

Artritis Reumatoide

E. Batlle Gualda, M. Mínguez Vega, P. Bernabeu González, G. Panadero Tendero.
Unidad de Reumatología. Hospital Clínico de Sant Joan d'Alacant.

EPIDEMIOLOGÍA

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica, crónica y de distribución universal, cuya prevalencia a nivel mundial se estima en torno al 0,3-1,2% de la población y su incidencia varía entre 6-10 casos/año/100.000 habitantes⁽¹⁾. En España según el estudio EPISER la prevalencia global es del 0,5% de la población adulta, siendo la cifra algo inferior en medio rural que en el urbano⁽²⁾. El estudio SERAP mostró una incidencia anual de 8,3 casos nuevos de AR por cada 100.000 habitantes⁽³⁾. Aunque puede aparecer a cualquier edad, existe un pico de incidencia entre la cuarta y la quinta décadas de la vida, siendo la probabilidad de padecerla de las mujeres 2,5 veces superior a los varones.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Los criterios de clasificación permiten definir grupos de individuos con AR para estandarizar su incorporación a los trabajos clínicos y estudios relacionados, y brindar las bases para un abordaje común entre los clínicos.

Criterios de clasificación de la ACR de 1987

Los criterios de clasificación internacional de la AR formulados por el ACR (*American Collage of Rheumatology*) en 1987 y usados hasta hace poco tiempo, tienen buena sensibilidad y especificidad para clasificar AR ya establecida pero presentan limitaciones importantes a la hora de identificar bien a los pacientes con enfermedad de reciente comienzo y que podrían beneficiarse de una intervención terapéutica precoz y efectiva⁽⁴⁾.

Según estos criterios (Tabla 1) en las etapas precoces, los criterios clínicos (1 a 4) son sensibles pero poco específicos de AR (es decir la probabilidad de que aparezcan en pacientes con AR es alta, pero también lo es para otros tipos de artritis), mientras que la presencia de los otros criterios es poco sensible aunque muy específica (no suelen aparecer en otros tipos de artritis pero tampoco en las etapas iniciales de AR).

En estudios longitudinales de pacientes con artritis de reciente comienzo se ha demostrado que el número de criterios que se cumplen aumenta con la duración del seguimiento. Las alteraciones radiológicas tampoco aparecen en etapas iniciales de la AR. Quizás el factor reumatoide sea en estas etapas precoces el más útil de todos estos criterios⁽⁴⁾.

Tabla 1: **Criterios de clasificación de la artritis reumatoide del American College of Rheumatology (1987)**⁽⁴⁾

1.- Rigidez matutina	Rigidez matutina articular de 1 hora o más.
2.- Artritis de 3 o más grupos articulares	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente y ser objetivados por un médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas.
3.- Artritis de articulaciones de las manos	Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales).
4.- Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo.
5.- Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-articulares observados por un médico.
6.- Factor reumatoide en suero	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado en controles inferior al 5%.
7.- Alteraciones radiográficas	Alteraciones radiográficas típicas de artritis reumatoide en radiografías posteroanteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en articulaciones afectadas.

Tabla 2: **Criterios de clasificación de la EULAR/ACR de artritis reumatoide 2010**⁽⁶⁾

<p>Los nuevos criterios de AR sólo se aplicarán sobre una determinada población diana que debe tener las siguientes características:</p> <p>1) presentar al menos una articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada)</p> <p>2) dicha sinovitis no se pueda explicar por el padecimiento de otra enfermedad</p>	
<p>Un paciente será clasificado de AR si la suma total de las siguientes variables es ≥ 6:</p> <p>A. Afectación articular*.</p> <p>1 articulación grande afectada§</p> <p>2-10 articulaciones grandes afectadas</p> <p>1-3 articulaciones pequeñas afectadas (con o sin afectación de grandes articulaciones)</p> <p>4-10 articulaciones pequeñas afectadas (con o sin afectación de grandes articulaciones)</p> <p>>10 articulaciones (al menos una pequeña)</p> <p>B. Serología (al menos se necesita un resultado)</p> <p>FR y anti-PCC negativos</p> <p>FR y/o anti-PCC positivos bajos (<3 valor normal)¶</p> <p>FR y/o anti-PCC positivos altos (>3 valor normal)¶</p> <p>C. Reactantes de fase aguda</p> <p>VSG y PCR normales</p> <p>VSG y/o PCR elevadas</p> <p>D. Duración de los síntomas</p> <p><6 semanas</p> <p>≥ 6 semanas</p>	<p>Puntuación</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>5</p> <p>0</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>0</p> <p>1</p>

FR: factor reumatoide; anti-PCC: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.

* La afectación articular se refiere a cualquier articulación inflamada o dolorosa a la exploración y en la que pueda evidenciarse mediante pruebas de imagen la sinovitis.

§ "Articulaciones grandes" se refiere a hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

¶ En aquellos lugares donde sólo se informa el FR como positivo o negativos, el resultado positivo debe puntuarse como positivo a títulos bajos.

Se considera AR probable cuando están presentes 4 ó más criterios de los 7 que conforman la lista (Tabla 1). Esta clasificación diagnóstica tiene una sensibilidad que varía entre el 75%-95% y una especificidad del 73%-95%^(4,5).

Criterios de clasificación de la EULAR/ACR de 2010

En realidad, el objetivo de las terapias actuales es prevenir que los individuos lleguen al estadio de enfermedad crónica necesario para cumplir con los criterios de 1987. Las limitaciones de tales criterios motivaron la creación de un grupo de trabajo del ACR/EULAR para desarrollar un nuevo enfoque para la clasificación de la AR basado en la importancia de un diagnóstico temprano y el inicio de un tratamiento que prevenga o minimice la aparición de secuelas^(6,7). Con estos criterios (Tabla 2) se logra un incremento de la sensibilidad en fases precoces de la enfermedad respecto a los previos de 1987.

Estos criterios también permiten hacer el diagnóstico en aquellos pacientes que presenten una AR evolucionada siempre que:

a) tengan erosiones típicas de AR.

b) presenten una enfermedad activa o inactiva de larga evolución cuyos datos retrospectivos permitan la clasificación con los criterios mencionados.

Hay que tener en cuenta que:

- El punto de partida para la aplicación de estos criterios es la presencia de sinovitis, no se deben aplicar en pacientes sanos o con artralgiás.
- Sólo se deben aplicar a pacientes con sinovitis sin causa conocida, y la obligación de este diagnóstico diferencial es del médico que lleva al paciente.
- Son criterios dinámicos. Un paciente que inicialmente no es clasificado como AR sí lo puede ser a lo largo del tiempo.
- No son válidos para que el médico de cabecera decida remitir a un paciente al reumatólogo.
- Son criterios basados en el conocimiento actual, por lo que deberán ser revisados si aparecen nuevos biomarcadores genéticos, serológicos o de imagen.
- El punto de corte probablemente pueda variarse para distintos usos de los criterios.
- Introducen cambios importantes en la valoración clínica (desaparece la rigidez matutina, la

afectación de las manos o la simetría y se valora tanto el número como el tamaño de las articulaciones afectadas), dan mucha importancia a los hallazgos analíticos (mercadores serológicos y reactantes de fase aguda) y disminuyen la importancia de la persistencia temporal (se pueden diagnosticar de AR de menos de 6 semanas de duración).

- Son criterios de clasificación, no de diagnóstico. El objetivo es poder discriminar de forma estandarizada en una población de pacientes con sinovitis indiferenciada cuál es el subgrupo que con mayor probabilidad puede desarrollar AR erosiva y persistente, para ser incluidos en ensayos clínicos u otros estudios que necesiten criterios uniformes. Estos sujetos son los que se van a beneficiar de un tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs). No obstante, un reumatólogo puede diagnosticar un sujeto de AR aunque no cumpla criterios o tenga manifestaciones no incluidas en los criterios.
- Algunas limitaciones que se han imputado a estos nuevos criterios son la necesidad de ser probados en diferentes situaciones clínicas o grupos étnicos, la no inclusión de técnicas de imagen o el mantener la heterogenicidad de los diferentes pacientes diagnosticados de AR (seropositivos, seronegativos, AR de evolución rápida, AR de evolución lenta, AR erosivas, AR no erosivas, etc).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS ARTICULARES

Clásicamente, un rasgo característico -aunque no siempre presente- de la AR es el inicio insidioso, con dolor e inflamación de varias articulaciones de forma simétrica⁽⁸⁾, acompañándose de rigidez matutina, definida como "lentitud o dificultad para mover las articulaciones tras levantarse de la cama o tras permanecer en la misma posición un largo tiempo, afectando a ambos lados del cuerpo y que mejora con el movimiento". Dicha rigidez puede aparecer en otras enfermedades articulares pero, en general, en la AR activa su duración es superior a una hora.

En sus formas más típicas se suelen inflamar de forma precoz las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas de las manos, las muñecas y las metatarsofalángicas de los pies, para ir progresando con la afectación de articulaciones mayores como tobillos, rodillas, codos y hombros.

A la exploración física, es necesaria una cuidadosa palpación de la interlínea articular a fin de notar

el derrame y el edema, aunque a veces la sinovitis puede ser muy sutil y difícil de confirmar únicamente con esta exploración. También podemos apreciar limitaciones en el movimiento articular, siendo en ocasiones complicado precisar si es por la existencia de sinovitis aguda o por daño estructural cuando la enfermedad es de larga evolución.

Uno de los hallazgos más frecuentes y precoces es la tumefacción fusiforme de las interfalángicas proximales de las manos. La tumefacción de muñecas y codos es también fácilmente detectable a la palpación por ser articulaciones superficiales, sin embargo, la sinovitis del hombro es más difícil de valorar pues es una articulación profunda y su cápsula no es muy distensible; lo mismo ocurre con la cadera. La alteración de la rodilla es habitual y su derrame fácilmente detectable, acompañándose en ocasiones de quistes poplíteos (quiste de Baker). La sinovitis del tobillo puede deberse a la inflamación de la articulación tibioastragalina (que interviene en la flexo-extensión del pie) o de las articulaciones del retropié (que intervienen en la inversión y eversión del pie). La exploración de las metatarsofalángicas en las fases iniciales de la enfermedad se revela por dolor a la palpación, un antepié hinchado y ensanchado.

En la enfermedad más cronificada, podemos apreciar desviación cubital de los dedos de las manos, con subluxación dorsal de las metacarpofalángicas, hiperextensión de las interfalángicas proximales y flexión de las distales (deformidad en cuello de cisne) o hiperflexión de las interfalángicas proximales (deformidad en ojal), limitación de la movilidad de muñecas, codos, hombros, rodillas, tobillos o caderas por pérdida del cartílago y, en los pies una subluxación dorsal de las metatarsofalángicas que provoca deformidades en garra y hallux valgus.

Debemos anotar la localización de cada articulación inflamada a fin de poder juzgar en las siguientes visitas la respuesta al tratamiento.

La afectación axial y de articulaciones como la atlantoaxoidea, acromioclavicular, esternoclavicular, temporomandibular y cricoaritenoides es relativamente infrecuente⁽⁹⁾, mientras que las interfalángicas distales y la columna dorsolumbar casi siempre son respetadas.

Formas de comienzo

La AR puede presentar varias formas de comienzo y es conveniente conocerlas para diagnosticar la enfermedad en una fase temprana⁽¹⁾.

Vamos a diferenciar este comienzo de acuerdo a varias características como es la velocidad de instauración de los síntomas, número de articulaciones

afectadas, etc. También es importante tener en cuenta que algunas presentaciones son más frecuentes que otras.

I) Formas frecuentes

De acuerdo a la velocidad de instalación de los síntomas

- **Lento o insidioso.** Es la forma de comienzo más frecuente (alrededor del 70% de los pacientes). Las articulaciones se inflaman con un comienzo lento, se tornan dolorosas, tumefactas y calientes integrándose el cuadro en semanas o meses. Las articulaciones respetadas al comienzo pueden verse comprometidas en la evolución del cuadro. La presencia de rigidez matutina suele presentarse precozmente.
- **Agudo.** El comienzo de los síntomas se instaura en días (15% de los pacientes). Normalmente este inicio agudo se asocia con mialgias, fatiga, febrícula y pérdida de peso.
- **Intermedio.** Formas de comienzo intermedio entre los dos anteriores (15-20% de los pacientes). Los síntomas se instauran en días o meses, más rápido que la primera forma pero más lento que la segunda.

De acuerdo al número de articulaciones

- **Comienzo poliarticular.** Por definición el término poliarticular significa que se comprometen más de cuatro articulaciones y, clásicamente en la AR, el compromiso es bilateral y simétrico. No necesariamente este compromiso es sincrónico, pues puede existir un retardo en el compromiso de una articulación con respecto a la otra.
- **Comienzo monoarticular.** Una sola articulación persistentemente inflamada constituye un desafío diagnóstico. Habitualmente afecta a articulaciones grandes, como la rodilla, hombro o cadera. Generalmente deben realizarse métodos de diagnóstico más profundos para llegar al confirmar la AR.
- **Comienzo extraarticular.** Esta forma de comienzo es la menos frecuente pero puede manifestarse como anemia, síndrome del túnel carpiano, nódulos reumatoides, pleuropericarditis, fiebre, astenia, decaimiento general y pérdida de peso. La poliartritis aparecerá generalmente a continuación separada por un lapso de tiempo variable.

De acuerdo al tipo de articulaciones

- **Pequeñas articulaciones.** Sin duda ésta es la forma más frecuente. Las articulaciones de manos, carpos y pies son las que se comprometen más frecuentemente al comienzo de la AR.

- **Grandes articulaciones.** Las grandes articulaciones suelen comprometerse posteriormente a las pequeñas, sin embargo en algunos pacientes el comienzo asienta sobre las articulaciones grandes como rodillas, codos, etc.
- **Patrón Mixto.** Representa la combinación de las dos anteriores.

II) Formas especiales

Reumatismo palindrómico

Se caracteriza por un modelo de afectación episódica, en el que una o varias articulaciones se afectan durante horas o días, seguido de un periodo libre de síntomas que oscila entre días y meses. Muchos de los pacientes con reumatismo palindrómico tienen factores de riesgo genético y exhiben ciertos alelos HLA como los pacientes con presentaciones persistentes más características de AR⁽¹⁰⁾. La proporción de pacientes que debutan como reumatismo palindrómico y que progresan a AR varía en diversos estudios entre el 28 y el 67%⁽¹⁰⁾.

Enfermedad de predominio sistémico

Son enfermos con AR con numerosas manifestaciones extraarticulares como las ya mencionadas anteriormente y que suelen responder muy bien al tratamiento con glucocorticoides.

Pacientes de edad avanzada

El comienzo de la AR en pacientes de edad avanzada confiere ciertos rasgos que merece la pena conocer. Es más frecuente en varones que en mujeres, suelen presentarse dolores articulares y fuera de las articulaciones como son los ocasionados por la tenosinovitis de flexores de la mano. El factor reumatoide es frecuentemente negativo y toda la enfermedad suele desarrollarse en forma lenta.

Algunos pacientes presentan al comienzo un cuadro indistinguible de la polimialgia reumática, con debilidad de los músculos de la cintura escapular, pelviana y músculos del cuello, con aumento de la velocidad de sedimentación y con buena respuesta a los glucocorticoides. A posteriori pueden desarrollar una poliartritis, generalmente seronegativa indistinguible de una AR.

Nodulosis reumatoidea

Pueden desarrollarse nódulos que se localizan no solamente en la cara de extensión de los antebrazos sino que pueden ubicarse en cualquier lugar de la piel y se acompañan de escasa sinovitis. Estos nódulos pueden aparecer produciendo dolor y dificultando la prensión cuando están en las manos o el sentarse si están sobre los isquiones. Los exámenes de labo-

ratorio suelen mostrar factor reumatoide positivo, velocidad de sedimentación elevada y ligera anemia.

Artritis reumatoide y parálisis

En pacientes con parálisis tales como los hemipléjicos que desarrollan una AR, presentan en la zona paralizada una artritis con escasos síntomas y con curso benigno, encontrándose signos artríticos solamente en la zona sana.

DIAGNÓSTICO PRECOZ

Nuestro objetivo debe ser reconocer la sinovitis en un estadio inicial con el fin de instaurar una terapia adecuada antes de que pueda aparecer un daño estructural irreversible en la articulación, de ahí que como se ha comentado anteriormente, los antiguos criterios ACR de 1987⁽⁴⁾ hayan dejado de estar en vigor y dado paso a los actuales criterios EULAR/ACR de 2010⁽⁶⁾.

En al menos la mitad de los pacientes con sinovitis de menos de 6 semanas de evolución, la enfermedad se resuelve espontáneamente^(11,12). En el resto el proceso se puede cronificar, evolucionando en algunos casos, tras un tiempo variable que depende de cada individuo hacia una AR bien definida. Por ello, el primer paso en el diagnóstico precoz debe ser reconocer la inflamación secundaria a la artritis, posteriormente realizar un diagnóstico diferencial de las posibles causas (por ejemplo lupus, artritis psoriásica, espondiloartropatías, etc) y, finalmente, estimar el riesgo de desarrollar una AR. La persona mejor entrenada para evaluar estos procedimientos es el reumatólogo, por lo que cualquier paciente con artritis debe derivarse a este especialista, especialmente dentro de las seis primeras semanas tras el inicio de los síntomas⁽¹³⁾. Esto ha llevado en muchos centros a la creación de consultas de reumatología de artritis precoz.

Con el fin de identificar aquellos pacientes con sinovitis inespecífica con riesgo de evolucionar hacia a AR se han estudiado diversos predictores, entre los que destacan:

- Marcadores serológicos. Desde el año 2000 existe un gran interés en la identificación de los anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti-PCC). Varios ensayos han demostrado su alta especificidad pero su relativa baja sensibilidad.
- Marcadores genéticos. El factor de riesgo genético más importante de AR fue identificado hace más de 30 años⁽¹⁴⁾ y hoy día tenemos numerosas evidencias de que determinados alelos HLA-DRB1, se asocian con mayor susceptibilidad para sufrir AR.

En los últimos años se están investigando otros marcadores genéticos, destacando por su importancia el relacionado con el gen que codifica la proteína tirosina fosfatasa (PTPN22)⁽¹⁵⁾. Aunque estos estudios tienen importancia para entender el desarrollo de la enfermedad, su utilidad en la práctica clínica habitual para identificar cómo va evolucionar una sinovitis de inicio es muy escaso.

- Pruebas de imagen. La determinación mediante pruebas de imagen -especialmente resonancia magnética y ecografía- de las articulaciones afectas y su simetría han emergido como importantes predictores de la progresión hacia una AR. Varios estudios han demostrado la buena relación de ambas técnicas en la identificación de la sinovitis, siendo además la sensibilidad mucho mayor a la simple exploración del clínico⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Por otro lado, ambas técnicas permiten también la valoración y la identificación de estructuras periarticulares, pudiendo identificar por ejemplo entesitis, lo que reduce la probabilidad de AR y apunta más hacia una espondiloartropatía. Además, son técnicas que tienen una sensibilidad superior a las radiografías simples a la hora de detectar erosiones óseas^(16,19). Asimismo, la resonancia magnética es capaz de detectar edema en hueso subcondral, como predictor de progresión hacia erosiones⁽²⁰⁾.

MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES

Aunque la AR se manifiesta principalmente en la sinovial de las articulaciones diartrodiales, otros órganos pueden verse afectados, especialmente en pacientes con enfermedad articular severa⁽²¹⁾.

Nódulos reumatoides

Constituyen la manifestación más frecuente en la AR, apareciendo hasta en un 20-30% de pacientes en los trabajos más clásicos, aunque este porcentaje es algo menor en la actualidad. Se localizan en el tejido celular subcutáneo. Tienen una consistencia firme y habitualmente son indoloros. Su tamaño oscila entre 0,5 y 3 cm de diámetro. Suelen aparecer en puntos de presión aunque pueden observarse en cualquier localización. Son frecuentes en la cara posterior del codo, en los dedos, en la cara anterior de la tibia y el dorso del pie. Pueden ser móviles o estar adheridos a periostio o a fascias profundas. Presentan una histología característica. Sus elementos se distribuyen en tres zonas: una central necrótica con material fibrinoide, una intermedia constituida por histiocitos dispuestos en empalizada y

una externa de límites imprecisos con gran infiltración de células redondas, tejido fibroso y vasos sanguíneos. Podría deberse a una alteración vasculítica inicial que favorecería la extravasación de complejos inmunes con la consiguiente activación macrofágica. Aparecen en pacientes con factor reumatoide positivo. Se considera un factor predictivo de evolución agresiva de la enfermedad. Varían a lo largo de la enfermedad pudiendo desaparecer, reaparecer o persistir indefinidamente. La mayoría no necesitan tratamiento. Los nódulos dolorosos o aquellos que interfieren en la movilidad articular, se pueden infiltrar con un corticoide y anestésico local, así se produce regresión de los mismos o se puede plantear su exéresis quirúrgica. Además de en la piel, pueden aparecer en otros órganos o tejidos, entre ellos el pulmón⁽²²⁾.

Manifestaciones hematológicas

La anemia es una de las manifestaciones extraarticulares más frecuentes, su prevalencia se estima en torno a un 50%. La detección de anemia en un paciente con AR obliga a realizar un diagnóstico diferencial, contemplando varias posibilidades: por proceso crónico inflamatorio, ferropénica, megaloblástica y aplásica.

La anemia por trastorno crónico suele tener patrón de anemia normocítica y normocrómica. Habitualmente es leve y se relaciona con el nivel de velocidad de sedimentación globular y con la actividad de la enfermedad.

La anemia ferropénica puede aparecer como consecuencia de sangrados digestivos en el contexto del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideo y glucocorticoides, aunque la generalización de gastroprotección y un uso racional de los fármacos, han disminuido la importancia y la frecuencia de este tipo de anemias.

La anemia megaloblástica es poco frecuente. Se produce como consecuencia de una disminución de los niveles séricos de folatos, por consumo en zonas de sinovitis y en relación con el uso de metotrexato o leflunomida.

La anemia aplásica es excepcional y suele ser una complicación del uso de fármacos inmunosupresores.

La leucopenia y la trombocitopenia son muy raras y suelen ser consecuencia de toxicidad farmacológica. La trombocitosis es frecuente y aparece como reactante de fase aguda.

Debilidad muscular

La debilidad muscular es un síntoma frecuente en la AR. Existen numerosas causas, con frecuencia

sumatorias. La inflamación articular generalmente se asocia con disminución de la movilidad articular y paulatina atrofia de los músculos yuxtaarticulares. Este efecto es más obvio en la rodilla, donde la sinovitis se asocia con debilidad del cuádriceps. El ejercicio físico puede prevenir o recuperar la debilidad muscular asociada a sinovitis.

La miositis clínica no es frecuente pero es un hallazgo anatomopatológico en series de autopsias. Se describe como una acumulación focal de linfocitos y células plasmáticas con focos de necrosis muscular. Podemos sospecharla en aquellos pacientes con sinovitis leve y una elevación desproporcionada de la velocidad de sedimentación globular. Se ha observado un aumento de producción de factor reumatoide IgM por linfocitos musculares. Raramente los pacientes con AR desarrollan una miositis típica con aumento de enzimas musculares, como CPK, y hallazgos en la electromiografía o en la biopsia muscular.

Algunos pacientes con títulos elevados de factor reumatoide y enfermedad extraarticular activa pueden desarrollar una vasculitis, que puede afectar al músculo directamente o mediante una neuropatía asociada a debilidad muscular⁽²³⁾.

Algunos fármacos también pueden estar implicados en la debilidad muscular como los glucocorticoides, los antipalúdicos o los fármacos hipolipemiantes como las estatinas.

Afectación cutánea

Úlceras

Las lesiones ulcerosas pueden deberse a estasis venoso, insuficiencia arterial, infiltración neutrofílica y/o vasculitis. Suelen aparecer en zonas de presión: talón, zona plantar a nivel de las cabezas de los metatarsianos y en el dorso de las articulaciones interfalángicas.

Atrofia cutánea

Normalmente asociada al uso de medicación. Incluye atrofia y equimosis por glucocorticoides y petequias por uso de fármacos que producen trombocitopenia.

Dermatosis neutrofílica

Es una manifestación infrecuente. Incluye síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso y dermatitis neutrofílica reumatoide.

Otras alteraciones

Son frecuentes el eritema palmar y la xerosis, en ocasiones en relación con síndrome de Sjögren. El fenómeno de Raynaud puede aparecer de forma ocasional en pacientes con AR. Manifestaciones

cutáneas más raras incluyen: eritema elevatum diutinum, lesiones anulares o en bandas lineales, erupciones urticariales y pápulas con histología variable de edema, vasculitis o inflamación granulomatosa.

Manifestaciones pleuropulmonares

La afectación pulmonar es frecuente. Los enfermos con AR presentan con frecuencia en el curso de la enfermedad: pleuritis (17%), nódulos pulmonares (22%), afectación bronquial (30%), o enfermedad pulmonar intersticial difusa (20%), a las manifestaciones clásicas pleuropulmonares se suma la toxicidad inducida por algunos fármacos.

Algunos estudios indican que los fumadores activos con AR tienen una mayor incidencia de complicaciones pulmonares que la población control. Ciertos rasgos clínicos caracterizan a los enfermos con afectación pulmonar: varones, enfermedad articular grave y destructiva, valores muy altos de factor reumatoide, presencia de nódulos subcutáneos y coexistencia de otras manifestaciones extraarticulares⁽²⁴⁾.

Patología pleural

Es la manifestación pulmonar más frecuente de la AR. Su prevalencia en las series se ha estimado en torno a un 5%, pero hasta un 20% de enfermos tienen síntomas sugestivos de pleuritis y ésta se objetiva entre el 40-75% de estudios necrópsicos. El derrame pleural aparece generalmente en pacientes con brote articular intenso especialmente varones de 40-50 años de edad, con nódulos subcutáneos, manifestaciones extraarticulares y niveles elevados de factor reumatoide. Habitualmente la pleuritis reumatoide aparece con posterioridad al cuadro articular, pero en algunas ocasiones puede precederlo, o presentarse conjuntamente en el primer brote de poliartiritis. En muchos casos los síntomas son leves, pudiendo ser un hallazgo radiográfico; la disnea o la fiebre son poco frecuentes. La semiología es la propia de un derrame pleural aunque poco florida. Puede aparecer disnea en los derrames cuantiosos. El derrame pleural suele ser unilateral, con mayor frecuencia en el hemitórax derecho. El líquido pleural suele ser un exudado pseudoquiloso con glucosa baja o normal, pH bajo, alta concentración de proteínas, entre 100 y 3.500 células/mm³ y LDH elevada. Los valores de ADA suelen ser elevados, por lo que se plantea el diagnóstico diferencial con la pleuritis tuberculosa. La celularidad en fases tempranas es de predominio polimorfonuclear y en las fases más crónicas de predominio linfocitario. La presencia de líquido hemático obliga a descartar otras causas, ya que no es propio de la AR. El neu-

motórax y el empiema son manifestaciones poco frecuentes en la AR y generalmente se producen por la apertura de nódulos pulmonares a la cavidad pleural.

Enfermedad pulmonar intersticial difusa

Puede aparecer en 10-50% de pacientes. La mayoría de las veces es asintomática y constituye un hallazgo postmortem. La gravedad de la fibrosis pulmonar no está relacionada con la duración de la artritis ni existe una clara asociación con manifestaciones extraarticulares ni con hallazgos analíticos. Predomina en varones y el tabaquismo suele ser un factor de riesgo añadido. En algunos pacientes se presenta como disnea progresiva y tos no productiva.

En la patogenia se ha implicado una hiperreactividad de los macrófagos, que producirían una liberación de TNF-alfa y de IL-6, como se ha demostrado en lavado broncoalveolar. Otros datos sugieren la posibilidad de una predisposición genética, pues se ha observado una relación entre la enfermedad intersticial en la AR con algunos fenotipos de alfa-1-antitripsina. Las alteraciones anatomopatológicas son las correspondientes a la fibrosis pulmonar difusa con infiltración de células mononucleares. En el intersticio y en la pared alveolar se observan infiltrados linfoplasmocitarios. En las primeras fases predomina el edema intersticial, la infiltración linfocitaria y un exudado fibrinoso con acumulación de hematíes, células epiteliales y células mononucleares en los alvéolos. En fases avanzadas predomina la fibrosis y el infiltrado linfocitario intersticial que conduce al pulmón en panal.

La radiografía de tórax muestra un patrón intersticial. Uno de los primeros signos radiográficos es una opacificación subpleural. A medida que progresa el proceso aparecen pequeños quistes, inicialmente subpleurales, que luego se extienden al resto del parénquima pulmonar. Las alteraciones pleurales y parenquimatosas tienen tendencia a la simetría. La TAC, especialmente la de alta resolución, puede detectar signos de alveolitis en fases muy tempranas y con buena concordancia con las pruebas de función respiratoria. La TACAR muestra patología subclínica en más del 40% de enfermos. Las pruebas de función respiratoria muestran una disminución de la difusión con patrón restrictivo.

Bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizada

Ocurre raramente en la AR. Los pacientes presentan tos, disnea, malestar, pérdida de peso y fiebre. La radiografía de tórax puede ser normal, demostrar

atrapamiento aéreo o infiltrados pulmonares parcheados. Para un correcto diagnóstico, con frecuencia es necesaria la realización de biopsia pulmonar abierta. La bronquiolitis obliterante con neumonía organizada responde bien al tratamiento con corticoides.

Nódulos pulmonares

Son asintomáticos y suelen localizarse en la periferia de los campos pulmonares. Se conoce como síndrome de Caplan la aparición de nódulos de gran tamaño y con frecuencia múltiples en pacientes expuestos a polvo de sílice, carbón o asbesto.

Afectación ocular

La epiescleritis y la escleritis aparecen hasta en el 5% de pacientes con AR. La epiescleritis es un cuadro agudo de dolor y enrojecimiento ocular sin hemorragia. En la escleritis el dolor ocular es más profundo y la coloración roja es más oscura por la activación y degradación del colágeno de la esclera. En raros casos se puede producir una escleromalacia perforante^(25,26). La queratoconjuntivitis seca es una manifestación muy frecuente a menudo asociada a síndrome de Sjögren⁽²⁷⁾.

Vasculitis

La vasculitis reumatoide clínica se detecta en la actualidad en 1-4% de pacientes con AR. En la patogenia los inmunocomplejos tienen gran relevancia, como sugiere la asociación de la vasculitis con títulos altos de factor reumatoide, de anticuerpos anti-células endoteliales, anti-C1q y anti-glucosa fosfato isomerasa. Histológicamente, se caracteriza por necrosis fibrinoide de la pared e infiltrado inflamatorio transmural que conducen a la trombosis con isquemia. En función del tamaño de los vasos afectados, se producen síntomas como petequias, púrpura, infartos ungueales, infarto de miocardio, infartos gastrointestinales o gangrena distal. En menor frecuencia la vasculitis afecta al sistema nervioso central, al pulmón o al riñón.

Manifestaciones neurológicas

En la AR podemos encontrar afectación tanto del sistema nervioso central como del periférico. La afectación neurológica periférica es consecuencia de la compresión de los troncos nerviosos por la tumefacción articular, de las vainas tendinosas y de las bolsas serosas. El síndrome del túnel carpiano por compresión del nervio mediano, es la manifestación más frecuente, con los síntomas característicos de dolor y parestesias en los dedos centrales de la mano, y en casos avanzados, déficit sensitivo y

atrofia de eminencia tenar. Puede ser la manifestación inicial de la AR. Se ha descrito una compresión brusca del nervio radial después de la rotura de la sinovial en el codo. El quiste de Baker, si llega a ser muy prominente puede comprimir el nervio ciático. La bursitis del psoas ilíaco puede manifestarse como neuropatía crural.

La mononeuritis múltiple y la polineuropatía sensitivo-motora pueden ser la consecuencia de una vasculitis.

Manifestaciones cardíacas

La pericarditis es la afección cardíaca más frecuente. En estudios antiguos con necropsias practicadas a enfermos con AR la pericarditis se observaba hasta en un 50% de casos. Por ecocardiografía se detecta derrame pericárdico o alguna otra alteración pericárdica entre un tercio y la mitad de los casos. Sin embargo, la pericarditis rara vez tiene manifestaciones clínicas significativas. El síntoma más frecuente es el dolor torácico. Es más frecuente en pacientes con AR avanzada, aunque puede aparecer en cualquier momento evolutivo. Suele asociarse a factor reumatoide positivo y a otras manifestaciones extraarticulares, en especial nódulos subcutáneos y pleuritis. El líquido del derrame pericárdico es de características semejantes al del derrame pleural. En algunos pacientes con pericarditis de larga evolución puede observarse una pericarditis constrictiva, que se manifiesta con síntomas de insuficiencia cardíaca⁽²⁸⁾.

Otra manifestación cardíaca es la afectación valvular, especialmente de las válvulas aórtica y mitral. Se ha descrito la existencia de aortitis afectando algún segmento o la totalidad de la aorta, con insuficiencia aórtica y rotura aneurismática.

Los defectos de conducción son infrecuentes, pero puede haber arritmias y bloqueos relacionados con lesiones granulomatosas cercanas al nodo auriculoventricular o al haz de His. Se ha descrito una arteritis coronaria con fallo cardíaco congestivo por vasculitis de los pequeños vasos miocárdicos.

Manifestaciones renales

La afectación renal en la AR es rara e incluye glomerulonefritis focal, nefropatía membranosa y vasculitis reumatoide. Es mucho más frecuente la toxicidad renal por fármacos o la afectación renal asociada a la amiloidosis.

Síndrome de Sjögren

Suele ser una forma secundaria, asociada a la AR, que se manifiesta principalmente por sequedad bucal, de mucosas y ocular.

Síndrome de Felty

Es una manifestación rara en la actualidad. Los pacientes con síndrome de Felty tienen factor reumatoide positivo y neutropenia. Muchos asocian anemia, trombocitopenia, esplenomegalia y úlceras en miembros inferiores⁽²⁹⁾.

DATOS DE LABORATORIO

Las determinaciones de laboratorio en las enfermedades reumáticas y, en particular en la AR, pueden ser fuente de confusión para el reumatólogo y para los médicos no reumatólogos. El diagnóstico de AR se establece en base a unos criterios que incluyen datos de la historia clínica, del examen físico, pruebas de laboratorio y exclusión de otras patologías. Ninguno de estos datos, aislados, permite la realización de un diagnóstico definitivo. Los exámenes de laboratorio, además de su utilidad diagnóstica, nos permiten valorar el grado de actividad de la enfermedad y anticipar el pronóstico^(30,31).

Hemograma

En 25-35% de pacientes con AR podemos encontrar anemia leve o moderada, con patrón de trastorno crónico: normocítica y normocrómica. El recuento de células de la serie blanca suele ser normal. Podemos encontrar leucopenia en casos de toxicidad farmacológica o en el síndrome de Felty. El recuento de plaquetas habitualmente es normal. La presencia de trombocitosis indica mayor agresividad de la enfermedad y peor pronóstico.

Reactantes de fase aguda

Velocidad de sedimentación globular (VSG)

Se relaciona bien con los niveles de inmunocomplejos y fibrinógeno y con la anemia. Se puede afectar por el retraso en su determinación, la posición del tubo, las vibraciones a las que está sometido y también se afecta por el hematocrito y por la forma de los hematíes.

Proteína C reactiva (PCR)

La PCR es una medida de la producción de IL-6 en el hígado. Es un indicador de actividad inflamatoria. Los niveles de PCR tienen valor en la detección del proceso inflamatorio, en el seguimiento de la enfermedad y en la valoración de la respuesta al tratamiento.

La elevación de ambos reactantes de fase aguda, VSG y PCR, indica con mayor fuerza la progresión radiográfica que la elevación aislada de PCR⁽³²⁾.

Factor reumatoide

Los factores reumatoides son anticuerpos dirigidos contra la fracción Fc de la inmunoglobulina IgG. Aunque generalmente se asocian a la AR, no son patognomónicos de esta enfermedad, ya que pueden observarse en otras patologías o detectarse en sujetos sanos. El factor reumatoide está presente en un 70-80% de pacientes con AR. Los títulos elevados se asocian con una enfermedad más grave, con nódulos reumatoideos y con un pronóstico peor.

Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-PCC)

La determinación de los anti-PCC tiene valor en la confirmación del diagnóstico de la enfermedad en pacientes con artritis inicial y en la identificación de pacientes con peor pronóstico. Es superior al factor reumatoide para predecir progresión de enfermedad erosiva. Se han detectado estos anticuerpos en suero de pacientes años antes de la aparición de los síntomas de AR⁽³³⁾.

Anticuerpos antinucleares

Los anticuerpos antinucleares pueden ser positivos hasta en un 25% de pacientes con AR, principalmente en aquellos con cifras elevadas de factor reumatoide y con síndrome de Sjögren secundario. Los pacientes con anticuerpos antinucleares positivos tienden a tener más dolor, mayor riesgo de desarrollar vasculitis y más efectos secundarios relacionados con el uso de FAME.

PATRONES EVOLUTIVOS

La evolución de la AR no es homogénea. Algunos pacientes presentan un curso leve o moderado sin apenas daño estructural y con escasa repercusión en su capacidad funcional. En cambio otros presentan una inflamación importante y mantenida, que conducirá a la destrucción articular y a la pérdida de capacidad funcional. Entre estos dos extremos se extiende un espectro continuo de gravedad evolutiva de la enfermedad. Además la afectación extraarticular puede ser importante en algunos pacientes. Se han identificado tres patrones evolutivos: monocíclico, policíclico y progresivo.

El patrón monocíclico, presente en un 20% de los pacientes, se caracteriza por un único ciclo de actividad inflamatoria, seguido de un período de remisión de al menos un año de duración. Este es el patrón evolutivo más favorable.

El patrón policíclico, en alrededor del 70% de los pacientes, se caracteriza por la sucesión de brotes

de actividad inflamatoria, con períodos intercurrentes de nula o escasa actividad. Estos pacientes presentan un peor pronóstico, ya que las articulaciones y la capacidad funcional se deterioran de forma acumulativa.

El patrón progresivo es el de peor pronóstico. Lo presentan un 10% de pacientes y se caracteriza por una actividad inflamatoria continua y resistencia al tratamiento.

PRONÓSTICO

Una vez realizado el diagnóstico de AR, es prioritario establecer el pronóstico de la enfermedad, para poder tomar decisiones en cuanto al tratamiento. Es muy difícil prever en un paciente determinado el desenlace futuro de la AR, aunque existe una serie de datos clínicos, analíticos, de imagen y genéticos que indican la posibilidad de que la enfermedad sea altamente destructiva^(34,35).

Al comienzo de la enfermedad, se consideran factores de mal pronóstico la afectación de múltiples articulaciones, la afectación temprana de grandes articulaciones, la presencia de FR, la presencia de anti-PCC, la elevación de VSG y PCR, la presencia de erosiones y cambios radiográficos precoces, una clase funcional pobre (medida en términos de HAQ) y el retraso en el inicio del tratamiento^(36,37).

Los pacientes con manifestaciones extraarticulares tienen una AR más agresiva desde el punto de vista articular y presentan peor pronóstico. Respecto al género, existen datos contradictorios en la literatura médica y no se puede afirmar que los varones tengan peor pronóstico que las mujeres. Aunque la mayoría de los estudios confirman la asociación del HLA-DR4 y DR1 con un mal pronóstico en la AR en conjuntos de pacientes, esta asociación es débil cuando se investiga en pacientes individuales, por lo que no se recomienda el tipaje HLA como una herramienta pronóstica en la evaluación inicial de la AR.

Un bajo nivel socioeconómico y educacional se asocia a peor evolución de la enfermedad, ya que puede influir en una inadecuada aproximación terapéutica, tanto a nivel individual como asistencial y social.

COMPLICACIONES

Osteoporosis

La osteoporosis es una complicación en los enfermos de AR que puede suponer una importante morbilidad. Su patogenia es multifactorial. Se han iden-

tificado diversos factores de riesgo de fractura en pacientes con AR: la edad, el sexo femenino, la edad temprana de inicio de la enfermedad, la duración de la AR, la incapacidad funcional, el tratamiento con glucocorticoides y el bajo peso^(38,39). Algunas deformidades ortopédicas, como el valgo de rodilla y el pie plano valgo pueden, además, predisponer a la aparición de fracturas de estrés.

Entre los diversos mecanismos que explican las alteraciones del balance de resorción y reparación ósea se han descrito: la inmovilidad de la articulación inflamada, los factores locales liberados por la sinovial, como la PGE-2, la IL-1, la IL-6 o el TNF- α , así como el aumento de la vascularización en torno a la articulación. Está claramente establecido que el buen control de la actividad de la enfermedad, a través de la regulación de estos mediadores de la inflamación, es fundamental para evitar tanto la pérdida ósea local como la generalizada⁽⁴⁰⁾.

Los glucocorticoides pueden tener un papel importante en la pérdida de masa ósea en los pacientes con AR, si bien su impacto probablemente depende de muchos factores⁽⁴¹⁾. Dosis diaria, dosis acumulada, tiempo en tratamiento y las características de la enfermedad y del paciente se interrelacionan entre sí. Por ejemplo, la pérdida de masa ósea en un paciente con AR que use dosis bajas diarias de prednisona podría exceder a la de un paciente no tratado con glucocorticoides. Sin embargo, es posible que en aquellos pacientes que ganan movilidad y tolerancia al ejercicio con el uso de dosis diarias entre 5 y 7,5 mg de prednisona la pérdida de masa ósea se contrarresta con una formación de nuevo hueso asociado al incremento de contracción muscular y a la ganancia de peso.

Se ha observado un riesgo elevado de fracturas pelvianas y de la región proximal del fémur, con un riesgo relativo de 1,5 en los pacientes que no han recibido glucocorticoides, y entre 2,5 y 4 en los pacientes tratados con glucocorticoides⁽³⁸⁾. Parece que al menos un tercio de los pacientes que toman más de 5 mg/día de prednisona sufrirían una fractura osteoporótica en 5 años. Y que con dosis acumuladas de prednisona mayores de 30 g la frecuencia de fracturas se elevaba al 53%, esta dosis sería alcanzada por los enfermos que reciben 5 mg/día durante 16 años.

La duración de la enfermedad, su grado de actividad y de capacidad funcional contribuyen de forma independiente en la pérdida de masa ósea. La larga evolución y las formas más incapacitantes se asocian con el desarrollo de osteoporosis generalizada, mientras que la enfermedad de reciente comienzo tiene fundamentalmente osteoporosis

yuxtaarticular. Sin embargo, no debemos olvidar que la mayor parte de la pérdida ósea tiene lugar en los primeros años de la enfermedad. Así, entre los primeros 6 meses y 2 años se puede perder entre el 2,5 y el 5% de la masa ósea. Si, además, en esos primeros 6 meses se administran dosis bajas de glucocorticoides, esta pérdida puede ser mayor^(42,43). Aunque en la mayoría de los estudios de osteopenia en pacientes con AR han predominado las mujeres, los hombres también parecen tener una menor masa ósea. Niveles más bajos de testosterona podrían ser un factor adicional.

En pacientes con AR también se ha descrito una alta incidencia de fractura por insuficiencia de los huesos largos, especialmente en aquellos tratados con glucocorticoides. El peroné es el sitio más común, y en pacientes de edad avanzada a menudo se manifiestan como dolor agudo y debilitante de la cara lateral de la pierna, sin antecedente traumático. Las geodas y quistes subcondrales pueden facilitar las fracturas. Las deformidades vertebrales por compresión o fractura también son más comunes con una prevalencia entorno al 10%, respecto a controles de la misma edad y sexo. Los pacientes que desarrollan fracturas a menudo se encuentran inmovilizados por largos períodos, lo que amplifica la pérdida ósea al disminuir la formación de hueso nuevo, mientras que la resorción ósea continúa a un ritmo acelerado.

Se debe asumir que todos los pacientes con AR tienen riesgo de osteoporosis. Por lo que es aconsejable realizar determinaciones basales de densidad mineral ósea especialmente antes de instaurar terapia corticoidea. En función del grado de osteopenia u osteoporosis y de la presencia de factores de riesgo asociados, se puede valorar el uso de tratamientos específicos para el metabolismo óseo, como el calcio, la vitamina D, y antirresortivos como los bisfosfonatos. Conviene aplicar medidas preventivas: abstención del alcohol, tabaco, evitar el sedentarismo y potenciar los suplementos lácteos.

Amiloidosis

La amiloidosis secundaria (AA) se caracteriza por el depósito en el tejido extracelular de fibrillas que se componen de fragmentos de proteína amiloide A sérico, un reactante de fase aguda, producido por inflamación mantenida o recurrente.

La frecuencia global estimada en autopsias en países occidentales es de un 0,5 a un 0,86%, donde la enfermedad subyacente más frecuente es la AR (23-51%), mientras que en otras áreas es más frecuente en relación con enfermedades inflamatorias

e infecciosas crónicas. La razón por la que otras enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso sistémico tienen menor incidencia de amiloidosis secundaria no es conocida, pero puede que esté en relación con la activación de diferentes vías proteolíticas. En pacientes con AR, la frecuencia de AA encontradas en biopsias sistemáticas varía entre un 7-29%, pero sólo un 2-11% de pacientes con AR tienen síntomas de enfermedad, lo que indica un alto porcentaje de enfermedad subclínica. Se asocia con factor reumatoide positivo, larga duración de la enfermedad (media de duración de AR y diagnósticos de amiloidosis secundaria de 15 años), mal control, mayor severidad y manifestaciones extraarticulares⁽⁴⁴⁾.

La afectación renal, manifiesta en el 59% de los pacientes, es la presentación característica inicial, con proteinuria en 70% de los casos, y contribuye al 39% de las muertes. Otras manifestaciones menos frecuentes son las gastrointestinales (24-58%), cardíacas (9-40%), neurológicas, tanto centrales como periféricas, hematológicas y pulmonares. Las manifestaciones musculoesqueléticas y cutáneas en la amiloidosis secundaria son raras. La presentación clínica con frecuencia es difícil de diferenciar de la AR por sí misma. También la existencia de múltiples mecanismos de patogénesis y comorbilidades, como la inducida por fármacos, inmunocomplejos, o enfermedad cardiovascular, pueden hacer esta tarea casi imposible. Aunque el diagnóstico pueda ser sugerido por las manifestaciones clínicas, como puede ser el debut de un síndrome nefrótico en una AR de larga evolución, la biopsia tisular (por aspirado de la grasa subcutánea, biopsia de tejido rectal, médula ósea o de un órgano afectado clínicamente) es necesaria para confirmar la presencia de amiloide⁽⁴⁵⁾.

La amiloidosis secundaria suele condicionar un mal pronóstico, si bien depende de su grado de extensión y de los órganos afectados. Un mejor control de la enfermedad disminuye la incidencia de amiloidosis secundaria.

El tratamiento de la amiloidosis se basa en obtener el máximo control del proceso inflamatorio subyacente. Aunque la colchicina se ha utilizado en el tratamiento de la amiloidosis secundaria, y los agentes alquilantes, como clorambucilo y ciclofosfamida, los buenos resultados con los inhibidores del TNF-alfa⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ en relación con su potente capacidad de control de la inflamación parecen imponerse. Su eficacia se considera relacionada con su potente reducción de la inflamación y de los niveles séricos de SAA. Se ha propuesto asociar pulsos con glucocorticoides para la inducción. Eficacia similar

se ha publicado con el anti-receptor de IL-6 (tocilizumab) en la mejora de la amiloidosis secundaria en adultos con AR⁽⁴⁹⁾.

Luxación atlo-axoidea

La afección cervical entre los pacientes con AR varía con el subgrupo de pacientes estudiados, pero puede afectar hasta un 21% de los pacientes tras 12 años de enfermedad. Los factores de riesgo para el desarrollo de la subluxación cervical incluyen la edad de aparición de la AR, persistencia de la sinovitis, mayores niveles de proteína C reactiva y presencia de subluxaciones articulares periféricas⁽⁵⁰⁾. Así mismo, la presencia y gravedad de la enfermedad de la columna cervical en la AR es paralela a la progresión de erosiones articulares periféricas.

La articulación atloaxoidea es propensa a la subluxación en múltiples direcciones. El atlas (C1) se puede mover hacia delante, atrás, vertical, lateral o rotación respecto al eje (odontoides y el cuerpo de C2):

- El movimiento anormal en el eje anterior es el tipo más común de subluxación. A menudo resulta de la laxitud del ligamento transversal inducida por la proliferación del tejido sinovial, pero también puede ocurrir como resultado de la erosión o la fractura de la apófisis odontoides.
- El movimiento en el eje posterior sólo puede ocurrir si la odontoides se ha destruido o fracturado, rara vez se asocia con mielopatía cervical.
- La luxación vertical del atlas en relación al axis es la menos común y la de peor pronóstico. Es el resultado de la destrucción de las articulaciones atloaxoideas laterales o del hueso que circunda al foramen magnum.

Se han descrito dos mecanismos posibles para este proceso: a) extensión del proceso inflamatorio de las articulaciones adyacentes neurocentrales, que están revestidos por membrana sinovial, en el área discovertebral, y b) la inestabilidad cervical crónica iniciada por la destrucción de las articulaciones interapofisarias, que posteriormente conducen a una mala alineación vertebral o subluxación⁽⁵¹⁾.

La afectación de las articulaciones cervicales puede desencadenar síndromes dolorosos intensos. Sin embargo, el rango de movimiento pasivo puede ser normal en ausencia de contractura muscular. El síntoma más precoz y más común de la subluxación cervical es el dolor que se irradia por arriba hacia el occipucio. Otros síntomas de la subluxación incluyen: cuadriparesia espástica, que es lenta y progresiva, con hiperreflexia y clonus; alteraciones sensitivas, también comunes, incluyendo la hipoestesia

en las manos o los pies. Pueden existir episodios transitorios de disfunción medular asociada con la penetración vertical de la apófisis odontoides y la probable compresión de la arteria vertebral. Los movimientos cefálicos en esta situación pueden dar lugar a parestesias en los hombros y en los brazos.

Los datos clínicos sugestivos de subluxación atloaxoidea incluyen la pérdida de la lordosis cervico-occipital, resistencia a la movilidad pasiva de la columna y protrusión anormal del arco axial, notado por el explorador en la pared faríngea posterior. Las proyecciones radiológicas (lateral, con el cuello en flexión) muestran una separación mayor de 3 mm entre la odontoides y el arco del atlas. En los pacientes sintomáticos, las proyecciones en flexión deben obtenerse sólo cuando las radiografías, incluida una proyección posterior con boca abierta, hayan descartado una fractura de la odontoides o una luxación grave. La TAC puede demostrar la compresión de la médula espinal mediante la observación de la pérdida de espacio subaracnoideo posterior, la atenuación del ligamento transversal, en pacientes con subluxación C1-C2. La resonancia magnética es particularmente útil en la evaluación de la enfermedad de la columna cervical en la AR, ya que permite la visualización de la compresión de la médula, el pannus sinovial y los huesos⁽⁵²⁾.

Los pacientes con subluxación y signos de compresión de la médula espinal tienen un pronóstico grave sin una intervención quirúrgica para proporcionar estabilidad a la columna vertebral. Aunque la cirugía de la subluxación tiene riesgos inherentes, algunos datos indican que el tratamiento quirúrgico precoz puede retrasar el curso de la mielopatía cervical en la AR.

COMORBILIDAD

Enfermedades cardiovasculares

Los estudios observacionales muestran que la AR se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que parece relacionado con la actividad y la duración de la enfermedad.

Enfermedad arterial coronaria

El riesgo de muerte súbita e infarto de miocardio es mayor en pacientes con AR. A pesar de una mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales en esta población los datos indican que la AR es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria. Existen pruebas cada vez mayores del importante papel de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis.

Inflamación

La inflamación crónica en pacientes con AR favorecería el desarrollo de la aterosclerosis como resultado de varios mecanismos: disfunción endotelial debido a inmunocomplejos circulantes, citoquinas o la proteína C reactiva; un estado de hipercoagulabilidad; y, por lesión vascular directa⁽⁵³⁾. Un estudio realizado por la Sociedad Británica de Reumatología mostró, que en los pacientes tratados con anti-TNF, las tasas de infarto de miocardio se reducían a la mitad en aquellos que respondían en un plazo de seis meses, en comparación a los no respondedores⁽⁵⁴⁾. Estos hallazgos son consistentes con la observación de que niveles altos de TNF-alfa e IL-6 en pacientes con AR estaban asociados con la severidad de la aterosclerosis subclínica.

Vasculitis

La arteritis coronaria es una complicación rara de vasculitis reumatoide y es poco probable que sea la causa de infarto de miocardio en ausencia de vasculitis en otros órganos.

Factores de riesgo

Existen datos contradictorios respecto a una mayor prevalencia de los factores de riesgo tradicionales, como hipertensión, tabaquismo, diabetes, e hipercolesterolemia, en pacientes con AR. El ejercicio físico en grado moderado tiene un efecto protector contra la enfermedad coronaria y la mortalidad por cualquier causa. A menudo los pacientes con AR no pueden realizar el ejercicio mínimo recomendado aumentando el riesgo de enfermedades cardíaca. A su vez, la inflamación sistémica se asocia con un mayor riesgo de enfermedad coronaria. Se han observado niveles de PCR significativamente mayores en mujeres con enfermedad cardíaca y AR comparado con pacientes con enfermedad cardíaca pero sin AR⁽⁵⁵⁾.

En los pacientes con AR se detecta una carga significativamente mayor de placas ateroscleróticas carotídeas lo que suele estar asociado con aterosclerosis generalizada. Existiendo correlación entre la prevalencia de placas y la duración de la AR. La calcificación de las arterias coronarias observadas por TAC es más frecuente en pacientes con AR establecida que en los pacientes con AR temprana o controles sanos.

Las personas con factor reumatoide que reciben glucocorticoides parecen estar en mayor riesgo de eventos cardiovasculares que los pacientes seronegativos. Se ha propuesto un mecanismo a través de sus efectos sobre los niveles de lipoproteínas. También el uso crónico tanto de inhibidores selectivos

de la COX-2, como de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en general, puede aumentar el riesgo de infarto de miocardio, ictus y muertes cardíacas repentinas.

Prevención y tratamiento

Además de basarse en las recomendaciones de las guías para prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, conviene tener presente algunas peculiaridades.

- a) Glucocorticoides. El uso de glucocorticoides puede estar asociado a una mayor tasa de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y mortalidad por cualquier causa. Tales efectos adversos se ven en dosis iguales o superiores de 7,5 mg/día.
- b) Estatinas. Existen escasos datos sobre la eficacia y seguridad de las estatinas en pacientes con AR, pero dada la baja tasa de efectos secundarios graves de las estatinas y los efectos antiinflamatorios demostrados en una serie de vías, es razonable tener un umbral más bajo para iniciar estos fármacos en pacientes con AR activa.
- c) Antiinflamatorios no esteroideos. El uso de AINEs se ha asociado con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares⁽⁵⁶⁾. Es recomendable el control de la presión arterial antes y después de comenzar el tratamiento con AINEs o inhibidores COX-2, y realizar los ajustes terapéuticos oportunos. Los inhibidores selectivos de la COX-2 parecen tener un potencial riesgo cardiovascular, por lo que se valorará individualmente su uso en los pacientes con AR.
- d) Aspirina. En los pacientes con AR, el uso de dosis bajas de aspirina en la prevención primaria o secundaria de las enfermedades cardiovasculares puede plantear algunas dificultades. Los AINEs no selectivos pueden interferir con los efectos beneficiosos de las dosis bajas de aspirina. Los agentes selectivos de la COX-2 no parecen interferir con el efecto antiplaquetario de la aspirina. Además, el riesgo de eventos coronarios parece ser menor con celecoxib. Sin embargo, hasta que el problema de la seguridad cardiovascular esté más claro parece prudente evitar el uso de medicamentos selectivos de la COX-2 en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular.
- e) Control de la inflamación. Los datos indican que el control estricto de la inflamación sinovial tendría un efecto favorable sobre el riesgo cardiovascular y el desarrollo de estas enfermedades⁽⁵⁷⁾. Estos hallazgos serían más sólidos para los enfermos tratados con metotrexato o inhibidores del TNF.

Insuficiencia cardiaca

Los pacientes con AR presentan una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca en comparación con la población en general. Se ha estimado una tasa de incidencia de 1,99 casos por 100 personas-año en la AR frente a 1,16 en la población general de igual edad y sexo⁽⁵⁸⁾. La disfunción del ventrículo izquierdo asintomática y la hipertrofia ventricular izquierda, causa común de la insuficiencia cardíaca diastólica, también se han observado con mayor frecuencia en los pacientes con AR.

Algunos datos sugieren una mayor prevalencia de factores de riesgo de insuficiencia cardiaca en pacientes con AR en comparación con la población general, como son: la hipertensión de larga evolución, la enfermedad arterial coronaria, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la obesidad y la hipertrofia ventricular izquierda⁽⁵⁹⁾. La atención de estos factores y de algunos más específicos de los pacientes con AR, como el tratamiento eficaz de la artritis, pueden reducir el riesgo de insuficiencia cardiaca.

La miocardiopatía isquémica es la causa más común de insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica en la población general. Dado que la prevalencia de la enfermedad coronaria es mayor en pacientes con AR en comparación con la población general, es también probable que sea el resultado de una cardiopatía isquémica en un porcentaje significativo de pacientes con AR.

Los mecanismos etiopatogénicos responsables de un mayor riesgo de insuficiencia cardiaca en la AR se desconocen. Se han implicado mediadores de la inflamación como posibles responsables. También algunos tratamientos pueden tener un efecto negativo sobre el corazón. Por ejemplo se aconseja utilizar con precaución los anti-TNF en pacientes con insuficiencia cardiaca o disminución de la función ventricular izquierda. Por ejemplo, infliximab a dosis superiores a 5 mg/kg está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada o severa (clase funcional NYHA clase III/IV).

También el uso de AINEs no selectivos o COX-2 selectivos puede causar empeoramiento de una insuficiencia cardiaca, por aumento de la poscarga, resultado de la vasoconstricción inducida por estos fármacos, con reducción de la contractilidad cardiaca y del gasto cardiaco.

Otros fármacos, como la cloroquina y la hidrox-cloroquina pueden ocasionar de forma poco frecuente cardiomiopatía. El riesgo de insuficiencia cardiaca parece aumentar con el uso de glucocorticoides de forma dosis-dependiente, en especial con dosis igual o mayor a 7,5 mg/día de prednisona en

comparación con los no tratados. El riesgo cardiovascular es mayor para los enfermos tratados de forma continua.

La amiloidosis secundaria (AA) en el contexto de una AR, puede causar insuficiencia cardiaca debido a una miocardiopatía infiltrativa, si bien es una complicación muy rara.

Enfermedad arterial periférica

La prevalencia de la enfermedad aterosclerótica de las arterias periféricas parece ser mayor en pacientes con AR que en individuos sanos, algunos datos sugieren una frecuencia del 19% frente al 5%. Estas diferencias no fueron explicadas por los marcadores tradicionales de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la diabetes y la hiperlipidemia. Sin embargo, los marcadores de inflamación y el uso de glucocorticoides parecen explicar el exceso de riesgo observado en estos pacientes. Las formas de predominio sistémico y extraarticular de la AR son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad arterial periférica, con una razón de riesgo de 2,3 sobre las formas de predominio articular.

Cáncer

El estudio del efecto de la AR sobre la aparición de tumores es complejo, teniendo en cuenta la propia variabilidad de la enfermedad y el posible impacto de los tratamientos modificadores de la enfermedad a lo largo de la misma.

A pesar de las dificultades metodológicas muchos estudios han analizado la asociación entre AR y cáncer⁽⁶⁰⁾. La incidencia global de cáncer en la AR no se ve incrementada notablemente en comparación con la población general, pero hay resultados contradictorios entre los estudios sobre cánceres específicos⁽⁶¹⁾.

Varios autores han demostrado un incremento del riesgo entre dos y tres veces de cáncer hematológico en la AR, en comparación con pacientes sin AR o con la población general⁽⁶²⁾. Aunque no existe acuerdo en cuanto a los subtipos de tumores malignos que puede ser más frecuentes, se puede considerar el linfoma difuso de células B grandes como el tipo más común. La incidencia del linfoma aumenta en la AR activa persistente y se correlaciona con la severidad de la actividad.

Con respecto a los tumores sólidos, la evidencia disponible es aún menos consistente, con la excepción quizás de un exceso de riesgo de cáncer de pulmón. Los datos sobre la incidencia del cáncer colorectal sugieren un menor riesgo en los pacientes con AR. Es posible que los AINE disminuyan el ries-

go de estos tumores, como parece sugerir el hecho de que estos agentes disminuyan la aparición y el número de pólipos colónicos.

La prevalencia total y en ambos sexos de cáncer en la AR es mayor que en la población general. Por subtipos, está aumentado el riesgo de padecer cáncer de pulmón, riñón, mama, vejiga y linfoma en la AR. La mortalidad por cáncer de pulmón entre los pacientes con AR es mayor que la esperada. Se observa relación entre el sexo masculino, la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad y el desarrollo de neoplasia entre los pacientes con AR.

Infección

Las infecciones, especialmente pulmonares, cutáneas y articulares, ocurren con mayor frecuencia en la AR⁽⁶³⁾. Las infecciones en pacientes con AR requieren con mayor frecuencia ingreso hospitalario que la población general. La razón no está completamente aclarada, pero los siguientes factores pueden contribuir: a) inmunosupresión por la propia enfermedad o su tratamiento, b) la presencia (a menudo subclínica) de la enfermedad inflamatoria pulmonar, c) aumento del tabaquismo, y d) factores asociados a la discapacidad e inmovilidad.

La edad, la presencia de manifestaciones extraarticulares, la leucopenia, las comorbilidades, así como el uso de glucocorticoides fueron factores predisponentes de infección en un análisis multivariante. Sin embargo los FAME no estuvieron asociados a un mayor riesgo de infección tras ajustar por otros factores⁽⁶⁴⁾. Otros autores han observado un aumento del riesgo de infección asociado con el uso de glucocorticoides pero no de los FAME⁽⁶⁵⁾.

Las formas espontáneas de artritis sépticas, no secundarias a traumatismos, procedimientos invasores, prótesis o manipulaciones, son más frecuentes en pacientes con AR, preferentemente de edad avanzada y tratados con corticoides, y conllevan una importante morbimortalidad. La piel, la boca, el tracto respiratorio, digestivo y urinario están entre los orígenes más frecuentes.

Las infecciones respiratorias figuran entre las más frecuentes en los pacientes con AR, y pueden tener una morbimortalidad sustancial. Conviene administrar la vacunación antigripal anual y la vacuna antineumocócica en los grupos de mayor riesgo.

Las infecciones urinarias no complicadas son relativamente frecuentes en pacientes con AR, especialmente en mujeres y dependen de factores como la propia higiene corporal y los cambios hormonales. Las infecciones urinarias sin graves repercusiones sistémicas son, a menudo, tratadas de forma ambulatoria, mientras que los cuadros de pielone-

fritis complicadas, mucho menos frecuentes, pueden requerir ingreso hospitalario para control y tratamiento específicos.

Las infecciones superficiales de la piel y las uñas también son frecuentes en estos pacientes. Se pueden observar cuadros de onicomicosis producidos por dermatofitos o *Candida*, onixis y perionixis bacterianas y abscesos periungueales, que comportan un espectro de infecciones de escasa repercusión sistémica, pero muchas veces molestas y difíciles de erradicar.

MORTALIDAD

La AR es una enfermedad potencialmente mortal. En series de largo seguimiento de pacientes con AR se ha llegado a observar una mortalidad que duplicaba a la de la población general, lo que resulta en una disminución de la vida útil de 7 a 10 años⁽⁶⁶⁾. Otros estudios han demostrado que los pacientes con AR tienen un riesgo del 50% de aumento de la mortalidad prematura, y que su esperanza de vida se reduce de tres a diez años⁽⁶⁷⁾.

Algunos meta-análisis sobre mortalidad cardiovascular confirman estos resultados y sugieren un incremento del 50-60% del riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular⁽⁶⁸⁾. Estos datos indican que las mejoras en el tratamiento aún no han ido acompañadas de mejoras en la supervivencia en relación con la población en general e incluso ha habido un aumento de la diferencia entre las tasas de mortalidad en pacientes con AR y la tasa de mortalidad en la población general⁽⁶⁹⁾.

Los mecanismos por los que puede ocurrir esta mortalidad prematura en la AR incluyen la enfermedad cardíaca, la amiloidosis, lesiones medulares debido a la inestabilidad de la columna cervical, y la insuficiencia respiratoria debida a alveolitis fibrosante. Causas mucho más comunes de muerte son las relacionadas con enfermedades concomitantes, especialmente las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, infecciones, linfomas, y la hemorragia gastrointestinal. Con respecto a las muertes por infarto agudo de miocardio, las tasas más bajas se han observado en las cohortes de pacientes con diagnóstico y tratamiento más precoz. También se ha observado que los pacientes con AR con un primer episodio cardiovascular parecen tener una mayor tasa de mortalidad durante los 30 días siguientes.

Con respecto a la mortalidad por cáncer varios estudios han demostrado que la esperanza de vida es menor en los pacientes con AR, especialmente en hombres con enfermedad agresiva de larga evolu-

ción. Aunque hay informes contradictorios en relación con la mortalidad por cáncer de pulmón con la AR, estudios con largas series de pacientes informan de un aumento en la incidencia de muerte.

Los predictores independientes de mortalidad son la edad, un nivel bajo de educación, el sexo masculino, el grado funcional, el factor reumatoide, los anticuerpos anti-PCC, los nódulos, la VSG, la PCR, el DAS28, el número de articulaciones inflamadas, manifestaciones extraarticulares y el uso de AINEs y prednisona, es decir, todos los marcadores clínicos de severidad.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Desde los años noventa, se puede considerar que la forma de evaluar clínicamente la AR está bien consolidada. Los acuerdos alcanzados en la primera conferencia OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*), celebrada en Maastricht en 1992⁽⁷⁰⁾, ratificados posteriormente por el ACR⁽⁷¹⁾, la Organización Mundial de la Salud (OMS), EULAR y la *International League Against Rheumatism* (ILAR)⁽⁷²⁾ significaron un gran avance, primero en la metodología de los ensayos clínicos y más adelante aplicados a la práctica clínica diaria. La elección de lo que se ha denominado conjunto mínimo de parámetros (*core set*) se realizó por consenso, tras examinar la fiabilidad y validez de los parámetros más utilizados en la evaluación clínica de la AR, con la intención de obtener un conjunto que permitiera evaluar todos los aspectos relevantes de la enfermedad pero sin redundancias. A groso modo incluye tres grandes áreas: la actividad inflamatoria basada en la historia clínica, la exploración física, con los recuentos articulares, y los reactantes de fase aguda; la capacidad funcional y calidad de vida, mediante cuestionarios autoaplicados, y el daño estructural, mediante técnicas de imagen.

Los estudios muestran una gran variabilidad en la utilización de la evaluación clínica sistematizada en la práctica cotidiana pero con una evolución hacia a un mayor uso por parte de los reumatólogos. Se considera que la alta presión asistencial es un fuerte impedimento para un uso más amplio. La evaluación sistematizada es mayor en algunos subgrupos de enfermos con artritis precoz, con menor tiempo de evolución y en tratamientos biológicos.

Actividad inflamatoria

Recuentos articulares

Además de la exploración física articular adaptada a la situación clínica de cada paciente, se recomienda

mantener un registro de la actividad de la enfermedad mediante el recuento del número de articulaciones dolorosas y tumefactas basado en un mínimo de 28 articulaciones (interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, carpos, codos, hombros y rodillas). Se acepta que la simple cuantificación de la presencia o ausencia de dolor/tumefacción en las articulaciones evaluadas es suficiente. Recuentos más amplios basados en la exploración de 38 (añade metatarsofalángicas), 44 (usado en el DAS original, que añade tobillos, acromioclaviculares y esternoclaviculares) o incluso 66/68 (añade interfalángicas distales de las manos, temporomandibulares, caderas, subastragalina-tarso e interfalángicas de los pies) articulaciones ofrecen mayor información pero a costa de hasta el doble de tiempo.

Recientemente se ha constatado que el número de pacientes clasificados en remisión no cambia con el uso de recuentos articulares de más de 28 articulaciones^(73,74). Por otra parte los recuentos reducidos (NAD28/NAT28) son suficientes para el cálculo de los índices compuestos más usados. La utilización de homúnculos en donde, además de señalar las articulaciones dolorosas y tumefactas, se pueden realizar otras anotaciones de interés clínico son muy recomendables.

Dolor

El dolor debe ser evaluado por el propio enfermo. Se recomienda la utilización de una escala visual analógica horizontal de 10 cm dividida, mediante marcas verticales, en 10 segmentos iguales de 1 cm. Las mediciones se acompañarán con descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marquen ningún dolor (0) y máximo dolor (10). Este tipo de escalas no suelen plantear dificultades relevantes en su cumplimentación y tienen claras ventajas sobre las escalas de tipo Likert.

Evaluación global

Es recomendable realizar una valoración global de la enfermedad tanto por parte del enfermo como por parte del médico, de forma independiente, pues ambos evalúan el proceso de forma bastante diferente. Los pacientes dan más relevancia al dolor y al cansancio y los médicos a los recuentos articulares y a los reactantes de fase aguda⁽⁷⁵⁾. La evaluación global es muy sensible a los cambios clínicos^(76,77). Incluir la evaluación global del médico es la única forma de contar con una cuantificación de la opinión del clínico a lo largo de la enfermedad.

Para su medición se recomienda usar una escala visual analógica horizontal de 10 cm dividida,

mediante marcas verticales, en 10 segmentos iguales de 1 cm. Las mediciones se acompañarán con descriptores numéricos del 0 al 10 y con indicadores en los extremos que marquen “muy bien” (0) y “muy mal” (10).

Reactantes de fase aguda

Se recomienda medir la VSG y la PCR. El comportamiento de ambos guarda una estrecha relación con la actividad inflamatoria de la enfermedad, si bien la PCR es más específica y se ve menos influida por otras circunstancias como anemia o presencia de factor reumatoide. Sin embargo, tanto la VSG como la PCR pueden aumentar en otras situaciones clínicas como infecciones, cirugía, traumatismos, quemaduras, infartos tisulares, inflamaciones de origen inmune y neoplasias. Niveles elevados de reactantes de fase aguda, sobre todo de la PCR, mantenidos a lo largo del tiempo, se han relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad^(78,79).

Índices compuestos

La posibilidad de resumir la información de varios parámetros en un solo indicador mediante la combinación de los mismos ha pasado de ser una hipótesis atractiva a un procedimiento útil y válido en la evaluación de la actividad de la enfermedad. Aunque han sido muchos los esfuerzos realizados en este sentido, el Disease Activity Score (DAS/DAS28)⁽⁸⁰⁻⁸²⁾ y/o el *Simplified Disease Activity Index* (SDAI)⁽⁸³⁾ se han consolidado en la actualidad por lo que se consideran de referencia. Por cuestiones prácticas el DAS28 ha ganado terreno frente al DAS original, basado en recuentos de 44 articulaciones, aunque para el cálculo de ambos se debe usar una compleja fórmula matemática. DAS o DAS28 son necesarios para aplicar los criterios de mejoría de la EULAR⁽⁸⁴⁾.

Los valores del DAS y del DAS28 pueden variar entre 0 y 10 pero no se deben comparar directamente, si bien hay una fórmula que permite transformar estos valores⁽⁸⁵⁾. Existen modificaciones del DAS utilizando la PCR en vez de la VSG⁽⁸⁶⁾ que se han desarrollado para su uso en ensayos clínicos donde se determina la PCR en laboratorios centrales. Aunque se ha demostrado la validez del DAS28(PCR) también se ha observado una tendencia a ofrecer una mayor número de respondedores que el DAS28(VSG)^(87,88).

De forma más reciente, se ha desarrollado el SDAI⁽⁸³⁾ calculado a partir de la simple suma aritmética del número de articulaciones dolorosas (NAD28) y tumefactas (NAT28), usando índices reducidos de 28 articulaciones, la valoración de la

actividad por el paciente y el médico (medidos de 0 a 10) y la PCR en mg/dL. Una modificación posterior del mismo, excluyendo la PCR del índice, dio lugar al denominado CDAI (*Clinical Disease Activity Index*)⁽⁸⁹⁾ desarrollado para su uso en los casos donde no se puede disponer de los reactantes de fase aguda de manera inmediata o se dan en valores semicuantitativos.

Para mejorar su interpretación, los índices de actividad necesitan establecer unos límites para identificar a los pacientes con niveles de actividad diferentes. La categorización en clases según la actividad es importante para considerar cuando iniciar o cambiar un tratamiento (en caso de ser alta o moderada) o para poner objetivos terapéuticos (actividad baja o remisión). Se ha demostrado que el desenlace de la AR mejora si se mide la actividad regularmente y se ajusta el tratamiento para conseguir niveles de actividad baja o la remisión⁽⁹⁰⁾. Además, la aparición de nuevos fármacos y el uso de estrategias de tratamiento intensivas ha aumentado de manera considerable el potencial para conseguir niveles de actividad muy bajos o incluso la remisión⁽⁹¹⁾.

Grados de actividad inflamatoria

Los índices compuestos permiten clasificar el grado de actividad inflamatoria mediante puntos de corte a lo largo de su escala. De esta forma se pueden identificar pacientes en diferentes situaciones clínicas y tomar con mayor facilidad decisiones terapéuticas (Tabla 3). Los niveles de actividad inflamatoria se dividen de forma habitual en baja, media y alta. En los últimos años se ha demostrado que el tratamiento intensivo basado en alcanzar objetivos, como la remisión o la mínima actividad inflamatoria posible, mejora notablemente los resultados, reflejado en menores grados de inflamación, de daño estructural y de discapacidad.

Un primer esfuerzo de clasificación se realizó a partir de la cohorte original del DAS. Los enfermos se clasificaron por valores de DAS, teniendo en cuenta la clasificación inicial realizada por sus reumatólogos según su actividad inflamatoria fuera baja o alta, y un criterio matemático basado en percentiles, obteniéndose así tres niveles de actividad: baja (DAS $\leq 2,4$), moderada (DAS $> 2,4-3,7$) y alta (DAS $> 3,7$)⁽⁸⁴⁾; de esta forma se obtuvieron los primeros puntos de corte del DAS (Tabla 3). Para el DAS28 los puntos de corte se obtuvieron por simple extrapolación de los puntos de corte del DAS original, sin validación en enfermos: baja (DAS28 $< 3,2$), moderada (DAS28 $3,2-5,1$) y alta (DAS28 $\geq 5,1$)⁽⁹²⁾.

Sin embargo, los puntos de corte para el SDAI se comunicaron en la misma publicación original

Tabla 3: **Grados de actividad inflamatoria basados en índices compuestos**

Índice*	Actividad inflamatoria			
	Remisión	Baja	Moderada	Alta
DAS (1-10)	<1,6	≤2,4	>2,4 - 3,7	>3,7
DAS28 (1-10) - Criterio antiguo - Criterio nuevo	<2,6 <2,4	≤3,2 ≤3,6	>3,2 - 5,1 >3,6 - 5,5	>5,1 >5,5
SDAI (0 - 90) - Criterio antiguo - Criterio nuevo	<5 <3,3	<20 <11	20 - 40 11 - 26	>40 >26

DAS: Disease Activity Index; SDAI: Simplified Disease Activity Index

*Ver el texto para las definiciones de los índices de actividad.

Tabla 4: **Criterios de remisión de EULAR/ACR para ensayos clínicos**⁽¹⁰¹⁾

<p>Definición booleana En cualquier momento el paciente debe cumplir los criterios siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número articulaciones dolorosas ≤1 • Número articulaciones tumefactas ≤1 • PCR ≤1 mg/dl • Evaluación global del paciente ≤1 (escala 0-10)
<p>Definición basada en índice de actividad En cualquier momento el paciente debe cumplir</p> <ul style="list-style-type: none"> • SDAI ≤3,3

En caso de utilizar recuentos articulares de 28 articulaciones es preferible incluir también los tobillos y las metatarsofalángicas en la valoración de la remisión.

SDAI: Simplified Disease Activity Index.

tomando como referencia la valoración que 21 reumatólogos europeos hicieron de 20 casos clínicos representativos de todo el espectro de actividad del SDAI, divididos en tres categorías: actividad baja (SDAI <20), moderada (SDAI: 20-40) y alta (SDAI >40)⁽⁸³⁾. Estos valores fueron acordes a la clasificación de estos mismos enfermos a partir del DAS28. Posteriormente se han propuestos modificaciones a estos puntos de corte con criterios algo más estrictos (Tabla 3)⁽⁹³⁾.

Remisión

A medida que las posibilidades terapéuticas han mejorado ha existido una creciente preocupación por disponer de criterios de remisión. Los criterios preliminares del ACR propuestos por Pinals et al en 1981⁽⁹⁴⁾ nunca fueron de amplia aceptación. Además de los problemas derivados de su definición en el momento de su aplicación, los pobres resultados terapéuticos de la época con un escaso número de remisiones tampoco contribuyeron a su difusión. En la práctica, la mayoría de las veces que se aplicaron,

se hizo con las modificaciones necesarias para mejorar su operatividad⁽⁹⁵⁾.

Tras la aparición del DAS, en un estudio ad hoc se estableció el punto de corte para la remisión en <1,6⁽⁹⁶⁾. Más adelante se estableció el punto de corte para la remisión con el DAS28 en <2,6^(92,97). El criterio de remisión para el SDAI se situó por debajo de 5⁽⁸³⁾. Recientemente se han propuestos criterios algo más estrictos para remisión tanto para el DAS28 como para el SDAI (Tabla 3)⁽⁹³⁾. Algunos estudios han demostrado que pacientes en remisión con el DAS28 mantenían cierta actividad inflamatoria que incluso repercutía en progresión radiográfica de la enfermedad⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾.

Recientemente ACR y EULAR han publicado unos criterios preliminares de remisión para su aplicación en ensayos clínicos basados en el conjunto mínimo de parámetros (*core set*). Su aplicación puede realizarse en dos formatos, booleano o a partir de un índice compuesto, el SDAI (Tabla 4)⁽¹⁰¹⁾. Para la selección de los criterios se tuvieron en cuenta su capacidad para predecir buena respuesta radiográfica y funcio-

Tabla 5: **Criterios de respuesta EULAR**^(84,85)

Valor basal		Disminución en el DAS/DAS28		
DAS	DAS28	>1,2	>0,6 - 1,2	≤0,6
≤2,4	≤3,2	Buena	Moderada	No mejoría
>2,4 - 3,7	>3,2 - 5,1			
>3,7	>5,1			

DAS: Disease Activity Index.

nal⁽¹⁰²⁾. El usar recuentos reducidos de 28 articulaciones, los cuales excluyen las articulaciones de los pies, no parece que influya de forma considerable en el porcentaje final de enfermos en remisión, cuando se evalúan grupos de pacientes en ensayos clínicos. Sin embargo, en la aplicación individual de los criterios se aconseja tener presente las articulaciones de los pies^(73,74). Se ha confirmado el buen comportamiento de estos criterios aunque también se ha destacado una relevante variabilidad entre los reumatólogos en la forma de clasificar a un enfermo en remisión^(103,104).

Criterios de respuesta

La aplicación de criterios de respuesta individual en los ensayos clínicos ha facilitado la interpretación de sus resultados desde una dimensión mucho más cercana a la práctica clínica y ha supuesto un importante avance al facilitar la comparación de la eficacia entre fármacos. Esta forma de valorar la respuesta es un hecho tan universal que no se concibe ensayo sin criterios de respuesta individual. Sin embargo, la aplicación de estos criterios a enfermos individuales en el ámbito clínico ordinario apenas cuenta con experiencia contrastada.

Se considera que la aplicación de criterios de respuesta al paciente individual debe tener en consideración: a) el cambio en la actividad inflamatoria respecto a la situación previa y b) el grado de actividad actual. El clínico debe evaluar la respuesta al tratamiento clasificándola como satisfactoria (remisión completa de la enfermedad o suficiente aunque no sea completa) o no satisfactoria (ausencia completa o casi completa de mejoría). El clínico puede llegar a cada una de estas categorías a través de la aplicación de diferentes criterios de respuesta. Los más utilizados son los criterios de mejoría del ACR⁽¹⁰⁵⁾ y la definición de respuesta de EULAR⁽⁷²⁾.

Los criterios ACR exigen a) una mejoría ≥20% en el número de articulaciones tumefactas y número de articulaciones dolorosas; y b) una mejoría ≥20% en al menos tres de los cinco siguientes parámetros:

VSG o PCR, grado de dolor, valoración global de la enfermedad efectuada por el médico, valoración global de la enfermedad efectuada por el paciente y discapacidad física⁽¹⁰⁵⁾. Se escogió un 20% como criterio de mejoría por considerarlo clínicamente significativo. El interés por criterios más exigentes a medida que los tratamientos ofrecen mejores resultados ha motivado el uso del ACR50, ACR70 e incluso ACR90, cuyo valor se ha equiparado con un criterio de remisión^(106,107).

Los criterios de respuesta de EULAR permiten clasificar la mejoría, o la respuesta, de los enfermos en tres grupos: buena, moderada y no respuesta⁽⁸⁴⁾ (Tabla 5). Para ello utilizan el DAS o más recientemente el DAS28⁽⁸⁵⁾. Los criterios EULAR ofrecen la respuesta en una escala lineal, cuyo recorrido va de 0 a 10, a diferencia de los criterios ACR20 que utilizan una escala dicotómica (Si/No). Por otra parte, los criterios EULAR para clasificar los niveles de respuesta, tienen en cuenta no sólo el cambio experimentado durante el seguimiento sino también el valor del DAS alcanzado al final del seguimiento, aspecto muy interesante, que permite no dar el mismo valor a un nivel de mejoría en función de la situación del enfermo.

Discapacidad y calidad de vida

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 HAQ, el Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ) (versión reducida del HAQ) o algunas de sus modificaciones más recientes. Estos cuestionarios se basan en la opinión del propio enfermo sobre su enfermedad y son instrumentos estandarizados, de fiabilidad y validez contrastada, que evalúan aquellas dimensiones de la salud que se ven más afectadas por la AR, entre las cuales cabe destacar la discapacidad, sobre todo en relación con la función física, y el dolor.

El HAQ es un cuestionario autoadministrado de 20 ítems que evalúa la discapacidad física autopercibida para realizar diversas actividades básicas de la vida diaria agrupadas en ocho aéreas: vestirse y afeitarse, levantarse, comer, caminar y pasear, higiene personal, alcanzar, prensión y otras actividades⁽¹⁰⁸⁾. Existe una versión validada para España⁽¹⁰⁹⁾. El MHAQ es una versión reducida del HAQ, con solo ocho ítems, cuya principal ventaja es su sencillez, lo que permite su uso rutinario en el seguimiento de pacientes⁽¹¹⁰⁾. La versión española del MHAQ puede ser autoadministrada en la mayoría de los pacientes con AR⁽¹¹¹⁾. En los últimos años se han desarrollado nuevas modificaciones del HAQ, como el MDHAQ⁽¹¹²⁾ y el HAQ-II⁽¹¹³⁾, con el interés de mejorar las características del propio HAQ. Otros investigadores han preferido abordar el tema con la incorporación de nuevos cuestionarios específicos para la AR, como el RAQoL^(114,115) o el ROAD (*Recent Onset Arthritis Disability Index*)⁽¹¹⁶⁾.

La evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud puede ser de interés en el contexto de estudios clínicos o epidemiológicos para lo cual se utilizan cuestionarios genéricos, como el Short-Form 36 (SF-36)⁽¹¹⁷⁾, el Perfil de Salud de Nottingham (PSN)⁽¹¹⁸⁾, el Sickness Impact Profile (SIP)⁽¹¹⁹⁾ o el EuroQoL-5D⁽¹²⁰⁾. Estos cuestionarios proporcionan una estimación del estado de salud físico, psicológico y social, autopercibido por el sujeto, basándose en preguntas sobre actividades, sentimientos y emociones que abarcan un gran número de situaciones de la vida diaria. Los cuestionarios genéricos proporcionan información complementaria y permiten comparar el nivel de salud con otras enfermedades.

Evaluación por técnicas de imagen

Aunque clásicamente la evaluación con técnicas de imagen en la AR se ha realizado con la radiografía convencional, cada vez es más frecuente el uso de otras técnicas como la ecografía y la resonancia que no sólo aportan una imagen del daño estructural residual sino que aportan una imagen en tiempo real del grado de sinovitis que tiene el paciente. Se ha pasado de poder medir sólo la progresión de la enfermedad, como resultado de la inflamación pasada, a medir la actividad actual de la enfermedad con una información mucho más cercana a la toma de decisiones cotidianas.

Radiografía

La valoración del daño estructural mediante radiografía convencional es un punto clave en la valoración de cualquier paciente por su importancia pro-

nóstica que condicionará la elección del tratamiento. La erosión y el pinzamiento articular representan el resultado de la inflamación en el hueso y el cartílago, respectivamente. La presencia, extensión y rapidez en la aparición de erosiones en las radiografías de manos y pies apoyará el uso de una mayor intensidad terapéutica para reducir al mínimo dicho impacto y modificar el curso de la enfermedad.

Uno de los hallazgos que se deben buscar en las radiografías son las erosiones óseas, más frecuentes al principio de la enfermedad. Alrededor del 70% de los enfermos presenta erosiones en las manos o en los pies al final de los dos o tres primeros años^(121,122). Su presencia y la rapidez con la que aparecen se asocian a peor pronóstico.

Si bien las erosiones tienen un especial valor diagnóstico y pronóstico, a menudo se olvida que el pinzamiento articular, con frecuencia sin erosiones, es la característica radiográfica más relacionada con la discapacidad y por tanto con el pronóstico de la enfermedad^(123,124). Existen enfermos que desarrollan pinzamiento articular significativo en numerosas articulaciones sin apenas erosiones mientras que otros presentan una enfermedad predominantemente erosiva^(125,126). Se han propuesto mecanismos para explicar la distinta patogenia del pinzamiento articular y de las erosiones⁽¹²⁷⁾.

Las alteraciones radiográficas 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^(128,129). Actualmente está demostrada la capacidad de detección de cambios radiográficos en grupos de enfermos en periodos de tan solo 6 meses⁽¹³⁰⁾. Se recomienda realizar una radiografía de manos y pies anualmente durante los tres primeros años de la enfermedad⁽¹³¹⁾.

Se han descrito numerosos métodos para cuantificar las alteraciones radiográficas, casi siempre basados en la lectura de radiografías de las manos, aunque algunos autores han destacado la importancia de incluir también los pies⁽¹³²⁾. La mayoría de estos métodos están basados en el método de Larsen o en el de Sharp. No existe una clara preferencia por alguno de ellos aunque el método de van der Heijde⁽¹³²⁾, que incluye manos y pies, parece gozar de algunas ventajas. Todos ellos ofrecen buenos resultados pero tienen el inconveniente de precisar mucho tiempo para su aplicación, por lo que parecen reservados a la investigación.

Desde el punto de vista clínico se recomienda una simple evaluación cualitativa que permita identificar la presencia de nuevas erosiones o su progre-

sión. La realización de radiografías de ambas manos y pies se justifica por la aparición asimétrica de erosiones (derecha o izquierda) y por la observación de que en los primeros 2-3 años de la enfermedad las erosiones pueden aparecer solo en los pies, sin síntomas clínicos, hasta en un 23-36% de los pacientes⁽¹²²⁾.

Ecografía

La ecografía permite evaluar sinovitis y detectar erosiones de forma precoz, incluso antes que la radiografía convencional, por lo que es una técnica recomendable en el diagnóstico y seguimiento de la AR. La posibilidad de realizar una evaluación inmediata por reumatólogos entrenados en esta técnica le otorga una operatividad muy alta en la resolución de problemas diagnósticos, muy superior a la resonancia magnética. La ecografía de alta resolución detecta inflamación con mayor sensibilidad que la exploración física y permite distinguir entre derrame y sinovitis en escala de grises⁽¹⁸⁾. Con la técnica de *power doppler* se puede localizar aumento de vascularización sinovial relacionada con actividad inflamatoria⁽¹³³⁻¹³⁵⁾. Se ha observado que la presencia de actividad *power doppler* significativa cuando hay sinovitis es el mejor predictor de erosión radiográfica^(136,137).

Por este motivo puede ser muy útil en el diagnóstico de las fases iniciales de la artritis cuando la exploración física plantea dudas sobre la existencia de signos inflamatorios en una articulación, aunque sus hallazgos no son específicos de AR, solo de sinovitis con independencia de su origen. También permite valorar la extensión de la artritis, en cuyo caso debe considerarse la exploración ecográfica de las articulaciones de las manos, muñecas y metatarsofalángicas, pudiéndose detectar inflamación aun en articulaciones asintomáticas^(138,139). Hay datos sólidos que demuestran la capacidad de la ecografía para la detección más precoz de erosiones que la radiografía convencional, aunque su capacidad es inferior a la de la resonancia magnética^(19,140-143).

Resonancia magnética

La resonancia magnética ha mostrado ser más sensible que el examen físico y la radiografía convencional para la detección de cambios articulares inflamatorios y destructivos en la AR temprana⁽¹³¹⁾. La aparición de edema óseo articular se relaciona con la inflamación y con la aparición posterior de erosiones^(19,144). La resonancia magnética muestra un aumento precoz de la intensidad de la señal, tras la inyección de gadolinio, en la membrana sinovial inflamada y permite medir su volumen⁽¹⁴⁵⁾. Existe

una buena relación entre los hallazgos de la resonancia magnética y las observaciones histopatológicas⁽¹⁴⁵⁾. La resonancia magnética es una técnica fiable en la evaluación de la AR, con una buena concordancia inter e intraobservador, así como una muy buena sensibilidad al cambio siguiendo el sistema RAMIS propuesto por OMERACT.

El papel de la resonancia magnética en el diagnóstico de AR es incierto por lo que no está justificado su uso de manera rutinaria, aunque puede ser útil en algunos casos⁽¹³¹⁾. Sus hallazgos se limitan al diagnóstico inespecífico de sinovitis con edema óseo y/o erosiones, debiendo interpretarse de forma ponderada con el conjunto de la información restante antes de formar un juicio clínico⁽¹⁴⁶⁾.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS, MANEJO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE PRECOZ

El manejo de la AR precoz debe basarse en el diagnóstico precoz y el tratamiento intensivo hasta alcanzar la remisión o en su defecto la mínima actividad inflamatoria posible.

Derivación precoz

La implementación de estrategias que potencien una alta sospecha clínica por parte de atención primaria junto a una rápida derivación a reumatología es la característica más relevante para conseguir el diagnóstico precoz. En este sentido la implementación de consultas de artritis precoz acompañada de circuitos que permitan una fluida comunicación con atención primaria es fundamental. El reumatólogo debe jugar un papel activo en este campo, a veces recurriendo a la imaginación, para tratar de reducir al mínimo la demora de cualquier paciente con artritis. Sin diagnóstico precoz no puede haber tratamiento precoz. Hoy en día conocemos de la existencia de una ventana terapéutica en los primeros meses o incluso semanas de la AR en que el tratamiento tiene mayores oportunidades de ser eficaz⁽¹⁴⁷⁾. Numerosos estudios han puesto de manifiesto las ventajas del tratamiento precoz⁽¹⁴⁸⁻¹⁵⁰⁾. En la Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Reumatología (GUIPCAR) se afirma que el tiempo máximo que debe esperar un paciente con sospecha de AR para ser atendido en una consulta de reumatología es de dos semanas⁽¹³¹⁾.

Criterios de derivación

Para mejorar la derivación se han creado criterios de derivación para pacientes con sospecha de artritis. La SER en colaboración con los médicos de aten-

Tabla 6: **Recomendaciones T2T para alcanzar resultados terapéuticos óptimos en la artritis reumatoide**⁽¹⁶²⁾

1. El objetivo principal del tratamiento debe ser conseguir la remisión clínica.
2. La remisión clínica es la ausencia de signos y síntomas de actividad inflamatoria significativa de la enfermedad.
3. Aunque la remisión debe ser un objetivo preferente, basado en la evidencia actual, la baja actividad de la enfermedad puede ser una alternativa aceptable, sobre todo en la AR establecida de larga evolución.
4. Hasta alcanzar el objetivo el ajuste terapéutico debe realizarse por lo menos cada 3 meses.
5. Los parámetros de actividad se deben obtener y registrar al menos mensualmente en los pacientes con moderada/alta actividad y con menor frecuencia ($\approx 3-6$ meses) en caso de baja actividad o remisión.
6. Es necesario incluir índices compuestos validados de actividad de la enfermedad, con recuentos articulares, para guiar las decisiones terapéuticas.
7. La evaluación del daño estructural y de la capacidad funcional se debe tener presente en la toma de decisiones clínicas, además de los índices compuestos de actividad.
8. El objetivo terapéutico debe mantenerse a lo largo de todo el curso de la enfermedad.
9. La comorbilidad, las características del paciente y los riesgos farmacológicos pueden influir en la elección de las medidas de actividad (índice compuesto) y el nivel del objetivo terapéutico.
10. El paciente debe ser informado de forma adecuada sobre el objetivo terapéutico y la estrategia a seguir para alcanzarlo bajo la supervisión del reumatólogo.

ción primaria en el proyecto SERAP estableció tres criterios de derivación: 1) tumefacción en dos o más articulaciones; 2) afectación de articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas, objetivable mediante el test de compresión lateral de metacarpofalángicas o metatarsofalángicas; 3) rigidez matutina de más de 30 minutos de duración. La presencia de uno de estos criterios durante 4 semanas o más debe ser motivo de derivación a reumatología. Estos criterios mostraron un valor predictivo positivo de 97,1% y negativo 93,3% para el diagnóstico de AR⁽¹⁵¹⁾. Los beneficios de esta estrategia han quedado demostrados en una reciente publicación⁽¹⁵²⁾. Otros grupos con criterios parecidos obtuvieron resultados similares⁽¹⁴⁹⁾.

Sin embargo contar con criterios de derivación desde atención primaria no es suficiente si no existe una buena comunicación con los médicos de cabecera. Se puede mejorar la rentabilidad diagnóstica desde atención primaria si previamente se discuten los pacientes con la unidad especializada o con el reumatólogo de referencia y/o si se elaboran conjuntamente unos protocolos de derivación con criterios definidos y se establecen circuitos de derivación⁽¹⁵³⁾. El punto clave estaría en la discusión periódica de casos que sirviera de hilo conductor de una relación fluida entre ambos niveles de atención.

Consultas de artritis precoz

La creación de unidades de artritis de reciente comienzo precisa de personas interesadas, recursos adecuados y buena colaboración con atención pri-

maria. Es conveniente contar con límites temporales para la evolución de la artritis sobre todo si se van a realizar estudios de investigación. Se considera aceptable la inclusión de enfermos con artritis de menos de tres meses de evolución. Por otra parte aquellos con más de un año de evolución no deberían formar parte. Al igual que en el apartado anterior para su buen funcionamiento se precisa de coordinación con atención primaria mediante un proceso fluido de colaboración que deberá ser continuo y modificado según las condiciones locales. Estas unidades facilitan la derivación precoz, el diagnóstico diferencial y el manejo adecuado de estos pacientes.

Tratamiento intensivo

La mejora en el conocimiento de la evolución natural de la enfermedad, la aparición de nuevas técnicas, la mayor sensibilidad en el primer nivel de la atención sanitaria e incluso de la sociedad, y, de forma muy especial, la aparición de nuevas terapias han cambiado el panorama de la AR de forma radical en la última década. Se puede considerar que a raíz del estudio TICORA el acento se ha puesto cada vez más en el tratamiento intensivo^(90,154,155). En el estudio Best la remisión definida con el DAS28 se alcanzó en el doble de enfermos del grupo tratado de acuerdo a un objetivo respecto al grupo control que seguía la rutina habitual; de la misma forma la mejoría en el HAQ fue mayor y la progresión radiográfica fue menor en el grupo protocolizado^(156,157). Posteriormente varias revisiones sistematizadas

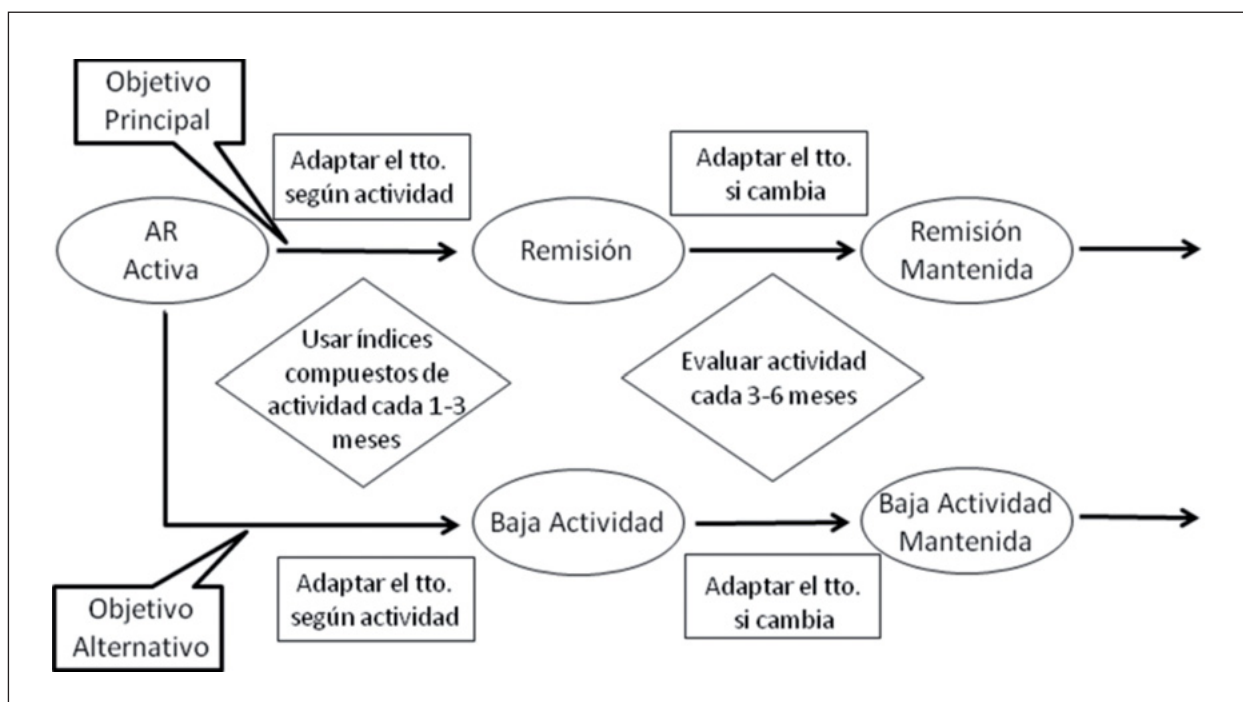


Figura 1. **Algoritmo para el tratamiento de la artritis reumatoide hacia un objetivo de acuerdo a las recomendaciones EULAR⁽¹⁶²⁾. Se presenta un objetivo principal, conseguir la remisión y mantenerla, y un objetivo alternativo, alcanzar una baja actividad o la mínima actividad posible y mantenerla**

han demostrado las ventajas de este tipo de estrategia⁽¹⁵⁸⁻¹⁶¹⁾. Es importante tener presente que las estrategias basadas en un control intensivo de la inflamación y rápido ajuste terapéutico tratando de alcanzar un objetivo siempre fueron superiores a un tratamiento rutinario, usaran o no, fármacos biológicos^(90,154,156,157).

Por tratamiento intensivo se entiende una estrategia terapéutica basada en la evaluación continua de la inflamación, con un seguimiento cercano y ágil del paciente, con visitas lo suficientemente próximas entre sí como para poder ajustar de forma rápida el tratamiento, sin demoras que enlentescan el proceso y condicionen el pronóstico (Figura 1). Esta forma de actuar persigue alcanzar un objetivo: la remisión o en su defecto la menor actividad clínica posible. Se trata de aprovechar al máximo la ventana de oportunidad que ofrece la AR precoz en los primeros meses de la enfermedad, cuando la probabilidad de alcanzar la remisión es mayor y el pronóstico mejor. El énfasis en un objetivo, la remisión, definido operativamente de acuerdo a los criterios EULAR⁽¹⁰¹⁾, ha llevado a la aparición de una nueva forma de denominar esta estrategia: tratar hacia un objetivo (*Treat to target*; T2T)⁽¹⁶²⁾. En la tabla 6 se detalla su contenido. Este tratamiento basado en alcanzar objetivos concretos usaría un enfoque

similar al desarrollado para tratar la hipertensión, las dislipidemias y la diabetes⁽¹⁶³⁾.

Mantener esta estrategia implica la utilización de medidas de evaluación sistematizadas e índices compuestos como el SDAI y DAS28 con los que poder fijar los objetivos, seguir los enfermos y medir los resultados. Por supuesto estos valores deben formar parte de un registro que permita ver la evolución del paciente. En los apartados anteriores se ha descrito la forma de evaluar la actividad inflamatoria de la enfermedad y la respuesta. Está bien demostrado que cuando se persigue un objetivo terapéutico los resultados son claramente superiores⁽¹⁵⁸⁻¹⁶¹⁾.

Esta estrategia da más valor a la proximidad del reumatólogo con el paciente y a la rapidez en las decisiones terapéuticas para obtener el máximo control de la inflamación, que al FAME utilizado. Por supuesto, el uso de FAMES debe ser precoz y en el caso del metotrexato, fármaco pivotal, se usará en escalada rápida de dosis, a menudo parenteral. En estas primeras etapas el uso adicional de glucocorticoides, bien orales, en infiltraciones o ambos, es también de gran ayuda. Los AINEs y analgésicos se usaran como medidas de rescate, procurando reducirlos siempre que sea posible y tratando de evitar que su uso enmascare una actividad clínica subya-

cente que precisaría de mayor dosis de FAME, de una asociación o de un biológico. EULAR ha publicado unas recomendaciones para el manejo de los FAMEs sintéticos y biológicos en el tratamiento de la AR que resume muy bien las características de esta fase del tratamiento⁽¹⁶⁴⁾. La Sociedad Española de Reumatología publica periódicamente actualizaciones de su consenso sobre terapia biológica con recomendaciones sobre el manejo de la AR⁽¹⁶⁵⁾ y también puede consultarse la mencionada GUIP-CAR⁽¹³¹⁾ en su última revisión para mayor información.

Por supuesto, el proceso debe estar integrado en el contexto del paciente, teniendo en cuenta sus comorbilidades, así como sus valores personales que obligarán a comentar con él las distintas posibilidades terapéuticas y sus riesgos, no sólo de tomar el tratamiento sino también de no tomarlo. En este sentido conviene no olvidar las ventajas de un equipo multidisciplinar en donde la enfermera puede jugar un papel decisivo en la superación de las barreras y temores de los enfermos hacia la enfermedad y los tratamientos, en la asimilación e integración de la información, y en la gestión de toda la problemática planteada por el paciente⁽¹⁶⁶⁾. Se ha demostrado que la enfermera es coste efectiva en la implementación de estrategias como el tratamiento intensivo basado en un objetivo⁽¹⁶⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rheumatoid Arthritis. In: Silman AJ, Horchberg MC, eds. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. Oxford: Oxford Medical Publications, 1993:7-68.
2. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology*. 2002;41:88-95.
3. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L; SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1088-92.
4. 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.
5. Levin RW, Park J, Ostrov B, Reginato A, Baker DG, Bomalaski JS, et al. Clinical assessment of the 1987 American College of Rheumatology criteria for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1996;25:277-81.
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-81.
7. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Rheumatol Clin*. 2011;6(S3):S33-S37.
8. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid Arthritis. *Lancet*. 2001;358:903-11.
9. Lehtinen JT, Caréela K, Belt EA, Kautiainen HJ, Kauppi MJ, Lehto MU. Incidente of acromioclavicular joint involvement in rheumatoid arthritis: a 15 year endpoint study. *J Rheumatol*. 1999;26:1239-41.
10. Maksymowych WP, Suarez-Almazor Me, Buenviaje H, Cooper BL, Degeus C, Thompson M, et al. HLA and cytokine gene polymorphism in relation to occurrence of palindromic rheumatism and its progression to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:2319-26.
11. Tunn EJ, Bacon PA. Differentiating persistent from self-limiting symmetrical synovitis in an early arthritis clinic. *Br J Rheumatol*. 1993;32:97-103.
12. Harrison BJ, Symmons DP, Brennan P, Barrett EM, Silman AJ. Natural remission in inflammatory polyarthritis: issues of definition and prediction. *Br J Rheumatol*. 1996;35:1096-100.
13. 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 the International Clinical Studies Including therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:34-45.
14. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1978;298:869-71.
15. Begovich AB, Carlton Ve, Honigberg La, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTNP22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. 2004;75:330-7.
16. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, Court-Payen M, Strandberg C, Jensen KE, et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R52.
17. Kane D, Balint PV, Sturrock Rd. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:966-71.
18. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, Conaghan PG, Gibbon WW, McGonagle D, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:382-5.
19. Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and

- magnetic imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:595-600.
20. Haavardsholm EA, Boyesesn P, Ostergaard M, Schildvold A, Kvien TK. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:794-800.
 21. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of Rheumatoid Arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:907-27.
 22. Sayah A, English JC 3rd. Rheumatoid Arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:191-209.
 23. Halla JT, Koopman WJ, Fallahi S, Oh SJ, Gay RE, Schrohenloher RE. Rheumatoid myositis. Clinical and histologic features and possible pathogenesis. *Arthritis Rheum.* 1984;27:737-43.
 24. Sidhu HS, Bhatnagar G, Bhogal P, Riordan R. Imaging features of the pleuropulmonary manifestations of rheumatoid arthritis: pearls and pitfalls. *J Clin Imaging Sci.* 2011;1:32.
 25. Piper H, Douglas KM, Treharne GJ, Mitton DL, Haider S, Kitas GD. Prevalence and predictors of ocular manifestations of RA: is there a need for routine screening? *Musculoskeletal Care.* 2007;5:102-17.
 26. Patel SJ, Lundy DC. Ocular manifestations of Autoimmune Disease. *Am Fam Physician.* 2002;66:991-8.
 27. Hernandez García C, Collado Ramos P, Fernandez Gutierrez B. Manifestaciones oculares en la Artritis Reumatoide. Queratoconjuntivitis seca. *Rev Esp Reumatol.* 1997;24:100-5.
 28. Kitas G, Banks MJ, Bacon PA. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med.* 2001;1:18-21.
 29. Balint GP. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18:631-45.
 30. Nam J, Villeneuve E, Emery P. The role of biomarkers in the management of patients with rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:371-7.
 31. Lane SK, Gravel JW. Clinical utility of common serum rheumatologic tests. *Am Fam Physician.* 2001;65:1073-80.
 32. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:196-201.
 33. Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creeden J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as test for Rheumatoid Arthritis. *Autoimmune Dis.* 2011; 2011:815038.
 34. Conahan PG. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2011; 30(Suppl 1):S41-7.
 35. Robustillo Villarino M, Rodriguez Moreno J. Are useful prognostic factors in Rheumatoid Arthritis? *Rheumatol Clin.* 2011;7:339-42.
 36. Markatselli TE, Voulgari PV, Alamanos Y, Drosos AA. Prognostic factors of the radiological damage in rheumatoid arthritis: a 10 year retrospective study. *J Rheumatol.* 2011;38:44-52.
 37. Turesson C, Jacobson LT, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J. 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.
 38. Laan RFJM, Buijs WCAM, Verbeek ALM, Draad MP, Corstens FHM, Van de Putte LBA, et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:21-6.
 39. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O, et al. A multicenter cross sectional study of bone mineral density in Rheumatoid Arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27:2582-9.
 40. Sambrook PN. The skeleton in RA: common mechanisms for bone erosion and osteoporosis? *J Rheumatol.* 2000;27:2541-2.
 41. Kröger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis. A population based study. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:18-23.
 42. McDougall R, Sibley J, Haga M, Russell A. Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls. *J Rheumatol.* 1994;21:1207-13.
 43. Kroot EJ, Nieuwenhuizen MG, de Waal Malefijt MC, van Riel PL, Pasker-de Jong PC, Laan RF. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1254-60.
 44. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003;349:583-596.
 45. Nakamura T. Clinical strategies for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2008;18:109-118.
 46. Keersmaekers T, Claes K, Kuypers DR, de Vlam K, Verschueren P, Westhovens R. Eficacia a largo plazo del tratamiento con infliximab para la amiloidosis AA-secundario a artritis inflamatoria crónica. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:759-61.
 47. Fernández-Nebro A, Olivé A, Castro MC, Varela AH, Riera E, Irigoyen MV, García de Yébenes MJ, García-Vicuña R. Long-term TNF-alpha blockade in patients with amyloid A amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Am J Med.* 2010;123:454-61.
 48. Perry ME, Stirling A, Hunter JA. Efecto del etanercept en la proteína amiloide A sérica (SAA) en los pacientes con amiloidosis AA que complica la artritis inflamatoria. *Clin Rheumatol.* 2008;27:923-5.

49. Inoue D, Arima H, Kawanami C, Takiuchi Y, Nagano S, Kimura T, et al. Excellent therapeutic effect of tocilizumab on intestinal amyloid a deposition secondary to active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29:1195-7.
50. Neva MH, Isomäki P, Hannonen P, Kauppi M, Krishnan E, Sokka T. Early and extensive erosiveness in peripheral joints predicts atlantoaxial subluxations in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:1808-13.
51. Martel W. Pathogenesis of cervical discovertebral destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1977;20:1217-25.
52. Narváez JA, Narváez J, Serrallonga M, De Lama E, de Albert M, Mast R, et al. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis: correlation between neurological manifestations and magnetic resonance imaging findings. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1814-9.
53. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2002;46:862-73.
54. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2905-12.
55. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, Karlson EW. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3444-9.
56. Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol*. 2009;103:1227-37.
57. Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1473-82.
58. Crowson CS, Nicola PJ, Kremers HM, O'Fallon WM, Therneau TM, Jacobsen SJ, et al. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum*. 2005; 52:3039-44.
59. Bhatia GS, Sosin MD, Patel JV, Grindulis KA, Khattak FH, Hughes EA, et al. Left ventricular systolic dysfunction in rheumatoid disease: an unrecognized burden? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1169-74.
60. Mellekjaer L, Linet MS, Gridley G, Frisch M, Møller H, Olsen JH. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer*. 1996;32A:1753-7.
61. Abásolo L, Júdez E, Descalzo MA, González-Alvaro I, Jover JA, Carmona L; EMECAR Study Group. Cancer in rheumatoid arthritis: occurrence, mortality, and associated factors in a South European population. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37:388-97.
62. Ekbohm, Epidemiology of lymphoma development in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34(Suppl 1):28-30.
63. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2287-93.
64. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2294-300.
65. Lacaille D, Guh DP, Abrahamowicz M, Anis AH, Esdaile JM. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1074-81.
66. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37:481-94.
67. Myasoedova E, Davis JM 3rd, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiología de la artritis reumatoide: La artritis reumatoide y la mortalidad. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:379-85.
68. 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 (Oxford)*. 2009;48:1309-13.
69. Radovits BJ, Fransen J, Al Shamma S, Eijsbouts AM, van Riel PL, Laan RF. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:362-70.
70. Proceedings from The Conference on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT). *J Rheumatol*. 1993;20:526-91.
71. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum*. 1993;36:729-40.
72. Boers M, Tugwell P, Felson DT, van Riel PL, Kirwan JR, Edmonds JP, et al. World Health Organization and International League of Associations for Rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 1994;41(Suppl):86-89.
73. Kapral T, Dernoschnig F, Machold KP, Stamm T, Schoels M, Smolen JS, Aletaha D. Remission by composite scores in rheumatoid arthritis: are ankles and feet important? *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R72.
74. van Tuyl LH, Britsemmer K, Wells GA, Smolen JS, Zhang B, Funovits J, van Schaardenburg D, Felson D, Boers M. Remission in early rheumatoid arthritis defined by 28

- joint counts: limited consequences of residual disease activity in the forefeet on outcome. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:33-7.
75. Khan NA, Spencer HJ, Abda E, Aggarwal A, Alten R, Ancuta C, et al. Determinants of discordance in patient's and physician's rating of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;64:206-14.
 76. Anderson JJ, Felson DT, Meenan RF, Williams HJ. Which traditional measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? *Arthritis Rheum*. 1989;32:1093-9.
 77. Buchbinder R, Bombardier C, Yeung M, Tugwell P. Which outcome measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? Clinical and quality-of-life measures' responsiveness to treatment in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1568-80.
 78. Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Lawton A, Shadforth MF. Rheumatoid arthritis: treatment which controls the C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate reduces radiological progression. *Br J Rheumatol*. 1986;25:44-9.
 79. van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ, van Riel PL, Kuper IH, van de Putte LB et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol*. 1997;24:20-7.
 80. van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM, Theunisse LAM, Lubberts EW, van Leeuwen MA et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990;49:916-20.
 81. van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte BA. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in RA. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:177-81.
 82. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte BA, van Riel PLCM. Modified Disease Activity Scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44-8.
 83. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*. (Oxford). 2003;42:244-57.
 84. van Gestel AM, Prevoo ML, Van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 1996;39:34-40.
 85. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1845-1850.
 86. Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32:9-44.
 87. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:954-60.
 88. Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, et al. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1221-6.
 89. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R796-806.
 90. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:263-9.
 91. Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(Suppl 31):S154-S157.
 92. van Riel PL, van Gestel AM. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(Suppl 1):i28-i31.
 93. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2625-2636.
 94. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA, and the Subcommittee for Criteria of Remission in Rheumatoid Arthritis of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1981;24:1308-15.
 95. Balsa A, Carmona L, González-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:40-6.
 96. Prevoo ML, Van Gestel AM, Van HT, Van Rijswijk MH, Van de PLB, Van Riel PL. 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;35:1101-5.
97. Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Oct;43(10):1252-5.
98. Van der Heijde D, Klareskog L, Boers M, Landewe R, Codreanu C, Bolosiu HD, et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1582-7.
99. Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1410-3.
100. Landewe R, van der Heijde D, van der Linden S, Boers M. Twenty-eight-joint counts invalidate the DAS28 remission definition owing to the omission of the lower extremity joints: a comparison with the original DAS remission. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:637-41.
101. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011;63:573-86. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:404-13.
102. van Tuyl LH, Felson DT, Wells G, Smolen J, Zhang B, Boers M. Evidence for predictive validity of remission on long-term outcome in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:108-17.
103. Shahouri SH, Michaud K, Mikuls TR, Caplan L, Shaver TS, Anderson JD, et al. Remission of rheumatoid arthritis in clinical practice: application of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2011 remission criteria. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3204-15.
104. Lillegraven S, Prince FH, Shadick NA, Bykerk VP, Lu B, Frits ML, et al. Remission and radiographic outcome in rheumatoid arthritis: application of the 2011 ACR/EULAR remission criteria in an observational cohort. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct 12. Epub ahead of print.
105. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology preliminary criteria definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:727-35.
106. Felson DT, Anderson JJ, Lange MLM, Wells G, LaValley MP. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent? *Arthritis Rheum*. 1998;41:1564-70.
107. Pincus T, Stein CM. ACR 20: clinical or statistical significance? *Arthritis Rheum*. 1999;42:1572-6.
108. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23:137-45.
109. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A, Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. *J Rheumatol*. 1993;20:2116-22.
110. Pincus T, Summey JA, Soraci SA, Jr., Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*. 1983; 26:1346-53.
111. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Tornero J, Tenorio M, Boquet D, Martínez A. Adaptación del "Modified Health Assessment Questionnaire" (MHAQ) a la población española. *Rev Esp Reumatol*. 1994;21:165.
112. Pincus T, Yazici Y, Bergman M. Saving time and improving care with a multidimensional health assessment questionnaire: 10 practical considerations. *J Rheumatol*. 2006;33:448-454.
113. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Development and validation of the health assessment questionnaire II: a revised version of the health assessment questionnaire. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3296-305.
114. Whalley D, McKenna SP, de JZ, van der HD. Quality of life in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997;36:884-8.
115. Tjihuis GJ, de JZ, Zwinderman AH, Zuijderduin WM, Jansen LM, Hazes JM et al. The validity of the Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) questionnaire. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:1112-1119.
116. Salaffi F, Stancati A, Neri R, Grassi W, Bombardieri S. Measuring functional disability in early rheumatoid arthritis: the validity, reliability and responsiveness of the Recent-Onset Arthritis Disability (ROAD) index. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(Suppl 39):S31-S42.
117. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.
118. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med [A]*. 1981; 15:221-9.
119. Deyo RA, Inui TS, Leininger J, Overman S. Physical and psychosocial function in rheumatoid arthritis. Clinical use of a self-administered health status instrument. *Arch Intern Med*. 1982;142:879-82.
120. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:1842-6.
121. Van Der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1995;34(Suppl 2):74-8.

122. Hulsmans HM, Jacobs JW, Van Der Heijde DM, van Albada-Kuipers GA, Schenk Y, Bijlsma JW. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1927-40.
123. Maillefert JF, Combe B, Goupille P, Cantagrel A, Dougados M. The 5-yr HAQ-disability is related to the first year's changes in the narrowing, rather than erosion score in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:79-84.
124. Ivorra J, Batlle-Gualda E, López C; el grupo para la adaptación del HAQ a la población española. Relación entre las distintas lesiones radiográficas y la discapacidad en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2009;5:98-102.
125. Smolen JS, van der Heijde DM, Aletaha D, Xu S, Han J, Baker D, St Clair EW. Progression of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: independence of erosions and joint space narrowing. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1535-40.
126. van der Heijde D. Erosions versus joint space narrowing in rheumatoid arthritis: what do we know? *Ann Rheum Dis.* 2011;70(Suppl 1):i116-8.
127. Kirwan J, Byron M, Watt I. The relationship between soft tissue swelling, joint space narrowing and erosive damage in hand X-rays of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:297-301.
128. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(Suppl 1):24-9.
129. Drossaers-Bakker KW, de BM, van ZD, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1854-60.
130. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum.* 2000;43:495-505.
131. Grupo GUIPCAR. Actualización Guía de Práctica Clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide en España. Sociedad Española de Reumatología. Madrid, diciembre 2011. Accesible: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/dicGUIPCAR_2011_V7.pdf
132. Van Der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, Van 't Hof MA, van Rijswijk MH, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992; 35:26-34.
133. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:331-8.
134. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Llarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Power Doppler sonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: A comparison with dynamic Magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2018-23.
135. Hau M, Kneitz C, Tony HP, Keberle M, Jhans R, Jenett M. High resolution ultrasound detects a decrease in pannus vascularisation of small finger joints in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment either soluble tumour necrosis factor a receptor (etanercept). *Ann Rheum Dis.* 2002;61:55-8.
136. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, et al. Radiographic prognosis of finger joint damage predicted by early alteration in synovial vascularity in patients with rheumatoid arthritis: Potential utility of power doppler sonography in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:1247-53.
137. Naredo E, Möller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2248-56.
138. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Usón J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:375-81.
139. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Usón J, Carmona L, Laffon A. Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: comparison of extended versus reduced joint evaluation. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:881-4.
140. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M, Hasselquist M, Narvestad E, Szkudlarek M, et al. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R110.
141. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Østergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2103-12.
142. Rowbotham EL, Grainger AJ. Rheumatoid arthritis: ultrasound versus MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197:541-6.
143. Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Pham T, Tebib J, Saraux A, et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and

- meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1137-47.
144. McQueen FM, Benton N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, McLean L, et al. What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using X rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:859-68.
145. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Gideon P, Klarlund M, Jensen KE, Lorenzen I. Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42:918-29.
146. Suter LG, Fraenkel L, Braithwaite RS. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:675-88.
147. Raza K, Buckley CE, Salmon M, Buckley CD. Treating very early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:849-863.
148. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;124:699-707.
149. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:290-7.
150. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:906-14.
151. Lisbona MP, Maymo J, Perez C, Almirall M, Calvet J, Balsa A et al. Algoritmo diagnóstico para AR de reciente comienzo. *Validez Diagnostica. Resultados preliminares. Reumatol Clin* 2006;2(Espec Congr):85.
152. Descalzo MA, Carbonell J, González-Álvaro I, Sanmartí R, Balsa A, Hernandez-Barrera V, et al. Effectiveness of a clinical practice intervention in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov 2. doi:10.1002/acr.20682
153. Klareskog L, Nordmark B, Lindblad S. On the organization of an early arthritis clinic. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2001;15:1-15.
154. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial)*. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1443-9.
155. Fransen J, Moens HB, Speyer I, van Riel PL. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1294-8.
156. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3381-90.
157. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJ, Nielen MM, Vos K, van Schaardenburg D, et al. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:65-9.
158. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas DT, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:638-43.
159. Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, Aletaha D, Burmester GR, Combe B, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:987-94.
160. Schipper LG, van Hulst LT, Grol R, van Riel PL, Hulscher ME, Fransen J. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2154-64.
161. Katchamart W, Bombardier C. Systematic monitoring of disease activity using an outcome measure improves outcomes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37:1411-5.
162. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631-7.
163. Atar D, Birkeland KI, Uhlig T. 'Treat to target': moving targets from hypertension, hyperlipidaemia and diabetes to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:629-30.
164. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964-75.

165. Tornero J, Sanmartí R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo JL, González I, 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.
166. van Eijk-Hustings Y, van Tubergen A, Boström C, Braychenko E, Buss B, Felix J, et al. EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:13-9.
167. Verschueren P, Westhovens R. Optimal care for early RA patients: the challenge of translating scientific data into clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1194-200.