la remisión (117). Como resumen podemos concluir que en diferentes estudios el sexo masculino es factor predictor de remisión mantenida (118,119).

También la duración de la remisión se ha visto como predictor de remisión mantenida. Un estudio posterior de la cohorte CORRONA cuyo objetivo fue determinar prevalencia, persistencia y duración de la remisión en AR que cumpliera criterios ACR 1987, utilizó como criterio de remisión los ACR/EULAR 2011 Booleanos. La remisión persistente se definió si estaba presente en dos visitas. De 25.879 pacientes, el 8% alcanzó la remisión. Los pacientes en remisión en varias visitas tenían mayor probabilidad de seguir en remisión. Concluyeron que el tiempo que el paciente se había encontrado en remisión era un potente predictor de seguir en remisión y que había más tendencia a seguir en remisión si lo había estado en las 4 visitas previas (1 año) (120). Una conclusión parecida se obtuvo al analizar la cohorte ESPOIR, estudio prospectivo de 532 pacientes que cumplían criterios de AR precoz. Los pacientes fueron seguidos cada 6 meses los 2 primeros años y, posteriormente,

anualmente durante 15 años. La posibilidad de alcanzar remisión mantenida fue 7 veces mayor en el grupo que se encontraba en remisión mantenida el primer año (121).

En cuanto a los reactantes de fase aguda (RFA), en una cohorte francesa, en el análisis encontraron asociación de remisión con PCR <14,5 mg/l (112) mientras que en otro estudio, la negatividad de la PCR se asoció de manera significativa e independiente a remisión sostenida medida por DAS28 (116).

El tratamiento precoz y la buena respuesta inicial, se han asociado a remisión mantenida. Los pacientes que reciben tratamiento con FAME sintéticos o biológicos, o su combinación de manera precoz, tienen mayor posibilidad de alcanzar la remisión. Es lo que se ha comentado previamente como ventana de oportunidad de la AR. Sin embargo, el efecto del retraso en el inicio del tratamiento es un factor que reduce la probabilidad de remisión (100). En la cohorte TARACT, el tratamiento precoz y la buena respuesta EULAR el primer año se asociaron a remisión mantenida (113).

Se han descrito otros factores asociados a remisión puntual:

Se ha encontrado asociación de remisión puntual de la enfermedad con aCCP negativo y FR negativo (114). Asimismo, en el estudio TARACT (113) se observó que entre los pacientes que no alcanzaron remisión había un mayor porcentaje de FR(+). En cuanto al tabaco, los datos publicados son contradictorios respecto a su papel en el curso de la enfermedad. Aunque el tabaco es factor de peor pronóstico en AR, no se encontró asociación entre tabaco y remisión en el estudio TARACT (113). Sin embargo, en la base de datos CORRONA los fumadores tenían menor prevalencia de remisión (120).

Como resumen, según los estudios publicados, en la AR precoz se ha encontrado como factor independiente predictor de remisión mantenida, el sexo masculino y la baja actividad basal. En AR establecida, la duración de la remisión es un factor predictor de remisión mantenida.

7. PRONÓSTICO:

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica con un curso variable y ya, desde el inicio de la clínica, causa una incapacidad funcional al paciente que va progresando a lo largo del tiempo, junto con destrucción y deformidad articular variable, que puede llevar a un grado de invalidez severo en un porcentaje elevado de pacientes, incapacidad laboral absoluta e incluso acortar la supervivencia. La supervivencia es menor cuando se trata de pacientes con enfermedad seropositiva, con inicio a edad temprana, muy extensa y activa. El pronóstico funcional de la enfermedad hace referencia al grado de incapacidad que desarrolla un paciente a largo plazo. La posibilidad de que un paciente llegue a desarrollar una incapacidad severa alcanza el 33% en estudios realizados previos a la aparición con anti-TNF, y dicha incapacidad funcional se refleja en la incapacidad laboral, que puede llegar a ser del 50% a los 10 años de evolución de la enfermedad (122). El diagnóstico y el tratamiento precoz, el uso de FAME a dosis altas y en combinación, las estrategias de tratamiento con objetivos de alcanzar grados muy bajos de actividad, el uso racional de infiltraciones locales y la comercialización de los nuevos fármacos que consiguen frecuencias de mejoría superiores, han conseguido cambiar sustancialmente el pronóstico de la enfer-

medad. Se describen actualmente porcentajes de remisión del 20 o el 30%, indicando que, en la actualidad, la remisión es un objetivo terapéutico posible (123,124). No obstante, a pesar de que las nuevas estrategias terapéuticas han mejorado la supervivencia en la AR (125), el exceso de mortalidad con respecto a la población general se mantiene (126). La mortalidad por AR ha disminuido en los últimos 50 años (127), pero sigue siendo un 40-50% mayor en pacientes AR con respecto a población general de misma edad y sexo (RR 1,4-1,5) (128) y entre un 50-60% mayor por causa cardiovascular (129). Las cohortes de AR prevalentes en las que se ha estudiado mortalidad son enfermedades de larga evolución, con inflamación crónica y comorbilidades asociadas.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Las recomendaciones actuales en el manejo de la AR establecen como máximas prioridades el diagnóstico precoz y el tratamiento farmacológico dirigido a conseguir la remisión. Los estudios previos arrojan datos orientativos sobre los factores que predicen buena respuesta en la AR. La mayoría sugieren como factor principal de remisión la menor actividad basal de enfermedad. Por tanto, la consecución de los objetivos terapéuticos de remisión depende en gran medida de la instauración precoz de FAME no biológicos o biológicos y del seguimiento clínico adecuado que permita realizar las modificaciones terapéuticas necesarias. Las estrategias de control estricto mejoran el pronóstico clínico y radiológico de la AR a medio plazo. Conocer los factores asociados a alcanzar remisión podría ayudar a mejorar la consecución de los objetivos terapéuticos, mediante la implementación de medidas correctivas en el caso de hallarse factores potencialmente modificables.

En los ensayos clínicos los pacientes son muy seleccionados y no presentan el mismo porcentaje de comorbilidades ni falta de adherencia que en práctica clínica, por lo cual se hace necesario disponer de datos sobre factores asociados a remisión en práctica clínica real. A tal fin se ha diseñado un estudio retrospectivo en el que se han incluido las variables clínicas habituales de la AR así como las comorbilidades y la adherencia del paciente en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

Los objetivos del presente trabajo son:

- 1) Determinar la prevalencia real de pacientes con AR que se encuentran en remisión clínica de la enfermedad.

2) Identificar los factores asociados con remisión clínica. En el sentido opuesto se trata de identificar los factores asociados a no remisión que puedan ser modificables.

III. MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo en una cohorte de pacientes con AR atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín (HUGC Dr. Negrín).

Los datos sobre características sociodemográficas, clínicas y asistenciales se recogieron a partir de las historias clínicas de los pacientes y fueron incluidos en una base de datos electrónica de acuerdo con las guías del Comité Ético del HUGCDN (Código del Comité Ético de Investigación Clínica Negrín: 120.273).

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Se incluyeron todos los pacientes con AR mayores de 18 años de edad y de ambos sexos, con criterios American College of Rheumatology y European League Against Rheumatism ACR/EULAR de 2010 de Artritis Reumatoide.
- Pacientes atendidos en primera consulta en el Servicio de Reumatología del HUGCDN entre el 1 de enero de 2000 y el 30 de abril de 2014.
- Pacientes con datos disponibles en la historia clínica de un seguimiento mínimo de 2 años después de la primera visita.

En el estudio no hubo otros factores de selección de pacientes que los referidos previamente.

2. ÁMBITO DEL ESTUDIO:

El HUGCDN tiene como población de referencia a los residentes mayores de 14 años de los municipios del centro y norte de la isla de Gran Canaria y la zona norte de la ciudad de Las Palmas de Gran Canaria.

A partir de los datos de la Memoria del año 2014 del HUGCDN, los datos de población adscrita al área norte de la isla de Gran Canaria fueron 334.513 personas (172.213 mujeres y 162.300 hombres).

El Servicio de Reumatología está compuesto por siete médicos adjuntos y dispone de consulta monográfica de artritis.

3. METODOLOGÍA DE ACTUACIÓN:

Se trató de pacientes remitidos por Médico de atención primaria a consulta hospitalaria de Reumatología, mediante interconsulta o bien procedentes del Servicio de Urgencias del hospital o bien derivados de otras unidades hospitalarias.

Los datos se recogieron entre enero de 2013 y abril de 2014.

Dentro del protocolo de primera visita que realizan todos los médicos del servicio de Reumatología del HUGCDN en la primera visita de AR se establecen los siguientes (Tabla 5):

- Historia clínica inicial sobre las características de la enfermedad, comorbilidades, recogiendo la EAV de dolor y la EAV de valoración global del paciente así como la rigidez matutina en minutos.

- Exploración física general y del aparato locomotor, con recuentos de 28 y 44 articulaciones así como el índice Ritchie.
- Ecografía del aparato locomotor para documentar sinovitis en articulaciones dudosas mediante la exploración física. La ecografía no está protocolizada en el servicio de reumatología de tal manera que cada médico la emplea de manera individual con el paciente según considere oportuno.
- Los pacientes cumplieron en la primera visita el cuestionario autoadministrado MHAQ de capacidad funcional.
- Se recogió la EAV de valoración global por parte del médico.
- Con los datos de la exploración física recogidos por los reumatólogos se calcularon los índices DAS28, SDAI y CDAI (éste último en el caso de no estar disponibles los reactantes de fase aguda VSG y PCR).
- Pruebas complementarias: en todos los casos se obtuvo analítica que incluyó hemograma, bioquímica, reactantes de fase aguda (VSG y PCR) y marcadores serológicos de AR: FR y aCCP. Ésta última determinación analítica comenzó a estar disponible en el HUGCDN a partir de 2007, por lo que, en pacientes con diagnóstico de AR previo a esta fecha y sin seguimiento posterior a la misma, la determinación no está disponible.
- También se realizaron radiografías simples basales de manos y pies en proyección anteroposterior para valorar daño radiológico.

Una vez diagnosticados de AR mediante los criterios ACR/EULAR de AR de 2010 se instauró el tratamiento según las guías nacionales e internacionales de

manejo de la AR (75,76). Asimismo se fijaron visitas conforme al protocolo de seguimiento de pacientes con AR del Servicio de Reumatología del HUGCDN, según el cual los pacientes acuden a consulta cada 3 meses durante el primer año y una vez se controla la enfermedad se atienden en consulta cada 4-6 meses.

La sistemática seguida en las visitas sucesivas fue la siguiente:

Con el fin de evaluar actividad del paciente y respuesta a tratamientos, se realizan en cada visita los índices DAS28, SDAI o CDAI así como escala analógica visual EAV de actividad, tanto del paciente como del médico, EAV de dolor y rigidez matutina en minutos. Asimismo, se realizan analíticas para control de la enfermedad y para monitorizar posible toxicidad de los tratamientos, que incluye hemograma, bioquímica incluyendo transaminasas y reactantes de fase aguda (VSG y PCR).

Además, en cada visita sucesiva se recogieron los tratamientos realizados por el paciente y los cambios ocurridos desde la visita anterior. Además se recogieron las comorbilidades incidentes (tabla 5).

Tabla 5. Protocolo de valoración del paciente con AR en el Servicio de Reumatología del HUGCDN.

Protocolo de valoración del paciente con AR en el servicio de Reumatología del HUGCDN

Visita inicial:

Anamnesis:

- Datos de filiación: edad, sexo

	<ul style="list-style-type: none"> - Comorbilidades - Hábitos tóxicos 	
Exploración física y del aparato locomotor:	NAT28* NAT44* Índice de Ritchie*	
Escalas e índices de valoración:	Rigidez matutina EAV de dolor y EAV actividad evaluada por el paciente EAV de actividad de la enfermedad evaluada por el médico DAS28 SDAI CDAI HAQ	
Pruebas complementarias:	Laboratorio: hemograma, bioquímica completa, reactantes de fase aguda (VSG y PCR) y marcadores serológicos (FR y aCCP)	Radiología: Rx manos y pies AP
Visitas sucesivas:		
Exploración física y del aparato locomotor:	NAT28* NAT44* Índice de Ritchie*	
Escalas e índices de valoración:	Rigidez matutina EAV de dolor y EAV actividad evaluada por el paciente EAV de actividad de la enfermedad evaluada por el médico DAS28	

	SDAI CDAI HAQ	
Pruebas complementarias:	Laboratorio: hemograma, bioquímica con reactantes de fase aguda (VSG y PCR)	Radiología: Rx** manos y pies AP
Tratamientos para la AR*** Comorbilidades		

*Recuentos articulares haciendo uso de ecografía si fuera necesario. **Radiografías anuales de control. ***Se anotan los tratamientos y los cambios realizados desde visita anterior.

4. OBTENCIÓN DE LOS DATOS:

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes que constaban con diagnóstico de AR en la base de datos del Servicio de Reumatología del HUGCDN. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Los datos sobre características sociodemográficas, clínicas y asistenciales obtenidos fueron introducidos en una base de datos FileMaker y posteriormente analizados con el paquete estadístico SPSS 16.

Los registros de pacientes fueron revisados hasta el 30 de abril de 2014, fecha en la que concluyó el estudio y que se consideró como fecha de última observación (FUO).

5. VARIABLES DEL ESTUDIO:

1.- Fecha de inclusión: se anotó como fecha de inclusión la fecha de última observación del paciente.

2.- Características del paciente: En la visita basal se recogieron los datos demográficos como sexo y edad así como los antecedentes personales del paciente (comorbilidades y hábitos tóxicos) (tablas 6 y 7).

Tablas 6 y 7. Datos de filiación y antecedentes personales de los pacientes.

Datos de filiación	
Número Historia Clínica	Identificación mediante referencia numérica
Edad	En años cumplidos en la fecha del análisis de los datos y en la fecha de la primera visita
Sexo	Varón/mujer
Antecedentes personales	
Comorbilidades:	Osteoporosis* Hipertensión arterial Cardiopatía isquémica Infarto agudo de miocardio Insuficiencia cardiaca congestiva Broncopatía crónica Asma Depresión Índice de Charlson** y Charlson ajustado por edad
Manifestaciones extraarticulares	Síndrome de Sjögren Nódulos reumatoides
Hábitos tóxicos:	Fumador actual/Exfumador Etilismo

* Osteoporosis, definida según la conferencia de consenso del National Institute of Health, como enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone al aumento del riesgo de fractura. Se consideró osteoporosis, según la OMS: T score en densitometría ósea, 2,5 desviaciones estándar (DS) por debajo de la media de en mujeres adultas sanas.

**Índice de comorbilidad de Charlson (tabla 8) (130): Índice diseñado para medir la comorbilidad con fines pronósticos en pacientes incluidos en estudios longitudinales. Incluye 19 cuadros médicos puntuados entre 1-6, basándose en el peso de cada comorbilidad dependiendo de la magnitud del riesgo relativo asociado a cada una de ellas. La puntuación total se clasifica en 4 categorías.

Tabla 8: Índice de comorbilidad de Charlson

Índice de Charlson (130)	Puntos
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Conectivopatía	1
Enfermedad ulcerosa	1
Hepatopatía leve (sin hipertensión portal)	1
Diabetes Mellitus (sin complicaciones)	1
Diabetes Mellitus con daño orgánico	2
Hemiplejía	2
Nefropatía moderada o severa (en diálisis o con Creatinina > 3mg/dl)	2
Segundo tumor sólido (no metastásico)	2
Leucemia	2
Linfoma, Mieloma múltipla, Waldeström	2
Hepatopatía moderada o severa (con hipertensión portal)	3
Segundo tumor sólido metastásico	6
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (no portador asintomático)	6

Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad (131): en seguimientos prolongados (más de 5 años), la predicción de mortalidad se puede corregir por el factor edad, añadiendo un punto más por cada década a partir de los 50 años.

3.- Características de la enfermedad al inicio: Se recogió la fecha de aparición de síntomas atribuibles a la AR, la fecha de primera vista en Reumatología HUGCDN y se calculó el retraso diagnóstico en meses. Se anotó FR y aCCP positivo o negativo y el daño radiológico (erosiones) en las radiografías de manos y pies (tabla 9).

Tabla 9. Características de la enfermedad en la visita inicial.

Características de la enfermedad en la visita inicial	
Fecha de inicio de la enfermedad	Fecha de inicio de síntomas atribuibles a la AR
Fecha de primera consulta	Fecha de primera consulta de Reumatología en el HUGCDN
Retraso diagnóstico	Tiempo en meses desde inicio de síntomas hasta primera consulta en Reumatología del HUGCDN
FR	Factor reumatoide positivo o negativo. IgM de factor reumatoide se determinó usando el kit ELISA y expresado en Ui/ml
aCCP	Anticuerpo antipéptido citrulinado cíclico positivo o negativo. IgG de aCCP se midió usando test ELISA y el resultado fue expresado en U/ml
Daño radiológico	Presencia de erosiones en radiografías simples de manos y pies según informe de Radiología o evidenciadas por el reumatólogo

4.- Variables relacionadas con la actividad de la enfermedad en visita basal y durante el seguimiento: Se recogieron los valores de laboratorio de los RFA y de la hemoglobina (Hb) así como los recuentos articulares, las escalas realizadas y los índices compuestos tanto en primera visita como en sucesivas (tabla 10).

Tabla 10. Parámetros de valoración de la actividad de la artritis.

Valoración de la artritis	
Laboratorio	Valor velocidad de sedimentación globular (VSG) expresada en mm a la primera hora Valor de proteína "C" reactiva (PCR) en mg/l Valor de hemoglobina en gr/dl
Recuentos articulares	Índice de Ritchie Número de articulaciones tumefactas (NAT44 y NAT28)
Escalas	EAV de dolor EAV de actividad de la enfermedad evaluada por el médico (EAVméd) EAV de actividad evaluada por el paciente (EAVpac)
Índices	DAS28 SDAI CDAI HAQ

5.- Variables relacionadas con el seguimiento: Duración de la enfermedad y duración del seguimiento en Reumatología HUGCDN expresadas en años (tabla 11).

Tabla 11. Datos sobre seguimiento en consulta de Reumatología.

Seguimiento	
Duración de la enfermedad	Años transcurridos desde el inicio de síntomas de AR hasta la fecha de recogida de los datos
Duración del seguimiento	Años transcurridos desde el inicio de seguimiento en consulta de Reumatología del HUGCDN hasta la recogida de los datos
Cumplimiento asistencial	Adecuado / no adecuado*

*Se valorará como "cumplimiento asistencial no adecuado" si el paciente acude a menos del 75% de las consultas programadas.

6.- Variables relacionadas con el tratamiento: Se recogieron todos los tratamientos realizados por el paciente desde su diagnóstico. El uso o no de FAME y de tratamientos biológicos, el tipo de FAME o biológico, cuántos prescritos a cada paciente y si su uso fue en monoterapia o en combinación. Se estableció la variable “tratamiento precoz” y se definió como tratamiento en los primeros 6 meses desde el diagnóstico de la enfermedad. Asimismo se recogió con qué tratamiento se encontraban los pacientes en las visitas realizadas durante el último año (tabla 12).

Tabla 12. Tratamientos iniciales y acumulados durante el seguimiento.

Tratamiento	
Primer tratamiento	Fecha de inicio del primer tratamiento Respuesta EULAR al tratamiento
Tratamiento precoz	Inicio de tratamiento en los primeros 6 meses tras la primera consulta
FAME	Sí o no Tipo de FAME Monoterapia o combinación número de FAME prescritos a lo largo de la enfermedad
FAME en el último año	Sí o no Tipo de biológico En monoterapia o combinación con otros FAME
Biológico	Sí o no Tipo de biológico En monoterapia o combinación con FAME Número de biológicos prescritos a lo largo de la enfermedad
Biológico en el último año	Sí o no
Cumplimiento terapéutico	Adecuado / no adecuado*

*Cumplimiento terapéutico según se recoja en la historia clínica por comentarios de los médicos del paciente sobre su adherencia a las recomendaciones terapéuticas. Se valorará como “cumplimiento terapéutico no adecuado” si existe en la historia clínica referencias a: no inicio del tratamiento indicado, no adherencia a la dosis indicada, periodos de más de

3 meses de incumplimiento del tratamiento indicado sin causa justificada o suspensión definitiva del tratamiento indicado sin causa justificada y/o sin indicación de suspensión por el médico.

7.- Variables relacionadas con remisión. Se consideró remisión según respuesta $DAS28 \leq 2,6$, estableciéndose las siguientes categorías (tabla 13):

Tabla 13. Datos sobre remisión a lo largo del seguimiento.

Remisión	
Persistente	En las últimas dos visitas
Precoz	Alcanzada en el primer año desde el inicio del tratamiento
Puntual	Remisión en al menos una visita

6. VARIABLES DE RESULTADO:

Se consideraron como variables “resultado” las siguientes:

1. Remisión mantenida por $DAS28 \leq 2,6$ en el último año.
2. Remisión por $DAS28 \leq 2,6$ el primer año de seguimiento de la AR.
3. Remisión por $DAS28 \leq 2,6$ en alguna visita de seguimiento.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos recogidos se analizaron con el paquete estadístico SPSS 16.0 para Windows.

Para su estudio se consideraron como variables independientes los siguientes parámetros: edad, sexo, antecedentes personales (HTA, DM, DLP, IAM, ICC, Asma, broncopatía crónica, OP, depresión), manifestaciones extraarticulares (nódulos reumatoides y síndrome de Sjögren), hábitos tóxicos (historia de tabaquismo, etilismo, fumador actual), retraso diagnóstico (>6 meses o > de 1 año), años de evolución de la enfermedad (<5 años, entre 5 y 10 o más de 10 años), años de seguimiento, FR +/-, aCCP +/-, presencia de erosiones en radiografía, valor de VSG inicial, valor de PCR inicial, valor de Hb inicial, EAV dolor, EAV actividad evaluado por el paciente, EAV actividad evaluado por el médico, NAT28 inicial, NAT44 inicial, índice de Ritchie inicial, DAS28 inicial, CDAI inicial, SDAI inicial, HAQ inicial, tratamiento precoz, tratamiento con FAME al inicio, tratamiento con FAME en monoterapia o en combinación, número de FAMEs, tipo de FAME, tratamiento con biológico, tratamiento con biológico en monoterapia o en combinación, número de biológicos, tipo de biológico, FAME en últimas dos visitas, en monoterapia o en combinación, tratamiento con biológico en últimas dos visitas, cumplimiento terapéutico y cumplimiento asistencial.

Se consideraron como variables “resultado” la remisión mantenida, remisión en el primer año y la remisión en algún punto de la enfermedad.

En un primer análisis se realizó un estudio descriptivo de la muestra, exponiendo las características de cada una de las variables de estudio. Para las

variables cualitativas se utilizaron los valores de distribución de las frecuencias y de las proporciones, expresadas en porcentajes. Para las variables cuantitativas se recurrió a la media, desviación estándar, rango, mediana, rango intercuartílico (RI) y parámetros de normalidad según procediera. La distribución de las variables cuantitativas (si seguía o no una distribución normal) se evaluó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

A continuación se realizó un estudio bivalente entre cada una de las variables independientes y las tres variables “resultado”. Es decir, se comparó la variable en los pacientes en remisión con los pacientes que no cumplían criterios de remisión.

Para comprobar si existía asociación estadísticamente significativa entre dos variables cualitativas se recurrió al test de la Chi-Cuadrado y en caso de que no se cumplieran sus condiciones de aplicación, al test de Fisher. La tendencia lineal se estudió mediante el test de Mantel-Haenszel.

En cuanto a las variables numéricas, para comparar medias se utilizó el test de la T de Student o el Análisis de la varianza en las distribuciones normales y se recurría a los tests no paramétricos de la U de Mann-Whitney o al test de Kruskal-Wallis en caso de que la distribución no fuera normal.

En los casos en los que se precisó cuantificar la magnitud de la asociación de una variable con la remisión, se calculó el Odds Ratio (OR) con su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

Por último se construyó un modelo de regresión logística para estimar los factores pronósticos independientes de remisión persistente en el último año, remisión durante el primer año y remisión puntual. En la construcción de dichos

modelos se incluyeron las variables dependientes que fueron significativas en el análisis bivariante.

En todos los casos se consideró un nivel de significación de $p < 0.05$.

IV. RESULTADOS

1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO:

Se incluyeron de manera consecutiva 463 pacientes que cumplieran los criterios de inclusión en las fechas establecidas, la mayoría (75%) eran mujeres, con una edad media al diagnóstico de 51 años. La mitad de los pacientes fueron atendidos en consulta de Reumatología antes de los 6 meses desde el inicio de síntomas, aunque hubo una gran variabilidad. Los pacientes cuya primera visita en Reumatología fue después del año 2010, tuvieron una mediana de retraso diagnóstico menor que los de años anteriores (tabla 14).

Tabla 14: Características de la muestra; datos demográficos y retraso diagnóstico.

Variable	Recuento (%)
Edad al diagnóstico (años) Media (DE)	50,7 (14,8)
Sexo (mujeres)	350 (75,6)
Retraso diagnóstico:	
Meses Mediana / RIQ	6 / 3-24
Atendidos antes de los 6 meses	234 (50,5)
Atendidos antes de 1 año	312 (67,4)
Atendidos antes de los 2 años	343 (74,1)
Atendidos antes de los 3 años	372 (80,3)
Retraso diagnóstico por quinquenios: Mediana / RIQ	
Pacientes con primera consulta hasta 2005	7 / 3-27
Primera consulta entre 2006-2010	8 / 3-24

Primera consulta después de 2010

5 / 2-12

La edad media en el momento del estudio era de 58 años con una media de duración de la enfermedad de 8 años. La duración promedio del seguimiento fue de 5,8 años (RIQ: 3 a 8 años) y la mayoría de los pacientes acudieron al menos al 75% de las consultas programadas. La mayoría de los pacientes eran FR positivo y aCCP positivo. En torno a la mitad de los pacientes tenía una AR erosiva. En cuanto a las manifestaciones extraarticulares, 38 pacientes presentaban nódulos reumatoides y 14, síndrome de Sjögren (tabla 15).

Tabla 15. Variables demográficas y de la enfermedad durante el seguimiento.

Variable	Recuento (%)
Edad en el momento del estudio (años) Media (DE)	58,6 (20,7)
Años de seguimiento Media (DE)	5,8 (3,2)
Duración de la enfermedad (años) Media (DE)	8,4 (6,4)
<5 años	169 (36,5)
5-10 años	171 (36,9)
>10 años	123 (26,6)
Cumplimiento asistencial inadecuado	22 (4,8)
FR (+)	370 (79,9)
aCCP (+)*	267 (73,4)
Erosiones radiográficas**	209 (45,5)
Nódulos reumatoides	38 (11,4)
Síndrome de Sjögren	14 (3)
Éxito durante el seguimiento	4 (0,9%)

*El aCCP estaba disponible en 364 pacientes. **Radiografías simples de manos y pies realizadas en 459 pacientes.

Las comorbilidades más frecuentes fueron la HTA (31%), la DLP (25%) y la osteoporosis (14%). Le siguieron la DM (12%) y menos frecuentes fueron la

cardiopatía isquémica, el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardiaca, el EPOC, asma y depresión con prevalencias inferiores al 7%. Un 10% de los pacientes habían sido fumadores y un 16% fumaban (Tabla 16).

Tabla 16: Comorbilidades y hábitos tóxicos acumulado durante el seguimiento.

Variable	Recuento / %
Comorbilidades	
HTA	145 (31,3)
DLP	120 (25,9)
Osteoporosis	68 (14,7)
DM	56 (12,1)
Cardiopatía isquémica	18 (3,9)
Infarto agudo de miocardio	11 (2,4)
Insuficiencia cardiaca	13 (2,8)
EPOC	26 (5,6)
Asma	18 (3,9)
Depresión	33 (7,1)
Hábitos tóxicos	
Exfumador	49 (10,6)
Fumador	77 (16,6)
Etilismo	12 (2,6)

*HTA: hipertensión arterial; **DLP: dislipemia, ***DM: diabetes Mellitus, ***EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Más del 70% de los pacientes se encontraba en moderada/alta actividad en la primera consulta. El valor medio de DAS28 al inicio fue de 4,7 mientras que el valor medio de SDAI fue de 29,7. Se encontraban en remisión en primera consulta mediante DAS28 el 5% de los pacientes y mediante SDAI el 4%. En cuanto a los reactantes de fase aguda, el valor medio de VSG fue de 30 mm/h el valor medio fue de PCR de 22 mg/l. La media de HAQ en primera consulta fue de 1,4 (tabla 17).

Tabla 17: Parámetros de actividad de la enfermedad en la primera visita.

Variable	Valor
Escalas	
EAV dolor	63,3 (24)
EAV actividad paciente	63,7 (23,1)
EAV actividad médico	54,3 (19,1)
HAQ	1,4 (0,8)
Recuentos articulares	
NAT44	7,5 (6)
NAT28	6 (5,4)
Índice de Ritchie	8,2 (6,6)
Datos de laboratorio	
Valores de hemoglobina en gr/dl	12,8 (1,6)
VSG en mm la primera hora	30,4 (20,9)
PCR en mg/l	22,4 (53,5)
Índices compuestos	
DAS28	4,7 (1,8)
SDAI	29,7 (14,8)
CDAI	27,9 (14,5)
Actividad inicial según DAS28 N (%)	
Remisión	24 (5,2)
Baja	23 (5)
Moderada	157 (33,9)
Alta	187 (40,4)

*Todos los valores se expresan como media (DE) salvo indicación expresa.

En cuanto al tratamiento, 144 (31%) pacientes recibieron el tratamiento en los 6 primeros meses tras el diagnóstico. El 83% de los pacientes recibió tratamiento con FAME en monoterapia al inicio y el 74% recibió como FAME inicial el MTX (tabla 18).

A lo largo del seguimiento, el 96% recibió tratamiento con FAME, la mitad de ellos, recibieron uno. Ciento seis (23%) del total de pacientes incluidos en el estudio fueron tratados con fármacos biológicos. El biológico más utilizado fue el

etanercept seguido por el adalimumab. El 15% de los pacientes recibió el biológico en monoterapia, el resto lo tenían en combinación con FAME.

En el último año, de los 411 pacientes de los que tenemos datos, el 79% estaba con FAME, y de éstos, más de la mitad lo tenían en monoterapia. De los que estaban con FAME en el último año, más de la mitad tenían MTX. 89 pacientes estaban con terapia biológica en el último año, y el 83% de éstos, tenían biológicos antiTNF.

El cumplimiento terapéutico fue adecuado en la gran mayoría de pacientes (93%) y más de la mitad tuvieron buena respuesta EULAR al primer tratamiento (tabla 18).

Tabla 18: Tratamientos administrados a lo largo del seguimiento.

Variable	Recuento (%)
Tratamiento precoz <6 meses desde la primera visita	144 (31,1)
FAME	446 (96,3)
Monoterapia (inicial)	388 (83,8)
Combinación (inicial)	30 (6,5)
Nº de FAME	
1	231 (49,9)
2	112 (24,2)
3 ó más	113 (24,4)
Metotrexato	342 (73,9)
Leflunomida	7 (1,5)
Salazopyrina	30 (6,5)
Hidroxicloroquina	11 (2,4)
Sales de Oro IM	2 (0,4)
Azatioprina	1 (0,2)
Combinaciones*	29 (6,2)
BIOLÓGICOS**	106 (22,9)
Monoterapia	15 (3,2)
Combinación	91 (19,7)
Nº de biológicos	
1	70 (15,1)
2	24 (5,2)

3	7 (1,5)
4 ó más	5 (1)
Etanercept	45 (9,7)
Adalimumab	31 (6,7)
Abatacept	2 (0,4)
Infliximab	5 (1,1)
Rituximab	7 (1,5)
Tocilizumab	7 (1,5)
Certolizumab	1 (0,2)
Respuesta al primer tratamiento	
Satisfactoria	257 (55,5)
Parcial	54 (11,7)
No respuesta	152 (32,8)
Cumplimiento terapéutico adecuado	432 (93,3)

* MTX+LFN, MTX+HCQ, MTX+SZP, MTX+SZP+HCQ, SZP+HCQ, LFN+HCQ; **Algunos pacientes recibieron más de un biológico.

El porcentaje de pacientes que alcanzó remisión en el primer año tras inicio del tratamiento fue del 11%. Alcanzaron remisión puntual a lo largo de la enfermedad 336 pacientes (72%). De los 405 pacientes con índices de actividad disponibles en el último año, 214 se encontraban en remisión persistente. Además, en última visita 275 pacientes se encontraban en remisión y/o baja actividad (tabla 19, figura 1).

Tabla 19: Pacientes en remisión a lo largo del seguimiento.

Variable	Recuento (%)
Remisión persistente último año*	214 (52,8)
Remisión primer año	51 (11)
Remisión puntual**	336 (74)

*Esta variable se recogió en 405 pacientes. ** Esta variable se recogió en 454 pacientes.

Figura1. Porcentajes de remisión de la AR según DAS28 a lo largo del seguimiento. Remisión primer año: remisión durante el primer año de seguimiento en las consultas de Reumatología; remisión puntual hace referencia a remisión en algún punto de la enfermedad y remisión persistente último año: remisión últimas dos consultas de pacientes de al menos un año de tratamiento.

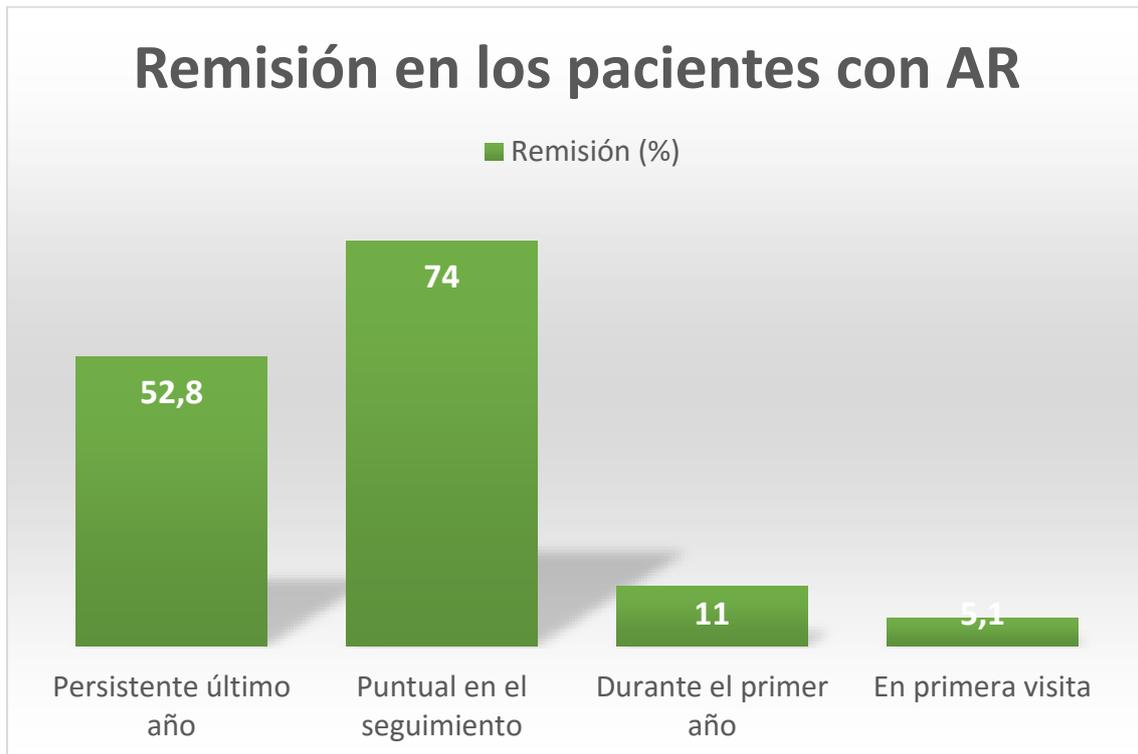
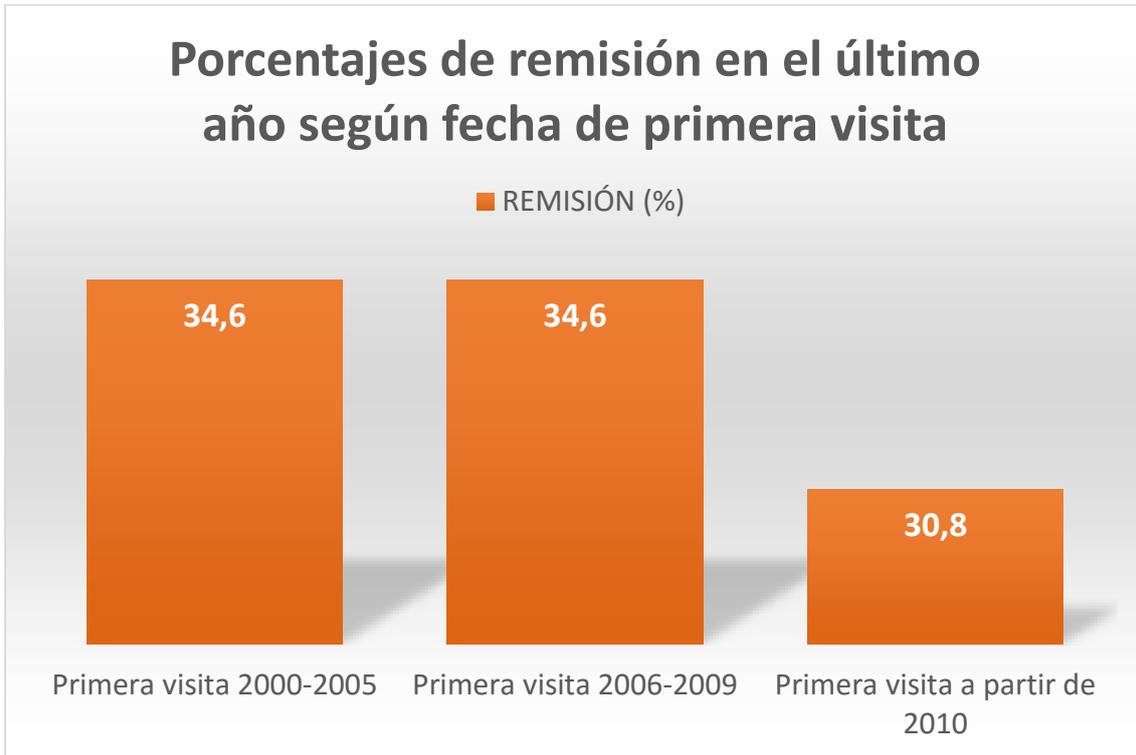


Figura 2. Porcentajes de remisión en el último año según fecha de primera visita



2. ANÁLISIS BIVARIANTE CON REMISIÓN PERSISTENTE EN EL ÚLTIMO AÑO:

La remisión persistente en el último año fue analizada en 405 pacientes.

2.1. REMISIÓN PERSISTENTE EN EL ÚLTIMO AÑO / DATOS DE FILIACIÓN:

La variable sexo se asoció de forma estadísticamente significativa con la remisión persistente en el último año ($p=0,003$). Así, el 65% de los hombres se mantuvo en remisión persistente frente al 48% de las mujeres (tabla 20).

La edad al inicio no se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión en el último año. La diferencia de edad entre ambos grupos fue de 1,9 años. Categorizada la variable en pacientes <50 años vs ≥ 50 años, se observó que los más jóvenes tenían mayor porcentaje de remisiones (58%) que los mayores (49%), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (tablas 21 y 22).

Tabla 20. Relación entre sexo y remisión persistente en el último año

Sexo	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
Hombres	65 (65,7)	34 (34,3)	0,003	2,01	1,26-3,23
Mujeres	149 (48,7)	157 (51,3)			

Tabla 21. Relación entre edad y remisión persistente en el último año.

Edad	Remisión	No remisión	p
N	214	191	0,186
Media (DE)	57,6 (14,6)	59,5 (13,9)	

Tabla 22. Relación entre edad mayor o menor de 50 años y remisión persistente en el último año.

Edad	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
< 50 años	58 (58,6)	41 (41,4)	0,131	0,7	0,44-1,11
≥50 años	148 (49,8)	149 (50,2)			

2.2- REMISIÓN PERSISTENTE EN EL ÚLTIMO AÑO / CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD:

Los años de seguimiento de la AR en consulta no se relacionaron con el porcentaje de remisión persistente en el último año (tabla 23).

Tabla 23. Relación entre años de seguimiento y remisión persistente en el último año.

Años de seguimiento	Remisión	No remisión	p
N	214	191	0,161
Media (DE)	5,9 (3,3)	5,4 (3)	

La duración de la enfermedad en los pacientes en remisión era ligeramente inferior a los que no presentaban remisión, no encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre los años de evolución de la enfermedad y la remisión persistente en el último año. Categorizada la variable tiempo de evolución de la AR en <5 años de evolución, en 5 y 10 años y >10 años, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,182$) (tablas 24 y 25).

Tabla 24. Relación entre tiempo de evolución de la AR y remisión persistente en el último año.

Años de evolución	Remisión	No remisión	p
N	214	191	0,459
Media (DE)	7,8 (5,5)	8,3 (6,7)	

Tabla 25. Relación entre AR <5, entre 5 y 10 y >10 años y remisión persistente en el último año.

Tiempo de evolución AR	Remisión N (%)	No remisión N (%)	p
<5 años	80 (51,3)	76 (48,7)	0,182

5-10 años	86 (58,5)	61 (41,5)	
>10 años	48 (47,1)	54 (52,9)	

La remisión persistente en el último año se asoció de forma estadísticamente significativa con el diagnóstico precoz. La remisión fue más frecuente en los que fueron atendidos antes en consulta de reumatología. Cuando se situó el punto de corte de retraso diagnóstico en 6 meses, hubo una tendencia no significativa a más remisión persistente en el último año. Cuando se consideró retraso diagnóstico mayor de 1 año ($p=0,013$) y mayor de 2 años ($p=0,041$) éste se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión persistente en el último año. Cuando el retraso diagnóstico superó los 3 años ($p=0,189$), no hubo relación estadísticamente significativa con la remisión persistente en el último año (tablas 26 y 27).

Tabla 26. Relación entre el retraso diagnóstico y la remisión persistente en el último año.

Retraso diagnóstico en meses*	Remisión	No remisión	p
Media (DE)	23 (52)	34 (69)	0,013
Mediana (RIQ)	5 (2-12)	7 (3-27)	

* Aplicado el test de la U de Mann Whitney por tratarse de una variable muy asimétrica.

Tabla 27. Relación entre diagnóstico precoz y remisión persistente en el último año.

Diagnóstico precoz		Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
Antes de los 6 meses	Sí	120 (57,1)	90 (42,9)	0,072	1,43	0,96-2,12
	No	94 (48,2)	101 (51,8)			
Antes de 1 año	Sí	161 (56,9)	122 (43,1)	0,013	1,7	1,49-1,93
	No	53 (43,4)	69 (56,6)			
Antes de 2 años	Sí	172 (55,7)	137 (44,3)	0,041	1,61	1,01-2,56
	No	42 (43,8)	54 (56,3)			
Antes de 3 años	Sí	181 (54,4)	152 (45,6)	0,189	1,40	0,84-2,34
	No	33 (45,8)	39 (54,2)			

La asistencia con regularidad a las consultas programadas de Reumatología no se asoció de manera estadísticamente significativa a remisión mantenida en el último año (tabla 28).

Tabla 28. Relación entre cumplimiento asistencial, definido como asistencia a al menos el 75% de las consultas programadas, con la remisión persistente en el último año.

Cumplimiento asistencial	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
Adecuado	207 (53,1)	183 (46,9)	0,626	1,2	0,46-3,63
Inadecuado	7 (46,7)	8 (53,3)			

El factor reumatoide y el aCCP no se asociaron de forma estadísticamente significativa con la remisión persistente en el último año. La presencia de erosiones en radiografía simple no se asoció con la remisión persistente en el último año (tabla 29).

Tabla 29. Relación entre FR, aCCP y erosiones y remisión persistente en el último año.

	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
FR					
FR(+)	176 (47,1)	157 (52,9)	0,991	1,00	0,6-1,67
FR(-)	38 (52,8)	34 (47,2)			0,6-1,67
aCCP					
aCCP(+)	124 (51,9)	115 (48,1)	0,331	1,28	0,77-2,15
aCCP(-)	36 (45,6)	43 (54,4)			

Erosiones en Radiografía					
Sí	96 (54,2)	81 (45,8)	0,625	1,10	0,74-1,64
No	116 (51,8)	108 (48,2)			

2.3.- REMISIÓN PERSISTENTE EN EL ÚLTIMO AÑO / MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES:

La existencia de nódulos reumatoides ($p=0,909$) (OR: 1,07; IC95%: 0,32-3,57) y de Síndrome de Sjögren ($p=0,431$) (OR: 0,63 – IC95%: 0,20-2,02) no se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión persistente en el último año.

2.4.- REMISIÓN PERSISTENTE EN EL ÚLTIMO AÑO / COMORBILIDADES:

No se encontró asociación entre la remisión persistente en el último año y las comorbilidades que se exponen a continuación: hipertensión arterial, Dislipemia, Osteoporosis, Diabetes Mellitus, Cardiopatía isquémica, Infarto agudo de miocardio, Insuficiencia cardiaca, EPOC, Asma y Depresión (tabla 30).

Tabla 30. Relación entre comorbilidades y remisión persistente en el último año.

Comorbilidad		Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
HTA	Sí	65 (49,2)	67 (50,8)	0,313	0,81	0,53-1,22

RESULTADOS 92

	No	149 (54,6)	124 (45,4)			
DLP	Sí	54 (50)	54 (50)	0,490	0,86	0,55-1,33
	No	160 (53,9)	137 (46,1)			
OP	Sí	27 (43,5)	35 (56,5)	0,111	0,64	0,37-1,11
	No	187 (54,5)	156 (45,5)			
DM	Sí	26 (51)	25 (49)	0,776	0,92	0,51-1,65
	No	188 (53,1)	166 (46,9)			
CI	Sí	10 (62,5)	6 (37,5)	0,430	1,51	0,54-4,24
	No	204 (52,4)	185 (47,6)			
IAM	Sí	6 (75)	2 (25)	0,291	2,73	0,54-1,36
	No	208 (52,4)	189 (47,6)			
ICC	Sí	8 (66,7)	4 (33,3)	0,330	1,82	0,54-6,13
	No	206 (52,4)	187 (47,6)			
EPOC	Sí	10 (43,5)	13 (56,5)	0,354	0,67	0,29-1,57
	No	204 (53,4)	178 (46,6)			
Asma	Sí	9 (56,3)	7 (43,8)	0,780	1,15	0,42-3,16
	No	205 (52,7)	184 (47,3)			
Depresión	Sí	12 (42,9)	16 (57,1)	0,273	0,65	0,30-1,41
	No	202 (53,6)	175 (46,4)			

** HTA: Hipertensión arterial, DLP: Dislipemia, OP: Osteoporosis, DM: Diabetes Mellitus, CI: Cardiopatía isquémica, IAM: Infarto agudo de miocardio, IC: insuficiencia cardíaca, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tampoco hubo relación entre el índice de comorbilidad de Charlson y la remisión mantenida (tabla 31).

Tabla 31. Relación entre Índice de comorbilidad de Charlson y remisión persistente en el último año.

Charlson	Remisión (%)	No remisión (%)	p
0	7 (63,6)	4 (36,4)	0,965
1	53 (41,4)	75 (58,6)	
2	17 (54,8)	14 (45,2)	
3	7 (46,7)	8 (53,3)	
4	0 (0)	3 (100)	
Charlson por edad	Remisión (%)	No remisión (%)	p
0	13 (100)	0 (0)	0,299
1	116 (82,9)	24 (17,1)	
2	29 (76,3)	9 (23,7)	
3	15 (88,2)	2 (11,8)	
4	3 (75)	1 (25)	
6	1 (100)	0 (0)	

7	1 (100)	0 (0)	
---	---------	-------	--

2.5.- REMISIÓN PERSISTENTE EN EL ÚLTIMO AÑO / HÁBITOS TÓXICOS:

No se encontró asociación entre la remisión persistente en el último año con el estado de fumador actual. El etilismo se asoció a mayor probabilidad de remisión de forma no estadísticamente significativa (tabla 32).

Tabla 32. Relación entre hábitos tóxicos y remisión persistente en el último año.

	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
Exfumador					
Sí	26 (56,5)	20 (43,5)	0,595	1,18	0,64-2,20
No	188 (52,4)	171 (47,6)			
Fumador					
Sí	39 (55,7)	31 (44,3)	0,596	1,15	0,68-1,93
No	175 (52,2)	160 (47,8)			
Etilismo					
Sí	5 (71,4)	2 (28,6)	0,454	2,26	0,43-11,79
no	209 (52,5)	189 (47,5)			

2.6.- REMISIÓN PERSISTENTE EN EL ÚLTIMO AÑO / PARÁMETROS DE ACTIVIDAD EN LA VISITA INICIAL:

El valor del DAS28 inicial se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión persistente en el último año ($p=0,021$).

Ni el recuento NAT44 ($p=0,841$) ni el NAT28 ($p=0,925$) ni el índice de Ritchie ($p=0,608$) iniciales se asociaron con la remisión persistente en el último año.

La EAV de dolor al inicio sí se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión en el último año ($p=0,016$). Los pacientes con remisión presentaron una puntuación media de 58 sobre 100 frente a los pacientes sin remisión que presentaron una puntuación media de 65.

En cuanto a la EAV de actividad del paciente, hubo diferencias en la puntuación promedio entre los pacientes que alcanzaron la remisión y los que no alcanzaron la remisión en el último año, aunque esta tendencia no fue significativa ($p=0,063$).

Los pacientes con remisión presentaron una EAV de actividad del médico más baja que los que no alcanzaron remisión, si bien la diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,124$).

Los pacientes que no alcanzaron remisión en el último año presentaron una mayor incapacidad funcional, medida por HAQ inicial, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,011$).

Los pacientes en remisión en la primera visita tenían con mayor frecuencia remisión en el último año (63% versus 52%) en comparación con los que no estaban en remisión en la primera visita ($p=0,288$).

Los índices SDAI y el CDAI en la visita inicial tampoco se relacionaron con la remisión persistente en el último año (tablas 33 y 34).

Tabla 33. Relación de los parámetros de actividad, escalas e índices compuestos en la visita inicial con la remisión persistente en el último año.

		n	Media	DE	p
Parámetros de actividad inicial	Remisión persistente último año				
EAV dolor	Sí	187	58,7	26,5	0,016
	No	163	65,2	23,8	
EAV actividad del paciente	Sí	190	59,4	25,8	0,063
	No	179	64,3	23,6	
EAV actividad por el médico	Sí	178	44,4	23,1	0,124
	No	156	48,1	20,7	
NAT44	Sí	156	7,5	6,4	0,841
	No	138	7,3	5,5	
NAT28	Sí	210	6,1	5,6	0,925
	No	184	6,0	5,1	
Ritchie	Sí	140	8,4	5,5	0,608
	No	156	8,0	7,4	

HAQ	Sí	59	1,2	0,8	0,011
	No	70	1,5	0,6	
Índices compuestos					
DAS28	Sí	202	4,6	1,6	0,021
	No	176	5,0	1,5	
SDAI	Sí	162	25,6	17,2	0,471
	No	146	26,9	14,9	
CDAI	Sí	206	22,2	14,7	0,097
	No	189	24,6	13,7	

Tabla 34. Relación entre actividad en primera consulta según DAS28 con remisión persistente en el último año.

Actividad	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p
Remisión (DAS28 \leq 2,6)	14 (63,6)	8 (36,4)	0,376
Baja (DAS28 $>$ 2,6 y \leq 3,2)	10 (50)	10 (50)	
Moderada (DAS28 $>$ 3,2 y \leq 5,1)	85 (56,3)	66 (43,7)	
Alta (DAS28 $>$ 5,1)	88 (48,6)	93 (51,4)	

Los valores de hemoglobina al inicio no se asociaron con la remisión persistente en el último año.

Los pacientes con VSG inicial <30 mm/h presentaron un número mayor de remisiones en el último año (57%) que los pacientes con una VSG inicial ≥ 30 (47%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0,045).

La PCR inicial <14,5 vs ≥14,5 no se asoció de forma estadísticamente significativa con la remisión en el último año, Tampoco se asociaron los valores de PCR al establecer punto de corte en <5 vs ≥5 (p=0,480) con la remisión persistente en el último año (tabla 35).

Tabla 35. Relación entre parámetros de laboratorio en visita inicial y remisión persistente en el último año.

	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
Hb (gr/dl)					
<12,5	53 (52)	49 (48)	0,563	1,15	0,71-1,87
≥12,5	106 (55,5)	85 (44,5)			
VSG mm/h					
<30	128 (57,9)	93 (42,1)	0,045	0,66	0,43-0,99
≥30	73 (47,4)	81 (52,6)			
PCR mg/l					
<5	77 (53,8)	66 (46,2)	0,480	0,84	0,53-1,35

≥5	69 (49,6)	70 (50,4)			
<14,5	90 (52)	83 (48)	0,916	0,97	0,60-1,57
≥14,5	56 (51,4)	53 (48,6)			

2.7.- REMISIÓN PERSISTENTE EN EL ÚLTIMO AÑO / TRATAMIENTOS:

El tratamiento precoz en los primeros seis meses desde el diagnóstico no se asoció con la remisión mantenida en el último año.

El tratamiento con FAME en monoterapia o en combinación al inicio no se asoció con la remisión persistente en el último año ($p=0,685$). El tipo de FAME empleado al inicio se clasificó en cinco categorías, las primeras cuatro corresponden al empleo en monoterapia de MTX, LFN, HCQ y SZP, La quinta categoría se refiere a una de las siguientes combinaciones de FAME: MTX+LFN, MTX+SZP, MTX+HCQ, MTX+SZP+HCQ, SZP+HCQ, LFN+HCQ. Se observó que ninguna de las categorías se relacionó de forma significativa con la remisión persistente en el último año.

La respuesta EULAR al primer tratamiento se asoció de forma estadísticamente significativa con la remisión persistente en el último año ($p<0,001$). Hubo relación entre la remisión durante el primer año y la remisión persistente el último año ($p=0.042$), así como también se relacionó de forma muy significativa la remisión en algún momento del seguimiento ($p<0,0001$) y la remisión persistente (tabla 36).

Tabla 36. Relación entre el tratamiento inicial / respuesta inicial y la remisión persistente en el último año.

		Remisión n %	No remisión n %	p	OR	IC(95%)
Tratamiento precoz	Primeros 6 meses	80 (57,6)	59 (42,4)	0,169	1,34	0,88-2,02
	>6 meses	134 (50,4)	132 (49,6)			
FAME inicial	Monoterapia	196 (52,8)	175 (47,2)	0,685	0,85	0,40-1,81
	Combinación	17 (56,7)	13 (43,3)			
Tipo de FAME inicial	MTX	174 (53,5)	151 (46,5)	0,739		
	LFN	2 (28,6)	5 (71,4)			
	HCQ	5 (45,5)	6 (54,5)			
	SZP	14 (48,3)	15 (51,7)			
	Otros*	16 (59,3)	11 (40,7)			
Respuesta EULAR al primer tratamiento	Satisfactoria	152 (60,3)	100 (39,7)	<0,001	2,23**	2,02-2,44
	Parcial	15 (29,4)	36 (52,4)			
	No respuesta	47 (46,1)	55 (53,9)			
Remisión durante el primer año	Sí	14 (7,3)	29 (13,6)	0,042	1,98	1,01-3,87
	No	185 (86,4)	177 (92,7)			
Remisión puntual	Sí	211 (52)	107 (26,4)	<0,0001	55,2	17,01-178,7
	No	3 (0,7)	84 (20,7)			

*Alguna de las siguientes combinaciones: MTX+LFN, MTX+SZP, MTX+HCQ, MTX+SZP+HCQ, SZP+HCQ, LFN+HCQ.

**Respuesta satisfactoria vs respuesta parcial + no respuesta.

El cumplimiento terapéutico se relacionó con la remisión persistente en el último año aunque la significación estadística fue limítrofe ($p=0,054$).

El tratamiento con FAME sintético no se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión permanente en el último año.

El tratamiento con fármacos biológicos no se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión persistente en el último año.

El uso de biológicos en monoterapia vs biológico en combinación con FAME se asoció de forma estadísticamente significativa a la remisión persistente en el último año ($p=0,007$). La asociación persistió significativa cuando se comparó el uso de biológicos en monoterapia contra el resto de tratamientos incluyendo FAME no biológicos ($p=0,014$) (tabla 37).

Tabla 37. Relación entre el cumplimiento terapéutico y los tratamientos realizados a lo largo del seguimiento con la remisión persistente en el último año.

Parámetros		Remisión n (%)	No remi- sión n (%)	p	OR	IC95%
Cumpli- miento te- rapéutico*	Adecuado	205 (54,1)	174 (45,9)	0,054	2,23	0,97-5,12
	Inadecuado	9 (34,6)	17 (65,4)			
FAME	Sí	210 (52,9)	187 (47,1)	0,871	1,12	0,28-4,55
	No	4 (50)	4 (50)			

Biológico	Sí	48 (48)	52 (52)	0,264	0,77	0,49-1,22
	No	166 (54,4)	139 (45,6)			
Pauta de biológico	Monoterapia	12 (80)	3 (20)	0,007	0,184	0,05-0,7
	Combinación con FAME	36 (42,4)	49 (57,6)			

*Cumplimiento terapéutico inadecuado si existe en la historia clínica referencias a: no inicio del tratamiento indicado, no adherencia a la dosis indicada, periodos de más de 3 meses de incumplimiento del tratamiento indicado sin causa justificada o suspensión definitiva del tratamiento indicado sin causa justificada y/o sin indicación de suspensión por el médico.

El número de FAME se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión persistente en el último año ($p=0,049$). Es decir, el porcentaje de remisiones en el último año fue mayor en los pacientes que habían recibido un solo FAME que en los que habían recibido más de uno.

El número de biológicos empleados a lo largo del seguimiento no se asoció de forma estadísticamente significativa con la remisión persistente en el último año ($p=0,218$) (tabla 38).

Tabla 38. Relación entre número de FAMEs y el número de biológicos acumulados durante el seguimiento y la remisión persistente en el último año.

		Remisión n (%)	No remisión n (%)	p
Nº de FAME	1	119 (57,8)	87 (42,2)	0,049
	2	47 (49,5)	48 (50,5)	
	3	31 (43,7)	40 (56,3)	

	4	13 (52)	12 (48)	
	5	4 (66,7)	2 (33,3)	
	6	0 (0)	2 (100)	
Nº de Biológicos	0	166 (54,4)	139 (45,6)	0,218
	1	34 (50,7)	33 (49,3)	
	2	10 (45,5)	12 (54,5)	
	3	4 (66,7)	2 (33,3)	
	4	0 (0)	3 (100)	
	5	0 (0)	2 (100)	

El FAME activo en el último año no se relacionó con la remisión persistente en el último año.

El uso de FAME en monoterapia en el último año tuvo asociación con la remisión en el último año aunque no alcanzó significación estadística ($p=0,058$).

El FAME utilizado en el último año se categorizó en MTX, LFN, terapia combinada (MTX+LFN, MTX+SZP, MTX+HCQ, M+S+HCQ, SZP+HCQ, LFN+HCQ) y otros (AZA, SZP, HCQ). La monoterapia con MTX se asoció de manera estadísticamente significativa con permanecer en remisión en el último año ($p=0,032$).

El uso de biológico en el último año no se relacionó con la remisión permanente en el último año. Para el análisis del tipo de biológico activo en las dos últimas

visitas, recategorizamos en biológicos antiTNF y no-antiTNF y no se encontró asociación con la remisión persistente en el último año ($p=0,271$) (tabla 39).

Tabla 39. Relación entre los tratamientos activos en el último año con la remisión persistente en el último año.

Tratamiento		Remisión n %	No remi- sión n %	p	OR	IC95%
FAME	Sí	191 (52,5)	173 (47,5)	0,451	0,86	0,45-1,66
	no	23 (56,1)	18 (43,9)			
Pauta de FAME	Monoterapia	135 (56)	106 (44)	0,058	0,67	0,42-1,02
	Combinación	56 (45,5)	67 (54,5)			
Tipo de FAME*	MTX	149 (57,3)	111 (42,7)	0,032		
	LFN	10 (38,5)	16 (61,5)			
	Combinada	25 (39,7)	38 (60,3)			
	Otros	8 (47,1)	9 (52,9)			
Biológico	Sí	44 (49,4)	45 (50,6)	0,467	0,84	0,52-1,35
	no	170 (53,8)	146 (46,2)			
Tipo de Biológico**	antiTNF	36 (47,4)	40 (52,6)	0,271	1,85	0,61-5,61
	No-antiTNF	10 (62,5)	6 (37,5)			

*Combinada: MTX+LFN, MTX+SZP, MTX+HCQ, M+S+HCQ, SZP+HCQ, LFN+HCQ; Otros: AZA, SZP, HCQ. **antiTNF: IFX, ETN, ADL y CTZ, no-antiTNF: ABT, RTX y TCZ.

3. ANÁLISIS BIVARIANTE CON REMISIÓN EN EL PRIMER AÑO

3.1.- REMISIÓN EN EL PRIMER AÑO / DATOS DE FILIACIÓN:

La remisión en el primer año fue más frecuente en varones pero la diferencia con las mujeres no fue estadísticamente significativa (tabla 40).

La edad no se relacionó con la remisión en el primer año, así como tampoco se relacionó dividida en grupos de <50 y ≥50 años con la remisión en el primer año (tablas 41 y 42).

Tabla 40. Relación entre sexo y remisión en el primer año

Sexo	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
Hombres	15 (13,3)	98 (86,7)	0,378	1,36	0,70-2,54
Mujeres	36 (10,3)	314 (89,7)			

Tabla 41. Relación entre edad y remisión en el primer año

Edad	Remisión	No remisión	P
N	51	412	0,976
Media (DE)	58,6 (14)	58,5 (14,3)	

Tabla 42. Relación entre edad mayor o menor de 50 años y remisión en el primer año

Edad	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p
< 50 años	14 (12,2)	101 (87,8)	0,712
≥50 años	37 (10,9)	302 (89,1)	

3.2.- REMISIÓN EN EL PRIMER AÑO / CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD:

El retraso diagnóstico no se asoció con la remisión ($p=0,570$). Tampoco se encontró relación cuando se consideró un retraso de hasta 6 meses, ni cuando se consideró retraso de más de 1 año, más de 2 años y más de 3 años (tablas 43 y 44).

Tabla 43. Relación entre retraso diagnóstico y remisión en el primer año.

Retraso diagnóstico	Remisión	No remisión	P
N	51	412	0,570
Media (DE)	36,2 (65,8)	30,8 (64,5)	

Tabla 44. Relación entre diagnóstico precoz y remisión en el primer año

Diagnóstico precoz		Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
Antes de los 6 meses	Sí	27 (11,5)	207 (88,5)	0,716	0,90	0,50-1,61
	No	24 (10,5)	205 (89,5)			
Antes de 1 año	Sí	33 (10,6)	279 (89,4)	0,665	1,14	0,62-2,11
	No	18 (11,9)	133 (88,1)			
Antes de 2 años	Sí	38 (11,1)	305 (88,9)	0,941	0,98	0,50-1,90
	No	13 (10,8)	107 (89,2)			
Antes de 3 años	Sí	40 (10,8)	332 (89,2)	0,715	1,14	0,56-3,32
	No	11 (12,1)	80 (87,9)			

El cumplimiento asistencial no se relacionó con la remisión en el primer año ($p=0,723$) (tabla 45).

Tabla 45. Relación entre cumplimiento asistencial, definido como la asistencia a al menos el 75% de las consultas programadas, y la remisión en el primer año

Cumplimiento asistencial	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
Adecuado	48 (10,9)	393 (89,1)	0,723	0,774	0,22-2,71
Inadecuado	3 (13,6)	19 (86,4)			

El FR y el aCCP no se asociaron con la remisión en el primer año. La presencia de erosiones sí se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión en el primer año ($p=0,043$) (tabla 46).

Tabla 46: Relación entre FR, aCCP y erosiones en radiografía con la remisión en el primer año

Variable	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
FR					
FR(+)	43 (11,6)	327 (88,4)	0,406	1,40	0,63-3,08
FR(-)	8 (8,6)	85 (91,4)			
aCCP					

aCCP(+)	21 (7,9)	246 (92,1)	0,837	1,10	0,45-2,67
aCCP(-)	7 (7,2)	90 (92,8)			
Erosiones en Radiografía					
Sí	30 (14,4)	179 (85,6)	0,043	1,83	1,01-3,30
No	21 (8,4)	229 (91,6)			

3.3 REMISIÓN EN EL PRIMER AÑO / MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES:

Ni la presencia de nódulos reumatoides (p=0,837) (OR: 0,80 – IC95%: 0,10-6,41) ni el Síndrome de Sjögren (p=0,659) (OR: 1,36 – IC95%: 0,30-6,26) se relacionó con la remisión en el primer año.

3.4.- REMISIÓN EN EL PRIMER AÑO / COMORBILIDADES:

Los antecedentes de HTA, DLP, Osteoporosis, DM, CI, IAM, IC, EPOC, Asma y depresión, no se relacionaron con remisión en primer año (tabla 47).

Tabla 47. Relación entre comorbilidades y remisión en el primer año.

Comorbilidad		Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
HTA	Sí	14 (9,7)	131 (90,3)	0,528	0,81	0,42-1,55

RESULTADOS 110

	No	37 (11,6)	281 (88,4)			
DLP	Sí	10 (8,3)	110 (91,7)	0,276	0,67	0,32-1,38
	No	41 (12)	302 (88)			
OP	Sí	10 (14,7)	58 (85,3)	0,293	1,49	0,71-3,14
	No	41 (10,4)	354 (89,6)			
DM	Sí	2 (3,6)	54 (96,4)	0,058	0,27	0,06-1,15
	No	49 (12)	358 (88)			
CI	Sí	1 (5,6)	17 (94,4)	0,450	0,46 5	0,06-3,58
	No	50 (11,2)	395 (88,8)			
IAM	Sí	1 (9,1)	10 (90,9)	1,00	0,80	0,10-6,41
	No	50 (11,1)	402 (88,9)			
ICC	Sí	2 (15,4)	11 (84,6)	0,610	1,49	0,32-6,91
	No	49 (10,9)	401 (89,1)			
EPOC	Sí	3 (11,5)	23 (88,5)	0,930	1,06	0,31-3,65
	No	48 (11)	389 (89)			
Asma	Sí	3 (16,7)	15 (83,3)	0,435	1,65	0,46-5,92
	No	48 (10,8)	397 (89,2)			
Depresión	Sí	4 (12,1)	29 (87,9)	0,774	1,12	0,38-3,34
	No	47 (10,9)	383 (89,1)			

** HTA: Hipertensión arterial, DLP: Dislipemia, OP: Osteoporosis, DM: Diabetes Mellitus, CI: Cardiopatía isquémica, IAM: Infarto agudo de miocardio, IC: insuficiencia cardíaca, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

3.5.- REMISIÓN EN EL PRIMER AÑO / HÁBITOS TÓXICOS:

Los hábitos tabáquico y etílico no se asociaron con remisión durante el primer año (tabla 48).

Tabla 48. Relación entre hábitos tóxicos y remisión en el primer año.

Hábitos tóxicos	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
Exfumador					
Sí	9 (18,4)	40 (81,6)	0,082	1,99	0,90-4,39
No	42 (10,1)	372 (89,9)			
Fumador					
Sí	6 (7,8)	71 (92,2)	0,323	0,64	0,26-1,56
No	45 (11,7)	341 (88,3)			
Etilismo					
Sí	2 (16,7)	10 (83,3)	0,526	1,64	0,35-7,71
no	49 (10,9)	402 (89,1)			

3.6.- REMISIÓN EN EL PRIMER AÑO / PARÁMETROS DE ACTIVIDAD INICIAL:

La EAV de dolor al inicio se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión durante el primer año ($p=0,049$). La media de puntuación del dolor entre los pacientes con remisión fue de 53 sobre 100 frente a los pacientes sin remisión que presentaron una puntuación media de 61.

La EAV de actividad del paciente y la EAV de actividad del médico no se asociaron con la remisión en el primer año.

El recuento NAT44 inicial se asoció de forma estadísticamente significativa con la remisión el primer año ($p=0,003$), sin embargo el recuento NAT28 siendo más alto en los que consiguen remisión el primer año no alcanzó significación estadística. El Índice de Ritchie y la puntuación HAQ iniciales no se relacionaron con la remisión en el primer año.

El valor del DAS28, SDAI y CDAI en visita inicial no se relacionó con la remisión durante el primer año (tabla 49).

Tabla 49. Relación entre parámetros de actividad, escalas e índices compuestos en visita inicial y remisión primer año.

		n	Media	DE	p
Parámetros de actividad inicial	Remisión				
EAV dolor	Sí	46	53,7	26,3	0,049
	No	344	61,7	25,8	

EAV actividad del paciente	Sí	46	58,8	23,3	0,651
	No	356	60,6	25,6	
EAV actividad por el médico	Sí	45	43,5	20,4	0,613
	No	335	45,3	22,7	
NAT44	Sí	44	9,7	7,3	0,003
	No	291	6,9	5,6	
NAT28	Sí	51	7,4	6,3	0,065
	No	394	5,7	5,1	
Ritchie	Sí	45	8,9	7,2	0,358
	No	292	8,0	6,4	
HAQ	Sí	18	1,2	0,7	0,548
	No	126	1,4	0,7	
Índices compuestos	Remisión				
DAS28	Sí	50	4,6	1,9	0,978
	No	377	4,6	1,7	
SDAI	Sí	42	26,7	18,3	0,586
	No	203	25,2	15,8	
CDAI	Sí	51	24,3	16,6	0,473

	No	380	22,5	13,9	
--	----	-----	------	------	--

No hubo relación entre la actividad inicial según DAS28 y la remisión durante el primer año ($p=0,538$) (tabla 50).

Tabla 50. Relación entre actividad en primera consulta según DAS28 y remisión primer año.

Actividad	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p
Remisión (DAS28 \leq 2,6)	2 (8,3)	22 (91,7)	0,538
Baja (DAS28 $>$ 2,6 y \leq 3,2)	2 (8,7)	21 (91,3)	
Moderada (DAS28 $>$ 3,2 y \leq 5,1)	18 (11,5)	139 (88,5)	
Alta (DAS28 $>$ 5,1)	23 (12,3)	164 (87,7)	

* Utilizando el test de la U de Mann Whytney

Ni los valores de hemoglobina ($p=0,293$), ni la VSG ($p=0,148$), ni la PCR iniciales se asociaron de forma estadísticamente significativa con la remisión en el primer año (tabla 51).

Tabla 51. Relación entre parámetros de laboratorio en visita inicial y remisión en el primer año.

Valores de laboratorio	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
Hb (gr/dl)					

<12,5	12 (10,1)	107 (89,9)	0,293	1,46	0,72-2,98
≥12,5	30 (14,1)	183 (85,9)			
VSG mm/h					
<30	34 (13,8)	213 (86,2)	0,148	0,63	0,34-1,18
≥30	16 (9,1)	159 (90,9)			
PCR mg/l					
<5	22 (13)	147 (87)	0,631	0,85	0,43-1,67
≥5	17 (11,3)	134 (88,7)			
<14,5	24 (11,8)	180 (88,2)	0,759	1,11	0,56-2,22
≥14,5	15 (12,9)	101 (87,1)			

3.7.- REMISIÓN EN EL PRIMER AÑO / TRATAMIENTOS

El tratamiento precoz en los primeros seis meses desde el diagnóstico no se asoció con la remisión durante el primer año.

La pauta de FAME en monoterapia o en combinación al inicio y el tipo de FAME inicial: recategorizada la variable en MTX, LFN, HCQ, SZP y otros (MTX+LFN, MTX+SZP, MTX+HCQ, M+S+HCQ, SZP+HCQ, LFN+HCQ), no se relacionaron con la remisión en el primer año.

La respuesta EULAR al primer tratamiento se asoció de forma estadísticamente significativa con la remisión durante el primer año ($p=0,003$). Los pacientes que

tuvieron buena respuesta al primer tratamiento, tuvieron más número de remisiones durante el primer año (tabla 52).

Tabla 52. Relación entre el tratamiento inicial y la remisión en el primer año

Tratamiento inicial		Remisión n %	No remi- sión n %	p	OR	IC95%
Tratamiento precoz	Primeros 6 meses	19 (13,2)	125 (86,8)	0,271	1,42	0,76-2,65
	>6 meses	27 (9,7)	252 (90,3)			
FAME inicial	Monoterapia	42 (10,8)	346 (89,2)	0,558	1,27	0,42-3,81
	Combina- ción	4 (13,3)	26 (86,7)			
Tipo de FAME inicial	MTX	35 (10,2)	307 (89,8)	0,307		
	LFN	0 (0)	7 (100)			
	HCQ	3 (27,3)	8 (72,7)			
	SZP	2 (6,7)	28 (93,3)			
	Otros*	4 (14,8)	23 (85,2)			
Respuesta EULAR al primer tratamiento	Satisfactoria	39 (15,2)	218 (84,8)	0,003	2,89**	1,47-5,68
	Parcial	1 (1,9)	53 (98,1)			

	No respuesta	11 (7,2)	141 (92,8)			
--	--------------	----------	------------	--	--	--

*Alguna de las siguientes combinaciones: MTX+LFN, MTX+SZP, MTX+HCQ, MTX+SZP+HCQ, SZP+HCQ, LFN+HCQ.

**Respuesta satisfactoria vs respuesta parcial + no respuesta.

4. ANÁLISIS BIVARIANTE CON REMISIÓN PUNTUAL

La variable remisión puntual se recogió en 454 pacientes.

4.1.- REMISIÓN PUNTUAL / DATOS DE FILIACIÓN:

El sexo se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión en algún momento de la enfermedad, de manera que en los varones la probabilidad de remisión puntual fue el doble que en las mujeres (tabla 53).

La edad no se relacionó con la remisión en algún momento. La edad categorizada en <50 y ≥50 años tampoco se relacionó con la remisión puntual (tablas 54 y 55).

Tabla 53. Relación entre sexo y remisión puntual

Sexo	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
Hombres	94 (84,7)	17 (15,3)	0,003	2,3	1,31-4,07
Mujeres	242 (70,6)	101 (29,4)			

Tabla 54. Relación entre edad y remisión puntual

Edad	Remisión	No remisión	P
N	336	118	0,890
Media (DE)	58,4 (14,3)	58,6 (14,4)	

Tabla 55. Relación entre edad mayor o menor de 50 años y remisión puntual

Edad	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
< 50 años	86 (75,4)	28 (24,6)	0,583	0,87	0,53-1,42
≥50 años	241 (72,8)	90 (27,2)			

4.2.- REMISIÓN PUNTUAL / CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD:

Los años de seguimiento en consulta se relacionaron de forma estadísticamente significativa con alcanzar remisión puntual de la enfermedad ($p=0.001$). La media de años de seguimiento en consulta fue mayor en los pacientes que alcanzaban remisión (tabla 56).

Tabla 56. Relación entre años de seguimiento y remisión puntual

	Remisión	No remisión	p
N	335	117	0,001
Años de seguimiento Media (DE)	6,1 (3,1)	4,9 (3,1)	

Los años de evolución de la enfermedad no se relacionaron con la remisión en algún momento. La media de años de evolución de los pacientes que tuvieron

remisión en algún momento fue de 8,2 años frente a los 8,9 años de los pacientes que no tuvieron remisión en algún momento ($p= 0,447$). Sin embargo, al categorizar la variables entre < 5 años vs 5-10 años vs > 10 años, se observó que esta variable se relacionaba de forma significativa con la remisión en algún momento ($p=0,005$) (tablas 57 y 58). Los pacientes con AR entre 5 y 10 años de evolución tuvieron, de manera significativa, más remisiones con respecto al resto.

Tabla 57. Relación entre años de evolución de la enfermedad y remisión puntual

	Remisión	No remisión	P
N	336	118	0,447
Años de evolución Media (DE)	8,2 (5,5)	8,8 (8,3)	

Tabla 58. Remisión entre AR <5, entre 5 y 10 y >10 años y remisión puntual

Duración de la enfermedad	Remisión N (%)	No remisión N (%)	p
<5 años	114 (67,9)	54 (32,1)	0,005
5-10 años	138 (82,6)	29 (17,4)	
>10 años	84 (70,6)	35 (29,4)	

Alcanzaron con mayor frecuencia remisión puntual aquellos pacientes atendidos de manera precoz en consulta de reumatología ($p=0,009$). Cuando se consideró un diagnóstico en los primeros seis meses desde el inicio de la enfermedad, se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión puntual ($p=0,003$). Al considerarse diagnóstico en el primer año ($p=0,001$), antes de los 2 años ($p=0,001$) y antes de los 3 años ($p=0,008$) desde el inicio de los síntomas, se encontró asociación de forma estadísticamente significativa con la remisión puntual (tablas 59 y 60).

Tabla 59. Relación entre retraso diagnóstico y remisión puntual.

Retraso diagnóstico	Remisión	No remisión	p
Media (DE)	25 (53)	48 (88)	0,009
Mediana RIQ	6 (2-16)	11 (4-44)	

Tabla 60. Relación entre diagnóstico precoz y remisión puntual

Diagnóstico precoz		Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
Antes de los 6 meses	Sí	184 (80%)	46 (20%)	0,003	1,89	0,34-0,81
	No	152 (67,9)	72 (32,1)			
Antes de 1 año	Sí	243 (78,9)	65 (21,1)	0,001	2,13	0,30-0,73
	No	93 (63,7)	53 (36,3)			
	Sí	264 (78,1)	74 (21,9)	0,001	2,18	0,29-0,72

Antes de 2 años	No	72 (62,1)	44 (37,9)			
Antes de 3 años	Sí	280(76,7)	85 (23,3)	0,008	1,94	0,31-0,84
	No	56 (62,9)	33 (37,1)			

El cumplimiento asistencial adecuado no se relacionó con la remisión puntual (tabla 61).

Tabla 61. Relación entre cumplimiento asistencial, definido como la asistencia a al menos el 75% de las consultas programadas, y la remisión puntual

Cumplimiento asistencial*	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
Adecuado	321 (74,1)	112 (25,9)	0,783	1,15	0,43-3,03
Inadecuado	15 (71,4)	6 (28,6)			

El FR y el aCCP se asociaron de manera no significativa a remisión puntual. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a erosiones en pacientes con remisión puntual (tabla 62).

Tabla 62: Relación entre FR, aCCP y erosiones en radiografía y remisión puntual

	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
FR					
FR(+)	274 (75,7)	88 (24,3)	0,105	1,5	0,92-2,48
FR(-)	62 (67,4)	30 (32,6)			
aCCP					
aCCP(+)	193 (73,7)	69 (26,3)	0,467	1,21	0,72-2,03
aCCP(-)	67 (69,8)	29 (30,2)			
Erosiones en Radiografía					
Sí	151 (73,7)	54 (26,3)	0,880	0,97	0,63-1,48
No	182 (74,3)	63 (25,7)			

4.3 REMISIÓN PUNTUAL / MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES:

La presencia de nódulos reumatoides (OR: 1,60 – IC95%: 0,34-7,50) y el Síndrome de Sjögren (OR: 4,33 – IC95%: 0,56-3,69) no se relacionó con la remisión puntual.

4.4.- REMISIÓN PUNTUAL / COMORBILIDADES:

Ninguna de las comorbilidades: Hipertensión arterial, Dislipemia, Osteoporosis, Diabetes Mellitus, Cardiopatía isquémica, Infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y Asma, se relacionaron con remisión puntual de la AR.

La historia de depresión se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión puntual, de modo que los pacientes sin historia de depresión tuvieron mayor probabilidad de remisión puntual (75%) que aquellos con depresión (58%) OR: 2,18 (IC95% 1,03 – 4,6) (tabla 63).

Tabla 63. Relación entre comorbilidades y remisión puntual

Comorbilidad		Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
HTA	Sí	106 (74,1)	37 (25,9)	0,969	1,01	0,64-1,59
	No	230 (74)	81 (26)			
DLP	Sí	81 (68,6)	37 (31,4)	0,122	0,70	0,44-1,10
	No	255 (75,9)	81 (24,1)			
OP	Sí	50 (75,8)	16 (24,2)	0,726	1,12	0,61-2,04
	No	286 (73,7)	102 (26,3)			
DM	Sí	41 (74,5)	14 (25,5)	0,923	1,03	0,54-1,97
	No	295 (73,9)	104 (26,1)			
CI	Sí	13 (76,5)	4 (23,5)	0,81	1,15	0,37-3,59

	No	323 (73,9)	114 (26,1)			
IAM	Sí	7 (70)	3 (30)	1,00	0,82	0,21-3,21
	No	329 (74,1)	115 (25,9)			
ICC	Sí	9 (75)	3 (25)	0,937	1,06	0,28-3,97
	No	327 (74)	115 (26)			
EPOC	Sí	18 (69,2)	8 (30,8)	0,567	0,78	0,33-1,84
	No	318 (74,3)	110 (25,7)			
Asma	Sí	13 (76,5)	4 (23,5)	1,00	1,15	0,37-3,59
	No	323 (73,9)	114 (26,1)			
Depresión	Sí	18 (58,1)	13 (41,9)	0,036	0,46	0,22-0,97
	No	318 (75,2)	105 (24,8)			

* HTA: Hipertensión arterial, DLP: Dislipemia, OP: Osteoporosis, DM: Diabetes Mellitus, CI: Cardiopatía isquémica, IAM: Infarto agudo de miocardio, IC: insuficiencia cardiaca, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

4.5.- REMISIÓN PUNTUAL / HÁBITOS TÓXICOS:

La historia de hábito tabáquico, fumador actual y hábito etílico fueron variables que no se asociaron con remisión puntual (tabla 64).

Tabla 64. Relación entre hábitos tóxicos y remisión puntual.

	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
Exfumador					
Sí	40 (81,6)	9 (18,4)	0,198	1,64	0,77-3,49
No	296 (73,1)	109 (26,9)			
Fumador					
Sí	55 (71,4)	22 (28,6)	0,571	0,85	0,50-1,47
No	281 (74,5)	96 (25,5)			
Etilismo					
Sí	9 (75)	3 (25)	1,00	1,06	0,28-3,97
no	327 (74)	115 (26)			

4.6.- REMISIÓN PUNTUAL / PARÁMETROS DE ACTIVIDAD INICIAL:

La EAV de dolor al inicio se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión puntual a lo largo de la enfermedad ($p < 0,001$). La media de puntuación del dolor entre los pacientes con remisión fue de 58 sobre 100 frente a los pacientes sin remisión que presentaron una puntuación media de 69. La EAV de actividad del paciente también se relacionó de manera estadísticamente significativa la valoración de la actividad medida por el paciente y la remisión puntual ($p = 0,009$). La EAV de actividad del médico no se relacionó con la

remisión puntual, al igual que los recuentos NAT44, NAT28 e Índice de Ritchie iniciales.

Una mejor capacidad funcional según el cuestionario HAQ al inicio de la enfermedad se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión ($p=0,041$).

El valor del DAS28 inicial se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión puntual ($p=0,001$). El SDAI no se relacionó con la remisión puntual. La actividad medida por CDAI en primera consulta sí se relacionó de forma estadísticamente significativa con remisión puntual ($p=0,008$) (tabla 64).

La actividad inicial según DAS28 se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión puntual ($p=0,022$). Entre los pacientes que estaban en remisión en primera consulta, había mayor porcentaje de remisiones en alguna visita de seguimiento que en los que tenían mayor actividad inicial (tabla 65).

Tabla 65. Relación entre parámetros de actividad, escalas e índices compuestos en visita inicial y remisión puntual.

		n	Media	DE	p
Parámetros de actividad inicial					
EAV dolor	Sí	291	58,05	26,3	<0,001
	No	99	68,98	23,4	
EAV actividad del paciente	Sí	300	58,51	25,7	0,009

	No	102	66,04	23,3	
EAV actividad por el médico	Sí	276	44,22	22,8	0,152
	No	101	47,97	21,3	
NAT44	Sí	248	7,4	6,1	0,422
	No	84	6,8	5,4	
NAT28	Sí	330	5,91	5,3	0,917
	No	112	5,97	5,3	
Ritchie	Sí	248	8,04	6,8	0,636
	No	86	8,43	5,6	
HAQ	Sí	100	1,30	0,7	0,041
	No	44	1,59	0,7	
Índices compuestos					
DAS28	Sí	317	4,64	1,6	0,01
	No	104	5,11	1,6	
SDAI	Sí	256	24,97	16,2	0,374
	No	88	26,75	15,9	
CDAI	Sí	325	21,71	14,0	0,008
	No	106	25,92	14,8	

Tabla 66. Relación entre actividad en primera consulta según DAS28 y remisión puntual.

Actividad	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p
Remisión (DAS28 \leq 2,6)	23 (95,8)	1 (4,2)	0,022
Baja (DAS28 $>$ 2,6 y \leq 3,2)	18 (78,3)	5 (21,7)	
Moderada (DAS28 $>$ 3,2 y \leq 5,1)	127 (80,9)	30 (19,1)	
Alta (DAS28 $>$ 5,1)	138 (73,8)	49 (26,2)	

Los pacientes con anemia en la visita inicial tuvieron más probabilidad de alcanzar remisión puntual, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. La VSG en mm en la visita inicial se asoció de forma estadísticamente significativa con la remisión puntual. Los pacientes con VSG inicial $<$ 30 mm/h presentaron un número mayor de remisiones (80%) que los pacientes con una VSG inicial \geq 30 (66%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Los valores de PCR al inicio ($<$ 14,5 vs \geq 14,5 mg/l) no se asociaron de forma estadísticamente significativa con la remisión puntual. Estableciendo el punto de corte de la PCR en $<$ 5 y \geq 5 mg/l tampoco hubo asociación con la remisión puntual (tabla 67).

Tabla 67. Relación entre parámetros de laboratorio en visita inicial y remisión puntual.

	Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
Hb (gr/dl)					
<12,5	83 (70,3)	35 (29,7)	0,191	1,40	0,84-2,33
≥12,5	163 (76,9)	49 (23,1)			
VSG mm/h					
<30	199 (80,6)	48 (19,4)	0,001	2,09	0,31-0,75
≥30	115 (66,5)	58 (33,5)			
PCR mg/l					
<5	125 (74,4)	43 (25,6)	0,629	0,89	0,54-1,45
≥5	108 (72)	42 (28)			
<14,5	146 (72,3)	56 (27,7)	0,597	1,15	0,68-1,95
≥14,5	87 (75)	29 (25)			

4.7.- REMISIÓN PUNTUAL / TRATAMIENTOS:

El tratamiento precoz en los primeros seis meses desde el diagnóstico no se asoció con la remisión puntual.

El tratamiento con FAME en monoterapia o en combinación no se asoció con la remisión puntual.

El tipo de FAME empleado al inicio se clasificó en cinco categorías, las primeras cuatro corresponden al empleo en monoterapia de MTX, LFN, HCQ y SZP. La quinta categoría se refiere a una de las siguientes combinaciones de FAME: MTX+LFN, MTX+SZP, MTX+HCQ, MTX+SZP+HCQ, SZP+HCQ, LFN+HCQ. Se observó que ninguna de las categorías se relacionó de forma significativa con la remisión puntual ($p=0,388$).

La respuesta EULAR al primer tratamiento se asoció de forma estadísticamente significativa con la remisión puntual ($p<0,001$). El haber presentado remisión en el primer año se asoció de forma estadísticamente significativa con remisión en algún momento de la enfermedad ($p<0,001$) (tabla 68).

Tabla 68. Relación entre el tratamiento inicial y la remisión puntual

		Remisión n %	No remi- sión n %	p	OR	IC95%
Tratamiento precoz	Primeros 6 meses	113 (79)	30 (21)	0,535	1,17	0,72-1,90
	>6 meses	213 (76,3)	66 (23,7)			
FAME inicial	Monoterapia	301 (77,8)	86 (22,2)	0,575	0,79	0,34-1,83

	Combinación	22 (73,3)	8 (26,7)			
Tipo de FAME inicial	MTX	267 (78,3)	74 (21,7)	0,388		
	LFN	4 (57,1)	3 (42,9)			
	HCQ	9 (81,8)	2 (18,2)			
	SZP	23 (76,7)	7 (23,3)			
	Otros*	19 (70,4)	8 (29,6)			
Respuesta EULAR al primer tratamiento	Satisfactoria	233 (90,7)	24 (9,3)	<0,001	8,86**	5,34-14,6
	Parcial	25 (46,3)	29 (53,7)			
	No respuesta	78 (54,5)	65 (45,5)			
Remisión el primer año	Sí	51 (15,2)	0 (0)	<0,001		
	No	285 (84,8)	118(100)			

*Alguna de las siguientes combinaciones: MTX+LFN, MTX+SZP, MTX+HCQ, MTX+SZP+HCQ, SZP+HCQ, LFN+HCQ.

**Respuesta satisfactoria vs respuesta parcial + no respuesta.

El cumplimiento terapéutico se relacionó de manera estadísticamente significativa con la remisión puntual ($p=0,025$).

El tratamiento con FAME sintético se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión puntual ($p=0,03$).

El tratamiento con fármacos biológicos no se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión puntual ($p=0,664$). El uso de biológicos en monoterapia se asoció a remisión puntual pero sin alcanzar

significación estadística ($p=0,062$). Incluyendo en el análisis a los pacientes que no tuvieron tratamiento con biológico, tampoco hubo relación estadísticamente significativa con la remisión puntual ($p=0,124$) (tabla 69).

Tabla 69. Relación entre el cumplimiento terapéutico y los tratamientos realizados a lo largo del seguimiento con la remisión puntual.

		Remisión n (%)	No remisión n (%)	p	OR	IC95%
Cumpli- miento te- rapéutico	Adecuado	319 (75,2)	105 (24,8)	0,025	2,32	1,09-4,94
	Inadecuado	17 (56,7)	13 (43,3)			
FAME	Sí	329 (74,9)	110 (25,1)	0,03	3,42	1,21-9,64
	No	7 (46,7)	8 (53,3)			
Biológico	Sí	76 (72,4)	29 (27,6)	0,664	0,90	0,55-1,47
	No	260 (74,5)	89 (25,5)			
Pauta de Biológico	Monoterapia	14 (93,3)	1 (6,7)	0,062	1,58	0,02-1,26
	Combinación con FAME	62 (68,9)	28 (31,1)			

Ni el número de FAME ($p=0,839$) ni el número de biológicos ($p=0,526$) empleados durante el seguimiento se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión puntual (tabla 70).

Tabla 70. Relación entre número de FAMEs y el número de biológicos acumulados durante el seguimiento y la remisión puntual

		Remisión n %	No remisión n %	p
Nº de FAME	0	2 (40)	3 (60)	0,839
	1	173 (76,2)	54 (23,8)	
	2	74 (66,7)	37 (33,3)	
	3	60 (76,9)	18 (23,1)	
	4	21 (84)	4 (16)	
	5	5 (83,3)	1 (16,7)	
	6	1 (50)	1 (50)	
Nº de Biológicos	0	260 (74,5)	89 (25,5)	0,526
	1	53 (76,8)	16 (23,2)	
	2	16 (66,7)	8 (33,3)	
	3	6 (85,7)	1 (14,3)	
	4	1 (33,3)	2 (66,7)	
	5	0 (0)	2 (100)	

Test utilizado fue la U de Mann Whitney.

Hubo relación entre el tratamiento con FAME en el último año y la remisión puntual pero no llegó a la significación estadística ($p=0,07$).

No hubo relación entre el uso de FAME en monoterapia o en combinación ($p=0,444$) y la remisión puntual.

El FAME utilizado en el último año se categorizó en MTX, LFN, terapia combinada (MTX+LFN, MTX+SZP, MTX+HCQ, M+S+HCQ, SZP+HCQ, LFN+HCQ) y otros (AZA, SZP, HCQ). No se asoció el tipo de FAME usado en el último año con la remisión en alguna de las visitas de seguimiento ($p=0,750$).

El uso de biológico en el último año no se relacionó con la remisión puntual ($p=0,444$), así como tampoco se relacionó la remisión puntual con el tipo de biológico, dividido en antiTNF y no-antiTNF ($p=0,385$) (tabla 71).

Tabla 71. Relación entre los tratamientos activos en el último año y la remisión puntual.

Tratamientos activos último año		Remisión n %	No remisión n %	p	OR	IC95%
FAME	Sí	291 (79,5)	75 (20,5)	0,07	1,87	0,94-3,72
	no	29 (67,4)	14 (32,6)			
Pauta de FAME	Monoterapia	196 (80,7)	47 (19,3)	0,444	1,22	0,72-2,08
	Combinación	95 (77,2)	28 (22,8)			
Tipo de FAME*	MTX	211 (80,5)	51 (19,5)	0,750		
	LFN	21 (80,8)	5 (19,2)			
	Combinada	47 (74,6)	16 (25,4)			

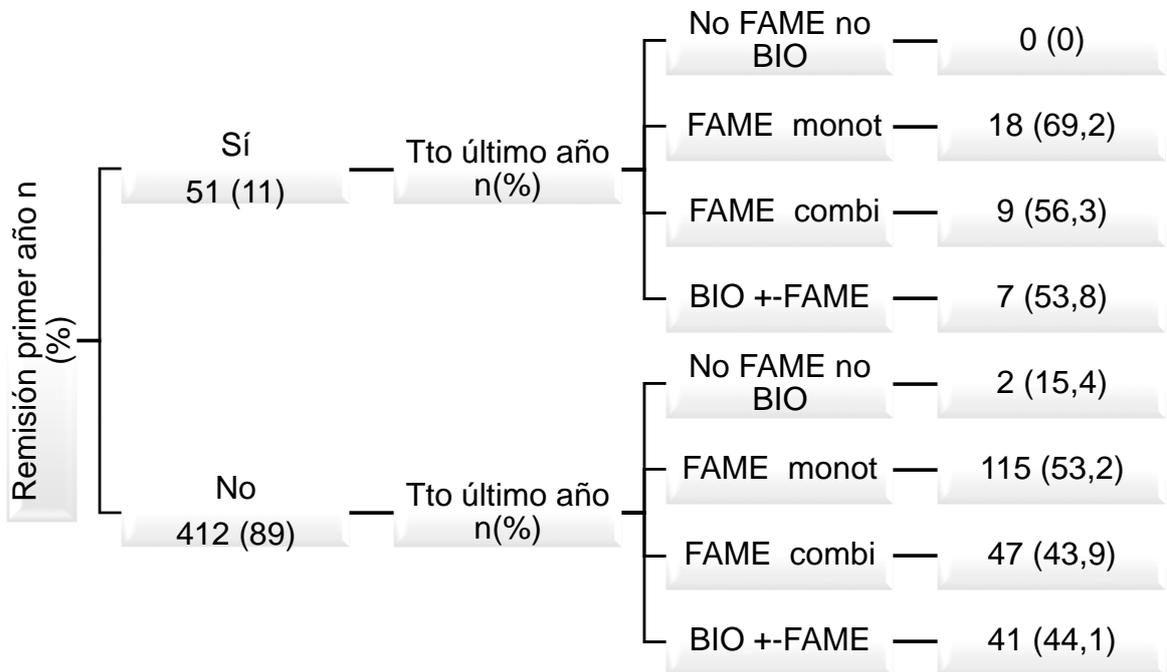
Biológico	Otros	14 (82,4)	3 (17,6)	0,444	0,81	0,46-1,40
	Sí	67 (75,3)	22 (24,7)			
	no	253 (79,1)	67 (20,9)			
Tipo de biológico**	antiTNF	56 (69,1)	25 (30,9)	0,385	1,94	0,51-7,40
	No-antiTNF	13 (81,3)	3 (18,8)			

*Combinada: MTX+LFN, MTX+SZP, MTX+HCQ, M+S+HCQ, SZP+HCQ, LFN+HCQ; otros: AZA, SZP, HCQ. **antiTNF: IFX, ETN, ADL y CTZ, no-antiTNF: ABT, RTX y TCZ.

A continuación se muestra el flujo de pacientes que presentaron remisión durante el primer año, y su relación con los tratamientos activos en el último año y la remisión persistente (figura 3).

Figura 3: Flujo de pacientes con remisión primer año y su relación con tratamientos el último año y remisión persistente.

Remisión último año



5.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE:

En cuanto a los factores pronósticos independientes de remisión, los resultados de los tres análisis multivariantes realizados fueron los siguientes:

5.1.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE CON REMISIÓN PERSISTENTE EN EL ÚLTIMO AÑO

Se incluyeron las variables que habían resultado significativas en el estudio bivalente como variables independientes y la remisión persistente como variable dependiente. En el análisis multivariante se comportó como factor independiente de remisión persistente el sexo masculino ($p=0,041$). Las variables respuesta EULAR al primer tratamiento ($p=0,685$), EAV de dolor inicial ($p=0,582$) y VSG inicial <30 ($p=0,449$), no se comportaron como factores predictores independientes. Sin embargo, el retraso diagnóstico menor de un año ($p=0,087$), la remisión en el primer año ($p=0,057$) y el DAS28 inicial ($p=0,088$) casi alcanzaron significación. El HAQ inicial y la remisión puntual, que también habían resultado significativas en el bivalente, no se introdujeron en la ecuación por restar potencia estadística ya que al eliminarlas, las demás alcanzaban significación estadísticas y éstas no ejercían de factor de confusión.

En un modelo multivariante en el que se incluyeron sexo, DAS28 inicial, retraso diagnóstico menor de un año, remisión durante el primer año y respuesta EULAR al primer tratamiento, y se desestimaron EAV de dolor y VSG inicial, con la intención de evitar colinealidad con el DAS28, se comportaron como factores pronósticos independientes de remisión persistente en el último año el sexo masculino ($p=0,031$), la puntuación DAS28 inicial más baja ($p=0,03$) y el retraso diagnóstico menor de un año ($p=0,023$) (tabla 72).

Tabla 72: Análisis multivariante con remisión persistente en el último año.

Variables en la ecuación	B	Sig.	OR	IC 95%
Sexo masculino	-,543	0,031	1,721	1,051-2,820
DAS28 inicial	-,140	0,035	1,150	1,010-1,311
Remisión primer año	,689	0,053	0,502	0,250-1,008
Respuesta EULAR al primer tto	,084	0,639	1,088	0,765-1,547
Retraso diagnóstico <1 año	,532	0,023	1,702	1,075-2,694

5.2.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE CON REMISIÓN DURANTE EL PRIMER AÑO:

Se incluyeron las variables significativas en el estudio bivariante como variables independientes y la remisión persistente como variable dependiente. Se comportaron como factores pronósticos independientes de remisión durante el primer año la EAV de dolor inicial más baja ($p=0,010$) y menor recuento NAT44 inicial ($p<0,0001$) (tabla 73).

Tabla 73. Análisis multivariante con remisión en el primer año.

Variables en la ecuación	B	Sig.	OR	IC 95%
EAV dolor inicial	,019	0,010	1,019	1,005-1,033
Respuesta EULAR primer tto	-,031	0,910	0,970	0,571-1,647
NAT44 inicial	-,105	0,000	0,901	0,853-0,951

5.1.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE CON REMISIÓN PUNTUAL:

Se incluyeron las variables significativas en el estudio bivariante como variables independientes y la remisión puntual como variable dependiente. Se comportaron como factores pronósticos independientes de remisión puntual la respuesta EULAR al primer tratamiento ($p=0,020$), los años de seguimiento en consulta de Reumatología ($p=0,001$), el retraso diagnóstico menor de un año ($p=0,003$), la VSG inicial menor de 30 ($p=0,004$) y la puntuación EAV de dolor inicial más baja ($p=0,028$). El sexo masculino casi alcanzó significación ($p=0,069$). El DAS28 inicial ($p=0,625$) y la remisión durante el primer año no se comportaron como factores pronósticos de remisión puntual (tabla 74).

Tabla 74: Análisis multivariante con remisión puntual

Variables en la ecuación	B	Sig.	OR	IC 95%
Sexo masculino	-,340	0,069	1,856	0,953-3,612
DAS28 inicial	,064	0,625	1,066	0,824-1,380
Remisión primer año	-21,147	.	6,55E-010	6,55E -010
Respuesta EULAR al primer tto	-,477	0,020	0,620	0,415-0,928
Retraso diagnóstico <1 año	,821	0,003	2,273	1,316-3,927
EAV de dolor inicial	,014	0,028	1,015	1,002-1,028
VSG<30 al inicio	0,883	0,004	2,418	1,323-4,418
Años de seguimiento	-,145	0,001	0,865	0,793-0,945

V. DISCUSIÓN

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica que produce destrucción articular, limitación funcional y deterioro de la calidad de vida del paciente. Desafortunadamente, no existe un tratamiento curativo de la enfermedad, por lo que el objetivo real del tratamiento es suprimir la inflamación para alcanzar remisión. La remisión en la AR no está claramente definida, aunque el criterio más utilizado es el DAS28, si bien es motivo de controversia. No obstante, sea cual sea la definición que utilicemos, lo que debe marcar nuestra actuación como reumatólogos es el conseguir que el paciente tenga la mínima actividad clínica, ausencia de sinovitis y normalización de los reactantes de fase aguda consiguiendo, así, mejorar su calidad de vida e impedir el desarrollo de complicaciones.

La pregunta planteada en esta tesis es si existen factores que podamos identificar al inicio de la enfermedad que vayan a predecir buena respuesta, es decir, datos clínicos o analíticos que predigan peor pronóstico y que, por tanto, nos obliguen a intensificar la terapia o a vigilar de manera más estrecha al paciente. Con este trabajo hemos tratado de responder a esa pregunta con una muestra significativa de pacientes de práctica clínica real de un Servicio de Reumatología.

El objetivo de este estudio fue definir la prevalencia de remisión y realizar una revisión retrospectiva para identificar qué características de nuestros pacientes se comportaron como factores pronósticos de remisión definida por DAS28. Analizamos la prevalencia tanto de remisión durante el primer año, como la remisión puntual a lo largo del seguimiento de la enfermedad y la remisión mantenida, que definimos como remisión en las últimas dos visitas.

La prevalencia de remisión durante el primer año fue del 5%, alcanzaron remisión puntual durante el seguimiento el 72% y se mantuvieron en remisión persistente el último año el 46%. Los factores predictores de remisión mantenida fueron el sexo masculino, la baja actividad inicial según DAS28 y el diagnóstico precoz antes del primer año.

Características de la muestra

En nuestra muestra el 75% fueron mujeres y la media de edad en el análisis fue de 58 años. El 80% de pacientes eran FR (+) y el 73% aCCP fue (+). Características similares a las grandes cohortes de pacientes con AR como la base de datos QUEST-RA (132) de más de cinco mil pacientes de 24 países con un 79% mujeres y media de edad de 57 años; o la base de datos CORRONA de más de diez mil pacientes, 76% mujeres, con una media de edad de 53 años, el 78% con FR (+).

En cuanto a los datos de actividad al inicio, existe gran variabilidad según los trabajos revisados, al emplearse diferentes criterios para definir enfermedad activa. En nuestro estudio, el valor medio de DAS28 en la visita inicial fue de 4,7 y la EAV de dolor de 63 puntos. En la base de datos BARFOT, que incluyó 698 pacientes, la media de EAV de dolor inicial fue 46 y la media de DAS28 de 5,2 (114). En nuestro estudio, el 84% de los pacientes tuvieron tratamiento con FAME y el 22% con fármacos biológicos, datos comparables con otras series como la francesa ESPOIR con 532 pacientes, de los cuales el 90% estaba con FAME y el 23% con biológicos (121), o la TARACT de 335 pacientes, donde el 89% de pacientes recibía FAME y el 10% tenía prescrito un biológico (113).

Remisión

En el presente estudio, la prevalencia de remisión por DAS28 en la primera visita fue del 5%, durante el primer año alcanzó remisión el 11% y tuvieron remisión puntual de la enfermedad el 72%. Un buen número de publicaciones sobre prevalencia y factores pronósticos de remisión en AR muestran resultados muy diversos dadas las características heterogéneas de las poblaciones estudiadas, las definiciones de remisión utilizadas y los tratamientos empleados. Se han observado prevalencias de remisión desde menos de un 10% hasta más de un 40% (132,133), aunque los estudios con mayor porcentaje de remisión son aquellos donde se incluyen pacientes con AR precoz.

Los criterios de remisión en AR están en continua discusión, pues según la herramienta utilizada, pacientes con el mismo grado de actividad pueden obtener diferentes puntuaciones. De hecho, en un estudio de la cohorte QUEST-RA (132), donde se evaluó la prevalencia de remisión según diferentes criterios, encontraron una gran variabilidad (8,6% siguiendo criterios ACR y 19,6% siguiendo el DAS28), concluyendo que el uso de diferentes definiciones de remisión resultaba en distintos porcentajes.

Tabla 75. Relación de trabajos con sus porcentajes de remisión según diferentes cohortes de pacientes y criterios utilizados.

Primer Autor (cita)	Año	Pacientes	Criterio de Remisión	Tiempo de seguimiento	%
Gossec L (112)	2004	191 AR<1 año	DAS<1,6	5 años	25

Forslind K (114)	2007	698 AR<1 año	DAS28<2,6 dos visitas consecutivas	5 años	38
Vázquez I (136)	2007	105 AR<2 años	DAS28<2,6	2 años	32
Jawaheer D (115)	2012	10.299 cohorte CO-RRONA	CDAI<2,8 dos visitas consecutivas separadas entre 2 y 6 meses	2001-2010	7
Navarro-Millán I (120)	2013	28.230 cohorte CO-RRONA	ACR/EULAR dos visitas separadas 3 meses	2001-2011	8
Combe B (121)	2013	532 AR <6 meses	DAS28<2,6 a 6 y 12 meses	5 años	20
Darawankul B (113)	2015	335	DAS28<2,6 últimas dos visitas separadas 3 meses	Año 2012	14

Factores asociados a remisión mantenida

A continuación se discuten los factores asociados a remisión mantenida en el presente estudio. La prevalencia de remisión mantenida según DAS28 fue del 46%. No se encontró asociación entre edad y duración de la enfermedad y remisión clínica en AR, dato que sí se ha comunicado en otros estudios (119).

Sexo masculino

El sexo masculino se comportó como factor predictor de remisión en AR. Se identificó como factor predictor independiente de remisión en el análisis

multivariante, asociación comunicada en estudios previos (119). Los varones tuvieron aproximadamente el doble de probabilidad de alcanzar remisión que las mujeres. El sexo masculino se ha asociado a remisión en trabajos previos, como el de la base de datos CORRONA, con más de 10.000 pacientes y donde utilizaron como criterio de remisión $CDAI < 2,8$ (115), también en la cohorte francesa BARFOT encontraron como factor predictor de remisión independiente el sexo masculino, con una OR de 1,5, utilizando el DAS28 como criterio de remisión en dos visitas consecutivas (114). Finalmente, en el estudio GISEA, de 1.257 pacientes tratados con antiTNF, también se encontró como factor predictor de remisión el sexo masculino (134).

Diagnóstico precoz

La mitad de los pacientes del Servicio de Reumatología del HUGCDN fueron atendidos en consulta antes de los seis meses desde el inicio de los síntomas, dato que se relacionó con la probabilidad de alcanzar remisión puntual a lo largo del seguimiento y también se asoció a la remisión mantenida. El diagnóstico precoz antes del primer año se comportó en este estudio como factor predictor independiente de remisión mantenida. Por tanto, éste es uno de los factores predictivos modificables en la gestión de un Servicio de Reumatología a la hora de alcanzar objetivos terapéuticos en la AR. Desde el inicio de síntomas, la valoración por el especialista y un diagnóstico temprano agilizará el inicio de tratamiento y, por tanto, facilitará la consecución del objetivo de remisión. En este sentido, hubo una gran variabilidad, ya que se trataba de pacientes que se encontraban en seguimiento en el Servicio de Reumatología desde el año 2000 al año 2013. Dada la mejora en la derivación de pacientes

desde atención primaria y de otros servicios hospitalarios, el retraso en la derivación se ha ido recortando con el paso de los años para optimizar el diagnóstico precoz, aunque los resultados son mejorables. Así, la mediana de retraso diagnóstico fue de 6 meses y, en los pacientes cuya primera visita fue después de 2010 fue de 5 meses. El diagnóstico precoz también se ha relacionado en otros estudios con la remisión, como el de la cohorte TARACT (113), estudio retrospectivo con criterio de remisión DAS28 en dos visitas separadas tres meses, donde el diagnóstico precoz fue factor asociado a remisión mantenida.

Actividad de la AR en la primera visita

En el presente estudio hemos observado que la actividad de la artritis en la visita basal marca el pronóstico de la enfermedad. La puntuación media de DAS28 en nuestros pacientes fue de 4,7 y más del 75% de los pacientes presentaba actividad moderada o alta al inicio de la AR. Los valores de DAS28 se comportaron como factor predictor independiente de remisión mantenida en el análisis multivariante, dato comunicado en estudios previos (119, 112). Una baja actividad medida por DAS28 en la visita basal es predictor de mejor pronóstico y remisión en el curso de la enfermedad, dato comunicado también en otros trabajos (114,135).

Una EAV más baja en visita basal en nuestro estudio se asoció con remisión en el primer año, así como con remisión puntual y remisión mantenida. Tanto en el presente estudio como en el de Vázquez (135) encontramos que una EAV baja al inicio se relacionó con la remisión mantenida.

Capacidad funcional

La incapacidad funcional también marcará el curso de la AR ya que, como se ha observado en estudios previos (119,134), una mayor discapacidad al inicio de la enfermedad predice peor respuesta y menor probabilidad de alcanzar la remisión. En nuestro estudio encontramos asociación entre menor puntuación HAQ al inicio y la remisión puntual, al igual que en una cohorte francesa de AR de 191 pacientes (112) y en la cohorte BARFOT (114) encontraron asociación entre HAQ bajo y remisión, aunque en nuestro estudio y en otros estudios tampoco se comportó como factor predictor independiente. En nuestro caso, el HAQ no se incluyó en el análisis multivariante a pesar de haber resultado significativo en el bivariante, porque estaba recogido en sólo 126 pacientes y anulaba la significación estadística del resto de variables incluidas en el análisis.

Reactantes de fase aguda

En nuestro estudio encontramos asociación entre VSG < 30 y remisión mantenida, dato comunicado en estudios previos (135), aunque dicha asociación se perdió en el análisis multivariante.

En cuanto a otros reactantes de fase aguda como la elevación de la PCR y la anemia, a pesar de encontrar un menor grado de anemia y PCR más baja en los pacientes en remisión, fueron factores con los que no encontramos asociación con remisión. En el estudio de Vázquez *et al* (135) encontraron relación entre bajos niveles de hemoglobina y menos probabilidad de remisión y en una cohorte francesa (112) encontraron relación entre PCR <14,5 mg/l y mayor probabilidad de remisión. En dos ensayos con adalimumab (119,136) encontraron

como factor predictor independiente de remisión valores de PCR <20 mg/l con remisión.

Marcadores serológicos

Otros marcadores serológicos como el FR y el aCCP se han encontrado como factores de mal pronóstico en AR y, sin embargo, su negatividad no está claro que se asocie a más probabilidad de remisión. En nuestro estudio no encontramos relación entre la remisión y el FR o el aCCP. En varios estudios (*112,114,135,113*) se ha observado relación entre FR negativo y remisión, aunque no fue factor predictor independiente. En cuanto al aCCP sólo en un estudio se ha observado asociación entre su negatividad y remisión (*114*).

Comorbilidades

En cuanto a las comorbilidades de los pacientes con AR, éstas no se relacionaron con la consecución o no de objetivos de remisión en AR en nuestro estudio. El perfil de comorbilidades en los pacientes con AR es similar al de estudios previos, donde la HTA es el antecedente más prevalente y los porcentajes de DM, IAM y depresión son similares. No encontramos relación entre el índice de comorbilidad de Charlson y la remisión. Esta asociación no había sido evaluada antes en estudios de AR. Existe un trabajo de 2010 en el que observan asociación entre HAQ y el índice de comorbilidad de Charlson, concluyendo que la incapacidad funcional medida por HAQ aumenta según comorbilidad; pero no se analizan datos de remisión (*137*). Un estudio reciente (*138*), tomando como referencia el FRAX como predictor de riesgo de fractura a

10 años y el índice de comorbilidad de Charlson como predictor de mortalidad a un año, propone considerar la idea de crear un índice específico de comorbilidad para pacientes con AR donde se pondere el riesgo relativo de cada entidad incluida en el índice y su peso como factor de riesgo en estos pacientes, con el fin de establecer predictores de mortalidad, morbilidad, costes y hospitalizaciones e identificar pacientes de riesgo.

En nuestro estudio observamos una relación significativa entre alcanzar remisión puntual en el seguimiento y la depresión, dato ya observado en estudios previos (139). Se observó que los pacientes depresivos tienen menos probabilidad de alcanzar remisión puntual que los que no presentan depresión, aunque la asociación no se mantuvo con la remisión mantenida de la AR. En el análisis secundario del estudio CARDERA, encontraron relación entre los pacientes con historia de ansiedad o depresión y la actividad de la enfermedad a los dos años. Los componentes subjetivos del DAS28 (EAV de dolor y articulaciones dolorosas) están asociados al estado mental del paciente (140). Dado que en el presente trabajo hemos tomado la definición de remisión usando el índice DAS28, este resultado puede verse condicionado por el hecho de que los pacientes con depresión tienden a dar mayor puntuación en la EAV de dolor y, por tanto, tener cifras más altas de DAS28.

Hábitos tóxicos

Aunque el tabaco es un factor de mal pronóstico en AR (141), en este trabajo no se ha encontrado asociación entre el hábito tabáquico y la remisión, tanto en el primer año, como persistente en el último año. El alcohol tampoco se relacionó con la remisión en nuestro estudio. En un estudio prospectivo de 662

pacientes con AR (142) donde se evaluó la relación entre alcohol y capacidad funcional y actividad de la AR, encontraron que el consumo de alcohol se asoció a mayor incapacidad funcional medida por HAQ, pero no encontraron relación con la actividad de la enfermedad medida por DAS28. En otro estudio de la cohorte BARFOT (143), donde se analizó la relación entre consumo de alcohol y actividad de la enfermedad en pacientes con AR, encontraron relación entre las mujeres consumidoras de alcohol con menor actividad de la enfermedad según DAS28, no encontrando esta asociación en el sexo masculino. No se analizaron, en ninguno de estos estudios, datos de remisión.

Tratamientos

En cuanto a los tratamientos, la buena adherencia a los tratamientos se relacionó con la probabilidad de alcanzar remisión puntual a lo largo de la enfermedad. También se encontró asociación con el uso de FAME en monoterapia y la remisión mantenida, que puede tener su explicación en que, normalmente, los pacientes que presentan mejor respuesta, cuya enfermedad tiene curso clínico menos agresivo, requieren menos intensificación de los tratamientos. Así pues, un paciente con buena respuesta al metotrexato en monoterapia, que tenga buen control de síntomas y baja actividad de la enfermedad, probablemente no requerirá en el seguimiento añadir otro FAME y, por tanto, este perfil de paciente entraría en el perfil de remisión con un solo FAME.

El uso de biológico en monoterapia se relacionó de forma estadísticamente significativa con remisión persistente en el último año, pero en cuanto a este dato debemos comentar que se trataba de un número pequeño de

pacientes (n=15), la mitad de los cuales se encontraban en tratamiento con Tocilizumab. Como sabemos, el tocilizumab es un fármaco que disminuye de manera marcada los reactantes de fase aguda, pudiendo dar valores de DAS28 más bajos por el peso de la VSG en el cálculo (144). El tratamiento biológico, en general, no se asoció a remisión debido, probablemente, a sesgo de prescripción, es decir, los pacientes que reciben biológicos son los pacientes que no han respondido a la terapia convencional con FAME y, por tanto, presentan una AR más grave.

Otra variable que se asoció con la remisión en nuestros pacientes fue la buena respuesta EULAR al primer tratamiento. La respuesta clínica tras el inicio del tratamiento se ha identificado como factor predictor de remisión en algunos estudios (145,136,113). En un estudio reciente de la cohorte TARACT, de 366 pacientes se encontró como factor predictor independiente de remisión por DAS28 en últimas dos visitas, la buena respuesta EULAR el primer año con una OR de 3,1 (113). En el estudio RAPID1 con Certolizumab pegol, de 703 pacientes con AR de una media de duración de 6 años y una media de DAS28 inicial de 7 (actividad alta), observaron que los pacientes con rápida respuesta al tratamiento en las semanas 4, 6 y 8, tenían más probabilidad de alcanzar baja actividad de la enfermedad en el primer año. Conseguir baja actividad o un descenso en la puntuación del DAS28 con el primer tratamiento se asoció con la remisión, tanto puntual a lo largo del seguimiento, como remisión mantenida en el último año. (146).

Asimismo, no sólo la buena respuesta EULAR, sino el alcanzar remisión en el primer año de tratamiento, se asoció en nuestros pacientes a alcanzar remisión mantenida. Esta asociación también ha sido observada en el estudio

ESPOIR (121). En un estudio de la base de datos CORRONA (120) se observó que los pacientes que se encontraban en remisión el primer año tenían más probabilidad de mantenerse en remisión.

Por tanto, la forma de presentación y situación inicial de los pacientes y el retraso en acudir al reumatólogo marcará el futuro de la enfermedad. La actividad de la AR en la visita basal será clave en la consecución de objetivos terapéuticos. La AR más activa desde el inicio tendrá menos probabilidad de remisión. Los factores modificables residen en mejorar la derivación a consultas de Reumatología para realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento intensivo tan pronto como el paciente sea visto en consulta.

El presente trabajo presenta varias fortalezas. Varios de los estudios publicados, cuyo objetivo ha sido identificar factores asociados a remisión, son ensayos clínicos controlados diseñados para comparar diferentes regímenes de tratamiento y no son cohortes que reflejen la práctica clínica habitual. La relevancia de este trabajo ha de señalarse ya que se ha estudiado a pacientes de la práctica clínica habitual de un Servicio de Reumatología. Su importancia radica en que representa la práctica clínica real, con un número relevante de pacientes con un seguimiento promedio de casi 10 años. La sistemática de trabajo fue similar entre todos los reumatólogos del servicio, tanto en primera visita, como en sucesivas. Los cambios de tratamiento se realizaron dependiendo de valores de actividad de la enfermedad, valoración de articulaciones dolorosas y tumefactas, incapacidad funcional, comorbilidades y

tolerabilidad y efectos adversos de los tratamientos, todo ello en el seno de una práctica clínica habitual en un Servicio hospitalario.

Por otro lado, nuestro estudio presenta una serie de limitaciones. Al ser un estudio retrospectivo se incluyeron pacientes de un seguimiento promedio mayor de 10 años, no todos los datos han podido estar disponibles para su revisión y algunos otros se han recogido *a posteriori*, como por ejemplo el cálculo de los índices de actividad. Otra limitación es no haber podido calcular otros índices de actividad con los datos disponibles.

La remisión clínica es el objetivo último del tratamiento de los pacientes con AR. Factor no modificable de mal pronóstico es el sexo femenino, pero un diagnóstico precoz y una buena respuesta al primer tratamiento mejorará la consecución de objetivos. Asimismo, una actividad basal DAS28 más baja en visita inicial se comporta como factor predictor de remisión en pacientes con AR.

VI. CONCLUSIONES

1. Los factores que se asociaron de forma estadísticamente significativa a la remisión persistente en el último año en pacientes con AR en práctica clínica real fueron los siguientes: el sexo masculino, el diagnóstico precoz antes de seis meses, la VSG<30, el DAS28 inicial, la EAV de dolor inicial y el HAQ más bajos, la remisión en el primer año y la remisión puntual durante el seguimiento, la buena respuesta EULAR al primer tratamiento, el uso de FAME en monoterapia y el tratamiento con biológicos en monoterapia. Fueron factores predictores independientes de remisión mantenida de la AR en el último año el sexo masculino, el DAS28 inicial más bajo y el diagnóstico precoz antes de los seis meses.

2. Los factores asociados a remisión en el primer año de la AR en nuestro estudio fueron la EAV de dolor más baja al inicio, el recuento de articulaciones tumefactas NAT44 más bajo y la respuesta EULAR al primer tratamiento. Fueron factores predictores independientes de remisión el primer año la EAV inicial de dolor y el NAT44 más bajos.

3. Se asociaron de forma estadísticamente significativa con la remisión puntual el sexo masculino, el diagnóstico precoz antes de los seis meses, el tiempo de evolución y de seguimiento de la enfermedad, la VSG<30, el DAS28 inicial, la EAV de dolor y de actividad del paciente y el HAQ más bajos, el cumplimiento terapéutico, la remisión durante el primer año y la buena respuesta EULAR al primer tratamiento. Los factores predictores independientes de remisión puntual de la enfermedad fueron el

diagnóstico precoz el primer año, la EAV de dolor más baja al inicio, la VSG<30 y los años de seguimiento en consulta.

4. A fin de implementar mejoras en el manejo de la AR en el HUGC Dr. Negrín, el principal factor modificable para conseguir la remisión de la enfermedad es el diagnóstico y tratamiento precoces de la AR.

VII: RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La AR es la poliartritis crónica más frecuente, con un curso variable y que, ya desde el inicio, causa incapacidad funcional, destrucción y deformidad articular, que puede llegar a invalidar en un alto porcentaje de pacientes. El tratamiento de la AR ha sufrido cambios notables en los últimos 20 años y el objetivo actual es conseguir un estado de remisión clínica. La adopción de una estrategia de control estrecho con el objetivo de alcanzar la más baja actividad posible ha mejorado el pronóstico de la enfermedad.

HIPÓTESIS

En el seguimiento de los pacientes con AR en el HUGC Dr. Negrín existen áreas de mejora en cuanto a consecución de los objetivos terapéuticos de baja actividad o remisión. Así, debemos conocer los factores asociados a alcanzar remisión y a fin de implementar medidas correctivas especialmente para aquellos factores modificables.

OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio fueron determinar la prevalencia real de pacientes con AR que se encuentran en remisión de la enfermedad e identificar factores asociados a no remisión que pudieran ser modificables en el HUGC Dr. Negrín.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en una cohorte de pacientes con AR atendida en primera consulta en el Servicio de Reumatología del HUGC Dr. Negrín entre el 1 de enero de 2000 y el 30 de abril de 2014. Los datos sobre características demográficas, clínicas y asistenciales se incluyeron en una base

de datos electrónica incluyendo los parámetros de actividad de la enfermedad, datos analíticos, características radiográficas y comorbilidades. Se utilizó como criterio de remisión el DAS28 y se definió como remisión mantenida un índice DAS28 menor de 2,6 en las últimas dos visitas disponibles en la historia clínica.

RESULTADOS:

Se incluyeron de manera consecutiva 463 pacientes, mayoría (75%) mujeres, con una media de edad al inicio de la AR de 50 años y una media de duración de la enfermedad en el seguimiento de 8 años. El factor reumatoide fue positivo en el 80% y el anti CCP fue positivo en el 73%. A lo largo del seguimiento, el 96% de los pacientes fue tratado con fármacos modificadores de enfermedad (FAME), mientras que la combinación de FAME y biológico se utilizó en el 19%. El 11% alcanzó remisión en el primer año y el 72% de manera puntual durante el seguimiento. Se encontraron en remisión clínica mantenida el 46% de los pacientes. El sexo masculino ($p=0,003$; OR 2,01, IC95% 1,26-3,23), el diagnóstico antes del primer año de duración de los síntomas ($p=0,013$; OR 1,7, IC95% 1,49-1,93), la escala de dolor baja en primera visita ($p=0,016$), la mejor capacidad funcional medida por HAQ ($p=0,011$), la VSG inicial menor de 30 ($p=0,045$), el DAS28 inicial bajo ($p=0,021$), una buena respuesta EULAR al primer tratamiento ($p<0,001$, OR 2,23; IC95% 2,02-2,44), así como la remisión durante el primer año ($p=0,042$, OR 1,98, IC95% 1,01-3,87) se asociaron de manera significativa con la remisión mantenida. En el análisis multivariante, el sexo masculino ($p=0,031$, OR 1,7, IC95% 1,05-2,82), el diagnóstico en el primer año de duración de los síntomas ($p=0,023$, OR 1,7, IC95% 1,07-2,69) y el DAS28 inicial ($p=0,035$) se comportaron como factores predictores independientes de

remisión mantenida. No se asociaron a remisión mantenida el índice de comorbilidad de Charlson, el empleo de biológicos o el factor reumatoide.

CONCLUSIONES

El 46% de los pacientes con AR seguidos en el HUGC Dr. Negrín se encuentran en remisión persistente, siendo el diagnóstico precoz un factor modificable predictor de remisión. Así, un objetivo del Servicio de Reumatología debiera ser mejorar el retraso diagnóstico de la AR en el área sanitaria.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. EPISER Study Group. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60:1040-5
2. Perricone C, Ceccarelli F, Valesini G. An overview on the genetic of rheumatoid arthritis: a never-ending story. *Autoimmun Rev* 2011;10:599-608.
3. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins *Arthritis Rheum* 2000;43:30-37.
4. Diogo D, Okada Y, Plenge RM. Genome-wide association studies to advance our understanding of critical cell types and pathways in rheumatoid arthritis: recent findings and challenges. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:85-92.
5. Irigoyen P, Lee AT, Wener MH, et al. Regulation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: contrasting effects of HLA-DR3 and the shared epitope alleles. *Arthritis Rheum* 2005;52:3813-3818.
6. Källberg H, Ding B, Padyukov L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis* 2011;70:508-5116.
7. Lee AT, Li W, Liew A, et al. The PTPN22 R620W polymorphism associates with RF positive rheumatoid arthritis in a dose-dependent manner but not with HLASE status. *Genes Immun* 2005;6:129-133.
8. Steer S, Lad B, Grumley JA, et al. Association of R602W in a protein tyrosine phosphatase gene with a high risk of rheumatoid arthritis in a British population: evidence for an early onset/disease severity effect. *Arthritis Rheum* 2005;52:358-360.

9. De Rooy, Zhernakova A, Tsonaka R et al.: A genetic variant in the region of MMP-9 is associated with serum levels and progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1163-9.
10. Knevel R, Klein K, Somers K et al.: Identification of a genetic variant for joint damage progression in autoantibody-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2038-46.
11. Juge PA, Van Steenberghe HW, Constantin A et al.: SPP1 rs9138 variant contributes to the severity of radiological damage in anti-citrullinated protein autoantibody-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1840-3.
12. Paradowska-Gorycka A, Raszkievicz B, Jurkowska et al.: Association of single nucleotide polymorphisms in the IL27 gene with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 2014;80:298-305.
13. Leipe J, Schramm MA, Prots I, et al: Increased Th17 cell frequency and poor clinical outcome in rheumatoid arthritis are associated with a genetic variant in the IL4R gene. *Arthritis Rheumatol (Hoboken)* 2014;66:1165-75.
14. Ruysse-Witrand A, Lukas C, Nigon D et al.: Association of IL-2RA and IL-2RB genes with erosive status in early rheumatoid arthritis patients (ESPOIR and RMP cohorts). *J Bone Spine Rev Rheum* 2014;81:228-34.
15. Ospelt C, Camici GG, Engler A et al.: Smoking induces transcription of the heat shock protein system in the joints. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1423-6.
16. Sopori, M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2002;2:372–377.

17. Holt, P.G, Keast, D. Environmentally induced changes in immunological function: Acute and chronic effects of inhalation of tobacco smoke and other atmospheric contaminants in man and experimental animals. *Bacteriol. Rev.* 1977;41:205–216.
18. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L. et al. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat. Biotechnol.* 2013;31:142–147.
19. Wang H, Yu M, Ochani M. et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003;421:384–388.
20. Xue M, McKelvey K, Shen K et al. Endogenous MMP-9 and not MMP-2 promotes rheumatoid synovial fibroblast survival, inflammation and cartilage degradation. *Rheumatology (Oxford)* 2014 Dec;53:2270-9.
21. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol. Rev.* 2010;233:34–54.
22. Scott DL, Wolfe F, Huizinga T.W. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376:1094–1108.
23. Cooles FA, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:233–240.
24. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheumatol.* 2006;54:38–46.

25. Padyukov L, Silva C, Stolt P et al. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2004;50:3085–3092.
26. Gregersen PK, Silver J, Winchester R.J. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 1987;30:1205–1213.
27. Matthey DL, Dawes PT, Clarke S. Relationship among the HLA-DRB1 shared epitope, smoking, and rheumatoid factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2002;47:403–407.
28. Turesson C, O’Fallon WM, Crowson CS et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: Incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann. Rheum. Dis.* 2003;62:722–727.
29. Kim SK, Park SH, Shin IH et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody, smoking, alcohol consumption, and disease duration as risk factors for extraarticular manifestations in Korean patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2008;35:995–1001.
30. Deane KD, Norris JM, Holers VM. Pre-clinical rheumatoid arthritis: identification, evaluation and future directions for investigation. *Rheum.Dis.Clin.North Am.* 2010:236–241.
31. Van de Sande MGH, De Hair MJH, Van der Leij C, et al. Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Ann.Rheum.Dis.* 2011;70:772–777.

32. Klareskog L, Malmstrom V, Lundberg K, et al. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunology*. 2011;23:92–98
33. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arth.Rheum*. 2006;54:38–46.
34. Scott IC, Tan R, Stahl D et al. The protective effect of alcohol on developing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis *Rheumatology* 2013;52:856-867.
35. Jonsson I-M, Verdrengh M, Brisslert M et al. Ethanol prevents development of destructive arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:258-63.
36. Rodríguez-Carrio J, De Paz B, López P et al.: IFN α serum levels are associated with endothelial progenitor cells imbalance and disease features in rheumatoid arthritis patients. *PLoS One*. 2014 Jan 21;9:1-9.
37. Lee SY, Yoon BY, Kim JI et al.: Interleukin-17 increases the expression of Toll-like receptor 3 via the STAT3 pathway in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Immunology* 2014;141:353-61.
38. Fassl SK, Austermann J, Papantono-Poulou O et al.: Transcriptome assessment reveals a dominant role for TLR4 in the activation of human monocytes by the alarmin MRP8. *J Immunol (Baltim Md 1950)* 2015;194:575-83.
39. Fleming A, Crown JM, Corbett M; Early Rheumatoid Disease I: Onset. *Ann Rheum Dis* 1976; 35:357-360.

40. Fleming A, Crown JM, Corbett M; Early Rheumatoid Disease II: Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis* 1976;35:361-364.
41. Hench PS, Rosenberg EF: Palindromic Rheumatism: New oft-recurring disease of joints apparently producing no articular residues- report of 34 cases. *Proc Mayo Clin* 1942;16:808.
42. Jacoby R, Cosh J, Jayson M. Onset, early stages and prognosis of Rheumatoid Arthritis: a clinical study with 100 patients with 11 years of follow-up. *Br Med J* 1973;2:96-100.
43. Turesson C, Jacobsson LTH, Sturfelt G, et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:59-64.
44. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Multiple extra-articular manifestations are associated with poor survival in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1533-1534.
45. Carmona L, González-Álvaro I, Balsa A et al, EMECAR Study Group. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003;62:897–900.
46. Nicole C. Richman MD, Jinoos Yazdany MD, et al. Extraarticular Manifestations of Rheumatoid Arthritis in a Multiethnic Cohort of Predominantly Hispanic and Asian Patients. *Medicine* March 2013, Vol 92:92-97.
47. Del Rincón I, Haas RW, Pogolian S, Escalante A. Lower limb arterial incompressibility and obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:425-32.

48. Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, Lymp JF, Kopecky SL, Goronzy JJ, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R984-91.
49. Turesson C, O'Fallon W, Crowson C, et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62:722-727.
50. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, 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;596:762-84.
51. Van der Heijde DM, van Riel PL, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1988;17:284-92.
52. Pruijn GJ, Wiik A, van Venrooij WJ. The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:203.
53. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2000;43:155-63.
54. Salvador G, Gomez A, Vinas O, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:972-75.

55. Van der Heijde DM, Van Leeuwen MA, Van Riel PL, Koster AM, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective follow up of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:26–34.
56. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315–24.
57. Nissila M, Isomaki H, Kaarela K, et al. Prognosis of inflammatory joint diseases. A three-year follow-up study. *Scand J Rheumatol.* 1983;12:33–8.
58. Möttönen TT. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:648–53.
59. Van der Heijde DM, Van Leeuwen MA, Van Riel PL, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective follow up of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:26–34.
60. Van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995;34:74–8.
61. Ory PA. Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:597-604.
62. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, et al. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis: correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1971;14:706-20.

63. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/Van der Heijde method. *J Rheumatol* 1999;26:743-5.
64. Larsen A. How to apply Larsen score evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies? *J Rheumatol* 1995;25:1063-6.
65. 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* 1999;38:941-7.
66. Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology* 2001;40:1211-20.
67. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 641-649.
68. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis & Rheum*, sept 2010;62:2569–2581.
69. Iagnocco A, Ceccarelli F, Perricone C, Valesini G. The role of ultrasound in rheumatology. *Semin Ultrasound CT MR* 2011; 32: 66-73.
70. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005; 32: 2485-2487.
71. Rizzo Ch, Ceccarelli F, Gattamelata A et al. Ultrasound in Rheumatoid Arthritis. *Med Ultrason* 2013, Vol 15:199-208.

- 72.** Hoving JL, Buchbinder R, Hall S et al. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:663–675.
- 73.** McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:156–63.
- 74.** Ostendorf B, Scherer A, Modder U, Schneider M. Diagnostic value of magnetic resonance imaging of the forefeet in early rheumatoid arthritis when findings on imaging of the metacarpophalangeal joints of the hands remain normal. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2094–102.
- 75.** Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: Roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:91–116.
- 76.** 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;31:315–24.
- 77.** Banal F, Dougados M, Combescure C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1184-1191.
- 78.** Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H and Takeuchi T. Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology* 2011;50:1268-1274.

79. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF, Pincus T. A simplified twenty-eight joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:531-7.
80. Aletaha D and 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;23(Suppl. 39), S100-8).
81. Van der Heijde DM, Van't Hof MA, Van Riel P Let al. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis*.1992;51:177-181.
82. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-40.
83. Van Gestel AM, Prevoo ML, Van't Hof MA et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39:34-40.
84. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23:137-45.
85. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol* 1993; Dec;20:2116-22.

86. Pincus T, Callahan LF, Sale WG et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum.* 1984 Aug;27:864-72.
87. Sokka T, Makinen H. Drug management of early rheumatoid arthritis-2008. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:93–102.
88. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:34–45.
89. Cush JJ. Early arthritis clinics: if you build it will they come? *J Rheumatol.* 2005;32:203–7.
90. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, et al: Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis* 2010;69:638–643.
91. Smolen JS, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force *Ann Rheum Dis* 2015;0:1–13.
92. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
93. Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492–509.

94. Sanmartí R et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide *Reumatol Clin*. 2015;11:279–294.
95. Ruderman EM. The role of concomitant methotrexate in biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis* 2013, Vol71, Suppl 1:S29–S32.
96. Van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:164–172.
97. Visser K, Katchamart W, Loza E et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1086–1093.
98. Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: Post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1333–7.
99. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literatura review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:516–28.

- 100.** BIOBADASER: registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. *Revista Española de Reumatología* 2002;29: 292-299
- 101.** Tornero Molina J, Raimon Sanmartí S, Rodríguez Valverde V., Martín Mola E. Marengo de la Fuente JL. Et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide *Reumatol Clin.* 2010;6:23–36.
- 102.** Prevoo ML, Van Gestel AM, Van HT et al. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. *American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score Br J Rheumatol.* 1996;36:1101-1105.
- 103.** Felson DT, Smolen JS, Wells G et al, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials *Arth & Rheum,* 2011;63:573–586.
- 104.** Svensson B, Andersson ML, Bala SV et al. Long-term sustained remission in a cohort study of patients with rheumatoid arthritis: choice of remission criteria *BMJ Open* 2013;3:1-10.
- 105.** Sokka T, Hetland ML, Mäkinen H et al: Remission and Rheumatoid Arthritis. *Arth & Rheum,* sept 2008;58:2642–2651.
- 106.** Choy T, Bykerk VP, Boire G et al: Physician global assessment at 3 months is strongly predictive of remission at 12 months in early rheumatoid arthritis: results from the CATCH cohort. *Rheumatology* 2014;53:482-490.

107. Naranjo A, Cáceres L, Hernández-Beriaín JA et al. Ajuste en la práctica clínica de las directrices treat-to-target para la artritis reumatoide: Resultados del estudio ToARCan. *Reumatol Clin*. 2015:1-5.
108. Cardiel MH. Treat to target strategy in rheumatoid arthritis: Real benefits. *Reumatol Clin*. 2013;9:101–5.
109. Kaneko Y, Koike T, Oda H et al. Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan. *Mod Rheumatol*. 2014:1–7.
110. Wolfe F, Michaud K. Resistance of rheumatoid arthritis patients to changing therapy: Discordance between disease activity and patients' treatment choices. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2135–42.
111. Studenic P, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Discrepancies between patients and physicians in their perceptions of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2814–23.
112. Gossec L, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:675–680.
113. Darawankul B, Chaiamnuay S, Pakchotanon R, et al: The good EULAR response at the first year is strongly predictive of clinical remission in rheumatoid arthritis: results from the TARAC cohort: *Clin Rheumatol*. 2015 Jan;34:43-9.
114. Forslind K, Hafström I, Ahlmen M, Svensson B. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2007;66:46–52.

- 115.** Jawaheer D, Messing S, Reedet G et al: Significance of Sex in Achieving Sustained Remission in the Consortium of Rheumatology Researchers of North America Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care & Research* Dec 2012;64:1811–1818.
- 116.** Martire MV, Claverie LM, Duarte V et al. Factores asociados a remisión sostenida en pacientes con artritis Reumatoide. *Reumatol Clin.* 2015;11:237–241.
- 117.** Ma MH, Scott IC, Dahanayake C et al: Clinical and Serological Predictors of Remission in Rheumatoid Arthritis Are Dependent on Treatment Regimen. *The Journal of Rheumatology* 2014;41:1298-1303.
- 118.** Van der Heijde D, Klareskog L, Singh A et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;65:328–34.
- 119.** Burmester GR, Ferraccioli G, Flipo R-M, et al. Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. *Arthritis Rheum.* 2008;59:32–41.
- 120.** Navarro-Millán I, Chen L, Greenberg JD et al. Predictors and persistence of new-onset clinical remission in rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 October; 43:137–143.

121. Combe B, Logeart I, Belkacemi MC et al: Comparison of the long-term outcome for patients with rheumatoid arthritis with persistent moderate disease activity or disease remission during the first year after diagnosis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2014;0:1–6.
122. Mau W, Bornmann M, Weber H et al. Prediction of permanent work disability in a follow-up study of early rheumatoid arthritis: results of a tree structured analysis using recpam. *Mau Semin Arthritis Rheum.* 1991;21:4–12.
123. Emery P, Breedveld FC, Dougados M et al: Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide *Ann Rheum Dis* 2012;61:290-297.
124. Grigor C, Capell H, Stirling A et al: Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial *Lancet.*, 2004;364:263-269.
125. Van Nies JA, De Jong Z, Van der Helm-van Mil AH, et al. Improved treatment strategies reduce the increased mortality risk in early RA patients. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2210–6.
126. Myasoedova E, Davis JM III, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:379–85.
127. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2013;80:29–33.

- 128.** Widdifield J, Bernatsky S, Paterson M et al. Trends in Excess Mortality Among Patients With Rheumatoid Arthritis in Ontario. *Arthritis Care & Research* 2015, Vol. 67, Aug:1047–1053.
- 129.** Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2009;48:1309–1313.
- 130.** Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
- 131.** Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11):1245-51.
- 132.** Sokka T, Hetland ML, Makinen H, Kautiainen H, et al. Remission and Rheumatoid Arthritis Data on Patients Receiving Usual Care in Twenty-Four Countries. *Arthritis & Rheumatism.* Sept 2008;58:2642–2651.
- 133.** De Punder YM, Fransen J, Kievit W, Houtman PM, et al. The prevalence of clinical remission in RA patients treated with anti-TNF: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51: 1610–1617.
- 134.** Remission and rheumatoid arthritis: data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis Rheum* 2008;58:2642–2651.
- 135.** Mancarella L, Bobbio-Pallavicina F, Ceccarelli F et al. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis

- patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study. *J Rheumatol* August 2007 348:1670-1673.
- 136.** I. Vázquez, E. Graell, J. Gratacós et al. Prognostic markers of clinical remission in early rheumatoid arthritis after two years of DMARDs in a clinical setting *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25: 231-38.
- 137.** Wanruchada K, Sindhu J, Hsing-Ju L et al, Predictors for Remission in Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review *Arthritis Care & Research* Vol. 62, No. 8, August 2010, 1128–1143.
- 138.** Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. Oct 2010 Mar;69:536-41.
- 139.** El Miedany Y Co-morbidity index in rheumatoid arthritis: time to think *Clin Rheumatol*. 2015 Oct 26. [Epub ahead of print].
- 140.** Ang DC, Choi H, Kroenke K et al. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1013.
- 141.** Matcham F, Norton S, Scott D et al. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Sep 8.
- 142.** Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP (2006) Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 45:1558–1565.

- 143.** Lu B, Rho YH, Cui J, et al. Associations of smoking and alcohol consumption with disease activity and functional status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014 Jan;41:24-30.
- 144.** Bergman S, Symeonidou S, Andersson ML et al. Alcohol consumption is associated with lower self-reported disease activity and better health-related quality of life in female rheumatoid arthritis patients in Sweden: data from BARFOT, a multicenter study on early RA. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013 Jul 24;14:218.
- 145.** Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J (2008) IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 68:1516-1523.
- 146.** Verstappen SM, van Albada-Kuipers GA, Bijlsma JW, Blaauw AA, et al. A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up. *Ann Rheum Dis* 2005;64:38–43.
- 147.** Jeffrey R, Curtis J, Luijtens K and Kavanaugh A, Predicting Future Response to Certolizumab Pegol in Rheumatoid Arthritis Patients: Features at 12 Weeks Associated With Low Disease Activity at 1 Year Arthritis Care & Research, May 2012;64:658–667.

IX. ANEXOS