Actualización de la
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL MANEJO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE
EN ESPAÑA

Final, marzo de 2007

Tabla de contenidos

I. METODOLOGÍA 6

I.1. Fase preliminar: estructura de GUIPCAR_2007 y asignación de tareas. 6

I.2. Revisión de la evidencia 7
I.2.1. Resumen 7
I.2.2. El grupo de revisores de la Sociedad Española de Reumatología 9
I.2.3. Revisiones sistemáticas 9
I.2.4. Aplicación de las revisiones 18

I.3. Redacción del contenido de GUIPCAR_2007 18

I.4. Edición de GUIPCAR_2007. 19

II. ANTECEDENTES 24

II.1. Importancia de la AR para el individuo 24

II.2. Importancia de la AR para la sociedad 24

III. DIAGNÓSTICO 26

III.1. Sospecha de AR 26
III.1.1. Importancia del diagnóstico de AR en fases iniciales de la enfermedad. 26
III.1.2. La detección de la AR en Atención Primaria 26

III.2. El acceso al reumatólogo 28
III.2.1. Las Unidades de artritis de reciente comienzo 28
III.2.2. Organización de la consulta en su interacción con Atención Primaria 29

III.3. Diagnóstico de la artritis reumatoide 30
III.3.1. Criterios de clasificación de la ACR de 1987 31
III.3.2. Utilidad diagnóstica de las pruebas biológicas en AR de reciente comienzo 33
III.3.3. Nuevas propuestas de criterios diagnósticos para artritis de reciente comienzo 36

IV. EVALUACIÓN 39

IV.1. Evaluación específica de AR 39
IV.1.1. Datos propios de la primera evaluación del paciente con AR 39
IV.1.2. Datos comunes a la evaluación inicial y de seguimiento de la AR 40

IV.2. Evaluación del tratamiento 56
IV.2.1. Objetivo del tratamiento de la AR 56
IV.2.2. Criterios de respuesta al tratamiento 56
IV.2.3. Periodicidad de los controles 59
IV.2.4. Consulta de Enfermería 59

IV.3. Comorbilidad en AR 64
IV.3.1. Complicaciones de la AR 64
IV.3.2. Comorbilidad no relacionada directamente con la AR 74

V. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO 86

V.1. Tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide de inicio. 87
V.1.1. Fármacos modificadores de enfermedad: dosis y nombres comerciales 91

V.1.2. Tablas de evidencia 94
V.2. Cambios en el tratamiento 107
V.3. Tratamiento con glucocorticoides 111
V.4. Tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) 115
V.5. Tratamiento del dolor 117
V.6. Tratamiento de la AR en situaciones especiales 118
V.6.1. Pacientes ancianos 118
V.6.2. Embarazo y lactancia 119
VI. SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO 123
VI.1. Antipalúdicos: cloroquina (CLQ) e hidroxicloroquina (HCQ) 123
VI.2. Anti-TNFs: Infliximab (IFX), Etanercept (ETN), Adalimumab (ADA) 124
VI.2.1. Efectos adversos de los anti-TNFs 125
VI.2.2. Monitorización de los anti-TNFs 131
VI.2.3. Contraindicaciones de los anti-TNFs 131
VI.3. Azatioprina (AZT) 131
VI.3.1. Efectos adversos de azatioprina 131
VI.3.2. Monitorización de azatioprina 133
VI.4. Ciclofosfamida (CFA) 133
VI.4.1. Efectos adversos de ciclofosfamida 133
VI.5. Ciclosporina A (CSA) 135
VI.5.1. Efectos adversos de ciclosporina A 136
VI.6. D-penicilamina (DPE) 137
VI.6.1. Efectos adversos de D-penicilamina 137
VI.7. Leflunomida (LEF) 138
VI.7.1. Efectos adversos de leflunomida 139
VI.8. Metotrexato (MTX) 140
VI.8.1. Efectos adversos de metotrexato 141
VI.9. Sales de oro: oral (AUR) e inyectable (ORI) 143
VI.9.1. Efectos adversos de las sales de oro 144
VI.10. Sulfasalazina (SSZ) 145
VI.10.1. Reacciones adversas de la sulfasalazina 145
VI.11. Anakinra (ANK) 147
VI.11.1. Efectos adversos de anakinra 147
VI.12. Abatacept (ABT) 148
VI.12.1. Efectos adversos de abatacept 148
VI.12.2. Contraindicaciones 149
VI.13. Rituximab (RTX) 149
VI.13.1. Efectos adversos de rituximab 150
VI.13.2. Monitorización 150
VI.13.3. Contraindicaciones 150

VII. OTROS TRATAMIENTOS 156
VII.1. Tratamiento intraarticular. 156
VII.1.1. Indicaciones 156
VII.1.2. Tipos de tratamiento intraarticular 156
VII.2. Rehabilitación en la Artritis Reumatoide 157
VII.2.1. Introducción 157
VII.2.2. Intervenciones no farmacológicas 157
VII.3. Tratamiento quirúrgico en AR 170
VIII. GESTIÓN 172
VIII.1. Indicadores basados en tiempos 173
VIII.2. Indicadores basados en porcentajes 174
VIII.2.1. Detección precoz 174
VIII.2.2. Tratamiento FME en ventana de oportunidad 174
VIII.2.3. Carga asistencial de la AR reciente 174
VIII.2.4. Carga asistencial de la AR establecida y en remisión completa 175
VIII.2.5. Porcentaje de pacientes con FME: 175
VIII.2.6. Utilización de cirugía ortopédica 175
VIII.2.7. Pérdidas de seguimiento 176
VIII.2.8. Remisión 176
IX. ANEXOS 177
IX.1. Anexo 1 177
IX.2. Anexo 2 183
ACRONIMO 185
GUIA DE REFERENCIAS 188
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 292
GUIA RS 302

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Niveles de Evidencia. Centro Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia (Mayo 2001) 20
Tabla 2. Notas explicativas de la tabla 1 22
Tabla 3. Grados de Recomendación 23
Tabla 4. Criterios de derivación de artritis de reciente comienzo a Atención Especializada .. 27
Tabla 5. Criterios de clasificación de la artritis reumatoide de la ACR (1987) 31
Tabla 6.- Comparación del comportamiento de los criterios de la ACR de 1987 en pacientes con AR establecida según diferentes estudios..... 32
Tabla 7.- Comportamiento de los criterios ACR de 1987 en diferentes estudios en pacientes con AR de reciente comienzo. 33
Tabla 8. Clasificación del líquido sinovial según su composición 34
Tabla 9.- Valor de cada criterio para predecir diferentes resultados según Visser et al. 37
Tabla 10.- Valor de la suma de todos los criterios para predecir diferentes resultados según Visser et al. 37
Tabla 11.Conjunto mínimo de parámetros para evaluación de la AR 41
Tabla 12.Criterios ACR* de remisión clínica de la AR..... 46
Tabla 13. Puntos de corte para las categorías de actividad según el DAS, DAS28 y SDAI 48
Tabla 14. Resumen de los instrumentos para medir los parámetros de evaluación de la AR. . 51
Tabla 15. Definición de respuesta de EULAR (DAS original) 58
Tabla 16. Definición de respuesta de EULAR (DAS28) 58
Tabla 17. Recomendaciones de la SER y AEME para control del riesgo de TBC en pacientes con anti-TNF 76
Tabla 18. Recomendaciones SER y AEME según resultados del PPD 76
Tabla 19. Factores de riesgo para osteoporosis 82
Tabla 20. Abreviaturas de los FMEs..... 86
Tabla 21. Dosis recomendadas y nombres comerciales de los FMEs..... 91
Tabla 22. Escala de Hadorn para evaluar la calidad de la evidencia..... 95
Tabla 23. Tabla de evidencia para comparaciones de FMEs utilizados exclusivamente en monoterapia 96
Tabla 24. Tabla de evidencia para comparaciones de FMEs en monoterapia o combinados vs. combinaciones de fármacos 98
Tabla 25. Descripción de los estudios de comparaciones en monoterapia incluidos en la síntesis de la evidencia 100
Tabla 26. Descripción de los estudios de comparaciones en monoterapia o combinados vs combinaciones, incluidos en la síntesis de la evidencia* 104
Tabla 27. Clasificación de los corticoides según sus tiempos de acción..... 112
Tabla 28. Tablas de evidencia sobre el efecto de los glucocorticoides sobre la progresión radiológica de la AR 113
Tabla 29. Dosificación habitual de los AINEs. 116
Tabla 30. . Uso de fármacos antirreumáticos en el embarazo y la lactancia..... 120
Tabla 31. Monitorización, seguridad y recomendaciones de los FMEs 151

I. Metodología

La Sociedad Española de Reumatología (SER) designó a un panel de 18 expertos para actualizar GUIPCAR, constituido en su mayoría por las personas que habían participado en su elaboración en el año 2001. La mayoría de los integrantes del grupo de expertos son reumatólogos, si bien también hay un médico de Atención Primaria, una enfermera, y dos rehabilitadores. Por otra parte, un grupo de revisores ha realizado la actualización de la evidencia científica. La empresa Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud (TAISS) ha llevado a cabo la coordinación del trabajo y la edición de la actualización de GUIPCAR (GUIPCAR_2007). Para ver listado de autores y conflicto de intereses pichar **aqui**

Se distinguen cuatro fases metodológicas en el proyecto:

Fase preliminar: estructura de GUIPCAR_2007 y asignación de tareas.

En esta fase se elaboró la estructura de contenido de GUIPCAR_2007. Se asignó la redacción de cada capítulo a un equipo de expertos y se decidieron las áreas sobre las que centrar la revisión y actualización de la literatura.

Revisión de la evidencia.

Se elaboraron preguntas a los revisores por parte de los expertos y se realizaron 17 revisiones sistemáticas de la bibliografía para actualizar la evidencia científica en relación al tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y poder responder a las preguntas de los revisores.

Redacción del contenido de GUIPCAR_2007.

Cada equipo redactó el contenido de GUIPCAR_07. Apoyados en la evidencia científica y en su experiencia clínica, los panelistas elaboraron recomendaciones. El contenido global fue revisado por el grupo de expertos.

Edición de GUIPCAR_2007.

En una última fase se organizaron y editaron los documentos producidos por los diferentes grupos de expertos en un único documento final. Se redactó una Guía Rápida para el manejo de la AR, y se hizo un extracto de las principales recomendaciones, describiéndose el grado de evidencia científica de cada una de ellas y la fuerza de la recomendación.

I.1. Fase preliminar: estructura de GUIPCAR_2007 y asignación de tareas.

En febrero de 2007 se celebró una reunión a la que asistieron los expertos encargados de la redacción de GUIPCAR_2007 y los investigadores de TAISS. En esta reunión se decidió la estructura de GUIPCAR_2007 en 8 capítulos: I. Metodología; II. Antecedentes; III. Diagnóstico; IV. Evaluación; V. Tratamiento farmacológico; VI. Seguridad del tratamiento farmacológico; VII. Otros tratamientos; y VIII. Gestión. Para la redacción de GUIPCAR_2007 los capítulos de mayor extensión se fraccionaron en apartados. La redacción de cada capítulo o apartado se asignó a un equipo de trabajo, formado por varios panelistas (de 1 a 3), de forma que cada panelista formó parte de, al menos, 2 equipos excepto en el caso de los rehabilitadores, el médico de atención primaria y la enfermera, a los que se asignó un único capítulo o apartado

relacionado directamente con su especialidad (Otros tratamientos, Diagnóstico y Consulta de enfermería, respectivamente).

En esta reunión también se decidió la extensión de la revisión de la literatura y se ofreció a los expertos la posibilidad de formular preguntas de investigación a los revisores para ser respondidas mediante la correspondiente revisión de la literatura. Finalmente se estableció el calendario de trabajo y la asignación de responsabilidades.

Cada equipo de trabajo desarrolló el esquema de contenido del apartado o capítulo que le había sido asignado. Se centralizó en TAISS la recepción de todos los contenidos y se incorporaron en un único documento, que fue circulado a todo el grupo de expertos, para su aprobación.

I.2. Revisión de la evidencia

I.2.1. Resumen

El grupo de revisores de la Sociedad Española de Reumatología llevó a cabo dos tipos de revisiones distintas:

- Revisiones de actualización de la evidencia de GUIPCAR; es decir, las referidas a fármacos en monoterapia.
- Revisiones sobre preguntas planteadas por el panel de expertos que podían tener que ver con el tratamiento de la AR, pero también con el diagnóstico, la evolución y otras cuestiones complejas.

Las revisiones de fármacos se realizaron en grupos, siguiendo una metodología similar a la de GUIPCAR. En concreto, se reprodujo la estrategia de búsqueda, añadiendo los fármacos aprobados tras la publicación de la primera versión de la guía y se siguieron los mismos criterios de selección de estudios. Esta primera parte la llevaron a cabo dos revisores. A continuación se obtuvieron todos los artículos seleccionados y se distribuyeron en grupos de tres revisores por tipos de fármacos. Cada grupo debía recoger los datos de los estudios en hojas preparadas al efecto, que habían sido consensuadas por todo el grupo. La recogida de datos se hizo por dos revisores de forma independiente. Una vez recogida la información, el tercer revisor debía introducir todos los datos en el programa Review Manager y producir la revisión sistemática y metaanálisis si procedía. Una vez finalizadas, las revisiones de los distintos fármacos eran enviadas a otro miembro del grupo que las revisaba, editaba y homogeneizaba, en la medida de lo posible, en colaboración con los grupos.

Para las otras revisiones, se solicitó a los expertos que emitieran preguntas que plantearan dudas razonables sobre cualquiera de los aspectos a los que se refiere la guía. Dichas preguntas fueron valoradas por los revisores y transformadas en cuestiones que pudieran ser abordadas con una revisión sistemática. Algunas preguntas incluso se identificaron como una sola con distintos aspectos. De estas revisiones se encargaron uno o dos revisores, con apoyo para la revisión de la estrategia de búsqueda, la obtención de artículos y la revisión y edición posterior, de un tercer revisor.

En total se han realizado las siguientes revisiones sistemáticas:

REVISIONES SISTEMÁTICAS SOBRE DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA AR:

RS 1. Valor de los Anti-CCP en el diagnóstico y pronóstico de la AR

RS 2. Valor de la ecografía o los ultrasonidos como predictor de daño articular radiológico en la AR de reciente inicio

RS 3. Valor de la RM como predictor de daño articular radiológico en la AR de reciente inicio (<5 años)

REVISIONES SISTEMÁTICAS SOBRE COMORBILIDAD DE LA AR:

RS 4. Eficacia y seguridad de las estatinas en pacientes con AR

RS 5. Incidencia de insuficiencia cardiaca en AR con o sin anti-TNFs

REVISIONES SISTEMÁTICAS SOBRE TRATAMIENTO:

- Eficacia comparada entre fármacos

  RS 6. Eficacia comparada de los FME no biológicos en monoterapia y en combinación

- Preguntas sobre aspectos concretos del tratamiento o los fármacos:

  RS 7. ¿Son seguros los agentes anti-TNFs administrados con posterioridad a una infección grave o prótesis infectada?

  RS 8. ¿Cuál es la eficacia de la combinación de terapias biológicas con fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad distintos a metotrexato?

  RS 9. ¿Existen diferencias significativas en la supervivencia de los diferentes tratamientos con FMEs? Si existen ¿qué grado de evidencia sostiene estas diferencias?

  RS 10. ¿Cuál es la eficacia del tratamiento de inicio en pauta COBRA (corticoides+FMES) frente a metrotexato en escalada?

  RS 11. ¿Cuál es la eficacia del tratamiento de inicio combinado Anti-TNF y metrotexato frente a metrotexato en escalada rápida?

  RS 12. ¿Cuál es la eficacia del tratamiento de inicio combinado con FMEs no biológicos frente a monoterapia?

  RS 13. ¿Cuál es la susceptibilidad de la población española a los efectos adversos de la sulfasalazina?

  RS 14. ¿Tienen los corticoides a dosis bajas algún efecto sobre la progresión radiológica en la artritis reumatoide?

  RS 15. ¿Se puede suspender un biológico, con el que se ha conseguido una respuesta significativa, y mantener dicha respuesta con un FME clásico? ¿Ante la recidiva sintomática de una AR tratada previamente con un anti-TNF, debe instaurarse tratamiento con el mismo fármaco o con un anti-TNF distinto?

  RS 16. ¿Es eficaz un agente biológico nuevo en pacientes con artritis reumatoide que no han respondido a dosis habituales de otro agente biológico?

- Eficacia y seguridad de medicamentos biológicos

  RS 17: Eficacia y seguridad de Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Anakinra, Rituximab y Abatacept

El tiempo empleado por los revisores para la obtención de todas las revisiones fue de 6 meses.

I.2.2. El grupo de revisores de la Sociedad Española de Reumatología

La revisión de la evidencia fue llevada a cabo por el grupo de revisores de la Sociedad Española de Reumatología. Este grupo está formado por reumatólogos entrenados y con experiencia en revisiones sistemáticas, cuyo interés principal es la utilización y diseminación de las herramientas de la llamada Medicina Basada en la Evidencia dentro del colectivo de reumatólogos españoles

Este grupo se ha ido nutriendo de los asistentes a los cinco cursos de evaluación de la evidencia que se han convocado con carácter semestral o anual desde el 2003 en la Sociedad Española de Reumatología. Entre los alumnos participantes en estos cursos, se realiza una selección natural entre los más capacitados y más interesados en la realización de revisiones sistemáticas.

Actualmente el grupo lo forman 24 reumatólogos que han trabajado en numerosas revisiones sistemáticas (disponibles en la página web: http://www.ser.es -> I+D -> Grupos de Trabajo -> RBE).

La metodología que utilizan se basa en la propuesta por la Colaboración Cochrane.

I.2.3. Revisiones sistemáticas

I.2.3.a. Actualización de las revisiones de fármacos.

Para las revisiones de actualización de la evidencia de GUIPCAR; es decir, de las referidas a fármacos en monoterapia, se siguió una metodología similar a la de GUIPCAR.

- Contribución de los revisores

La estrategia de búsqueda fue diseñada por MA Abad y A Ortiz, basándose en la estrategia de GUIPCAR original. MA Abad y A Ortiz realizaron la selección de estudios por título y resumen. L Carmona realizó una selección posterior, repartió los artículos por grupos de fármacos y obtuvo las referencias primarias.

Se formaron cinco grupos que revisaron sendos fármacos biológicos. Uno de los grupos revisó dos fármacos biológicos. Un revisor adicional, L Abásolo, revisó los FMEs no biológicos y las combinaciones.

Cada grupo de estudio estaba formado por tres revisores; dos de ellos llevaron a cabo las búsquedas secundarias y la extracción de datos y un tercero introdujo los datos en Review Manager y redactó la revisión (ver contribuciones de revisores en cada revisión concreta).

Posteriormente, L Carmona supervisó las revisiones y sus conclusiones.

- Criterios de selección de estudios

Tipos de estudios

Se eligieron para su inclusión:

- todos los ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon algún biológico con placebo, con metotrexato, o su combinación con un FME frente al biológico en monoterapia.
- Todos los ECA sobre FMEs que no hubieran sido incluidos en GUIPCAR.

Tipos de participantes

Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de AR según los criterios del ACR 1987, independientemente de la duración previa de la enfermedad. Normalmente, por diseño, los pacientes presentaban enfermedad activa, evidenciada por al menos dos de los siguientes parámetros: número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones tumefactas, rigidez matutina o velocidad de sedimentación o proteína C reactiva elevadas.

Tipos de intervenciones

Se incluyeron todos aquellos estudios de eficacia de:

- etanercept subcutáneo (sc.), infliximab intravenoso (iv.), adalimumab sc., anakinra sc., rituximab iv., abatacept sc., o sus moléculas originales, bien en monoterapia o en combinación con algún FME, principalmente metotrexato por vía oral (vo.) o sc. Como control se aceptó el placebo o tratamientos activos como metotrexato vo. o sc. u otro FME.
- Metotrexato, leflunomida, ciclosporina, etc., y cualquier otro FME.

Tipos de medidas de desenlace

Se incluyeron ECAs que tuvieran las siguientes medidas

1) De eficacia:
   a) Actividad: ACR 20%, 50% y 70%; respuesta EULAR, diferencias en el DAS (28 o completo).
   b) Calidad de vida: diferencias en HAQ, % de mejoría del HAQ.
   c) Progresión radiológica: diferencias en el índice de Sharp, diferencias en el índice modificado de van der Heijde o en el de Larsen.
2) De seguridad: diferencia en el porcentaje de efectos adversos.

- Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

a) Búsqueda electrónica:

Se utilizó la misma estrategia de búsqueda utilizada en GUIPCAR original, actualizada hasta el 2006. Se realizaron búsquedas de ensayos clínicos (EC) aleatorios y controlados en las siguientes bases de datos:

1) MEDLINE (15 febrero de 2006)
   a) A partir del año 2000 con todos los fármacos incluidos.
   b) Hasta el año 1999 con los fármacos que no se incluyeron en la GUIPCAR (adalimumab, abatacept, rituximab y anakinra)
2) EMBASE (21 febrero de 2006)
   a) A partir del año 2000 con todos los fármacos incluidos.
   b) Hasta el año 1999 con los fármacos que no se incluyeron en la GUIPCAR (adalimumab, abatacept, rituximab y anakinra)
3) Cochrane Library (febrero 2006).
4) Índice Médico Español (IME)
5) Central Cochrane y otras Cochrane (febrero 2006).

Estrategia EMBASE dia 21 de febrero 2006 (todos a partir de 2000)

1 rheumatoid arthritis.mp. or exp Rheumatoid Arthritis/(56201)

2 (rheumatoid adj arthritis).mp. [mp = , Resumen, subject headings, heading word, drug trade name, original , device manufacturer, drug manufacturer name](55852)

3 1 or 2(56201)

4 Clinical Trial/(368099)

5 clinical trial.mp.(389490)

6 trial$.mp.(529795)

7 Randomized Controlled Trial/(102970)
8 randomized controlled trial.mp.(106716)
9 (Randomized and Controlled and Trial).mp.(124526)
10 random$.tw.(296712)
11 random$.mp.(325318)
12 random allocation.mp. or exp Randomization/(18361)
13 (double adj blind$).tw.(71697)
14 ((singl$ or doubl$) adj (blind$ or mask$)).mp.(98009)
15 Double Blind Procedure/(58724)
16 Single Blind Procedure/(5743)
17 Triple blind Procedure.mp.(3)
18 placebo$.tw.(90063)
19 placebo$.mp.(130450)
20 placebo$.ti.(14229)
21 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20(734397)
22 adalimumab.tw.(254)
23 adalimumab.mp.(1103)
24 adalimumab.ti.(103)
25 humira.mp. or exp Adalimumab/(1098)
26 abatacept.tw.(28)
27 abatacept.mp.(81)
28 abatacept.ti.(11)
29 rituximab.tw.(1702)
30 rituximab.mp.(4534)
31 exp Rituximab/ or exp mabtera/ or mabtera.mp.(4481)
32 rituximab.ti.(985)
33 anakinra.tw.(265)
34 anakinra.mp.(265)
35 anakinra.mp. or exp Recombinant Interleukin 1 Receptor Blocking Agent/(860)
36 Recombinant Interleukin 1 Receptor Blocking Agent.mp. or exp Recombinant Interleukin 1 Receptor Blocking Agent/(854)
37 kineret.mp. or exp Recombinant Interleukin 1 Receptor Blocking Agent/(856)
38 anakinra.ti.(84)
39 METHOTREXATE.tw.(18703)
40 METHOTREXATE.mp. or exp METHOTREXATE/(61942)
41 METHOTREXATE.ti.(8356)
42 (sulphasalazine or sulfasalazine).tw.(2574)
43 (sulphasalazine or sulfasalazine).mp.(2577)
44 (sulphasalazine or sulfasalazine).ti.(1109)
45 SALAZOSULFAPYRIDINE.mp. or exp SALAZOSULFAPYRIDINE/(10020)
46 CYCLOSPORIN.tw.(15082)
47 CYCLOSPORIN.mp.(69466)
48 CYCLOSPORIN-A.tw.(13922)
49 CYCLOSPORIN-A.mp. or exp Cyclosporin A/(69450)
50 exp CYCLOSPORIN A DERIVATIVE/ or exp CYCLOSPORIN A/ or exp “CYCLOSPORIN A [8 DEXTRO O (2 HYDROXYETHYL)SERINE]”/ or exp CYCLOSPORIN/ or exp “CYCLOSPORIN A [4 LEUCINE]”/ or exp “CYCLOSPORIN A [1 (3,8 DIHYDROXY 2 METHYLAMINO 4 METHYL 6 OCTENOIC ACID)]”/ or CYCLOSPORIN.mp.(69466)
51 leflunomide.tw.(823)
52 leflunomide.mp. or exp LEFLUNOMIDE/(2431)
53 ARAVA.mp. or exp Leflunomide/(2388)

54 d-penicillamine.tw.(2152)
55 d-penicillamine.mp. or exp Penicillamine/(10347)
56 PENICILLAMINE.tw.(4354)
57 PENICILLAMINE.mp. or exp PENICILLAMINE/(13069)
58 (PENICILLAMINE or d-penicillamine).ti.(1708)
59 (antimalarial$ or antipalud$ or chloroquine or hydroxychloroquine).tw.(12263)
60 (antimalarial$ or antipalud$ or chloroquine or hydroxychloroquine).mp. [m*p* = , Resumen, subject headings, heading word, drug trade name, original , device manufacturer, drug manufacturer name](26105)
61 ANTIMALARIAL AGENT.tw.(183)
62 ANTIMALARIAL AGENT.mp. or exp Antimalarial Agent/(38415)
63 azathioprine.tw.(7456)
64 exp AZATHIOPRINE/ or AZATHIOPRINE.mp.(37514)
65 AZATHIOPRINE.ti.(1809)
66 GOLD SALT.tw.(120)
67 GOLD SALT.mp. or exp Gold Salt/(1728)
68 GOLD THERAPY.tw.(388)
69 GOLD THERAPY.mp. or exp Gold Therapy/(765)
70 AUROTHIOMALATE.tw.(335)
71 AUROTHIOMALATE.mp. or exp AUROTHIOMALATE/(2133)
72 SODIUM AUROTHIOSULFATE.tw.(1)
73 SODIUM AUROTHIOSULFATE.mp. or exp Sodium Aurothiosulfate/(194)
74 AURANOFIN.tw.(699)
75 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74(4374)
76 (GOLD SALT or (GOLD SALT or Gold Salt) or GOLD THERAPY or (GOLD THERAPY or Gold Therapy) or AUROTHIOMALATE or (AUROTHIOMALATE or AUROTHIOMALATE) or SODIUM AUROTHIOSULFATE or (SODIUM AUROTHIOSULFATE or Sodium Aurothiosulfate) or AURANOFIN).ti.(774)
77 CYCLOPHOSPHAMIDE.tw.(23050)
78 exp CYCLOPHOSPHAMIDE/ or CYCLOPHOSPHAMIDE.mp.(84204)
79 CYCLOPHOSPHAMIDE.ti.(7042)
80 TUMOR NECROSIS FACTOR.mp. or exp Tumor Necrosis Factor/(86041)
81 TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA.mp. or exp Tumor Necrosis Factor Alpha/(62817)
82 TUMOR NECROSIS FACTOR ANTIBODY.mp. or exp Tumor Necrosis Factor Antibody/(1722)
83 exp Monoclonal Antibody/ or TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA ANTIBODY.mp. or exp Tumor Necrosis Factor/ or exp Tumor Necrosis Factor Alpha Antibody/ or exp Drug Efficacy/(505151)
84 TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA RECEPTOR.mp. or exp Tumor Necrosis Factor/ or exp Tumor Necrosis Factor Alpha/ or exp Tumor Necrosis Factor Alpha Receptor/(71711)
85 exp Drug Efficacy/ or TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTOR.mp. or exp Tumor Necrosis Factor/ or exp Tumor Necrosis Factor Receptor/ or exp Dose Response/(544113)
86 (tumor adj necrosis adj factor).tw.(41674)
87 (tumor adj necrosis adj factor).mp.(86041)
88 etanercept.tw.(1061)
89 etanercept.mp.(3750)
90 enbrel.mp. or exp etanercept/(3735)
91 etanercept.ti.(481)
92 infliximab.tw.(1966)
93 infliximab.mp.(5490)
94 remicade.mp. or exp Infliximab/(5450)
95 remicade.ti.(51)
96 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or

61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95(895321)

97 3 and 21 and 96(5648)

98 limit 97 to yr="2000 - 2006"

Estrategia EMBASE 21 de febrero de 2006 fármacos nuevos antes 2000

1 rheumatoid arthritis.mp. or exp Rheumatoid Arthritis/(56201)

2 (rheumatoid adj arthritis).mp. [m*p* = , Resumen, subject headings, heading word, drug trade name, original , device manufacturer, drug manufacturer name](55852)

3 1 or 2(56201)

4 Clinical Trial/(368099)

5 clinical trial.mp. (389490)

6 trial$.mp. (529795)

7 Randomized Controlled Trial/ (102970)

8 randomized controlled trial.mp. (106716)

9 (Randomized and Controlled and Trial).mp. (124526)

10 random$.tw. (296712)

11 random$.mp. (325318)

12 random allocation.mp. or exp Randomization/ (18361)

13 (double adj blind$).tw. (71697)

14 ((singl$ or doubl$) adj (blind$ or mask$)).mp. (98009)

15 Double Blind Procedure/ (58724)

16 Single Blind Procedure/ (5743)

17 Triple blind Procedure.mp. (3)

18 placebo$.tw. (90063)

19 placebo$.mp. (130450)

20 placebo$.ti. (14229)

21 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 (734397)

22 adalimumab.tw. (254)

23 adalimumab.mp. (1103)

24 adalimumab.ti. (103)

25 humira.mp. or exp Adalimumab/ (1098)

26 abatacept.tw. (28)

27 abatacept.mp. (81)

28 abatacept.ti. (11)

29 rituximab.tw. (1702)

30 rituximab.mp. (4534)

31 exp Rituximab/ or exp mabtera/ or mabtera.mp. (4481)

32 rituximab.ti. (985)

33 anakinra.tw. (265)

34 anakinra.mp. (265)

35 anakinra.mp. or exp Recombinant Interleukin 1 Receptor Blocking Agent/ (860)

36 Recombinant Interleukin 1 Receptor Blocking Agent.mp. or exp Recombinant Interleukin 1 Receptor Blocking Agent/ (854)

37 kineret.mp. or exp Recombinant Interleukin 1 Receptor Blocking Agent/ (856)

38 anakinra.ti. (84)

39 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 (5987)

40 3 and 21 and 39 (774)

41 limit 40 to yr="1950 - 1999" (13)

42 from 41 keep 1-13 (13)

Búsqueda Cochrane 22 -febrero 2006

#1 (artritis:ti next reumatoide:ti) 30

#2 (artritis:ti next reumatoidea:ti) 15

#3 (rheumatoid:ti next arthritis:ti) (2001 hasta la fecha actual) 521

Estrategia bibliográfica para PubMed (1999-2002)

a)Ensayos clínicos

#1 "randomized controlled trial"[pt]

#2 "randomized controlled trials"[mh]

#3 "randomized controlled trial*"[tw]

#4 "random allocation"[mh]

#5 "random allocation"[tw]

#6 "single-blind method"[mh]

#7 "double-blind method"[mh]

#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7

#9 "clinical trial"[pt]

#10 "clinical trials"[mh]

#11 "clinical trial*" [tw]

#12 "singl* blind*"[tw]

#13 "doubl* blind*"[tw]

#14 "tripl* blind*"[tw]

#15 "trebl* blind*" [tw]

#16 "singl* mask*"[tw]

#17 "doubl* mask*"[tw]

#18 "tripl* mask*"[tw]

#19 "trebl* mask*"[tw]

#20 placebos[mh]

#21 placebo*[tw]

#22 random*[tw]

#23 "research design"[mh]

#24 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23

#25 "comparative Estudio"[mh]

#26 "evaluation studies"[mh]

#27 "follow-up studies"[mh]

#28 "prospective studies"[mh]

#29 control*[tw] OR prospective*[tw] OR volunteer*[tw]

#30 #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29

#31 #8 OR #24 OR #30

#32 animal[mh] NOT (animal[mh] AND human [mh])

#33 #31 NOT #32

#34 english[la] OR spanish[la]

#35 #33 AND #34

b)Artritis reumatoide

#36 "Arthritis, Rheumatoid"[MESH]

#37 "rheumatoid arthritis"[tw]

#38 #36 OR #37

c)Fármacos

#39 adalimumab [mh] OR adalimumab [tw]

#40 rituximab[mh] OR rituximab[tw]

#41 abatacept[mh] OR abatacept[tw]

#42 anakinra[mh] OR anakinra[tw]

#43 #39 OR #40 OR #41 OR #42

d)Resultado final

#44 #35 AND #38 AND #43

Estrategia bibliográfica para PubMed (1999-2002)

e)Ensayos clínicos

#1 "randomized controlled trial"[pt]

#2 "randomized controlled trials"[mh]

#3 "randomized controlled trial*"[tw]

#4 "random allocation"[mh]

#5 "random allocation"[tw]

#6 "single-blind method"[mh]

#7 "double-blind method"[mh]

#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7

#9 "clinical trial"[pt]

#10 "clinical trials"[mh]

#11 "clinical trial*" [tw]

#12 "singl* blind*"[tw]

#13 "doubl* blind*"[tw]

#14 "tripl* blind*"[tw]

#15 "trebl* blind*" [tw]

#16 "singl* mask*"[tw]

#17 "doubl* mask*"[tw]

#18 "tripl* mask*"[tw]

#19 "trebl* mask*"[tw]

#20 placebos[mh]

#21 placebo*[tw]

#22 random*[tw]

#23 "research design"[mh]

#24 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23

#25 "comparative Estudio"[mh]

#26 "evaluation studies"[mh]

#27 "follow-up studies"[mh]

#28 "prospective studies"[mh]

#29 control*[tw] OR prospective*[tw] OR volunteer*[tw]

#30 #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29

#31 #8 OR #24 OR #30

#32 animal[mh] NOT (animal[mh] AND human [mh])

#33 #31 NOT #32

#34 english[la] OR spanish[la]

#35 #33 AND #34

f)Artritis reumatoide

#36 "Arthritis, Rheumatoid"[MESH]

#37 "rheumatoid arthritis"[tw]

#38 #36 OR #37

g)Fármacos

#39 adalimumab [mh] OR adalimumab [tw]

#40 rituximab[mh] OR rituximab[tw]

#41 abatacept[mh] OR abatacept[tw]

#42 anakinra[mh] OR anakinra[tw]

#43 #39 OR #40 OR #41 OR #42

h)Resultado final

#44 #35 AND #38 AND #43

b) Búsqueda manual

Se realizaron búsquedas secundarias a partir de la bibliografía de los artículos seleccionados.

- Métodos de la revisión

Selección de estudios

La búsqueda y la selección de estudios para la revisión fue realizada inicialmente por dos revisores (AO y MA) en dos pasos: selección de títulos y selección por resúmenes. Las dudas durante el proceso de selección fueron contrastadas con un tercer revisor (LC). Este investigador seleccionó posteriormente los artículos por tipos de intervenciones y obtuvo los textos completos de los títulos seleccionados sin resumen y de los estudios seleccionados por el resumen para la evaluación de los grupos de revisores.

Resumen de los datos

LC asignó grupos de tres revisores para cada intervención. En cada uno de ellos, dos revisores recogieron los datos descriptivos, los resultados y las estimaciones de los estudios que cumplían los criterios de selección de forma independiente mediante un formulario estandarizado. Los desacuerdos se resolvieron mediante la revisión de un tercer revisor. Los revisores que extrajeron los datos también realizaron la búsqueda secundaria de estudios por revisión de las referencias de los artículos seleccionados.

Análisis de los datos

Las variables cualitativas se extrajeron como valores absolutos, y se dividieron por el número de pacientes en el grupo correspondiente (n/N), y las variables cuantitativas como la media y desviación estándar de cada grupo. Si en el artículo sólo aparecían los intervalos de confianza de la media pero no su desviación estándar, ésta se calculaba a partir de aquellos.

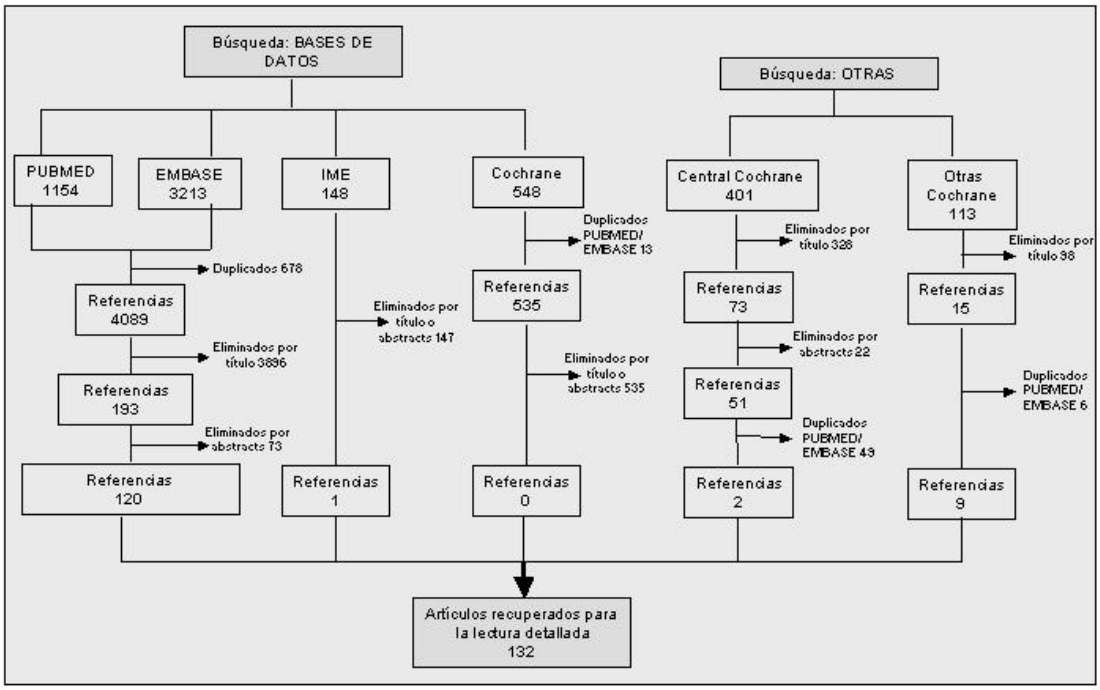
Cuando las medidas de eficacia y los ensayos eran homogéneos se plantearon metaanálisis. Los resultados de eficacia de los ensayos se combinaron mediante modelos de efectos aleatorios para calcular la diferencia de medias en variables cuantitativas (MD) o la razón de riesgos para variables cualitativas (RR), con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Los resultados de seguridad de los ensayos se combinaron mediante modelos de efectos fijos para calcular la RR con sus IC del 95%. La heterogeneidad sen estudió con el estadístico ji cuadrado, incluido en el programa de revisión y meta-análisis RevMan (versión 4.2.8), con el que se realizó la revisión. Para explorar la heterogeneidad, siempre que fuera necesario, se realizaron diferentes análisis de sensibilidad: a) utilizando sólo análisis por intención de tratar, y b) por financiación de los EC. La calidad de los estudios y el tipo de pacientes tambien se emplearon en la exploración de la heterogeneidad.

Cuando no se pudo realizar meta-análisis por no ser combinables los ensayos, los resultados individuales de cada estudio se resumen en forma cualitativa.

- Descripción de los estudios

De la estrategia de búsqueda se obtuvieron 1.154 referencias en Medline, 3.213 referencias en Embase, 148 referencias en el IME y 548 en la Cochrane Library. De la Central Cochrane obtuvimos 401 y de otras Cochrane 113 (figura 1).

Figura 1. Resultado de la estrategia de búsqueda GUIPCAR para fármacos



- Calidad metodológica de los estudios incluidos

Para cada intervención, dos revisores evaluaron, de forma independiente, la calidad metodológica de cada estudio en base a la asignación al azar, el adecuado ocultamiento de la asignación, el grado de cegamiento, el uso de análisis por intención de tratar (*intention to treat analysis*) y la descripción de los abandonos y retiradas. Para calificar la calidad de cada estudio se usó el instrumento validado de Jadad (Jadad 1996).

- Resultados

La búsqueda produjo 132 citaciones en relación con la eficacia de los fármacos biológicos en el tratamiento de pacientes con AR (Figura 1). A partir de aquí, el trabajo se dividió en grupos de 3 revisores para cada una de las intervenciones. A continuación mostramos los artículos obtenidos para cada grupo. A partir de este momento se revisarán las particularidades de cada revisión.

6)	Etanercept sc.	13 artículos
7)	Infliximab iv.	15 artículos
8)	Adalimumab sc.	10 artículos
9)	Anakinra sc.	15 artículos

10) Abatacept sc./Rituximab iv. 8 artículos

11) Otros FMEs 84 artículos

I.2.3.b. Revisiones sobre preguntas del panel de expertos

Se solicitó al panel de expertos que, mientras preparaban los esquemas de sus apartados correspondientes, elaboraran un listado de preguntas sobre las que existiera una duda razonable.

Las preguntas planteadas por el panel de expertos podían tener que ver con cualquiera de los aspectos a los que se refiere la guía: tratamiento, diagnóstico, pronóstico y otras cuestiones complejas.

Las preguntas inicialmente remitidas por el panel de expertos fueron valoradas por los revisores y convertidas en cuestiones que pudieran ser abordadas con una revisión sistemática. Algunas preguntas se identificaron como una sola con distintos aspectos.

De estas revisiones se encargaron uno o dos revisores, con apoyo para la revisión de la estrategia de búsqueda, la obtención de artículos y la revisión y edición posterior de un tercer revisor (L Carmona).

Cada revisión especifica los métodos utilizados.

I.2.4. Aplicación de las revisiones

Las revisiones fueron remitidas al panel de expertos para su valoración antes de la fecha en la que tenían que emitir sus recomendaciones sobre el apartado que les correspondiera. Por tanto, los expertos podían basar sus recomendaciones en la síntesis de la evidencia disponible.

Las revisiones sirvieron para asignar un nivel de recomendación y de graduación de la evidencia a las recomendaciones de GUIPCAR_2007. Esta graduación se realizó siguiendo los Niveles de Evidencia del Centro Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia (tras la modificación de mayo 2001).

I.3. Redacción del contenido de GUIPCAR_2007.

Apoyados en los resultados de las revisiones sistemáticas, cada equipo redactó el capítulo o apartado de GUIPCAR_2007 que le fue asignado, formulando una serie de recomendaciones tentativas. El texto elaborado fue remitido a TAISS quienes editaron un primer borrador de GUIPCAR_2007, y lo difundieron al grupo de expertos.

El grupo de expertos y los investigadores de TAISS se reunieron en octubre de 2006 para discutir el contenido preliminar y las recomendaciones. En esta reunión se propusieron modificaciones al texto, que fueron realizadas por el equipo correspondiente. De nuevo los investigadores de TAISS editaron un manuscrito que se volvió a someter a la consideración del Grupo de Expertos para una última revisión.

Cada recomendación se remarca en negrita y con el fondo sombreado en verde. El nivel de evidencia y el grado de recomendación se presentan al final de cada una de las recomendaciones, separados por una coma "," y encerrados entre corchetes "**[ ]**". Ejemplo:

Cuanto antes comience el tratamiento en la AR, mayor es la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y reducir el daño estructural; por tanto, la "artritis de reciente comienzo" debe ser considerada una prioridad diagnóstica. [1.a, A]

En este ejemplo **"1.a"** se refiere al **nivel de evidencia** y **"A"** al **grado de recomendación** de acuerdo con la nomenclatura del Centro Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia (ver Tabla 1).

En ocasiones aparecen en el texto párrafos en negrita, sin sombrear en verde y sin nivel de evidencia o grado de recomendación. Se trata de párrafos informativos que resumen la información subsiguiente, y que no constituyen en sí mismos una recomendación del panel de expertos.

Dentro del texto también se pueden encontrar las principales conclusiones de las revisiones sistemáticas realizadas para complementar esta guía. Estas conclusiones aparecen sombreadas en gris, y suelen acompañarse del nivel de evidencia que las soporta, de acuerdo con la misma nomenclatura anterior. En estos casos, no aparece grado de recomendación, ya que no se trata de recomendaciones del panel de expertos.

I.4. Edición de GUIPCAR_2007.

Los documentos elaborados por los diferentes equipos de expertos se integraron en un único documento, y se unificó el estilo. Se extrajo la información más relevante, desde el punto de vista práctico para el médico, con la que se redactó una Guía Rápida. Finalmente se elaboró la lista de las principales recomendaciones, describiendo en cada una de ellas el nivel de evidencia científica sobre la que se apoya, según la clasificación Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia y la fuerza de la recomendación (ver tablas 1 a 3).

Tabla 1. Niveles de Evidencia. Centro Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia (Mayo 2001)

Grado de recomendación	Nivel de Evidencia	Eficacia y seguridad	Eficacia y seguridad entre fármacos de la misma clase	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial, prevalencia	Análisis económicos y de decisión
A	1a	RS de ECs (con homogeneidad*)	RS de ECs "head-to-head" (con homogeneidad*)	RS de cohortes de inicio (con homogeneidad*); CDR† validadas en diferentes poblaciones	RS de estudios de diagnóstico nivel 1 (con homogeneidad*); CDR de estudios 1b multicéntricos	RS de estudios de cohortes prospectivos (con homogeneidad*)	RS de estudios económicos nivel 1 (con homogeneidad*)
	1b	EC individual (con IC estrecho)	EC "head-to-head" con outcomes importantes clínicamente	Estudio de cohortes de inicio individual con > 80% seguimiento; CDR† validada en una población	Estudio de cohortes validatorio** con buenos estándares de referencia†††; CDR† validada en un centro	Estudio de cohortes prospectivo con buen seguimiento****	Análisis basado en costes clínicamente sensible o alternativas; RS incluyendo análisis de sensibilidad multivía
	1c	EC "todos o ninguno"§		Serie de casos "todos o ninguno"	SpIns y SnOuts absolutos††	Serie de casos "todos o ninguno"	Análisis de valores inmejorables o impeorables absolutos‡‡
B	2a	RS (con homogeneidad*) de estudios de cohortes	EC "head-to-head" con outcomes surrogados validados ‡‡‡	RS (con homogeneidad*) de estudios de cohortes retrospectivos o grupos control en ECs	RS (con homogeneidad*) de estudios de diagnóstico de nivel>2	RS (con homogeneidad*) de 2b y estudios mejores	RS de estudios económicos de nivel>2 (con homogeneidad*)
	2b	Estudio individual de cohortes (o EC de baja calidad; p.e., <80% seguimiento)	ECs de diferentes drogas v. placebo en pacientes similares o diferentes con outcomes importantes clínicamente o surrogados validados	Estudio de cohortes retrospectivo o seguimiento de placebos en EC; Derivación de CRD† o validada en media muestra solo §§§	Estudio de cohortes exploratorio** con buenos estándares de referencia†††; Derivación de CRD† o validada en media muestra solo §§§ o bases de datos	Estudio de cohortes retrospectivo o con bajo seguimiento	Análisis basado en costes clínicamente sensibles o alternativas; revisiones limitadas o estudios aislados; e incluyendo análisis de sensibilidad multivía
	2c	"Outcomes" Research; estudios ecológicos		"Outcomes" Research		Estudios ecológicos	Auditorias o "outcomes research"
	3a	RS de estudios caso-control (con homogeneidad*)	Análisis subgrupo de ECs de diferentes drogas v. placebo en pacientes similares o diferentes con outcomes importantes clínicamente o surrogados validados		RS de estudios >=3b (con homogeneidad*)	RS de estudios >=3b (con homogeneidad*)	RS de estudios >=3b (con homogeneidad*)
	3b	Estudio individual caso-control	ECs de diferentes drogas v. placebo en pacientes similares o diferentes con outcomes surrogados no validados		Estudio no consecutivo o que no aplica de forma consistente estándares de referencia	Estudio no consecutivo de cohortes o población muy limitada	Análisis basado en alternativas o costes limitados, estimaciones de datos de baja calidad pero con análisis de sensibilidad que incorporan variaciones clínicamente sensibles

Grado de recomen-dación	Nivel de Evidencia	Eficacia y seguridad	Eficacia y seguridad entre fármacos de la misma clase	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial, prevalencia	Análisis económicos y de decisión
C	4	Series de casos (y estudios de cohortes o casos-control de baja calidad §§)	Estudios observacionales y bases de datos administrativas con outcomes clínicamente importantes	Series de casos y estudios de pronóstico de baja calidad***	Estudio de casos y controles o con estándar de referencia malo o no independiente	Series de casos o que no se ajusta a estándares de referencia	Estudios sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios o en estudios no aleatorizados con outcomes surrogados no validados	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios

Elaborado por Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes y Martin Dawes desde noviembre de 1998.

Notas

Los usuarios deben añadir un signo negativo "-" para advertir del nivel que falla en la intención de dar una respuesta concluyente como resultado de:

1. BIEN un estudio aislado con un intervalo de confianza ancho
2. O una revisión sistemática con heterogeneidad controvertida

En estos casos la evidencia no es concluyente, por lo que solo puede dar lugar a recomendaciones del grado D.

Tabla 2. Notas explicativas de la tabla 1

*	Por homogeneidad entendemos la ausencia de controversia en la heterogeneidad, ya sea estadística o de diseño. Pueden existir revisiones con heterogeneidad estadística pero no relevante desde el punto de vista clínico.
†	Regla de Decisión Clínica. (Se trata de algoritmos o sistemas de puntuación que llevan a la estimación de un pronóstico o a una clasificación diagnóstica)
‡	Ver nota número 1 arriba con respecto a cómo comprender, evaluar y utilizar ensayos u otros estudios con amplios intervalos de confianza.
§	Se cumplen cuando todos los pacientes murieron antes de que se dispusiera del tratamiento, pero ahora algunos sobreviven con él; o cuando algunos pacientes murieron antes del tratamiento, pero ninguno murió con él.
§§	Por cohorte de mala calidad entendemos aquellas que o no definen bien los grupos de comparación, o las medidas no son del todo ciegas o realizadas de la misma y objetiva manera, o el seguimiento es incompleto o demasiado corto, o no se tienen en cuenta variables confusoras importantes. Por estudio de casos y controles de mala calidad entendemos aquellos que o no definen bien los grupos de comparación o las medidas no son del todo ciegas o realizadas de la misma y objetiva manera, o no se tienen en cuenta variables confusoras importantes.
§§§	Una Split-sample validation (validación en muestra partida) se logra dividiendo la muestra de forma aleatoria en dos partes, una en la que se realiza el análisis exploratorio y otra en la que se confirman los resultados.
††	Un "Absolute SpPin" es un hallazgo diagnóstico cuya eSpecificidad es tan alta que un resultado Positivo "rules-in" (es decir, que siempre tiene el diagnóstico). Un "Absolute SnNout" es un hallazgo diagnóstico cuya Sensibilidad es tan alta que un resultado Negativo "rules-out" (es decir, que jamás tiene el diagnóstico).
‡‡	Bueno, mejor, malo y peor se refieren a las comparaciones entre tratamientos en cuanto a sus riesgos y beneficios clínicos.
†††	Los estándares de referencia Buenos son independientes de la prueba y se aplican de forma ciega u objetivamente a todos los pacientes. Los estándares de referencia Malos o Pobres no se aplican de forma ciega u objetiva, pero también son independientes de la prueba. La utilización de un estándar de referencia no independiente (el test está incluido o afecta a la referencia) implica que se trata de un estudio de nivel 4.
††††	Tratamientos de mejor valor son tan buenos pero más baratos, o mejores pero igual de caros o incluso menos. Tratamientos de peor valor son tan buenos pero más caros, o peores pero igual de caros o incluso más.
**	Los estudios validatorios o de validación, comprueban la calidad de un test diagnóstico específico, basado en evidencia previa. Los estudios exploratorios recogen información y la analizan para buscar factores con asociación "significativa".
***	Por estudio de cohortes pronóstico de pobre calidad entendemos aquél en el que el muestreo está sesgado a favor de pacientes que ya han tenido el outcome, o en el que la medida del outcome se consigue en menos del 80% de los pacientes, o los outcomes se miden de una forma no objetiva o sin corrección por variables de confusión.
****	Un buen seguimiento en un estudio de diagnóstico diferencial es >80%, con un tiempo adecuado para que aparezcan diagnósticos alternativos (1-6 meses en agudos ó 1-5 años en crónicos)

Tabla 3. Grados de Recomendación

A	Basadas en los resultados de estudios de nivel 1 consistentes
B	Basadas en los resultados de estudios de nivel 2 ó 3 consistentes o en extrapolaciones* de estudios de nivel 1
C	Basadas en los resultados de estudios de nivel 4 ó en extrapolaciones* de estudios de nivel 2 ó 3
D	Basadas en los resultados de estudios de nivel 5 **o** en resultados controvertidamente inconsistentes de estudios en cualquier nivel

*Se refiere a cuando los datos se utilizan en situaciones con diferencias potencialmente importantes desde el punto de vista clínico con respecto al estudio original.

II. ANTECEDENTES

La AR es una enfermedad crónica que tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente y origina un coste económico y social importante.

II.1. Importancia de la AR para el individuo

Desde las fases iniciales de la enfermedad, la artritis reumatoide afecta de manera significativa las actividades diarias de las personas que la padecen, no sólo en sus dimensiones físicas, como son las actividades ocupacionales o de recreo, sino también en las sociales, psicológicas y económicas.

Los síntomas de la AR tienen un impacto en el individuo incluso antes del diagnóstico, ya que es una enfermedad de comienzo insidioso y pueden pasar meses antes de que el paciente busque el consejo de un médico, atribuyendo sus síntomas a causas mecánicas o a un proceso de deterioro. Una vez que el diagnóstico se ha establecido y el paciente comprende el significado de la enfermedad, comienza un periodo de adaptación que incluye también a las personas de su entorno (Griffith, 2001). En la mayoría de los estudios realizados se observa una mejoría significativa en las puntuaciones del Health Assessment Questionnaire (HAQ) tras el primer año de la enfermedad, posiblemente en relación con la mejoría del cuadro clínico, pero también por los procesos de adaptación. Del mismo modo, las puntuaciones en las escalas de dolor durante el primer año son superiores a las alcanzadas en la enfermedad establecida, lo que sugiere un proceso psicológico de adaptación y de tolerancia al dolor que tiene que ser tenido en cuenta (Griffith, 2001). El proceso de tolerancia y adaptación al dolor no debe interpretarse como una mejoría de la enfermedad, por lo que es fundamental evaluar a los pacientes de forma rutinaria. Además del dolor crónico y de las alteraciones de la salud física y mental, la consecuencia más importante de la enfermedad a largo plazo es la discapacidad que afecta directamente a las relaciones personales y sociales, a la actividad laboral y a la situación económica del individuo y su familia y que está directamente relacionada con el incremento del gasto y la aparición de comorbilidad (Sherrer, 1986).

II.2. Importancia de la AR para la sociedad

La AR es una enfermedad frecuente y su prevalencia varía poco entre países oscilando entre el 0,5 y el 1%.

La AR es una enfermedad frecuente y su prevalencia varía poco entre países, oscilando entre el 0,5 y el 1% (Spector, 1990), con un 0,5% en nuestro país (Carmona, 2002). Se estima que hay 200.000 personas afectadas de AR en España. Aunque no se dispone de datos de incidencia en España, en países de nuestro entorno, como Francia, se estiman 8,8 nuevos casos por 100.000 habitantes y año (Guillemin, 1994). La carga social y económica que conlleva la AR ha sido evaluada en algunos estudios. A modo de resumen destacamos los siguientes aspectos:

- Existen indicios radiológicos de destrucción de las articulaciones en el 70% de los pacientes 2 años después del diagnóstico de la enfermedad (Scott, 2000a; Eberhardt, 1995).

- Entre el 15% y el 20% de los pacientes diagnosticados recientemente requerirán artroplastia por destrucción articular en un plazo de 5 años (Eberhardt, 1995).

- 10 años después del comienzo de la AR, más del 50% de los pacientes sufre discapacidad grave; 15 años después de su aparición sólo el 40% puede trabajar (Blumberg, 2001.

- Se estima que la prevalencia de depresión entre los pacientes con AR oscila entre el 14% y el 43% (Pincus, 1993).

En países mediterráneos la enfermedad podría tener un curso más benigno que en los del norte de Europa (Ronda, 1994; Drosos, 1992), con menos manifestaciones extrarticulares y erosiones, aunque los datos no son concluyentes. También se ha sugerido que en las últimas décadas la enfermedad es más benigna, pero probablemente es más un reflejo del diagnóstico precoz y de un tratamiento más correcto que de un cambio en las características del proceso (Welsing, 2005). La mortalidad asociada a la AR es superior a la de la población general, está directamente relacionada con la gravedad de la enfermedad y ha cambiado poco a lo largo del tiempo (Pincus, 2001; Gabriel, 2003).

En el año 2001, los costes derivados de la AR en España superaron los 2.250 millones de euros y el coste anual por paciente los 10.700 euros. En el mismo año, los costes directos atribuibles a la AR calculados ascendían a 1.575 millones de euros, representando el 70% del total de los costes. El restante 30% (675 millones de euros) corresponde a costes indirectos. Los costes intangibles son difíciles de valorar en unidades monetarias, pero cabe señalar que la pérdida de calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con AR es muy significativa (Lajas, 2003).

Por consiguiente, tras el análisis de estos datos se puede concluir que la AR genera un coste importante para el Sistema Nacional de Salud, y para la sociedad en su conjunto. Se estima que el coste de tratar a un paciente con AR en España es, al igual que en EEUU, el triple del necesario para un individuo de la misma edad y sexo (Lajas, 2003). Además, se calcula que en España hasta un 5% de todas las incapacidades laborales permanentes se deben directamente a la AR (Carmona, 2001).

III. DIAGNÓSTICO

III.1. Sospecha de AR

III.1.1. Importancia del diagnóstico de AR en fases iniciales de la enfermedad.

Cuanto antes comience el tratamiento en la AR, mayor es la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y reducir el daño estructural; por tanto, la "artritis de reciente comienzo" debe ser considerada una prioridad diagnóstica. [1.a, A]

Es fundamental diferenciar cuanto antes la AR de otras formas de artritis con pronóstico y abordaje diferentes, por lo que los pacientes con "artritis de reciente comienzo" deben considerarse una prioridad diagnóstica, tanto para el médico de Atención Primaria como por el reumatólogo.

El diagnóstico en las fases iniciales es uno de los pilares del control de la enfermedad. Sin embargo, no es fácil (Quinn, 2001). Harrison y colaboradores examinaron 486 pacientes de Atención Primaria con artritis de reciente comienzo (duración de 1-39 meses) a los que aplicaron los criterios de clasificación de la ACR de 1987, excluyendo la utilización de radiografías para establecer la presencia de alteraciones radiológicas. La confirmación diagnostica de AR sólo se realizó en el 50% de los pacientes referidos a un servicio de Reumatología (Harrison, 1998).

Las características clínicas más importantes de la AR son la cronicidad y la destrucción articular y ambas necesitan algún tiempo para manifestarse. Diversos estudios (Scott, 2000b; Boers, 2003), han demostrado que:

- la mayoría de los pacientes tienen un daño radiológico significativo en los 2 primeros años de la enfermedad y es en este periodo cuando el daño estructural avanza con más rapidez.

- cuanto antes se comienza el tratamiento, mayor es la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y reducir el daño estructural ("ventana terapéutica de oportunidad") (Raza, 2006).

III.1.2. La detección de la AR en Atención Primaria

El tiempo máximo que debe esperar un paciente con sospecha de AR para ser atendido en una consulta de Reumatología es de dos semanas. [5, D]

Según un estudio español (Hernández-García, 2000), el tiempo medio de demora en la AR desde el inicio de síntomas hasta la atención por el especialista puede ser de hasta 17 meses, un tiempo evidentemente excesivo. Los determinantes del retraso en la detección son: 1) retraso en la búsqueda de asistencia médica por parte del paciente y 2) demora del médico en derivar al paciente a la Atención Especializada.

La Sociedad Española de Reumatología ha publicado estándares de tiempos de proceso, y calidad asistencial en Reumatología. Según estos estándares, el tiempo máximo que debe esperar un paciente con enfermedad inflamatoria y sistémica entre la consulta al médico de

Atención Primaria y el acceso al especialista en Reumatología debe ser de dos semanas (SER, 2005).

III.1.2.a. Criterios de derivación a Reumatología desde Atención Primaria

Toda artritis de más de 4 semanas de duración debe ser referida a Atención Especializada, independientemente del diagnóstico de sospecha. Si se sospecha una artritis séptica la derivación será inmediata. [5, D]

Existen varias recomendaciones sobre criterios de derivación desde Atención Primaria a Especializada, aunque ninguna se ha validado o estudiado de manera prospectiva, habiéndose realizado las existentes mediante consenso. La SER, dentro del proyecto SERAP (http://www.ser.es/), ha establecido junto con médicos de Atención Primaria, tres criterios de derivación de artritis de reciente comienzo (Tabla 4). Se recomienda la derivación cuando ha estado presente al menos uno de los tres criterios durante un mínimo de 4 semanas. El análisis preliminar de este algoritmo para detectar pacientes con AR ha demostrado una sensibilidad del 96,2%, una especificidad del 94,9% con valores predictivos positivo y negativo de 97,1% y 93,3%, respectivamente (Lisbona, 2006). En otros trabajos (Emery, 2002) (Tabla 4), también se establecen criterios específicos de derivación de la AR. Aunque son similares, los criterios de derivación de artritis de reciente comienzo son menos restrictivos. Actualmente se acepta que toda artritis de más de 4 semanas de duración debe ser referida a Atención Especializada, independientemente del diagnóstico de sospecha, salvo en el caso de sospecha de artritis séptica, que debe ser referida inmediatamente, sin esperar las 4 semanas de evolución.

En la práctica a menudo es difícil diagnosticar una poliartritis en las fases muy iniciales ya que suele tener un comienzo insidioso y prolongado. Estudios recientes demuestran que antes de que empiecen los síntomas clínicos hay una fase prolongada de inflamación subclínica o poco sintomática, que puede detectarse mediante técnicas especiales, como la ecografía con Power Doppler, la presencia de autoanticuerpos, o las elevaciones ligeras de los reactantes de fase aguda como la PCR. Pero estas alteraciones sólo se pueden descubrir con técnicas muy sensibles, como el ELISA, que no suelen estar al alcance de la mayoría de los centros de Atención Primaria (Kraan, 1998; Rantapaa-Dahlqvist, 2003; Nielen, 2004a; Nielen, 2006).

Tabla 4. Criterios de derivación de artritis de reciente comienzo a Atención Especializada

Criterios de derivación de artritis del proyecto SERAP: **Presencia durante > 4 semanas de:**
1. Tumefacción en **dos** o más articulaciones, objetivable mediante el *squeeze test* (compresión lateral de metacarpofalángicas o metatarsofalángicas)
2. Afectación de articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas
3. Rigidez matutina de más de 30 minutos de duración
Criterios de derivación específicos de la AR según Emery

1. Tumefacción en **tres** o más articulaciones
2. Dolor a la palpación en articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas
3. Rigidez matutina de más de 30 minutos de duración

III.1.2.b. Cómo mejorar la derivación a Reumatología desde Atención Primaria

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. [5, D]

Los pacientes con AR de reciente comienzo deben ser tratados lo antes posible con FMEs para controlar los síntomas, retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar su pronóstico (Emery, 2002). Para ello, se debería:

- Elaborar y consensuar con los médicos de Atención Primaria protocolos que ayuden a identificar a los pacientes con artritis de reciente comienzo.
- Definir circuitos de derivación según los protocolos creados en cada área que supongan una disminución de las demoras existentes y una mejoría en la efectividad del abordaje de los casos de posibles AR de reciente comienzo.

Para Klaresborg, la correcta derivación por parte del médico de Atención Primaria depende del contacto frecuente entre los dos niveles, de la garantía de evaluación rápida (de una a dos semanas) de los pacientes derivados y de las visitas complementarias (de tres a seis veces al año) del reumatólogo a los centros de salud del área de referencia del hospital (Klaresborg, 2001). Durante estas visitas se discuten algunos casos, lo que mejora la habilidad diagnóstica del médico de Atención Primaria y le familiariza con las opciones terapéuticas, y permite al especialista apreciar la dificultad para establecer un diagnóstico, abriendo posibles vías de investigación para el desarrollo de instrumentos de cribado que puedan ser utilizados en Atención Primaria.

III.2. El acceso al reumatólogo

El acceso al reumatólogo de los pacientes con artritis se puede hacer a través de las unidades de artritis de reciente comienzo (UARC), o a través de la consulta ordinaria de Reumatología de Atención Especializada.

III.2.1. Las Unidades de artritis de reciente comienzo

Las unidades de artritis de reciente comienzo son unidades especializadas destinadas a recibir, evaluar y protocolizar a los pacientes con síntomas o signos sugestivos de artritis inflamatoria de corta duración, con el fin de garantizar el acceso a un diagnóstico y tratamiento eficaz.

III.2.1.a. Requisitos para su creación

Los requisitos necesarios para la creación de una UARC son: a) existencia de un área sanitaria con un número de población suficiente; b) colaboración entre la Atención Primaria y Especializada (protocolos de derivación) que haga posible que el médico de Atención Primaria sea capaz de identificar a los pacientes; c) presencia en el hospital de referencia de una persona o personas interesadas; y d) disponibilidad de infraestructura adecuada.

III.2.1.b. Objetivos de las UARC

Cada UARC debe **definir el grupo de enfermedades** que van a formar parte de su objetivo asistencial. Cualquier enfermedad reumática puede cursar en algún momento de su evolución con un brote de sinovitis y, en algunas ocasiones, ésta puede ser la primera manifestación de la AR, por lo que a estas consultas pueden ser remitidos pacientes con artritis de diferentes etiologías. Sin embargo, en muchos casos la evolución y pronóstico de algunas de estas artritis no requerirán seguimiento en las UACR (como en el caso de las artritis virales, artritis por artrosis primaria o artritis microcristalinas). Por tanto, si el paciente es diagnosticado de alguna de estas patologías, puede ser referido de nuevo a su médico de Atención Primaria o a la consulta reumatológica general.

El objetivo terapéutico más importante de las UARC es encontrar marcadores de enfermedad grave que estén presentes en fases iniciales, y que puedan orientar el enfoque terapéutico necesario para conseguir un pronóstico más favorable. Es necesario establecer un límite temporal para la inclusión de pacientes en la unidad. Si la unidad prioriza el objetivo terapéutico (estudio de los factores pronósticos y de respuesta al tratamiento), **el límite temporal para definir la artritis precoz se puede establecer en 1 año.**

Con fines de investigación, la UARC **debe establecer el límite temporal de evolución de la artritis en un máximo de 3 meses**. Este objetivo implica una organización sanitaria y una infraestructura muy ágil y bien dotada, para poder recibir a los pacientes con tan escaso tiempo de evolución.

III.2.2. Organización de la consulta en su interacción con Atención Primaria

Se recomiendan medidas de formación y protocolos consensuados con Atención Primaria, con una comunicación fluida entre los dos niveles (Atención Primaria y Especializada) que permita evaluar el grado de eficacia de los protocolos, recordar su vigencia y demostrar su utilidad. [5, D]

Tanto en las UARC, como en la consulta ordinaria de Reumatología en Atención Especializada, se deben establecer las medidas organizativas necesarias para permitir una buena captación de los casos incidentes de artritis. Para ello se recomienda poner en práctica medidas de formación y protocolos consensuados con Atención Primaria, según las disponibilidades de cada área, como se ha expuesto en el apartado anterior. Una vez establecidas estas medidas o protocolos es importante que exista una comunicación fluida con Atención Primaria para poder evaluar su grado de eficacia, recordar su vigencia y demostrar su utilidad (Klaresborg, 2001).

Entre los posibles mecanismos para conseguir una buena comunicación entre la Atención Primaria y la Especializada se pueden citar:

- Realizar sesiones de discusión, presentación de casos y novedades diagnósticas y terapéuticas, con la periodicidad acordada según posibilidades reales.

- Establecer contacto por teléfono, correo electrónico o fax (bidireccional) para casos no demorables o problemas puntuales evitando de esta forma consultas innecesarias.

- Redactar informes de Interconsulta de los pacientes en seguimiento con información que facilite el control por parte del médico de familia hasta su próxima revisión: evolución clínica, cumplimiento terapéutico correcto, detección de la aparición de complicaciones de la enfermedad *per se* y del propio tratamiento (tolerancia hepática, función renal, alteraciones hematológicas).

- Llevar a cabo actuaciones coordinadas cuando se requiera la colaboración de otros especialistas como fisioterapeutas, cirujanos o profesionales de Salud Mental.

III.3. Diagnóstico de la artritis reumatoide

El diagnóstico de la AR más que una ciencia es un arte en el que se combinan síntomas, signos y pruebas biológicas y de imagen. En la enfermedad establecida el diagnóstico de certeza no es difícil, incluso para personas no entrenadas. Existen criterios de clasificación de la AR, que han mostrado buena sensibilidad y especificidad para diagnosticar casos de AR en fases avanzadas, como los **criterios de clasificación de la ACR de 1987**. Sin embargo, el diagnóstico precoz, especialmente dirigido a predecir el curso evolutivo de la enfermedad para diseñar una estrategia terapéutica temprana, es un reto todavía no resuelto, aunque se están produciendo avances significativos.

Las **pruebas biológicas de laboratorio** tienen un valor diagnóstico muy variable en el diagnóstico precoz de la AR. Entre estas pruebas se encuentran: el análisis del líquido sinovial, los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP). Por otra parte, Visser y colaboradores han publicado unos **criterios para estimar las probabilidades evolutivas de una AR de reciente comienzo** (Visser, 2002), basándose en algunas de estas pruebas, además de los signos y síntomas clínicos.

La discusión sobre la conveniencia de adoptar o no nuevos criterios para el diagnóstico de la AR, diferentes a los de la clasificación ACR de 1987, ha sido sintetizada por Scott (Scott, 2002). A favor del cambio está, por un lado, la necesidad de disponer de criterios de AR en las fases iniciales ya que los de la ACR no son muy útiles para este propósito, y por otro, el poder dividir a los pacientes según su pronóstico, lo que permitiría plantear diferentes estrategias terapéuticas. No obstante, en contra del cambio de criterios hay que citar el hecho de que no todos los centros disponen de la posibilidad de realizar pruebas biológicas más recientes y eficaces, como los anti-CCP, y además, el cambio de criterios diagnósticos dificultaría la comparación de los pacientes así diagnosticados, con las series históricas que han utilizado los criterios clásicos.

III.3.1. Criterios de clasificación de la ACR de 1987

En 1987, la ACR publicó un conjunto de criterios basados en su capacidad para distinguir entre 262 pacientes con artritis reumatoide establecida (duración media 7,7 ± 8,6 años) y 262 con otras enfermedades reumáticas de similar duración (artrosis, lupus eritematoso sistémico, fibromialgia y otras) (Arnett, 1988) remplazando el término "diagnóstico" por "clasificación".

Estos criterios se publicaron originalmente en 2 formas, un algoritmo y una lista (Tabla 5). La clasificación con el algoritmo es más atractiva ya que pondera de diferente manera cada uno de los componentes y tiene la ventaja de que puede utilizarse en estudios epidemiológicos en los que no existen determinaciones analíticas ni radiografías. Sin embargo, el algoritmo se ha usado muy ocasionalmente en la práctica clínica y actualmente está en desuso.

III.3.1.a. Utilidad diagnóstica de los criterios ACR de 1987 en AR establecida

Los criterios ACR de 1987 tienen buena sensibilidad y especificidad para clasificar AR ya establecida.

Los criterios ACR de 1987 en forma de lista (Tabla 5), se comportan bien en pacientes con enfermedad establecida. Se considera AR probable cuando están presentes 4 ó más criterios de los 7 que conforman la lista. Esta clasificación diagnóstica tiene una sensibilidad que varía entre el 75% - 95% y una especificidad del 73% – 95% (Arnett, 1988; Hakala, 1993; Levin, 1996) (

Tabla 6). Los criterios de clasificación ACR de 1987, se usan actualmente de manera generalizada como el patrón oro para el diagnóstico de la AR.

Tabla 5. Criterios de clasificación de la artritis reumatoide de la ACR (1987)

1.- Rigidez matutina	Rigidez matutina articular que dura al menos 1 hora
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 radiológicas	Alteraciones radiológicas típicas de artritis reumatoide en radiografías posteroanteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en articulaciones afectadas

Tabla 6.- Comparación del comportamiento de los criterios de la ACR de 1987 en pacientes con AR establecida según diferentes estudios.

Autor	Duración de la AR	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Arnett, 1987	7,7 años	91	89
Kobayashi, 1991	-	90	95
Tanimoto, 1991	-	88	93
Hakala et al 1993	16 años	71	94
Levin et al 1996	12 años	95	73

III.3.1.b. Utilidad diagnóstica de los criterios ACR de 1987 en AR de reciente comienzo

Los criterios ACR de 1987 se comportan peor en la enfermedad de reciente comienzo. En esta etapa los criterios clínicos (1 a 4) son sensibles pero poco específicos de AR, mientras que el resto son poco sensibles aunque muy específicos.

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 y que no todos los criterios se comportan igual (Saraux, 2001). En las fases iniciales de la enfermedad, los criterios clínicos (del 1 al 4) tienen una buena sensibilidad (la probabilidad de que aparezcan en los pacientes que tienen AR es alta) pero mala especificidad (la probabilidad de que aparezcan en los que tienen otro tipo de artritis diferente a AR, es alta), mientras que los nódulos y el FR tienen buena especificidad (no suelen aparecer en los pacientes que tienen una artritis diferente de AR) pero baja sensibilidad (tampoco suelen aparecer en etapas iniciales de la AR) (Saraux, 2001). Tampoco las alteraciones radiológicas aparecen en etapas iniciales de la AR. Quizás el factor reumatoide sea el más útil de todos los criterios (Saraux, 2001).

Los criterios de la ACR de 1987 se siguen utilizando para el diagnóstico en pacientes con enfermedad de comienzo reciente; sin embargo, hay que tener en cuenta que esos criterios se desarrollaron en una población de pacientes seleccionada según la presencia o no de la enfermedad, con la intención de "clasificarlos", no de "diagnosticarlos". Por consiguiente, su rendimiento en las fases iniciales de la enfermedad está limitado porque:

1. el diagnóstico no fue el objetivo primario para el desarrollo de los criterios,

2. la mayoría de los pacientes tenían una enfermedad de larga evolución,

3. no se evaluó el valor predictivo de cada criterio debido a que el número de pacientes y controles estaba definido de antemano,

4. los controles tenían enfermedades, en ocasiones claramente diferentes a la AR,

5. los criterios 5, 7 y en ocasiones el 6, aparecen al menos un año después del comienzo de los síntomas, por lo que no tienen sensibilidad en las fases iniciales de la enfermedad (Saraux, 2001)

En muy pocos estudios se ha investigado el valor diagnóstico de los criterios ACR de 1987 en cohortes de pacientes con artritis de reciente comienzo, y es difícil comparar sus resultados debido a diferencias en las características clínicas de los pacientes, la duración de la enfermedad y los desenlaces analizados (Dugowson, 1990; Taylor, 1991; Kaarela, 1995; Harrison, 1998; Hulsemann, 1999; Saraux, 2001). En la Tabla 7 se observa que a medida que aumenta el tiempo de evolución de los pacientes mejora el comportamiento de los criterios.

Tabla 7.- Comportamiento de los criterios ACR de 1987 en diferentes estudios en pacientes con AR de reciente comienzo.

Autor	Duración de la AR	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Dugowson, 1990	3,5 meses	74	-
Taylor, 1991	< 3 meses	93	63
Kaarela, 1995	< 6 meses	84	86
Harrison, 1998	Mediana 5 meses	57 - 68	43 - 67
Huselman, 1999	< 12 meses	90	90
Saraux, 2001	< 12 meses	91	75

III.3.2. Utilidad diagnóstica de las pruebas biológicas en AR de reciente comienzo

De las pruebas biológicas actuales, el FR y los Ac anti-CCP son los que muestran una mayor utilidad diagnóstica y pronóstica en las AR de reciente comienzo.

III.3.2.a. Líquido sinovial

Un líquido sinovial inflamatorio confirma el diagnóstico de artritis pero es poco específico de AR.

El líquido sinovial tiene un valor muy limitado para el diagnóstico de AR y no aparece dentro de los criterios diagnósticos en ninguna de sus modalidades. En algunas ocasiones puede ser relevante su análisis, ya que la presencia de un líquido sinovial inflamatorio confirma el diagnostico de artritis. La celularidad y otros parámetros permiten clasificar al líquido sinovial en 5 categorías: normal, no inflamatorio, inflamatorio, purulento y hemorrágico (

Tabla 8), pero nunca hacer un diagnóstico específico, salvo en el caso de las artritis microcristalinas e infecciosas.

Tabla 8. Clasificación del líquido sinovial según su composición

	Normal	No inflamatorio	Inflamatorio	Purulento	hemorrágico
Color	Claro	Amarillo	Amarillo opalescente	Amarillo o verde	Rojo
Leucocitos/mm3	<200	200-2.000	2.000-50.000	>50.000	200-2.000
Proteínas (g/dl)	1-2	1-3	3-5	3-5	4-6
Glucosa (mg/dl)	Igual a la sangre	Igual a la sangre	25% inferior a la sangre	>25% inferior a la sengre	Igual a la sangre

III.3.2.b. Reactantes de fase aguda

Los reactantes de fase aguda (VSG y PCR) reflejan la presencia e intensidad de un proceso inflamatorio pero no son específicos de la AR.

Los reactantes de fase aguda son aquellos que aparecen o varían su concentración en más de un 25% en presencia de un proceso inflamatorio, independientemente de la causa y no tienen valor en el diagnóstico de la AR. Las situaciones que producen una mayor variación en los reactantes de fase aguda son las infecciones, la cirugía, los traumatismos, las quemaduras, los infartos tisulares, las inflamaciones de origen inmune y las neoplasias. Los dos reactantes de fase aguda más utilizados son la velocidad de sedimentación gobular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) (Paulus, 1999; van Leeuwen, 1997).

III.3.2.c. El factor reumatoide (FR)

La presencia de FR en un paciente con poliartritis hace muy probable el diagnóstico de AR pero su ausencia no lo excluye (su sensibilidad oscila entre 40-80% según el ámbito en el que se realice). El FR tiene valor pronóstico ya que se asocia a enfermedad más grave, con más extensión del compromiso articular, mayor destrucción y mayor discapacidad. Puede aparecer años antes de que se presenten los síntomas de la artritis.

El FR es un autoanticuerpo dirigido contra la fracción Fc de la IgG. Suelen ser del isotipo IgM, aunque también pueden aparecer isotipos IgG e IgA principalmente. En la actualidad se suele determinar por nefelometría aunque para algunos isotipos es preciso emplear técnicas de ELISA.

El FR IgM es característico de la AR y se detecta en el 40-80% de los casos, dependiendo de que la AR se haya diagnosticado en la comunidad o en el ámbito hospitalario. Su presencia en un paciente con poliartritis hace muy probable el diagnóstico de AR pero su ausencia no lo excluye. El FR puede aparecer años antes de que se presenten los síntomas de la artritis o con menos frecuencia después y puede desaparecer en respuesta al tratamiento.

EL FR aparece en el 50% de los casos de reumatismo palindrómico (episodios recurrentes de inflamación mono u oligoarticular, que aparecen a intervalos que oscilan entre semanas y meses). En presencia del FR, aumenta la probabilidad de evolución a AR (Zendman, 2006). En estos casos, y a medida que el cuadro evoluciona a AR, los episodios inflamatorios se hacen cada vez más frecuentes y extensos.

El FR también puede aparecer en personas mayores sanas pero a títulos bajos, y en pacientes con otras patologías como el lupus, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria, infecciones crónicas y neoplasias.

La utilidad diagnóstica del FR para la AR varía en función de que la prueba se realice en personas con síntomas compatibles con AR o sin ellos. En pacientes con artritis del ámbito hospitalario, los valores predictivos positivo y negativo son de 70-80% y más del 95%, respectivamente (Wolfe, 1998a; Wolfe, 1991a). Además del valor diagnóstico, el FR tiene valor pronóstico ya que se asocia a enfermedad más grave, con más extensión del compromiso articular, mayor destrucción y mayor discapacidad (Scott, 2000b).

III.3.2.d. Los anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP)

Los anticuerpos anti-CCP tienen un cociente de probabilidad para el diagnóstico de la AR superior al del FR y mayor especificidad (95%). Su aparición puede preceder en años a la enfermedad y se relaciona con su pronóstico evolutivo.

Debe solicitarse determinación de anti-CCP en la evaluación del paciente con artritis de comienzo reciente. [1b, A]

La citrulina es una modificación post-translacional de la arginina, producida por el enzima peptidoarginil deaminasa (van Venroojij, 2004). Desde hace décadas, los anti-CCP se han detectado en el suero de los pacientes con AR en diferentes formas, como el factor anti perinuclear o los anticuerpos anti queratina. En la actualidad se usan péptidos sintéticos citrulinados como sustrato de ELISA, lo que mejora notablemente la sensibilidad de la técnica y permite su cuantificación.

Los anti-CCP tienen una sensibilidad para el diagnóstico de la AR similar a la del FR pero mayor especificidad (95%) y sólo aparecen en el 1-3% de las personas sanas (Zendman, 2006), por lo que para algunos autores su utilidad es superior a la del FR (Visser, 2005). El hecho de que alrededor del 40% de los pacientes con AR y FR negativo tengan los anti-CCP positivos aumenta su valor diagnóstico (Zendman, 2006; Quinn, 2006). Al igual que el FR, los anti-CCP pueden preceder a la aparición de la enfermedad durante varios años y su presencia se relaciona con la gravedad. También aparece en el 50% de los casos de reumatismo palindrómico, y al igual que el FR, constituyen un factor pronóstico de evolución hacia la AR.

Se ha realizado una revisión sistemática (RS 1) para estudiar el "Valor de los anti-CCP en el diagnóstico y pronóstico en la AR". Se han incluido 21 estudios sobre utilidad diagnóstica (3 de calidad excelente, 1 mala y el resto, moderada), y 7 estudios sobre utilidad pronóstica (1 de calidad excelente, 1 mala, y el resto, moderada). Las conclusiones de esta revisión son las siguientes:

- Los anti-CCP Elisa son útiles para el diagnóstico porque tienen unos cocientes de probabilidad muy altos **[1b].**

- La combinación de anti-CCP con cualquier isotipo del FR tiene un valor adicional sobre el FR aislado en la oligo y poliartritis precoz indiferenciada **[1b].**

- La utilidad potencial de los anti-CCP como marcadores para el pronóstico, entendido como daño radiológico sólo es moderada o, cuanto menos, contradictoria **[2b].**

III.3.3. Nuevas propuestas de criterios diagnósticos para artritis de reciente comienzo

Los criterios de la ACR de 1987 se comportan mejor para definir cronicidad de la enfermedad que para diferenciar a los pacientes que tendrán un curso destructivo e incapacitante de los que no lo tendrán. Visser y colaboradores han publicado criterios para estimar la probabilidad de que los pacientes con artritis de reciente comienzo desarrollen una enfermedad autolimitada, persistente no erosiva, o persistente destructiva.

Otra manera de enfocar el diagnóstico de las artritis de reciente comienzo es en base a la probabilidad de alcanzar distintos desenlaces: resolución, cronicidad sin erosiones o cronicidad con erosiones. Desde un punto de vista operativo, este enfoque de clasificación pronóstica de la AR es más práctico para el paciente y para el médico, pero puede plantear dificultades a la hora de comparar los resultados con los de estudios realizados con diferentes criterios.

Actualmente nadie duda de la importancia crucial del diagnóstico de la AR de comienzo reciente para el inicio precoz del tratamiento y la mejoría del pronóstico. Sin embargo, existen importantes lagunas en el conocimiento de la enfermedad, referidas por ejemplo, al tratamiento más adecuado en cada etapa de la historia natural de la enfermedad o los marcadores pronósticos que pueden predecir una enfermedad más grave (Kim, 2000).

Los criterios de la ACR de 1987 se comportan mejor para definir cronicidad de la enfermedad que para diferenciar a los pacientes que tendrán un curso destructivo e incapacitante de los que no lo tendrán (Quinn, 2001). En vez de buscar criterios que discriminen entre pacientes que en un futuro cumplirán los criterios, parece más útil buscar un conjunto de variables clínicas y biológicas que permita distinguir, desde el inicio de los síntomas, las formas autolimitadas o persistentes pero no destructivas, de las persistentes y erosivas (Huizinga, 2002).

No es ético observar la historia natural de la enfermedad sin ofrecer tratamiento durante periodos largos de tiempo a la espera de la aparición de los distintos desenlaces. Las intervenciones terapéuticas impiden conocer la historia natural de la enfermedad ya que el tratamiento altera las medidas clínicas y analíticas. No obstante, se acepta que la mayoría de los pacientes desarrollan erosiones antes de los 2 años de evolución, aunque esta norma no se cumple en todos los estudios (Bukhari, 2001).

Visser y colaboradores (Visser, 2002) han publicado criterios para estimar la probabilidad de que los pacientes con artritis de reciente comienzo desarrollen una enfermedad autolimitada, persistente no erosiva, o persistente destructiva. Estos criterios se basan en 7 variables: 1) duración de los síntomas en la primera visita; 2) rigidez matutina mayor o igual a una 1 hora;

3) artritis de 3 ó más articulaciones; 4) dolor a la compresión lateral de las articulaciones metatarsofalángicas; 5) presencia de FR; 6) presencia de anticuerpos anti-CCP; y 7) erosiones iniciales en manos o pies. La ponderación de cada uno de estos criterios varía según el desenlace clínico (Tabla 9). La ecuación obtenida permite estimar la probabilidad de padecer o no el desenlace en la primera visita (Tabla 10).

Tabla 9.- Valor de cada criterio para predecir diferentes resultados según Visser et al.

Criterio	Persistente frente a autolimitada	Erosiva frente a no erosiva en presencia de persistencia
Duración de los síntomas:		
≥ 6 semanas y < 6 meses	2	0
≥ 6 meses	3	0
Rigidez matutina ≥ 1 hora	1	1
Artritis de ≥ 3 grupos	1	1
Dolor a la compresión MTF	1	2
Factor reumatoide positivo	2	2
Anticuerpos anti-CCP	3	3
Rx: Erosiones en manos o pies	2	Infinito

MTF = metatarsofalángicas; anti-CCP = anti-péptidos cíclicos citrulinados.

Tabla 10.- Valor de la suma de todos los criterios para predecir diferentes resultados según Visser et al.

Artritis persistente frente a autolimitada		Artritis erosiva frente a no erosiva en presencia de persistencia	
Valor total	Probabilidad de persistencia	Valor total	Probabilidad de erosiones
0	0,18	0	0,10
1	0,15	1	0,16
2	0,23	2	0,25
3	0,34	3	0,38
4	0,46	4	0,52
5	0,59	5	0,66
6	0,71	6	0,78
7	0,80	7	0,86
8	0,87	8	0,92
9	0,92	9	0,95
10	0,95	∞	1
11	0,97		
12	0,98		
13	0,99		

Los puntos más relevantes de estos criterios son:

1. Extienden la duración de los síntomas de artritis más de las 6 semanas, como los criterios de la ACR, y coinciden con otro trabajo que ha demostrado que la persistencia de los síntomas durante más de 12 semanas reduce la probabilidad de inclusión de las artritis autolimitadas en el grupo de artritis persistentes (Green, 1999).

2. De manera similar a los de la ACR, recogen la rigidez matutina y la artritis de más de 3 grupos articulares.

3. Sustituyen la simetría de la afectación y la artritis de las manos por dolor a la presión lateral de las articulaciones metatarsofalángicas (marcador subrogado de artritis), lo que no es incongruente con la observación de que en muchas ocasiones las erosiones comienzan antes en los pies que en las manos (Scott, 1997).

4. Dentro de los criterios de laboratorio mantienen la importancia del FR, pero añaden como marcador independiente la presencia de anti-CCP. El valor de estos anticuerpos en el diagnóstico precoz de la AR ha sido descrito en otras publicaciones (Bas, 2002).

5. Mantienen las erosiones radiológicas en las manos e incluyen los pies.

IV. EVALUACIÓN

IV.1. Evaluación específica de AR

IV.1.1. Datos propios de la primera evaluación del paciente con AR

La primera evaluación de un enfermo con AR debe incluir: historia clínica, exploración física, analítica de sangre y elemental de orina. [5, D]

Estos exámenes básicos facilitan el seguimiento de la AR y la detección precoz de complicaciones de la enfermedad y de los efectos secundarios del tratamiento. La determinación de otros exámenes complementarios queda a criterio del médico, quien deberá valorar en cada caso los antecedentes, la edad, los tratamientos asociados, la posibilidad de realizar intervenciones preventivas (vg. colesterol o glucemia) y la comorbilidad asociada.

IV.1.1.a. Historia clínica

La historia clínica deberá incluir: antecedentes familiares y personales, datos sociodemográficos, historia previa de la enfermedad actual y tratamientos (previos y concomitantes). [5, D]

Como ante cualquier otro proceso clínico, la primera evaluación del paciente debe incluir la realización de una historia clínica. La historia recogerá los **antecedentes familiares y personales** (enfermedades, intervenciones quirúrgicas, alergias), con especial énfasis en aquellos procesos que han precisado tratamiento médico, ingreso hospitalario o que hayan supuesto un peligro para la vida del paciente. Se recogerán también los estilos de vida en relación con el ejercicio, la alimentación, el tabaco y el alcohol. Se obtendrá la historia ginecológica y la fecha de la última menstruación.

Entre los **datos sociodemográficos**, y debido a su importancia como factores pronósticos en la AR, se recogerá el sexo, la edad, el nivel de estudios, la actividad laboral principal y la situación laboral.

Se tendrá en cuenta la **historia previa de la enfermedad**, el tiempo de evolución, sus manifestaciones clínicas y los tratamientos recibidos. En ocasiones se tratará de pacientes con una AR de corta evolución que apenas habrán recibido tratamiento médico, pero en otras se tratará de casos que consultan tras un período más o menos largo de artritis, con un historial clínico y terapéutico a considerar. En estos casos deben averiguarse las características clínicas de la enfermedad mediante el interrogatorio y la revisión de informes u otros documentos, como radiografías y determinaciones analíticas, que aporte el paciente. De especial relevancia será conocer los **tratamientos previos y concomitantes** de cualquier tipo, especialmente analgésicos, AINEs, corticoides, FMEs y medicamentos biológicos. Se debe realizar una historia detallada de los FMEs recibidos hasta la fecha, tratando de averiguar su dosis, duración, motivos de suspensión y efectos secundarios. Esta misma información se debe recoger para los corticoides. En relación con los AINEs se debe interrogar acerca de su tolerancia y efectos secundarios observados, con especial mención al aparato digestivo.

IV.1.1.b. Exploración física

La exploración física, además del examen habitual por órganos y aparatos, deberá incluir una evaluación detallada del aparato locomotor. [5, D]

La **exploración física**, además del examen habitual por órganos y sistemas obligado en cualquier paciente, deberá incluir una evaluación detallada del aparato locomotor, con especial referencia a la presencia de dolor, tumefacción, movilidad, deformidades, nódulos subcutáneos, alteraciones cutáneas, y en general cualquier otra semiología relacionada con la artritis.

IV.1.1.c. Analítica de sangre y orina

La analítica de sangre incluirá: hemograma, VSG, PCR, FR, anti-CCP, bioquímica y serología hepáticas y función renal. En orina basta con un análisis elemental. [5, D]

Las **pruebas de laboratorio** consistirán en un hemograma, reactantes de fase aguda (VSG, PCR), FR, anticuerpos anti-CCP, bioquímica hepática (GOT, GPT, GGT, fosfata alcalina, albúmina), datos de función renal (creatinina), calcio, y análisis elemental de orina. Se recomienda evaluar la presencia de virus de hepatitis B y C (con vistas a la hepatotoxicidad de algunos de los fármacos usados en el tratamiento).

IV.1.2. Datos comunes a la evaluación inicial y de seguimiento de la AR

Tanto la evaluación inicial como las de seguimiento de la AR deberán apoyarse en la valoración sistemática de un conjunto mínimo de parámetros que permitan evaluar el grado de actividad inflamatoria, de discapacidad funcional y de daño estructural residual. Se recomienda utilizar formularios específicos que facilitan la recogida sistemática de datos. [5, D]

En la primera conferencia OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials), celebrada en Maastricht en 1992, se pusieron en común las resoluciones alcanzadas por norteamericanos (Felson, 1993a; Felson 1993b) y europeos (Scott, 1992) sobre la evaluación de los enfermos con AR, alcanzándose un consenso histórico sobre el conjunto mínimo de parámetros a utilizar en los enfermos incluidos en EC (OMERACT, 1993). Estas recomendaciones fueron ratificadas posteriormente por el ACR (Felson, 1993a), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la European Leagues Against Rheumatism (EULAR) y la International Leagues Against Rheumatism (ILAR) (Boers, 1994). La elección 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 sin redundancias. Este conjunto mínimo de parámetros, seleccionado para su utilización en EC, ha demostrado ser útil en la práctica clínica cotidiana.

Tabla 11.Conjunto mínimo de parámetros para evaluación de la AR recomendados por OMERACT 1993 (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials)

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

*La evaluación del daño radiológico se recomendó para estudios de una duración igual o superior a 1 año, aunque los resultados de investigaciones más recientes han demostrado que se pueden observar cambios en las radiografías de manos y pies en periodos de tan solo 6 meses (Sharp, 2000).

El seguimiento de los pacientes mediante estos parámetros aporta indudables ventajas (Pincus, 1996; Wolfe, 1999a). A pesar de ello, los estudios muestran que los reumatólogos realizan el seguimiento de los enfermos con AR de forma poco sistematizada y existe importante variabilidad en cuanto a la utilización de diferentes parámetros para la evaluación de la enfermedad (Bellamy, 1998; Bellamy, 1999) (Pincus, 2006a). En nuestro país los datos no son más alentadores (Villaverde, 2003).

Aun así, en la actualidad existe una mayor concienciación entre los reumatólogos sobre el beneficio de una **evaluación clínica sistematizada**. La escasa utilización del conjunto mínimo de parámetros y la variabilidad demostrada en su aplicación podrían estar en relación con el esfuerzo necesario para llevar a cabo su implementación en la práctica clínica diaria en un contexto de elevada presión asistencial. Su aplicación probablemente es mayor en algunos subgrupos de enfermos con artritis precoz, con menor tiempo de evolución y en tratamientos biológicos.

La utilización de formularios específicos (anexo 1) es altamente recomendable, pues facilita la utilización y seguimiento de los parámetros incluidos en el conjunto mínimo de datos.

IV.1.2.a. Parámetros que miden el grado de actividad inflamatoria

Para evaluar la actividad inflamatoria, se recomienda hacer recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, evaluación del dolor, evaluación global de la enfermedad (por el paciente y por el médico), determinación de reactantes de fase aguda y síntesis de la información mediante la utilización de índices de actividad compuestos (DAS, SDAI). [5, D]

- Recuentos articulares

La evaluación del número de articulaciones dolorosas y del número de articulaciones tumefactas se realizará mediante métodos validados basados en el recuento de, como mínimo, 28 articulaciones. [5, D]

Aunque la realización de recuentos completos, basados en la exploración de 68 articulaciones para el dolor y de 66 para la tumefacción (se excluye la cadera), ofrece mayor información, su aplicación conlleva el doble de tiempo que los recuentos simplificados de 28 articulaciones, utilizados en el cálculo de los índices combinados (DAS28, SDAI). Una situación intermedia, que representa un buen compromiso, es la utilización de recuentos basados en la evaluación de 44 articulaciones, utilizados en la versión original del DAS.

El ACR recomendó la utilización de recuentos completos sobre 68 articulaciones, aunque más adelante aceptó la utilización de recuentos basados en 28 articulaciones en EC. Sin embargo, este mismo comité destacó que los índices basados en 28 articulaciones excluyen las de los pies y tobillos, que se afectan en más del 50% de los enfermos, por lo que proporcionan menor información a nivel individual (OMERACT, 1994). La utilización de un índice reducido no debe evitar examinar dichas articulaciones pero en la práctica clínica se recomienda el uso de los índices de 28 articulaciones. En el anexo 2 se resumen los principales métodos validados para la evaluación del número de articulaciones dolorosas y del número de articulaciones tumefactas.

Este panel recomienda los recuentos articulares basados en la simple cuantificación de la presencia o ausencia de dolor (número de articulaciones dolorosas) y tumefacción (número de articulaciones tumefactas) en las articulaciones evaluadas. Las ventajas aparentes de una semicuantificación del grado de dolor y tumefacción en cada articulación, mediante una escala ordinal de cuatro niveles (0-3), se ven contrarrestadas por la mayor variabilidad de las mediciones.

La utilización de homúnculos en los que donde, además de señalar las articulaciones dolorosas y tumefactas se pueden realizar otras anotaciones de interés clínico, es muy recomendable (anexo 2).

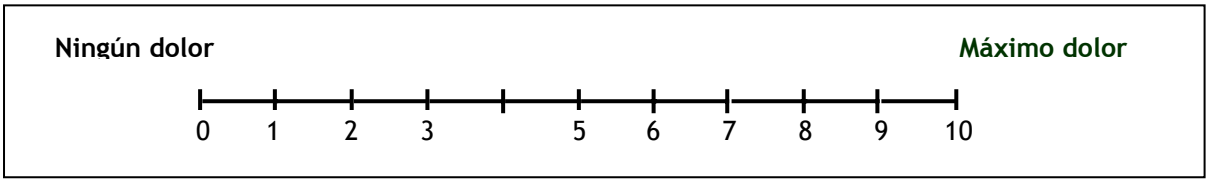
- Evaluación del dolor

El dolor debe ser evaluado por el propio enfermo. Se recomienda su medición con 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) (Figura 1). [5, D]

En las recomendaciones ACR/OMERACT se aconseja la utilización de una escala visual analógica (EVA) o de una escala de tipo Likert para medir el dolor, aunque en los estudios realizados existe una clara preferencia por la EVA. La mayoría de los enfermos son capaces de cumplimentar esta escala. Al principio se debe dedicar cierto tiempo para su explicación y poner algún ejemplo concreto; después, los pacientes responden con celeridad y seguridad. Algunas modificaciones, como la utilización de descriptores numéricos, pueden mejorar su reproducibilidad en personas con bajos niveles de estudios (Ferraz, 1990). La EVA de dolor presenta buena correlación con la escala Likert y ambas son sensibles a los cambios

clínicamente relevantes, con cierta ventaja para la EVA (Langley, 1984a; Anderson, 1993; Buchbinder, 1995).

Figura 1. Escala visual analógica del dolor



- Evaluación global de la enfermedad

Se realizará una evaluación global de la enfermedad, tanto desde el punto de vista del médico como desde la perspectiva del enfermo. 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). (Figura 2 y 3). [5, D]

La conveniencia de considerar la evaluación global de la enfermedad desde el punto de vista del médico y desde la perspectiva del paciente se debe a que ambas evaluaciones son bastante diferentes. La evaluación global es muy sensible a los cambios clínicos (Buchbinder, 1995; Anderson 1989). Además, la evaluación global del médico es la única forma de cuantificar su opinión a lo largo de la enfermedad.

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

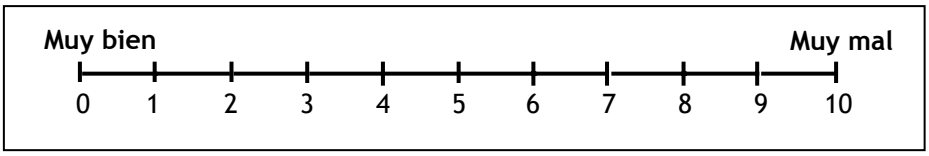
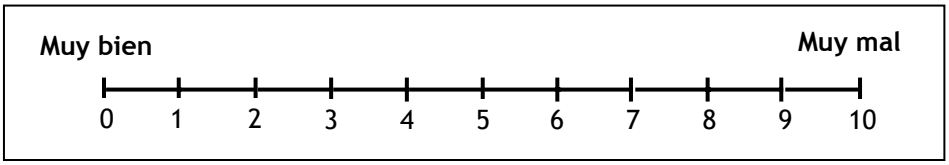


Figura 3. Escala para evaluación global de la enfermedad por el médico



- Reactantes de fase aguda

Las pruebas de laboratorio incluirán los reactantes de fase aguda (RFA): velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR). El comportamiento de estos dos RFA tiene una estrecha relación con la actividad inflamatoria de la enfermedad. [5, D]

La medición de los RFA es de gran ayuda en el seguimiento de los procesos inflamatorios en general y articulares en particular. Sus niveles están asociados a la intensidad de la inflamación subyacente. En el organismo existen diversos reactantes de fase aguda pero, en la práctica, los más utilizados son la VSG y la PCR. Ambos parámetros fueron incluidos en las recomendaciones del ACR y han mostrado una utilidad parecida en la evaluación de la actividad inflamatoria (Paulus, 1999). La VSG tiene la ventaja de ser barata y estar disponible en cualquier laboratorio, y el inconveniente de su escasa especificidad, pues sus valores se modifican por factores independientes de la inflamación articular. Los niveles de PCR son prácticamente inexistentes en ausencia de inflamación y su síntesis está estrechamente relacionada con la actividad inflamatoria, con una vida media muy corta. Las técnicas para medir la PCR están disponibles actualmente en la mayoría de los laboratorios. Se ha observado una relación entre los niveles elevados de los reactantes de fase aguda, especialmente de la PCR, de forma mantenida y el peor pronóstico de la enfermedad (Dawes, 1986; van Leeuwen 1993; van Leeuwen, 1997).

- Índices de actividad compuestos (DAS, SDAI)

La utilización de índices compuestos que resumen la información de varios parámetros en un solo indicador es un procedimiento útil y válido en la evaluación de la actividad de la enfermedad. Esta guía recomienda la utilización del Disease Activity Score (DAS/DAS28) y/o el SDAI (Simplified Disease Activity Index). [5, D]

Se han publicado diferentes índices compuestos cuya validez fue revisada en el marco de la conferencia OMERACT (OMERACT, 1993). Algunos ejemplos son el Pooled Index, el índice de Mallya and Mace, el índice de Stoke, el índice de Scott, o el DAS. Los índices difieren en el número de parámetros incluidos, así como en los métodos utilizados para su cálculo. Sus ventajas respecto a la evaluación convencional con parámetros aislados son evitar la duplicidad y aumentar la sensibilidad al cambio. Sus inconvenientes son cierta complejidad de cálculo, la dificultad de interpretación y algunos problemas relacionados con su construcción.

Merece una especial atención el DAS (Van der Heijde, 1990; van der Heijde, 1992a); este índice incluye los siguientes parámetros: índice de Ritchie (IR), número de articulaciones tumefactas sobre 44 articulaciones (NAT44), velocidad de sedimentación globular y evaluación global de la salud efectuada por el paciente (EGP) sobre una escala analógica visual (0 “muy bien” – 100 mm “muy mal”). La evaluación global de la salud se puede sustituir por una evaluación global de la enfermedad por el paciente en una escala idéntica. El cálculo del DAS se realiza a partir de la siguiente fórmula:

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

Existe un DAS modificado basado en los recuentos de 28 articulaciones dolorosas (NAD28) y tumefactas (NAT28) que es mucho más útil en la práctica clínica y el que recomienda la EULAR (Prevoo, 1995):

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

Los valores del DAS y DAS28 varían entre 0 y 10 y tiene especial interés por ser la base de los criterios de mejoría de la EULAR (Van Gestel, 1996).

Los valores del DAS y del DAS28 no se pueden comparar directamente, pero hay una fórmula para transformarlos (van Gestelt, 1998). Existen modificaciones del DAS, utilizando la PCR en vez de la VSG (Aletaha, 2006), que se han desarrollado para su uso en EC en los que la PCR se determina en laboratorios centrales. Este índice se ha desarrollado como una aproximación matemática al DAS y no deriva de pacientes ni se ha validado, por lo que su uso e interpretación es controvertida y no se recomienda en la práctica clínica.

En fechas recientes, se ha propuesto otro índice similar, el SDAI (Simplified Disease Activity Index)(Smollen, 2003) que deriva de un índice desarrollado para la valoración de la actividad de la artritis reactiva (Eberl, 2000). Este índice tiene la ventaja de que no necesita una fórmula matemática compleja para su determinación, sino que se calcula mediante una simple suma aritmética del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, con índices reducidos de 28 articulaciones, valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos de 0 a 10) y la concentración de PCR en mg/L. La inclusión de la PCR en vez de la VSG se basa en que la primera es una medida de inflamación más precisa que la segunda, se ha relacionado con el daño estructural de manera más consistente y está menos influida por otras variables como la anemia o el factor reumatoide (Aletaha, 2005a). Igual que con el DAS, existen modificaciones del SDAI, en particular una en el que no se incluye la PCR, el Clinical Disease Activity Index (CDAI) (Aletaha, 2005b) que se ha desarrollado para su uso en los casos en los que no se puede disponer de los reactantes de fase aguda de forma inmediata o se dan en valores semicuantitativos.

$$SDAI = NAD28 + NAT28 + EGP + EGM + PCR\ (mg/L)$$

Para mejorar su interpretación es preciso establecer unos límites para poder identificar a los pacientes con niveles de actividad diferentes. La categorización en clases según la actividad es importante para proponer, iniciar, o cambiar un tratamiento (en caso de actividad alta o moderada) o para definir objetivos terapéuticos (actividad baja o remisión). Recientemente 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 (Grigor, 2004). Además, la aparición de nuevos fármacos y el uso de estrategias de tratamiento intensivo ha aumentado de manera considerable el potencial para conseguir niveles de actividad muy bajos o incluso la remisión (Quinn, 2003).

IV.1.2.b. Clasificación del grado de actividad inflamatoria

La actividad inflamatoria puede variar dependiendo del paciente, del momento evolutivo o de la respuesta al tratamiento. Clásicamente se pueden diferenciar 4 tipos de actividad inflamatoria: remisión, actividad baja, moderada o alta. Para clasificar en alguna de estas fases se han desarrollado diferentes criterios, entre ellos los de remisión clínica del ACR, y los criterios de remisión clínica y de actividad inflamatoria basados en índices.

- Criterios de remisión clínica del ACR

La ACR considera remisión clínica cuando durante un periodo mínimo de 2 meses se cumplen al menos 5 de 6 criterios. Su utilidad clínica es baja pues utiliza 2 criterios no habituales en la evaluación de los pacientes.

La ACR establece 6 criterios para evaluar la remisión clínica de la AR (Tabla 12). La presencia de al menos 5 de estos criterios durante 2 meses o más es suficiente para identificar a un paciente en remisión completa, con una sensibilidad del 72-80% y una especificidad del 96-100% (Wolfe, 1985; Pinals, 1981). Los valores predictivos de estos criterios pueden variar en diferentes poblaciones (Alarcón, 1987). Sus principales inconvenientes son la ausencia de especificaciones sobre cómo medirlos, su valor dicotómico (lo que puede cambiar la clasificación con pequeñas modificaciones en la actividad clínica de la enfermedad), y que dos de los criterios (cansancio y rigidez matutina) no forman parte de los parámetros recomendados para evaluar pacientes con AR (Tugwell, 1993; van Riel, 1992; Boers, 1994; Felson, 1993b; Wolfe, 1999b).

Tabla 12.Criterios ACR* de remisión clínica de la AR

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

***La ACR considera remisión clínica cuando se cumplen al menos 5 de los 6 criterios**

- Criterios de remisión clínica basados en índices

Estos criterios son de mayor interés clínico puesto que utilizan las mismas herramientas que para medir la actividad de la AR (DAS y SDAI). Se han establecido diferentes puntos de corte para considerar remisión clínica. La tendencia actual es considerar remisión clínica a un paciente con DAS28<2,4 ó SDAI<3,3.

La utilidad de los criterios de remisión de la ACR en la clínica es muy escasa. Para definir remisión lo lógico es utilizar las mismas herramientas que las empleadas para medir la actividad de la enfermedad, en este caso el DAS y el SDAI. En 1996 se propuso el punto de corte para la remisión mediante el DAS como un DAS<1,6 (Prevoo, 1996) usando como patrón de oro una modificación de los criterios de la ACR. Unos años más tarde se extrapoló el valor para el DAS28 utilizando la fórmula que los relaciona, y por tanto este valor no deriva de pacientes reales (van Riel, 2000). A pesar de que es el más utilizado en la práctica clínica y en muchos EC, este punto de corte (DAS28 <2,6) ha sido criticado desde el punto de vista teórico y la práctica clínica. Para el desarrollo del punto de corte del DAS se ha utilizado una modificación de los criterios ACR, que se aceptan como obsoletos; el punto de corte del DAS28 no deriva de pacientes reales sino que es una extrapolación matemática del DAS original. Puede suceder que según el DAS el paciente esté en remisión pero presenta articulaciones dolorosas e inflamadas a la vez, siempre con la VSG y valoración del paciente

no muy altas (esto ocurre a veces). Finalmente, se ha descrito progresión radiológica en pacientes en remisión persistente (Molenaar, 2004), lo que significa que este criterio no es capaz de detectar grados leves de actividad que pueden pasar clínicamente desapercibidos. Utilizando diferentes cohortes de pacientes y tomando siempre como patrón los criterios de remisión modificados de la ACR, se han descrito puntos de corte ligeramente superiores (DAS28 <2,81) (Balsa, 2004), similares (DAS28<2,6) (Fransen, 2004a) o inferiores (DAS28<2,32) (Makinen, 2005). Según la opinión de 35 reumatólogos, el punto de corte del DAS28 para un paciente ideal se ha establecido en 2,4 (Aletaha, 2005c), lo que refleja el cambio de percepción y de actitud hacia la AR que se ha venido produciendo en estos últimos años y probablemente es el que debe utilizarse. Finalmente, desde un punto de vista conceptual se ha criticado el uso de índices reducidos que excluyen caderas, tobillos o pies, para valorar la remisión ya que pueden catalogar a pacientes en remisión a pesar de la afectación de estas articulaciones (Landewe, 2006; van der, 2005). Sin embargo, aunque teóricamente es cierto, este índice es más útil en la clínica y por tanto más utilizado, por lo que el error puede corregirse parcialmente como se ha propuesto, es decir, reduciendo el punto de corte de 2,6 (Makinen, 2005).

Originalmente el punto de corte para el SDAI se estableció en <5 (Smolen, 2003), pero tras un ejercicio posterior de validación de otro grupo de reumatólogos sobre pacientes ficticios, y teniendo en cuenta que el daño estructural y el deterioro de la capacidad funcional progresan en presencia de actividades moderadas, se rebajaron los límites de la remisión del SDAI a 3,3 (Aletaha, 2005b).

- Clasificación de la actividad inflamatoria basada en índices

Además de la remisión, que es importante pero difícil de conseguir, se diferencian otras categorías de actividad clásicamente definidas como **baja**, **moderada** y **alta**. Para definir los puntos de corte que separaban las categorías anteriores se empleó la cohorte original de la que derivó el DAS en la que se habían separado a los pacientes en actividad alta o baja según la decisión del reumatólogo de empezar o no el tratamiento. Para disminuir la superposición de las 2 distribuciones, se escogió como límite inferior de la actividad alta el percentil 25 y de la actividad baja el percentil 75, quedando como actividad moderada el intervalo que quedaba entre las otras 2 (van Gestel, 1996). Los puntos de corte que separaban las 3 categorías eran DAS<2,4 para la actividad baja y DAS>3,7 para la actividad alta, quedando la actividad moderada entre ellos. Igual que para la remisión, basándose en los valores del DAS se extrapolaron los valores para el DAS28 que son de DAS28<3,2 para la actividad baja y DAS28≥5,1 para la alta (van Riel, 2000). Con el SDAI, los puntos de corte se definieron en la publicación original tomando como referencia los valores del DAS28 y fueron SDAI<11 para la actividad baja y SDAI >40 para la actividad alta. Recientemente se ha propuesto una nueva modificación de los valores del DAS28 y el SDAI, que se reflejan en la Tabla 13, basándose en la opinión y consenso de reumatólogos experimentados (Aletaha, 2005c).

Tabla 13. Puntos de corte para las categorías de actividad según el DAS, DAS28 y SDAI

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

IV.1.2.c. Evaluación de la discapacidad

- Discapacidad física

La discapacidad funcional autopercibida atribuida a la enfermedad se evaluará mediante cuestionarios específicos previamente validados. Esta guía recomienda la utilización del HAQ como instrumento de evaluación de la discapacidad de forma estandarizada, por su amplia difusión, aceptación y características métricas comprobadas. [5, D]

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 Questionnarie (MHAQ) (versión reducida del HAQ) o el Arthritis Impact Measurements Scales (AIMS). 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 áreas: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar y pasear, higiene personal, alcanzar, prensión y otras actividades (Fries, 1980). Existe una versión validada para España (Esteve-Vives, 1993). El MHAQ es una versión reducida del HAQ, con sólo ocho ítems, cuya principal ventaja es su sencillez, lo que permite su uso rutinario en el seguimiento de pacientes

(Pincus, 1983). La versión española del MHAQ puede ser autoadministrada en la mayoría de los pacientes con AR (Esteve-Vives, 1994).

Esta guía recomienda la utilización del HAQ como instrumento de evaluación estandarizada de la discapacidad por su amplia difusión, aceptación y características métricas comprobadas.

En los últimos años se han desarrollado nuevas modificaciones del HAQ, como el MHAQ (Pincus, 2006b) y el HAQ-II (Wolfe, 2004a), 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 (Whalley, 1997; Tijhuis, 2001) o el ROAD (Recent Onset Arthritis Disability Index (Salaffi, 2005).

Los profesionales interesados en evaluar aspectos más amplios de la calidad de vida relacionada con la salud pueden utilizar además los denominados cuestionarios genéricos, como el Short-Form 36 (SF-36) (Ware, 1992), el Perfil de Salud de Nottingham (PSN) (Hunt, 1981), el Sickness Impact Profile (SIP) (Deyo, 1982) o el EuroQoL-5D (Sokoll, 2001). 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.

- Capacidad Laboral

La AR ocasiona la pérdida de la capacidad laboral con gran frecuencia. El panel recomienda valorar este aspecto conjuntamente con el enfermo, para implementar aquellas estrategias que permitan mantener la actividad laboral el mayor tiempo posible sin perjuicio para el paciente. [5, D]

Un tercio de los enfermos pierde su trabajo durante el primer año de la enfermedad (Jantti, 1999), en estrecha relación con su actividad inflamatoria (Wolfe, 1998b; Reisine, 1998). La reducción de la renta asociada a la pérdida del empleo afecta a todos los miembros de la unidad familiar (Wolfe, 1998b).

Conviene desarrollar estrategias tendentes a mantener el puesto de trabajo el máximo tiempo posible (Gignac, 2004; Gignac, 2006).

- Aspectos psicológicos y sociales

Algunos aspectos psicológicos como el estado anímico (depresión, ansiedad) o el apoyo social son muy relevantes para los enfermos y pueden condicionar la adherencia al tratamiento y la respuesta terapéutica. El panel recomienda tener en cuenta estos aspectos para valorar la necesidad de intervenciones adicionales. [5, D]

Las manifestaciones de síntomas de depresión o ansiedad son frecuentes, sobre todo al principio de la enfermedad y no deben infravalorarse (Suurmeijer 2001), habiéndose observado una mayor mortalidad en los enfermos con depresión (Ang, 2005).

Los pacientes que reciben un notable apoyo social de familiares y amigos, en especial de los cónyuges, tienen mejor pronóstico y menor discapacidad (Fitzpatrick, 1991, Kraaimaat,

1995). Algunas manifestaciones clínicas, como el dolor o el cansancio, son más frecuentes en las personas que no cuentan con apoyo social (Riemsma, 1998; Neugebauer, 2004)

IV.1.2.d. Evaluación del daño estructural

- Índices radiológicos

Se recomienda realizar radiografías de manos, pies y tórax en la evaluación inicial; las de manos y pies se repetirán con una periodicidad anual durante los tres primeros años de evolución de la enfermedad y posteriormente cada vez que se estime oportuno. [5, D]

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 (van der Heijde, 1995; Hulsmans, 2000). Su presencia y la rapidez con la que aparecen se asocian a peor pronóstico. Las alteraciones radiológicas tienen una clara relación con la persistencia de la actividad inflamatoria, mayor al principio de la enfermedad, y una relación moderada con la discapacidad física, que aumenta con el tiempo (Scott, 2000b; Drossaers-Bakker, 1999).

Como ya se ha comentado, actualmente está demostrada la capacidad de detección de cambios radiográficos en grupos de enfermos en períodos de tan sólo 6 meses (Sharp, 2000).

Se han descrito numerosos métodos para cuantificar las alteraciones radiológicas articulares. Casi todos se basan en la lectura de radiografías de las manos, aunque algunos autores han destacado la importancia de incluir la evaluación sistemática de los pies (van der Heijde, 1992b). La mayoría de estos métodos están basados en el método de Larsen (Larsen, 1977; Larsen, 1995; Edmonds, 1999) o en el de Sharp (Sharp, 1971; van der Heijde, 1992b; Sharp, 1985; Sharp, 1995; Kaye, 1987). No existe una clara preferencia por alguno de ellos (Pincus, 1995), aunque el método de van der Heijde (van der Heijde, 1992b), 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 (Boini, 2001; Bruynesteyn, 2002; Guillemin, 2005).

Esta guía recomienda una simple evaluación cualitativa que permita identificar la presencia de nuevas erosiones o su progresión. 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 sólo en los pies, sin síntomas clínicos, hasta en un 23-36% de los pacientes (Brook, 1977; Paimela, 1992; van der Heijde, 1999).

En cuanto a la radiografía de tórax, se recomienda realizar una radiografía basal, tanto para poder conocer el estado inicial, como para identificar la aparición de posibles problemas en el curso de la enfermedad y su tratamiento.

En la Tabla 14, se resumen los instrumentos que se suelen utilizar para medir los parámetros de evaluación de la AR, así como cuáles de ellos recomienda esta guía.

Tabla 14. Resumen de los instrumentos para medir los parámetros de evaluación de la AR.

PARÁMETRO	Opciones validas	RECOMENDACIÓN
Inflamación y dolor articular	✓ Recuento ACR ✓ Índice de Ritchie ✓ Índice de 44 articulaciones ✓ Índice de 28 articulaciones	Índice de 28 articulaciones
Evaluación global del dolor	✓ EVA del dolor efectuada por el paciente ✓ Escala Likert	EVA del dolor efectuada por el paciente
Evaluación global de la enfermedad por el paciente	✓ EVA ✓ Escalas Likert de la gravedad y/o actividad	EVA de la enfermedad referida por el paciente.
Evaluación global de la enfermedad por el médico	✓ EVA ✓ Escalas Likert de la gravedad y/o actividad	EVA de la enfermedad referida por el médico.
Capacidad funcional	✓ HAQ ✓ MHAQ ✓ AIMS	HAQ
Pruebas de laboratorio	✓ VSG ✓ PCR	VSG y PCR
Daño radiológico	✓ Presencia o ausencia de erosiones ✓ Índice de Sharp ✓ Índice de Larsen	Presencia o ausencia de erosiones evaluadas cualitativamente mediante radiografía

- Ecografía

La ecografía permite evaluar sinovitis y detectar erosiones de forma temprana, por lo que es una técnica recomendable en el diagnóstico de AR. [2.b]

Se recomienda su utilización cuando la exploración física plantea dudas sobre la existencia de signos inflamatorios articulares, o la detección ecográfica de sinovitis, derrame, o erosiones vaya a modificar el manejo terapéutico del paciente. [5, D]

La ecografía de alta resolución detecta inflamación con mayor sensibilidad que la exploración física y permite distinguir entre derrame y sinovitis (Wakefield 2004). Con la técnica de *power*

Doppler se puede localizar aumento de vascularización sinovial relacionada con actividad inflamatoria. (Walther, 2001; Szkudlarek, 2001; Hau , 2002).

La ecografía es útil en el diagnóstico de artritis precoz cuando la exploración física plantea dudas sobre la existencia de signos inflamatorios en una articulación, aunque sus hallazgos no son específicos de AR, sólo de sinovitis con independencia de su origen (Revision sistemática: "Valor de la ecografía en la AR de reciente inicio"). 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 aún en articulaciones asintomáticas (Naredo, 2005a; Naredo, 2005b).

Esta mayor sensibilidad respecto a la exploración física le confiere especial valor cuando se desea cuantificar la intensidad y extensión de la sinovitis, muy útil en la AR precoz, pero también en la AR establecida cuando la extensión de las secuelas y de la proliferación sinovial ocasionan dudas razonables sobre el grado de inflamación subyacente; y, en general, en cualquier situación en que la ecografía facilite la toma de una decisión terapéutica.

La ecografía muestra erosiones óseas con una mayor facilidad que la radiografía convencional pues permite acceder a un mayor número de planos articulares y realizar una exploración más amplia. 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.

Las ventajas de la ecografía son su inocuidad, su coste relativamente bajo, su accesibilidad e inmediatez, y la posibilidad de repetición. El entrenamiento de los reumatólogos en ecografía aporta grandes beneficios en la evaluación clínica del enfermo con artritis. Los mayores inconvenientes son que la técnica es muy dependiente del operador y del tiempo necesario para su implementación.

Se realizó una revisión sistemática (RS 2) para responder a la pregunta: "Validez de la ecografía o ultrasonidos como predictor de daño articular radiográfico en la AR de reciente inicio (<5años)". Se identificaron 51 estudios. Las conclusiones de esta revisión fueron:

- La ecografía permite evaluar sinovitis y detectar erosiones de forma temprana, por lo que es una técnica recomendable en el diagnóstico de AR **[2.b].**
- Falta evidencia sobre su valor en el pronóstico de la AR de comienzo reciente.
- Falta evidencia en ecografía en cuanto a:
  - Diferencias entre equipamentos técnicos.
  - Estudios de confiabilidad (concordancia intra y entreobservadores, determinación de la diferencia mínima detectable).
  - Estudios de investigación clínica del valor diagnóstico en la AR temprana (estudios a largo plazo).
  - Estudios de monitorización y pronóstico en la AR temprana (estudios a largo plazo).
  - Utilidad del Doppler para el seguimiento de pacientes.

- La resonancia magnética (RM)

La RM identifica sinovitis, tenosinovitis, erosiones óseas y edema óseo, por lo que es una técnica recomendable en el diagnóstico de AR. [2b]

Se recomienda su utilización para detectar sinovitis, derrame y erosiones cuando se considere que su información va a ser de relevancia clínica. [5, D]

La RM 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 (Revisión sistemática: "Valor de la resonancia magnética en la AR de reciente inicio"). La resonancia magnética también ha demostrado una mayor sensibilidad que la exploración física en la detección de artritis. La aparición de edema óseo articular se relaciona con la inflamación y con la aparición posterior de erosiones (McQueen, 2001; Scheel, 2006).

La RM 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 (Revisión sistemática: "Valor de la resonancia magnética en la AR de reciente inicio"). Existe una buena relación entre los hallazgos de la RM y las observaciones histopatológicas.

El papel de la RM en el diagnóstico de AR es incierto, por lo que el panel reconoce que no existe información suficiente para recomendar su utilización con dicho fin. En cualquier caso 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. Su elevado coste y menor accesibilidad la convierten en una técnica reservada para situaciones especiales donde se carezca de alternativas diagnósticas. Sin embargo, existen datos mucho más sólidos de su valor predictivo, en especial del edema óseo yuxtaarticular, en la aparición posterior de erosiones radiográficas. (RS 3)

La ecografía es más accesible que la resonancia pero es muy dependiente del explorador, con baja concordancia inter-observador, aunque ambas exploraciones permiten detectar erosiones antes que la radiografía convencional (Revisión sistemática: "Valor de la resonancia magnética en la AR de reciente inicio"). Esta revisión sistemática (RS 3) se ha realizado para responder a la pregunta "Valor de la RM como predictor de daño articular radiográfico en la AR de reciente inicio (<5 años)". Se han incluido 47 estudios. Las conclusiones han sido:

- La RM identifica sinovitis, tenosinovitis, erosiones óseas y edema óseo, por lo que es una técnica recomendable en el diagnóstico de AR **[2.b].**
- En pacientes con AR temprana de 6 meses de evolución, la RM permite visualizar erosiones óseas de forma precoz en un porcentaje moderado-alto, comparada con la radiografía, por lo que es una técnica recomendable en el pronóstico de AR **[2.b].**
- La detección precoz de edema óseo predice las erosiones futuras **[1.b].**
- No existen evidencias sobre los siguientes aspectos referidos a la RM:
  - Utilidad en el diagnóstico diferencial de la AR de reciente inicio y otras poaliartritis indiferenciadas (estudios longitudinales).
  - Estandarización y confiabilidad de la técnica.
  - Mejor sistema de puntuación (qué lesiones, qué áreas y qué articulaciones deben considerarse).
  - Concordancia intra y entre-observadores, y su comparación a largo plazo con otros exámenes complementarios.

- Monitorización del cambio mínimo y terapéutico.

IV.1.2.e. Evaluación del pronóstico

La evaluación inicial y posterior de los enfermos con AR deberá incluir una estimación continuada del pronóstico de la enfermedad. En la evaluación del pronóstico hay que tener en cuenta factores sociodemográficos, marcadores genéticos, factores dependientes de la enfermedad, factores dependientes del tratamiento y factores psicológicos y sociales. [5, D]

El pronóstico de la AR es variable de unos pacientes a otros. El objetivo terapéutico actual es conseguir la mínima actividad inflamatoria posible y mantenerla durante el máximo tiempo. Los tratamientos más precoces y más intensos mejoran el pronóstico de la AR, entendida en términos de incapacidad funcional, daño estructural y/o mortalidad. De alguna manera, el clínico debe encontrar el equilibrio entre el riesgo de la enfermedad grave y los riesgos derivados de las estrategias terapéuticas más intensas. Una valoración de los factores de mal pronóstico en cada paciente ayuda a tomar decisiones. Dado que la mayor proporción de alteraciones radiológicas y, en menor grado, de pérdida de la capacidad funcional, ocurre en los 2 ó 3 primeros años de evolución, cuanto antes se pueda establecer un pronóstico sobre la enfermedad antes se dispondrá de más elementos para tomar una decisión fundada sobre la estrategia de tratamiento más adecuada.

Los factores predictivos de enfermedad grave pueden clasificarse en sociodemográficos, dependientes de la propia enfermedad, dependientes del tratamiento y factores psico-sociales. No existe ningún parámetro que por sí sólo permita estimar el pronóstico de la AR, por lo que se debe recurrir a la combinación de varios de ellos. Además, es difícil separar el efecto individual de un determinado factor de riesgo de su interrelación con otros factores asociados a un mal pronóstico. En este sentido conviene no olvidar que el peor factor pronóstico es la inflamación articular mantenida.

Se consideran factores predictivos de incapacidad funcional, erosiones radiológicas y/o mortalidad, y en consecuencia de mal pronóstico, los siguientes:

- Factores sociodemográficos

– **Sexo femenino**. Ser mujer se asocia a presentar incapacidad funcional 4 años después del comienzo de la enfermedad (Odds Ratio=3,0) (Pease, 1999). No todos los estudios de cohortes han logrado reproducir este hallazgo. Probablemente, el sexo femenino esté ligado a otros factores pronósticos.

– **Edad al inicio de la enfermedad.** Es un factor pronóstico controvertido. Distintos grupos han demostrado peor, mejor o similar pronóstico en pacientes ancianos.

– **Bajo nivel de estudios.** Se asocia a aumento de la mortalidad. No tener estudios secundarios se asocia a una disminución de más del 50% del estado funcional o a mortalidad a 9 años (OR=7,5) (Pincus, 1985). En pacientes mexicanos con AR tener menos de 6 años de educación formal se asocia a formas graves de la enfermedad (OR=3,5) (Glave-Testino, 1994).

–

- Marcadores genéticos.

– Por el momento no se dispone de marcadores genéticos bien identificados, aunque se sospecha que existe una susceptibilidad genética a la AR que podría distinguir entre la enfermedad positiva a los anticuerpos anti-CCP y la negativa a estos anticuerpos (Van der Helm, 2006; Deighton, 2006). Algunos autores han propuesto recientemente la hipótesis de que la AR no es una única entidad sino un síndrome consistente en al menos 2 enfermedades con diferente etiología (Pedersen, 2006a).

- Factores dependientes de la enfermedad

– **FR positivo.** Un FR positivo a partir de 1/80 ó ≥ 60 UI por nefelometría, se asocia al desarrollo de erosiones (OR: 4,2 – 12) (van der Heijde, 1992b). Un FR persistentemente elevado se asocia con más erosiones a 6 años de seguimiento. A 3 años del inicio de los síntomas, la presencia de FR IgA positivo correlaciona con más erosiones, peor puntuación en el HAQ y mayor número de articulaciones dolorosas y tumefactas.

– **Presencia de anti-CCP.** La presencia de anti-CCP se considera factor predictivo de persistencia de la artritis y de aparición de erosiones (Revisión sistemática: "Valor de los AC Anti-CCP en el Diagnóstico y Pronóstico de la AR"). El riesgo es mayor cuando se asocia a FR positivo.

– **Nº elevado de articulaciones tumefactas.** La cantidad elevada de articulaciones tumefactas (>20 al inicio de la enfermedad) predice la actividad futura, incluso la mortalidad (Van Zeben, 1992). La inflamación acumulativa de articulaciones se asocia a progresión del daño radiológico en 1 año (OR=2) (Pincus, 1985).

– **Elevación de los reactantes de fase aguda.** Un valor de PCR dos veces por encima de lo normal en la valoración inicial del paciente se asocia al desarrollo de erosiones en 4 años (OR=1,8) (Glave-Testino, 1994). Una VSG mayor de 60 mm en la primera hora, de forma continuada, se asocia a la presencia de incapacidad a 18 años (OR=4,9) (Furst, 1994a).

– **HAQ elevado en la visita inicial (≥1 sobre 3).** El HAQ en la primera visita ≥1 sobre 3, se asocia a incapacidad a 4 años (OR=3,0) (Pincus, 1985). Por cada unidad de HAQ por encima de 0 en la visita basal, el OR para incapacidad aumenta entre 1,6 y 2,9 (Wolfe, 1998b). En pacientes con un HAQ basal de al menos 2,5, el riesgo relativo de desarrollar incapacidad es de 2,2 (Wolfe, 1991b).

– **Afectación precoz de grandes articulaciones (≥2).** La afectación de 2 ó más grandes articulaciones de forma precoz se asocia a la presencia de erosiones a 1 año (OR=2,0) (Brennan, 1996).

– **Rapidez de aparición de las erosiones (≥2/año).** La rapidez con que aparecen las erosiones se asocia con peor pronóstico.

– **Presencia de manifestaciones extra-articulares (nódulos reumatoides, vasculitis, escleritis u otras).** En general, estas manifestaciones extra-articulares se asocian a seropositividad del FR, por lo que su valor pronóstico aislado no está claro. La presencia de manifestaciones extra-articulares se asocia sobre todo a un aumento de mortalidad (Gordon, 1973).

- Factores dependientes del tratamiento

– **Tiempo de tratamiento.** Existe una asociación entre mayor tiempo de tratamiento con FMEs y un mejor pronóstico funcional a largo plazo. Por ejemplo, la diferencia entre los pacientes tratados con FMEs el 100% del tiempo de evolución de la enfermedad y aquellos que no recibieron nunca tratamiento es de 0,53 unidades de HAQ (Fries, 1996).

– **Retraso en el inicio del tratamiento con FMEs.** Los pacientes que tardan en iniciar el tratamiento con FMEs tienen peor pronóstico funcional que los que lo inician de forma precoz. Cuanto mayor es el retraso en el inicio del tratamiento menor es la probabilidad de alcanzar una respuesta satisfactoria (OR=5,6), y esto a su vez implica un peor pronóstico funcional (con un incremento medio de 0,12 unidades de HAQ por cada visita en la que no se alcanzó una mejoría del 50%) (Tsakonas, 2000).

- Factores psicológicos y sociales

– **Depresión.** Los pacientes con depresión tienen mayor mortalidad (Ang, 2005).

– **Apoyo social.** Los pacientes con apoyo social de sus parejas, familiares o amigos, tienen mejor pronóstico (Treharne, 2005)

IV.2. Evaluación del tratamiento

IV.2.1. Objetivo del tratamiento de la AR

El objetivo del tratamiento de la AR es inducir la remisión completa de la enfermedad o, alternativamente, conseguir la mínima actividad inflamatoria posible (MAIP). [5, D]

Los pacientes con AR que presentan un curso evolutivo con remisiones espontáneas o inducidas por fármacos tienen mejor pronóstico a medio plazo que aquellos que siguen una evolución con actividad clínica persistente (Eberhardt, 1998). Sin embargo, las tasas de remisión completa con FMEs y/o corticosteroides son bajas (18-25%) (Eberhardt, 1998; Wolfe, 1985; Prevoo, 1996; Harrison, 1996) y no se prolongan en el tiempo. Por ello es necesario definir criterios de mejoría clínica con los que evaluar la evolución de los pacientes para ayudar al clínico en la toma de decisiones sobre el tratamiento. La remisión completa de la enfermedad o, al menos la consecución del menor grado de actividad inflamatoria posible, es la única forma de mejorar el pronóstico y asegurar la evolución más favorable para el paciente.

IV.2.2. Criterios de respuesta al tratamiento

Los criterios de respuesta al tratamiento se aplicarán a cada paciente individualmente por lo que deben tener en consideración el cambio en la actividad de la enfermedad y su grado de actividad actual. [5, D]

Los criterios de respuesta al tratamiento aplicados a pacientes individuales deben tener en consideración: a) el cambio en la actividad de la enfermedad y b) su 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).

Se han descrito múltiples aproximaciones a la definición de mejoría clínica en la AR, la mayoría de ellas centradas en su aplicación a EC. No existe experiencia clínica publicada con ninguno de los índices de respuesta desarrollados para EC aplicados en la práctica diaria. Aunque no existe evidencia científica que permita definir una recomendación uniforme es probable que en los próximos años se realicen este tipo de estudios, aparezcan índices nuevos, o se modifiquen los ya existentes para que puedan ser aplicados en la práctica diaria.

A lo largo de esta guía se utilizarán los criterios de respuesta al tratamiento en base a dos categorías denominadas respuesta satisfactoria, que se corresponde con una remisión completa de la enfermedad o una respuesta "suficiente" sin alcanzar la remisión completa, y respuesta insatisfactoria que implica 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 (Felson, 1993a) y la definición de respuesta de EULAR (Boers, 1994). Otras aproximaciones contrastadas en la literatura reumatológica son: el índice simplificado de Scott (Scott, 1993) y los criterios de Paulus modificados (Paulus, 1990).

IV.2.2.a. Criterios de respuesta del ACR

Los criterios ACR no tienen en cuenta la situación actual de la enfermedad por ello se recomienda que si se aplican se haga siguiendo la modificación propuesta por la SER. [5,D]

Los criterios de mejoría del ACR (Felson, 1995) definen un resultado dicotómico (respuesta/no respuesta) según los siguientes criterios:

- ✓ Mejoría igual o superior al 20% en el recuento de articulaciones dolorosas y en el recuento de articulaciones tumefactas.

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

Estos criterios vienen denominándose ACR20, reflejando la necesidad de mejoría del 20% en cada uno de los parámetros, valor considerado como punto de corte clínicamente relevante. Algunos autores han propuesto elevar este requisito al 50% (ACR50) ó 70% (ACR70). Los criterios de mejoría del ACR utilizan el núcleo de variables propuestas por el propio ACR que pueden aplicarse sin grandes problemas en la práctica diaria (Felson, 1993b). Sin embargo, la ausencia de consideración del grado de actividad actual de la enfermedad limita su aplicación en la práctica clínica diaria sin una adaptación que tenga en cuenta este factor. Es probable que los criterios de respuesta del ACR puedan ser modificados en un futuro próximo; mientras tanto se propone su aplicación con la siguiente adaptación (http://www.ser.es/)

- ✓ Respuesta satisfactoria: cumplimiento de los criterios ACR20, menos de 6 articulaciones tumefactas y ausencia de afectación en cualquier circunstancia del paciente que produzca pérdida intolerable de la capacidad funcional en opinión del paciente o del médico.

- ✓ Respuesta insatisfactoria: no cumplimiento de los criterios de respuesta satisfactoria.

IV.2.2.b. Criterios de respuesta de EULAR

Los criterios de respuesta de EULAR tienen en cuenta tanto el grado de mejoría como la situación actual del paciente y han mostrado una validez comparable a los criterios de respuesta del ACR en los EC de pacientes con AR.

Utilizan la escala de actividad de la enfermedad DAS, que combina diferente información clínica en un único índice con el que puede clasificarse a los pacientes en diferentes categorías. Aunque existe una cierta confusión por la proliferación de DAS modificados (Van der Heijde, 1998), básicamente existen dos fórmulas validadas (Van Gestel, 1998) y aplicables a los criterios de mejoría de EULAR: el DAS original (Van der Heijde, 1990; van der Heijde, 1992a), que utiliza el índice articular de Ritchie (Ritchie, 1968) y un recuento de 44 articulaciones inflamadas, y el DAS28, que utiliza el recuento de 28 articulaciones no graduado (anexo 2).

A diferencia de los criterios del ACR, la definición de EULAR tiene en cuenta tanto el grado de mejoría como la situación actual del paciente y ha mostrado una validez comparable a los criterios de respuesta del ACR en los EC de pacientes con AR (van Gestel, 1999) Las definiciones de respuesta satisfactoria o insatisfactoria en función de la aplicación del DAS original o el DAS28 se ajustarían a la Tabla 15 o a la Tabla 16.

Tabla 15. Definición de respuesta de EULAR (DAS original)

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

Tabla 16. Definición de respuesta de EULAR (DAS28)

	Disminución en el DAS28		
DAS28 actual	**>1,2**	**1,2 - 0,6**	**<0,6**
<3,2	**Satisfactoria**		
3,2 – 5,1	**Insatisfactoria**		
>5,1			

IV.2.2.c. Valoración subjetiva del médico sobre la actividad de la enfermedad

La valoración subjetiva del médico sobre la actividad de la enfermedad, es el criterio clínico más utilizado en la práctica diaria. No es aconsejable su utilización como criterio exclusivo de respuesta. [5, D]

Es el criterio clínico más utilizado en la práctica diaria. No es aconsejable su utilización como criterio exclusivo de respuesta. Si únicamente se utiliza la valoración del médico sobre la actividad de la enfermedad para juzgar la respuesta al tratamiento, es necesario que esta valoración se ajuste a los objetivos terapéuticos (remisión completa de la enfermedad o consecución de la mejor respuesta posible) y sea una síntesis de los parámetros objetivos y cuantificables que analizan la actividad de la enfermedad, el daño articular, y el estado de salud, clasificando finalmente los resultados en las categorías de respuesta satisfactoria e insatisfactoria.

IV.2.3. Periodicidad de los controles

Los pacientes con AR deben ser seguidos de forma indefinida: los casos con AR establecida y en remisión completa de la enfermedad deben ser evaluados cada 6-12 meses; los pacientes con brotes frecuentes o con actividad persistente y los que presentan enfermedad de reciente comienzo, deben ser valorados "a demanda" (en general, cada uno a tres meses) hasta conseguir la remisión o alcanzar la MAIP durante un periodo mantenido. [5, D]

La evaluación frecuente y continuada de la actividad inflamatoria de la AR y sus consecuencias es imprescindible para poder cumplir el objetivo terapéutico que consiste en conseguir la remisión o, alternativamente, mantener al paciente con la mínima actividad inflamatoria posible (MAIP). No existe ningún tratamiento que haya demostrado ser curativo en la AR, por lo que todos los pacientes que padecen esta enfermedad deben seguir controles médicos indefinidamente.

En la actualidad está claramente demostrado que se debe hacer un seguimiento cercano y vigilante de la actividad inflamatoria acompañado de una actitud terapéutica dinámica, con el objeto de conseguir lo antes posible la remisión o en su lugar la MAIP (Grigor, 2004).

Los pacientes con AR establecida y en remisión completa de la enfermedad se pueden citar cada 6-12 meses, en función de sus características. Para evitar la sobrecarga asistencial, los pacientes en remisión completa pueden ser seguidos en Atención Primaria durante los periodos entre visitas al reumatólogo, con el fin de garantizar el control analítico y clínico, y permitir una rápida derivación al especialista en el caso de reactivación de la enfermedad y/o efectos adversos.

Los pacientes con enfermedad de reciente comienzo, brotes frecuentes o actividad persistente deben ser vistos, en general, cada uno o tres meses (coincidiendo con los controles analíticos), en función del tratamiento empleado y la actividad de la enfermedad, hasta conseguir la remisión o alcanzar la MAIP durante un periodo mantenido.

La frecuencia de las visitas se modificará ante la presencia de complicaciones, efectos secundarios, o comorbilidad, según lo requiera la situación.

IV.2.4. Consulta de Enfermería

Se recomienda la incorporación activa de la enfermería desde el inicio con la finalidad de colaborar en la evaluación de la actividad inflamatoria de la enfermedad, facilitar la detección precoz de efectos secundarios y comorbilidad y mejorar la educación relacionada con la salud. [5, D]

En los últimos años se ha desarrollado la consulta de enfermería en algunos centros con notables ventajas. En esencia, los objetivos que cubre en relación con el control periódico de los enfermos son: a) facilitar la evaluación de la actividad inflamatoria, b) detección precoz de efectos secundarios y comorbilidad, y c) proporcionar educación sobre temas relacionados con su enfermedad.

La característica básica de la consulta de enfermería es la atención holística o integral del paciente; es decir, tener en cuenta no sólo la enfermedad, sino también otros factores como son el distrés psicológico, manifestado por cuadros de ansiedad y depresión, las relaciones familiares y sociales y la problemática laboral. El papel de la enfermera incluiría una función de enlace (*liaison nurse*) con capacidad para la detección de problemas y su derivación precoz a otros profesionales de referencia y, a su vez, para poner en conocimiento del paciente la existencia de asociaciones u organismos de potencial ayuda.

La consulta de enfermería puede ser considerada como una herramienta de apoyo en las revisiones periódicas del paciente. La visita a la enfermera para el seguimiento analítico e incluso para la evaluación periódica al enfermo, además de la resolución de dudas o cuestiones simples, puede evitar la saturación de las agendas de citación.

La enfermera especializada puede realizar los recuentos articulares y recoger los demás parámetros incluidos en la evaluación clínica sistemática del enfermo. Tiene un papel facilitador en la cumplimentación de cuestionarios y monitorización de efectos adversos de FMEs y tratamientos biológicos. Convirtiéndose así en un elemento fundamental en la evaluación continuada del paciente.

IV.2.4.a. Metronomía y administración de cuestionarios.

Se recomienda la realización en la consulta de enfermería de los recuentos articulares así como la recogida de los demás parámetros incluidos en la evaluación clínica sistemática del enfermo. [5, D]

La evaluación articular se puede realizar por enfermeras previamente entrenadas (Palmer, 2000). De esa manera, un paciente en el que se inicia o modifica una pauta de FMEs o tratamiento biológico, puede ser evaluado previamente por la enfermera. Si consideramos que no todos los pacientes atendidos por la consulta de enfermería precisan la realización de una valoración articular, dicha evaluación podría ser incluida sin necesidad de una cantidad desmesurada de tiempo, puesto que la evaluación sistemática de 28 articulaciones (incluyendo la evaluación del dolor y la inflamación) puede ser realizada en un tiempo medio de 3 minutos y 30 segundos (Batlle-Gualda, 2002).

La administración de cuestionarios genéricos y específicos, así como la evaluación del dolor y la evaluación global del paciente, permite obtener información sobre diferentes aspectos relevantes de la enfermedad. A pesar de que la mayoría de los cuestionarios empleados en la actualidad son teóricamente auto-administrados, en ocasiones la enfermería debe facilitar su comprensión. De manera similar, respecto a las evaluaciones del dolor y la evaluación global del paciente, se ha de reseñar que de entre los cuatro tipos de escalas clásicamente utilizadas: análoga visual (EVA), análoga visual con descriptores numéricos (EAN), numérica (EN) y Likert (EL). Las escalas numéricas son las más recomendables a pesar de que las cuatro tienen un comportamiento parecido en términos de eficiencia. Sin embargo, si hay

dificultades en la comprensión, la Likert es una buena alternativa, mientras que la EVA es la más compleja para el enfermo (de la Torre, 2002).

IV.2.4.b. Monitorización de efectos adversos de FMEs y tratamientos biológicos.

Se recomienda monitorizar los efectos adversos del tratamiento en la consulta de enfermería. La aparición objetiva o subjetiva de cualquier posible efecto adverso, se pondrá en conocimiento del Reumatólogo responsable del enfermo. [5, D]

La monitorización de efectos adversos mediante la consulta de enfermería favorece la adherencia al tratamiento y aumenta la percepción de automanejo por parte del paciente con AR (Ryan, 2006). El objetivo de la monitorización es la detección precoz de posibles efectos adversos cutáneos, renales, hepáticos, pulmonares, gastrointestinales o síntomas de mielosupresión (White, 2002).

La aparición objetiva o subjetiva de cualquier posible efecto adverso, se pondrá en conocimiento del reumatólogo responsable del enfermo.

IV.2.4.c. Educación al paciente.

Se recomienda la implementación de un programa de educación del paciente que contemple al menos los siguientes aspectos: 1) Monitorización y control de los efectos adversos de los FMEs y de los tratamientos biológicos; 2) Ejercicio; 3) Control del dolor; y 4) Protección articular. [5, D]

La Educación al Paciente (EP) incluye todas aquellas actividades estructuradas orientadas a aumentar los conocimientos sobre temas afines a la AR y diseñadas para mejorar comportamientos relacionados con la salud del paciente, y por lo tanto su automanejo o autoeficacia. El objetivo no es sólo obtener conocimiento, sino saber qué hacer ante determinadas situaciones.

La EP no se considera un tratamiento "per se", sino un importante instrumento para aumentar los beneficios potenciales de los tratamientos, puesto que facilita la adherencia a los mismos y favorece la adopción de conductas saludables (Hill, 1997). Dado el elevado porcentaje de distrés psicológico relacionado con la AR, los programas de educación al paciente también han de ser tenidos en consideración para la mejora de la esfera psicosocial del enfermo puesto que han evidenciado una discreta mejoría en los índices de depresión analizados (Riemsma, 2002).

Hasta el momento, la literatura no ha establecido qué programas o intervenciones son más efectivos para mejorar el automanejo del paciente con patología crónica (Cooper, 2001). La revisión Cochrane realizada por Riemsma et al (Riemsma, 2002), expuso una comparación entre tres tipos diferentes de metodología para la educación al paciente: administración sólo de información, tanto oral como escrita; *counselling*, donde además de la información, se permitía al paciente expresar sus problemas; y tratamiento comportamental, en el cual se incluían técnicas para el logro de cambios en comportamientos y actitudes del enfermo; según las conclusiones de la revisión, únicamente el último formato mostraba diferencias significativas en los siguientes parámetros: depresión, discapacidad y evaluación global del enfermo. Tampoco se ha demostrado que la duración de los beneficios logrados con dichos programas sea prolongada, pues a los 12 meses de la intervención no se evidencian diferencias significativas (Brus, 1998); ni siempre se puede relacionar el cambio de actitud con la intervención realizada (Lorig, 1989). La realización de sesiones *booster* o sesiones de recordatorio permite prolongar de manera discreta el efecto beneficioso de la intervención (Riemsma, 2002).

La EP es un proceso complejo; para que sea efectiva se deben considerar los siguientes elementos (Hill, 1997):

- ✓ Necesidades de información del paciente.
- ✓ Programa individualizado acorde a dichas necesidades.
- ✓ Ritmo, formato y momento de la intervención adecuados.

Tras haber sido diagnosticado de una patología crónica, cualquier paciente inicia un periodo de duelo cuya duración no es estimable. No se recomienda iniciar un programa de EP durante ese periodo puesto que se puede acelerar el inicio de un cuadro depresivo (Donovan, 1989).

Es necesario que el paciente acepte previamente su enfermedad. Cuando el paciente comienza a realizar preguntas sobre su proceso, es el momento de incluirlo en el programa.

La mayoría de los programas de EP que se realizan actualmente en países anglosajones incluyen los siguientes temas (Hill, 1997):

- ✓ La AR y el proceso de la enfermedad.
- ✓ Medicación: efectos esperados y efectos adversos, dosis recomendadas.
- ✓ Ejercicio: efectos esperados, qué y cuándo realizar ejercicio.
- ✓ Protección articular: uso de férulas preventivas, higiene postural, uso de ayudas técnicas.
- ✓ Fatiga: causas de la fatiga y cómo administrar las fuerzas para no cansarse tanto.
- ✓ Control del dolor: fármacos y uso de la relajación u otras técnicas.
- ✓ Dieta: efectos generales de la misma en la salud.
- ✓ Relajación: técnicas y cómo llevarla a cabo.
- ✓ Terapias alternativas: acupuntura, masajes, homeopatía.
- ✓ Comunicación con otros profesionales afines al proceso.
- ✓ Organizaciones de autoayuda.

De los temas anteriormente citados, cuatro son considerados muy importantes y por lo tanto se recomienda su inclusión en un programa de EP.

1. *Monitorización y control de efectos adversos de FMEs y tratamientos biológicos:* descrito anteriormente.

2. *Ejercicio:* la realización de ejercicio debe estar inicialmente diseñada en función de las características del enfermo y debe realizarse bajo supervisión. Se recomienda que contenga por una parte, ejercicio aeróbico que evite la carga corporal, mediante actividades como el ciclismo, ejercicios en el agua o natación, con una duración inicial de unos 25 min que se pueden aumentar gradualmente hasta 1h 15 min y con una periodicidad de una a tres veces por semana; por otra parte, se recomienda que contenga un programa de tonificación muscular que trabaje todos los grupos musculares un día a la semana mediante contracción durante 30 segundos, seguida de relajación 30 segundos y con repeticiones de 3-5 veces por cada grupo muscular (Pedersen, 2006b).

3. *Control del dolor:* dar a conocer técnicas de relajación diversas como la distracción, la visualización o la musicoterapia, además del uso de los fármacos prescritos. El paciente ha de conocer qué fármacos utilizar y qué dosis ha de tomar para evitar efectos no deseados.

4. *Protección articular:* dando a conocer al enfermo el beneficio de utilizar ayudas técnicas para evitar la sobrecarga articular y para facilitarle la realización de actividades básicas de la vida diaria, pudiendo así lograr mayor independencia.

IV.3. Comorbilidad en AR

El reumatólogo es el responsable de controlar el proceso inflamatorio y debe vigilar la comorbilidad asociada a la AR, con el apoyo del médico de Atención Primaria y con el recurso necesario de otros especialistas. [5, D]

En el momento actual no es fácil discernir qué comorbilidad se debe directamente a la actividad inflamatoria de la AR (complicación de la enfermedad) y cuál no (comorbilidad asociada), dado que es precisamente la inflamación mantenida el mecanismo patogénico de muchas patologías que se han encontrado asociadas con la AR.

El control de la enfermedad inflamatoria va a determinar en muchos casos el control de la comorbilidad. El reumatólogo es un proveedor de salud de los pacientes con AR y debe vigilar las distintas comorbilidades asociadas a la AR con el apoyo del médico de Atención Primaria y con el recurso necesario de otros especialistas.

IV.3.1. Complicaciones de la AR

IV.3.1.a. Amiloidosis

Se debe sospechar amiloidosis secundaria en los pacientes con AR que desarrollen proteinuria, insuficiencia renal, síntomas gastrointestinales, miocardiopatía y/o hepatomegalia, y en aquellos en los que coexista elevación de RFA con escasa actividad clínica. [5, D]

El tratamiento debe ser preventivo y dirigirse a suprimir la actividad inflamatoria de la AR. No existe una pauta única y clara de tratamiento de la amiloidosis establecida. Actualmente varias series publicadas han demostrado mejorías importantes de la proteinuria y de la función renal en pacientes con amiloidosis secundaria a AR tratados con anti-TNF, por lo que, dada su menor toxicidad, es una buena alternativa de tratamiento. [4, C]

Se recomienda un control mucho más exquisito de la AR en pacientes con amiloidosis, con MTX o anti-TNF.

La amiloidosis es un síndrome caracterizado por la presencia de depósitos insolubles, de proteínas normales del suero, en la matriz extracelular de uno o más órganos. La amiloidosis secundaria a la AR, al igual que en otras enfermedades inflamatorias crónicas, se produce por el depósito de amiloide A sérico, un reactante de fase aguda, cuya producción aumenta en la respuesta inflamatoria. El amiloide es degradado por los macrófagos en fragmentos más pequeños que se depositan en los tejidos.

Su prevalencia presenta importantes variaciones según la serie consultada, dependiendo de las características de los sujetos incluidos (tiempo de evolución de la enfermedad, estudios postmortem, lugar geográfico, etc.), pero sólo representa una complicación en menos del 10% de los pacientes. En la cohorte EMECAR de AR (Sociedad Española de Reumatología, 1999-2005), la prevalencia de amiloidosis es del 0,6% (intervalo de confianza del 95%: 0,1-1,2) (Sanmarti, 2004).

- Sospecha clínica

El desarrollo de proteinuria o insuficiencia renal en pacientes con AR debe hacer sospechar la presencia de amiloidosis, ya que estas son las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes, pero además debe sospecharse en aquellos pacientes con AR que desarrollen alteraciones en el habito intestinal, miocardiopatía y/o hepatomegalia, así como en aquellos en que exista elevación persistente de los reactantes de fase aguda con escasa actividad clínica (Okuda, 1994).

- Clínica

Las manifestaciones clínicas varían según cual sea el órgano afectado. Por orden de frecuencia, la manifestación más común es la renal (proteinuria con o sin disminución de la función renal), seguida de la gastrointestinal (síndrome de malabsorción, trastornos de la motilidad intestinal, sangrado por tubo digestivo o gastroenteropatía pierde-proteínas), hepatomegalia y miocardiopatía (Hazenberg, 2000).

- Diagnóstico

El diagnóstico se hace por demostración de la presencia de depósitos extracelulares que presentan birrefringencia verde bajo luz polarizada en la tinción con Rojo Congo. Por su accesibilidad y escasos riesgos son la grasa abdominal y la mucosa rectal las localizaciones indicadas para realizar la biopsia. La gammagrafía usando el componente P del amiloide sérico es una alternativa fiable a la biopsia que permite cuantificar la cantidad de amiloide depositada en los tejidos y evaluar los cambios evolutivos (Jager, 1998; Hachulla, 2002).

- Tratamiento

Dado el mecanismo de producción, el tratamiento debe ser preventivo y dirigirse a suprimir la actividad inflamatoria de la AR. No existe una pauta única y clara de tratamiento de la amiloidosis establecida. Antes de la generalización del uso de anti-TNF se han publicado casos y series, con aceptables resultados, de pacientes tratados con metotrexato (Fiter, 1995), ciclofosfamida sola (Chevrel, 2001) o con prednisona (Maezawa, 1994), y clorambucil (Berglund, 1993). Actualmente varias series publicadas (Gottenberg, 2003; Fernandez-Nebro, 2005) han demostrado mejorías importantes de la proteinuria y de la función renal en pacientes con amiloidosis secundaria a AR tratados con anti-TNF, por lo que, dada su menor toxicidad, es una buena alternativa de tratamiento.

IV.3.1.b. Anemia

Se recomienda realizar periódicamente hemograma y una valoración bioquímica general de la función hepática y renal. [5, D]

La anemia crónica que acompaña a la AR no requiere en general tratamiento. Los suplementos orales de hierro no están indicados, salvo en aquellos casos en que se demuestre la coexistencia de un componente ferropénico como causa de la anemia. El uso de eritropoyetina es controvertido. [5, D]

La anemia es la alteración hematológica que más frecuentemente acompaña a la AR. Se trata en general de una anemia moderada normocítica normocrómica asintomática mediada por el proceso inflamatorio crónico de la AR, que mejora con el control de la actividad de la enfermedad.

La anemia en la AR suele ser asintomática, por lo que es preciso realizar periódicamente hemograma incluyendo: recuento eritrocitario, leucocitario y plaquetario, cálculo del volumen corpuscular medio, cuantificación de reticulocitos y valoración bioquímica general de la función hepática y renal.

La anemia en la AR no tiene tratamiento específico. Debe ser tenida en cuenta para posibles cambios en las pautas de tratamiento de la AR.

Esta anemia puede verse agravada como consecuencia de los efectos adversos derivados del tratamiento. La utilización de AINEs puede inducir una ferropenia por pérdidas a nivel de tubo digestivo dando lugar a una anemia microcítica; el metotrexato puede originar un déficit de folatos dando lugar a una anemia megaloblástica y cualquier fármaco, pero especialmente azatioprina, ciclofosfamida y metotrexato, pueden inducir anemia e incluso aplasia mediada por un mecanismo tóxico.

- Sospecha clínica

La anemia que habitualmente acompaña a la AR es moderada y asintomática. El desarrollo de sintomatología típica (astenia, disminución progresiva de la capacidad para el esfuerzo físico, taquicardia y palidez muco/cutánea), debe hacer sospechar la existencia de otra causa diferente de la propia AR.

- Diagnóstico

Se realiza por la existencia de niveles bajos de hemoglobina en el hemograma.

Característicamente, la anemia asociada a la AR es normocítica y normocrómica pero puede ser discretamente hipocrómica e incluso levemente microcítica, los niveles de hierro sérico suelen estar disminuidos pero la ferritina es normal o está elevada, la transferrina suele estar discretamente disminuida, si bien el índice de saturación de tranferrina es normal.

Cualquier desviación de este patrón típico debe poner en marcha las determinaciones analíticas pertinentes para valorar otras causas de anemia.

- Tratamiento

La anemia de trastorno crónico que acompaña a la AR no requiere en general tratamiento. Los suplementos orales de hierro no están indicados, salvo en aquellos casos en que se demuestre la coexistencia de un componente ferropénico como causa de la anemia. La utilización de eritropoyetina sola o con suplementos de hierro como tratamiento de la anemia continúa siendo debatida (Wilson, 2004) ya que, si bien es capaz de mejorar la anemia, existen resultados contradictorios en cuanto a sus efectos sobre el curso de la propia AR (Pincus, 1990; Pettersson, 1993; Murphy, 1994; Peeters, 1996; Nordstrom, 1997; Peeters, 1999). Su uso ha resultado útil en aquellos pacientes que deben ser sometidos a cirugía y desean donar su propia sangre para transfusión autóloga (Mercuriali, 1996; Mercuriali, 1997).

IV.3.1.c. Complicaciones cardiológicas

Las dos complicaciones cardiológicas más frecuentes son la pericarditis y la miocarditis.

Se sospechará afectación cardiaca por AR ante la aparición de dolor de características pericárdicas, insuficiencia cardiaca o alteraciones de la conducción. [5, D]

La pericarditis se tratará inicialmente con AINEs a dosis plenas (150 mg/día de indometacina); en caso de ineficacia, prednisona (1mg/kg/día); en los raros casos de taponamiento cardiaco se realizará evacuación mediante pericardiocentesis. [4, C]

La miocarditis precisará, además del tratamiento de la insuficiencia cardiaca, utilización de prednisona a dosis altas. [4, C]

Independientemente del aumento de riesgo de muerte súbita y cardiopatía isquémica que presentan los pacientes con AR, debido al aumento de incidencia de arteriosclerosis en esta población, existen dos formas principales de complicaciones cardiológicas directamente relacionadas con la AR: pericarditis y miocarditis, que si bien son frecuentes en los estudios "post mortem"(Bonfiglio, 1969), en general tienen poca expresividad clínica y se trata de alteraciones leves que no precisan tratamiento.

El tratamiento de la pericarditis se realiza con dosis plenas de AINEs (150mg/día de indometacina). Si este tratamiento no resulta efectivo, la prednisona (1mg/kg/día) es útil para controlar los síntomas. La miocarditis se trata con esteroides a dosis altas, diuréticos, digital, vasodilatadores y antiarrítmicos.

- Sospecha clínica

La aparición de dolor de características pericárdicas, signos o síntomas de insuficiencia cardiaca o alteraciones de la conducción en un paciente con AR debe hacer sospechar la existencia de una cardiopatía aun cuando en general esta se deba a otras causas distintas de la AR.

La afección de las arterias coronarias o de los vasos intramiocárdicos que puede producirse en el seno de una vasculitis reumatoide no suele tener repercusión clínica, por lo que la presencia de síntomas isquémicos es, prácticamente siempre, debida a arteriosclerosis coronaria asociada.

Pericarditis

Clínica. No difiere de la pericarditis debida a otras causas. Es la complicación cardiológica más frecuente en el curso de la AR. Los estudios ecocardiográficos realizados en pacientes con AR ponen de manifiesto derrame pericárdico en el 30% de los pacientes pero menos del 10% presentan un episodio de pericarditis clínica. Es más frecuente en varones con FR positivo. Solo en casos excepcionales puede producirse una pericarditis masiva que de lugar a taponamiento cardiaco.

Diagnóstico. Se realiza mediante la demostración ecocardiográfica de derrame pericárdico.

Tratamiento. Inicialmente AINE a dosis plenas (150 mg/día de indometacina); en caso de ineficacia prednisona (1mg/kg/día); en los raros casos de taponamiento cardiaco se realizará evacuación mediante pericardiocentesis.

Miocarditis

Clínica. Es infrecuente en la AR. Desde el punto de vista histológico pueden ser granulomatosas —altamente específica de la AR— o intersticiales, mucho menos frecuentes. Clínicamente cursan como un cuadro de insuficiencia cardiaca de instauración lenta con astenia y disnea progresiva. La exploración típica muestra taquicardia, presión arterial diferencial disminuida y tercer tono. La presencia de afección granulomatosa del endocardio puede dar lugar además a insuficiencia valvular, afectándose por orden de frecuencia: mitral, aórtica, tricúspide y pulmonar.

Diagnóstico. Demostración ecocardiográfica de disminución de la contractilidad cardiaca. La confirmación definitiva se realiza mediante estudio histológico de biopsia de ventrículo derecho.

Tratamiento. Además del de la insuficiencia cardiaca está indicado el uso de prednisona a dosis altas.

IV.3.1.d. Complicaciones neumológicas

Se debe sospechar enfermedad pulmonar ante la aparición de dolor pleurítico, disnea, tanto progresiva como de reciente comienzo o hemoptisis. [5, D]

En caso de afectación pleural se recomienda realizar toracocentesis para obtener un exudado y descartar otras patologías (infección o neoplasia). [5, D]

La afectación pleural se debe tratar con AINEs a dosis plenas o esteroides a dosis medias (10-20 mg/día de prednisona). [4, C]

Los nódulos reumatoides, salvo complicaciones, no requieren tratamiento. [5, D]

La afectación intersticial de reciente comienzo (aguda) se trata con prednisona (1-1,5 mg/kg/día). Si no hay respuesta pueden ser tratados con ciclofosfamida o azatioprina. La BONO se trata con prednisona (1,5 mg/kg/día). [4, C]

La prevalencia de los diferentes tipos de enfermedad pulmonar asociados a la existencia de una AR es difícil de precisar, debido a que las diferentes series publicadas difieren sustancialmente en cuanto al tipo de pacientes seleccionados para cada serie, oscilando desde estudios en autopsia a pacientes asintomáticos, pasando por pacientes en estadio temprano a pacientes de larga evolución, con y sin sintomatología de enfermedad pulmonar.

Independientemente de estas dificultades, parece claro que la enfermedad intersticial pulmonar y la afección pleural son las más frecuentes y la bronquiolitis obliterante, las reacciones adversas a fármacos y la patología infecciosa pulmonar las que mayor impacto tienen sobre la supervivencia del paciente, siendo la más especifica los nódulos reumatoides.

La aparición de dolor pleurítico, disnea (tanto progresiva como de reciente comienzo), o hemoptisis, sugiere enfermedad pulmonar en pacientes con AR. Las complicaciones

neumológicas pueden ser afectación pleural, nódulos reumatoides, fibrosis intersticial y bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO).

El tratamiento de la afectación pleural incluye toracocentesis para obtener un exudado y descartar otras patologías (infección o neoplasia), AINEs a dosis plenas o esteroides a dosis medias (10-20 mg/día de prednisona). Los nódulos reumatoides, salvo complicaciones, no requieren tratamiento. La afectación intersticial de reciente comienzo (aguda) se trata con prednisona (1-1,5 mg/kg/día). Si no hay respuesta pueden ser tratados con ciclofosfamida o azatioprina. La BONO se trata con prednisona (1,5 mg/kg/día).

La aparición de sintomatología pulmonar en un paciente con AR obliga a descartar, además de la patología pulmonar asociada al proceso, la presencia concomitante de una neoplasia, enfermedad infecciosa o reacción a fármacos.

- Derrame pleural

Clínica. Aun cuando la presencia de lesiones pleurales residuales es alta en pacientes con AR (20%) el derrame pleural es infrecuente (0,6%) (Jurik, 1982) y se estima que menos del 5% de los pacientes presentan un episodio de pleuritis clínica (Kelly, 1993), que se manifiesta como dolor pleurítico y derrame pleural con o sin fiebre.

Diagnóstico. Se realiza por la demostración radiológica de la presencia de líquido pleural y análisis bioquímico y bacteriológico. Característicamente, el líquido pleural de la AR presenta un bajo recuento celular (<5000 leucocitos/mm^3), una baja concentración de glucemia (<40 mg/dL) y de complemento, con un elevado nivel de proteína. El cultivo necesariamente ha de ser negativo.

Tratamiento. AINE a dosis completa (150 mg/día de indometacina) o corticoides a dosis medias (10-20 mg/día de prednisona). Se ha discutido el papel de los corticoides intrapleurales existiendo resultados contradictorios (Russell, 1986; Chapman, 1992). En casos de derrame recurrente está indicada la pleurodesis con tetraciclinas.

- Nódulos reumatoides

Clínica. La prevalencia de nódulos reumatoides intrapulmonares es muy variable, según las técnicas empleadas para su detección, desde menos del 0,4% en estudios radiológicos a un 32% por biopsia pulmonar de pacientes con AR y sospecha de enfermedad pulmonar (Yousem, 1985). Únicos o múltiples, son más frecuentes en los lóbulos superiores que en los inferiores y suelen ser asintomáticos salvo complicación (cavitación, sobreinfección, fistulización, etc.,) en cuyo caso cursará con las correspondientes manifestaciones clínicas. Una variante de estos nódulos pulmonares es el Síndrome de Caplan, caracterizado por un rápido desarrollo de múltiples nódulos junto con una moderada obstrucción del flujo aéreo en pacientes con AR expuestos a polvos inorgánicos (carbón, asbesto, sílice).

Diagnóstico. El diagnóstico de certeza de los nódulos reumatoides es el histológico. Debe descartase, por punción con aguja fina (citología) o por biopsia (histología), la presencia de una neoplasia.

Tratamiento. Los nódulos reumatoides no precisan tratamiento, salvo que presenten complicaciones (sobreinfección, neumotórax, etc.). Es aconsejable, sobretodo en caso de nódulo único, seguir su evolución radiológica.

- Fibrosis intersticial

Clínica. Es la manifestación pulmonar más frecuente en la AR (Tanoue, 1998) —3,7% (intervalo de confianza del 95%: 2,4-5,0) en la cohorte EMECAR de AR (Sociedad Española de Reumatología, 1999-2005) (Carmona, 2003a)— y el factor de riesgo más importante para su presentación es el habito tabáquico (Saag, 1996a). Su presentación es clínicamente similar a la fibrosis pulmonar idiopática (disnea progresiva, tos no productiva) que aparece en general en estadios avanzados de la enfermedad. La exploración es normal en los estadios tempranos, apareciendo posteriormente crepitantes basales, acropaquias y signos de hipertensión pulmonar.

Diagnóstico. Ante la sospecha de neumonitis intersticial debe solicitase, además de la radiología simple, gasometría basal y pruebas de función respiratoria, incluyendo test de difusión.

La tomografía axial computarizada de alta resolución posee una alta sensibilidad y especificidad diagnóstica y permite, en muchas ocasiones, evitar la biopsia, que es necesaria en casos de patrones atípicos en la exploración tomográfica.

Tratamiento. Se aconseja seguir las pautas propuestas por el consenso de las sociedades Americana y Europea de enfermedades pulmonares (American Thoracic Society, 2000).

- Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO)

Clínica. La BONO es una bronquiolitis proliferativa poco frecuente, generalmente de carácter idiopático, cuya presentación se ha asociado a diversos agentes infecciosos y tóxicos así como a la AR (Yousem, 1985; Rees, 1991; Ippolito, 1993). El cuadro clínico de la BONO asociada a AR es similar al de la producida por otras causas: tos, disnea, malestar general, pérdida de peso y fiebre. En la exploración se encuentran crepitantes basales.

Diagnóstico. La velocidad globular de sedimentación generalmente se encuentra muy elevada. La radiografía de tórax presenta focos de consolidación parenquimatosa bilaterales sin pérdida de volumen. En la tomografía axial de alta resolución aparece un patrón parcheado, uni o bilateral, de focos de consolidación del parénquima pulmonar, generalmente periférico (Tanaka, 2004). El diagnóstico definitivo se realiza por biopsia pulmonar, en la que se observan tapones intraluminales de fibroblastos inmaduros en los bronquiolos, con o sin afectación del espacio perialveolar (Yousem, 1985; Rees, 1991; Ippolito, 1993).

Tratamiento. Prednisona (1,5 mg/kg/día) vía oral en una sola toma diaria que debe mantenerse durante 4-6 semanas, disminuyendo lentamente la dosis hasta suspensión en 4-6 meses.

En casos de enfermedad grave y rápidamente progresiva, se recomienda iniciar tratamiento con pulsos de prednisona (125-250 mg/6h) durante los 3-5 primeros días.

IV.3.1.e. Síndrome de Felty

El tratamiento del síndrome de Felty requiere un control exhaustivo de la actividad inflamatoria de la AR. Como medida específica, se recomienda la utilización de filgastrim

cuando el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 1.000/mm^3 y el paciente tiene antecedentes de infecciones graves asociadas. [5, D]

El síndrome de Felty constituye una manifestación extra-articular infrecuente pero grave de la AR. En la cohorte EMECAR de AR (Sociedad Española de Reumatología, 1999-2005) la prevalencia es del 0,3% (Carmona, 2003a). El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de esplenomegalia, leucopenia (<3500/mm^3) y neutropenia (<2000/mm^3), en un paciente que cumple criterios de AR. La mayor incidencia de manifestaciones sistémicas, fundamentalmente infecciones bacterianas, determina en gran medida el pronóstico de estos pacientes. Esta mayor incidencia viene determinada tanto por la neutropenia como por los defectos en la función de los neutrófilos.

- Tratamiento

No existen estudios controlados que demuestren la eficacia de ningún tratamiento específico en el síndrome de Felty, por ello el manejo de esos pacientes debe ser el mismo que el de la AR, junto con medidas de profilaxis de las infecciones y tratamiento empírico de los cuadros febriles, similares a las utilizadas en pacientes con neutropenia secundaria. Dado que estas pautas varían dependiendo de las frecuencias de aislamiento de determinados gérmenes y de las resistencias antibióticas de éstos, se recomienda seguir las pautas de tratamiento recomendadas en cada centro.

Los factores estimulantes de la producción de granulocitos y granulocito/macrófagos están indicados en pacientes con recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1.000/mm^3 e infecciones recurrentes, una vez descartada mediante biopsia de médula ósea la existencia de un proceso mieloide que pueda simular un síndrome de Felty. En general, se obtiene una buena respuesta clínica y puede utilizarse por largos periodos de tiempo cuando fracasa el tratamiento farmacológico. Se han comunicado casos de falta de respuesta en algunos pacientes y efectos adversos graves (exacerbación de la artritis y vasculitis leucocitoclástica) como consecuencia de su utilización (Stanworth, 1998; Hellmich, 1999).

En casos refractarios se ha utilizado la esplenectomía quirúrgica y la embolización parcial del bazo, pero no existen datos concluyentes sobre su utilidad (Laszlo, 1978; Nakamura, 1994).

IV.3.1.f. Síndrome de Sjögren secundario (SSS)

No existe recomendación específica para la modificación evolutiva del SSS en AR. Las recomendaciones de esta guía incluyen los tratamientos sintomáticos de la xeroftalmia y xerostomía. Se recomiendan revisiones odontológicas y oftalmológicas al menos semestrales. [5, D]

- Antecedentes y diagnóstico

Se considerará que un paciente con AR presenta SSS cuando se observen síntomas y signos objetivos de xeroftalmia junto con síntomas y signos objetivos de xerostomía.

Se consideran signos objetivos de xeroftalmia la presencia de una prueba de Schirmer patológica junto con el diagnóstico de queratoconjuntivitis seca mediante la tinción con rosa de Bengala o fluoresceína.

Se consideran signos objetivos de xerostomía una producción reducida de saliva determinada mediante copa Lashley u otros métodos, junto con la presencia de una biopsia positiva de glándula salival menor, con un recuento de focos linfoides igual o superior a 2, basándose en una media de 4 lóbulos evaluables.

Se debe realizar un diagnóstico diferencial en los pacientes con sarcoidosis, linfoma, SIDA, hepatitis, neuropatía autonómica e hipertrofia de glándulas salivales.

- Tratamiento

No existe recomendación específica para la modificación evolutiva del SSS en AR.

La sequedad ocular se tratará con:

- ✓ Retirada, si es posible, de fármacos que producen sequedad ocular, como hipotensores, diuréticos y fármacos psicotropos.
- ✓ Utilización de lágrimas artificiales.
- ✓ Evitar ambientes secos, con calor excesivo y con irritantes gaseosos, incluido el humo del tabaco.
- ✓ Oclusión quirúrgica temporal o permanente del conducto lacrimal.

La sequedad oral se tratará con:

- ✓ Retirada, si es posible, de fármacos que producen sequedad oral, como hipotensores, diuréticos y fármacos psicotropos.
- ✓ Utilización de saliva artificial.
- ✓ Uso de caramelos de limón sin azúcar.
- ✓ Uso de pilocarpina oral (5 mg/6 h.).

Se recomienda la creación de equipos multidisciplinarios que estén formados por 1 reumatólogo, 1 odontólogo y 1 oftalmólogo. Se recomiendan revisiones odontológicas y oftalmológicas semestrales.

IV.3.1.g. Vasculitis

En la púrpura palpable se recomienda tratamiento con AINEs a dosis plenas y prednisona a dosis medias-bajas (15-30 mg/día). [4, C]

La poliarteritis nodosa se trata inicialmente con dosis altas de esteroides (40-120 mg/día de prednisona). En caso de no tener respuesta se añadirá ciclofosfamida a dosis de (2-3 mg/kg/día oral ó 0,5-1 gr/m2 en pulsos intravenosos, en intervalos de 2 a 4 semanas). [4, C]

Se entiende por vasculitis reumatoide un conjunto de procesos vasculíticos (hemorragias en astilla periungueales, púrpura palpable, poliarteritis nodosa) de pronóstico y tratamiento variables.

La vasculitis reumatoide es una manifestación extra-articular infrecuente de la AR. Aparece en AR de larga evolución, en muchas ocasiones cuando ya la actividad inflamatoria articular es escasa o nula. Son marcadores de riesgo para presentar vasculitis reumatoide el género masculino, el FR positivo, la presencia de otras manifestaciones extra-articulares de la AR y el tiempo de evolución de la enfermedad.

- Púrpura palpable

Diagnóstico. Su diagnóstico es clínico. No se recomienda la realización sistemática de "punch" cutáneo para confirmación anatomopatológica, salvo en caso de sospechar la presencia de otro proceso vasculítico diferente a una vasculitis leucocitoclástica de vaso pequeño. Se recomienda revisar fármacos de reciente instauración con el objeto de identificar una posible causa farmacológica de la púrpura palpable.

Tratamiento. En general desaparece espontáneamente. Lo más importante para su tratamiento es el reposo. Si no cede, la púrpura palpable debe ser tratada con AINEs a dosis plenas y prednisona a dosis medias-bajas, de 15 a 30 mg diarios inicialmente, con reducción de la dosis progresivamente según evolución.

- Vasculitis reumatoide tipo poliarteritis nodosa

Diagnóstico. Es la forma más grave de vasculitis reumatoide y representa, en gran número de pacientes, un riesgo vital. Se recomienda confirmación anatomopatológica siempre que sea posible, ya que el tratamiento de esta forma de vasculitis se acompaña de frecuentes y graves efectos adversos. No obstante, ante los cuadros clínicos más comunes y típicos como la necrosis distal, las úlceras cutáneas o la mononeuritis múltiple, el médico puede iniciar tratamiento sin confirmación anatomopatológica. Dependiendo de las manifestaciones clínicas, se deberán realizar diferentes estudios complementarios como pruebas hepáticas, pruebas renales, arteriografía, electromiograma-electroneurograma, biopsia de piel, biopsia de tejido subcutáneo o biopsia de nervio sural.

Tratamiento. El tratamiento inicial se realiza con dosis altas de esteroides: de 1mg/kilo/día de prednisona diaria o su equivalente, en dosis única o dividida. La dosificación elegida en un paciente determinado dependerá de la gravedad del proceso y del riesgo vital presente. En caso de que las manifestaciones clínicas no se controlen con dosis altas de prednisona o reaparezcan al intentar reducir su dosis, se añadirá ciclofosfamida a dosis de 2-3 mg/kg/día oral o en pulsos intravenosos de 0,5 a 1 gr/m^2, en intervalos de 2 a 4 semanas, dependiendo de la evolución clínica y dosis utilizada. En caso de riesgo vital se utilizará como tratamiento inicial metilprednisolona IV a dosis de 15 mg/kg/día en infusión única diaria, 3 días consecutivos, junto con 0,75 gr/m^2 de ciclofosfamida IV en infusión única el primer día. A partir del cuarto día se utilizarán 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente en dosis divididas y se adecuará la dosis y momento del siguiente pulso de ciclofosfamida según la evolución clínica del paciente.

- Hemorragias en astilla periungueales:

Aunque las hemorragias en astilla periungueales tradicionalmente se incluyen en las manifestaciones vasculíticas asociadas a la AR, su sustrato anatomopatológico no es de vasculitis.

Diagnóstico. Su diagnóstico es clínico y no requiere exámenes complementarios.

Tratamiento. No precisan tratamiento específico. Se recomienda supervisión clínica más estrecha para identificar y tratar precozmente fenómenos vasculíticos que puedan desarrollarse en el futuro.

IV.3.2. Comorbilidad no relacionada directamente con la AR

IV.3.2.a. Infecciones

Se deben extremar las precauciones para la prevención de infecciones en pacientes con AR. Entre otras medidas se recomienda aplicar las vacunas habituales, pero nunca con microorganismos atenuados si está en tratamiento inmunosupresor [4, C], evitar contactos con enfermos tuberculosos y hacer quimioprofilaxis con isoniazida cuando corresponda [2.b, B], así como mantener una higiene dental escrupulosa. [2.b, B]

Al realizar la historia de un paciente con AR, es importante indagar sobre factores de riesgo de infecciones como uso parenteral de drogas, transfusiones, o historia previa de tuberculosis.

Es importante explorar la presencia de ictericia conjuntival en pacientes con artritis de reciente comienzo, así como realizar un perfil hepático y serológico si existe sospecha de exposición a virus C o B.

La valoración de la higiene dental y las recomendaciones básicas para su mantenimiento nos permitirán controlar fácilmente un factor de mal pronóstico.

Los pacientes con AR deben ser incluidos en los planes vacunales, en especial los de la gripe y el neumococo, por la elevada prevalencia de enfermedades respiratorias.

En los pacientes que vayan a ser sometidos a tratamiento con terapias biológicas, en especial con anti-TNF, debe realizarse una exploración completa de tuberculosis latente (historia de infecciones previas o contactos frecuentes, prueba de intradermoreacción, repetida a la semana si es negativa, y radiografía de tórax). En caso de alteración en cualquiera de estos parámetros (la prueba dérmica se considera anormal si es mayor o igual a 5 mm), se iniciará quimioprofilaxis con isoniazida durante 9 meses.

Los pacientes con AR tienen dos veces más riesgo de desarrollar infecciones graves aún después de ajustar por factores de riesgo como la edad, el tabaco, la leucopenia, el uso de corticoides y la presencia de diabetes (Doran, 2002a). Las localizaciones más frecuentes son las musculoesqueléticas, piel y tracto respiratorio (Doran, 2002a). No obstante, la tasa de infecciones no es muy distinta de la de otros pacientes crónicos sometidos a polimedicación, incluidos los que tienen otras enfermedades musculoesqueléticas (van Albada-Kuipers, 1988).

Las causas de este aumento de infecciones podrían explicarse por la inmunodepresión a la que están sometidos estos pacientes, por la propia enfermedad y por el tratamiento. Sin embargo, el control estrecho con FME, en principio con MTX, no está relacionado con el aumento de infecciones cuando se ajusta por otras variables clínicas y de comorbilidad (Doran, 2002b).

La cirugía articular en pacientes con AR puede ser también una fuente de infecciones. Aproximadamente un 2% de los pacientes con AR que se someten a intervenciones quirúrgicas

se infectan, siendo más relevante en la susceptibilidad el tipo de cirugía que el FME que utiliza el paciente (Hamalainen, 1984).

Se ha visto una relación entre la infección periodontal y la gravedad de la enfermedad reumatoide, que es reversible con el control de la infección (Ribeiro, 2005).

Se realizó una RS (RS 7) para estudiar la seguridad del uso de anti-TNF en pacientes que han sufrido infección severa o de alguna prótesis. Se incluyeron 9 artículos, y la conclusión fue:

- No existe evidencia a favor o en contra de la seguridad del uso de anti-TNF en pacientes que hayan sufrido una infección severa y/o prótesis infectada.

- Viriasis

Varios virus se han relacionado con la patogénesis de la AR. El virus de Epstein Barr ha sido asociado con el desarrollo o la respuesta anómala linfocitaria en la AR (Becker, 1989), aunque no en todos los estudios se observa una relación directa entre el virus y la enfermedad (Saal, 1999; Niedobitek, 2000). Otros virus que se han asociado son los parvovirus, aunque la asociación no es consistente en análisis de gemelos (Hajeer, 1994). No se ha visto asociación con retrovirus como el del SIDA (Pelton, 1988) o el HTLV-1 (Sebastian, 2003).

El virus B de la hepatitis y la vacuna frente al mismo han sido relacionados en ocasiones al desencadenamiento de enfermedades autoinmunes, entre ellas la AR.

La prevalencia de antígenos del virus C en la AR en pacientes europeos es de aproximadamente un 0,65%, no muy diferente de la prevalencia en población general (Maillefert, 2002), lo que contradice la relación del virus C en la patogénesis de la AR.

No obstante, en ocasiones la infección por virus C puede asociarse a una artritis indistinguible de la AR y que además responde al tratamiento habitual de la misma (Lovy, 1996). Por ello es importante realizar una historia sobre factores de riesgo de infecciones por virus de la hepatitis, como uso parenteral de drogas o transfusiones. Es importante explorar la presencia de ictericia conjuntival en pacientes con artritis de reciente comienzo, así como realizar un perfil hepático y serológico si existe sospecha de exposición a virus C o B.

Aunque podría estar contraindicado el uso de terapias que produzcan mayor inmunodepresión en el sujeto, no se ha demostrado que el uso concomitante de agentes anti-TNF se asocie a una mayor replicabilidad de virus latentes, como el virus C de la hepatitis (Peterson, 2003; Parke, 2004) o los linfotróficos como el del herpes (Torre-Cisneros, 2005).

- Vacunas

La susceptibilidad de los pacientes con AR a infecciones del tracto respiratorio, como la de la gripe y sus graves complicaciones, obligan a la vacunación. Se ha demostrado la seguridad e inmunogenicidad suficiente de la vacuna de la gripe (Chalmers, 1994; Fomin, 2006).

La vacuna frente al neumococo también es recomendable en estos pacientes, por el riesgo de infección y por su demostrada eficacia y seguridad (Elkayam, 2002a). No obstante, los anti-TNF pueden disminuir la respuesta inmunogénica a esta vacuna (Elkayam, 2004), por lo que se debería vacunar antes de iniciar el tratamiento con estas terapias.

La respuesta a la vacunación frente a hepatitis B puede verse disminuida en pacientes muy mayores. Produce respuesta en el 68% de los pacientes con AR (Elkayam, 2002b).

La vacunación con virus atenuados está contraindicada en la AR en pacientes con tratamiento inmunosupresor.

- Tuberculosis

Nuestro medio presenta una tasa elevada de tuberculosis comparada con la de los países de nuestro entorno. Se ha visto que la AR aumenta la frecuencia de tuberculosis hasta un valor 4 veces superior al esperado para la población no afecta (Carmona, 2003b). La causa puede estar en la respuesta linfocitaria anómala de la AR frente al granuloma, en la pluri-morbilidad o en el uso de corticoides (Jick, 2006). Los anti-TNF predisponen claramente a la reactivación de la tuberculosis, aumentando aún más el riesgo (Gomez-Reino, 2003).

Las siguientes recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología y de la Agencia Española del Medicamento (AEME) (Tabla 17 y Tabla 18), han conseguido disminuir casi a niveles normales el riesgo de reactivación tuberculosa en pacientes sometidos a tratamiento con anti-TNF (Carmona, 2005):

Tabla 17. Recomendaciones de la SER y AEME para control del riesgo de TBC en pacientes con anti-TNF

Deberá recogerse en la historia clínica	Antecedentes de tuberculosis
	Contactos recientes con pacientes con tuberculosis
Se deberá además realizar	Radiografía de tórax para descartar tuberculosis activa o signos radiográficos consistentes con una antigua infección tuberculosa
	Prueba de la tuberculina (PPD) (ver tabla siguiente)

Tabla 18. Recomendaciones SER y AEME según resultados del PPD

Si el PPD es positivo (induración ≥ 5 mm a las 48-72 horas) se considerará que padece infección tuberculosa latente.
Si se detectara anergia o una induración inferior a 5 mm se debe realizar una nueva prueba de tuberculina (booster), 1-2 semanas después, especialmente en personas mayores de 50 años.
Si a las 48-72 horas del booster la induración es ≥ 5 mm. se considerará igualmente que el paciente padece infección tuberculosa latente.
En individuos vacunados con BCG es imposible saber si un PPD positivo es consecuencia de la vacuna ó es indicativo de infección tuberculosa latente, por lo que deberán seguirse las mismas recomendaciones que en los no vacunados.

En todo paciente con infección tuberculosa latente, evidenciada por lesiones radiográficas residuales en la radiografía de tórax y/o un PPD positivo, debe instaurarse tratamiento específico antes de iniciar terapia biológica. Se desconoce el intervalo mínimo necesario entre el inicio del tratamiento de la infección tuberculosa latente y los anti-TNF. Aunque se ha recomendado iniciarlo 1 mes antes, probablemente es suficiente un intervalo mucho menor, sólo de días, o incluso iniciar ambos tratamientos de forma simultánea. La pauta de elección para el tratamiento de la infección tuberculosa latente es isoniazida (5 mg/kg./día hasta un máximo de 300 mg. diarios) con suplementos de vitamina B_6, durante 9 meses, pues se ha demostrado que el tratamiento durante 6 meses es menos efectivo. En caso de intolerancia a la isoniazida se recomienda utilizar rifampicina a dosis de 10 mg/kg./día (máximo de 600 mg. diarios) durante 4 meses. Por su mayor riesgo de hepatotoxicidad, el tratamiento con rifampicina a la misma dosis más pirazinamida (15-20 mg/kg./día) durante 2 meses es actualmente poco recomendable.

IV.3.2.b. Complicaciones cardiovasculares

Se recomienda la identificación y el tratamiento de los factores de riesgo individual de padecer complicaciones cardiovasculares (CV): edad, sexo masculino, elevada actividad de la artritis, tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y antecedentes de episodio CV. [1.b, A]

Los pacientes con AR presentan una arteriosclerosis acelerada que depende, entre otros factores, del proceso inflamatorio crónico. Estos pacientes tienen complicaciones CV más extensas que la población general, que se manifiestan de una forma menos típica, y que se acompañan de una mayor mortalidad tras el primer acontecimiento CV. El tratamiento eficaz del proceso inflamatorio se acompaña de una disminución significativa de la morbi-mortalidad por causas CV.

En los pacientes con AR habitualmente se realiza menor prevención primaria y secundaria de la enfermedad CV. Sin embargo un control estricto de los factores de riesgo CV puede tener una repercusión muy positiva en el pronóstico de la AR.

Se debe establecer el riesgo individual de un paciente con AR de padecer complicaciones CV e instaurar tratamiento consecuente. En particular, hay que tener en cuenta los factores asociados a mayor riesgo: edad, elevada actividad de la artritis, tabaquismo, sexo masculino y antecedentes de un evento CV previo.

El tabaco debe ser suprimido en todo paciente con AR.

Se deben utilizar, en ausencia de contraindicaciones, antiagregantes plaquetarios con carácter profiláctico en pacientes con AR que hayan padecido un evento CV previo.

El control estricto de la tensión arterial y su monitorización, especialmente en pacientes tratados con fármacos que la puedan aumentar (AINEs, esteroides, leflunomida), también es importante.

Las hiperlipidemias deben tratarse de acuerdo a las recomendaciones generales, sin olvidar la posible influencia positiva de las estatinas sobre el proceso inflamatorio en la AR. Se ha realizado una revisión sistemática para evaluar la "Eficacia y seguridad de las estatinas en pacientes con AR" (RS 4), en donde se han considerado 3 estudios. Las conclusiones han sido:

- La atorvastatina, y no se sabe si otras estatinas, tiene un efecto moderado sobre la inflamación en pacientes con AR **[1.b].**
- Las estatinas (**atorvastatina y simvastatina**) son eficaces a corto plazo para mejorar los parámetros clínicos de trombosis en la AR a corto plazo **[1.b].**
- Las estatinas pueden mejorar discretamente la masa ósea en pacientes con AR **[5].**
- No se puede concluir cuál es la seguridad de las estatinas en la AR.

La homocisteinemia es fácil de combatir asegurando un nivel óptimo de ácido fólico (y también de vitamina B12), especialmente si el paciente toma MTX.

Desde hace décadas se sabe que los pacientes con AR tienen una tasa de mortalidad aumentada (Sattar, 2003; Boers, 2004). La causa de mortalidad más relevante en pacientes con AR es la de origen CV (Boers, 2004). Una mortalidad de origen CV que no se explicaría totalmente por los factores de riesgo CV tradicionales, y que se ha relacionado claramente con la actividad de la AR y, por tanto, con el proceso inflamatorio crónico que la acompaña (del Rincon, 2001). En este sentido, es de suponer que la disminución de la mortalidad observada en las series de enfermos con un diagnóstico más reciente (Goodson, 2002a), se deba en parte a un mejor control del proceso inflamatorio por aquellos agentes terapéuticos más eficaces utilizados en las últimas décadas (Choi, 2002).

A día de hoy existen suficientes evidencias que sugieren que mecanismos distintos de estos factores de riesgo y dependientes fundamentalmente de la AR van a ser clave en la arteriosclerosis acelerada que ocurre en estos pacientes. La importancia de los mecanismos inflamatorios en el desarrollo de eventos CV está además apoyada por el hallazgo de que los marcadores serológicos y clínicos de inflamación son claros predictores de enfermedad CV. Los pacientes con enfermedad más grave tienen mayor mortalidad. Así, los predictores más importantes de mortalidad en la AR son la presencia de factor reumatoide (FR), la puntuación en el Health Assesment Questionnaire (HAQ) y las manifestaciones extra-articulares (Goodson, 2002b). Lógicamente, los pacientes con una enfermedad más grave y de más larga evolución presentan una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones vasculares. La mayoría de los estudios realizados en hospitales terciarios han confirmado un aumento del riesgo CV en pacientes con AR, reflejando posiblemente un sesgo hacia una población con una enfermedad más grave. Sin embargo, en pacientes atendidos en Atención Primaria también se ha comunicado recientemente un aumento en la frecuencia de complicaciones CV en comparación con la población general (Turesson, 2004). Además, en pacientes con poliartritis inflamatoria atendidos también en medicina primaria, se ha demostrado que los niveles de proteína C reactiva (PCR) elevados son un claro predictor de mortalidad CV (Goodson, 2005a). De igual modo, la presencia de un número elevado de articulaciones inflamadas también es un claro predictor de mortalidad CV (Jacobsson, 2001). Por otra parte, se ha demostrado que existe un riesgo aumentado de infarto agudo de miocardio (IAM) e IAM silente en los pacientes antes de que cumplan criterios diagnósticos de AR (Maradit-Kremers, 2005a). En este sentido, se ha demostrado que existen signos de inflamación sistémica y alteraciones serológicas (autoanticuerpos) años antes del desarrollo de una clínica florida de artritis (Nielen, 2004b). Por lo tanto, es posible que exista una fase preclínica antes del desarrollo franco de la AR, en la que también se observa mayor riesgo de enfermedad CV.

- Manifestaciones de la enfermedad CV

Cardiopatía isquémica. Tradicionalmente se ha considerado la cardiopatía isquémica como la manifestación más frecuente de la arteriosclerosis acelerada en los pacientes con AR. Sin embargo, es posible que los pacientes con AR sufran menos dolor o interpreten el dolor anginoso de diferente forma, no acudan a servicios especializados y padezcan con mayor frecuencia IAM no reconocidos (silentes) y muerte súbita (Maradit-Kremers, 2005b). Además, los pacientes con AR que presentan cardiopatía isquémica tienen mayor frecuencia de enfermedad multivaso comparados con individuos sin artritis (Warrington, 2005).

Insuficiencia cardiaca. Los pacientes con AR tienen un riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) dos veces superior al de la población sin artritis, no pudiendo explicarse este aumento por los factores de riesgo CV tradicionales o por el aumento en la cardiopatía isquémica (Wolfe and Michaud, 2004a; Nicola, 2005). En estos pacientes, la ICC se encuentra asociada a marcadores de actividad y gravedad de la enfermedad, y el control adecuado de la actividad de la AR se asocia a una menor frecuencia de ICC, especialmente en pacientes tratados con anti-TNF (Wolfe and Michaud, 2004a). Sin embargo, el uso de anti-TNF esta contraindicado en pacientes con ICC grado III/IV de la NYHA (Sarzi-Puttini, 2005).

Se ha realizado una revisión sistemática (RS 5) para evaluar la "Incidencia de insuficiencia cardiaca en AR con o sin anti-TNFs". Se han incluido 2 revisiones sistemáticas, 7 estudios de casos y controles y 3 estudios de cohortes. Las conclusiones con su nivel de evidencia han sido:

- Los pacientes con AR presentan datos ecocardiográficos de disfunción ventricular subclínica, que se asocia a la edad, comienzo tardío de la AR y manifestaciones extra-articulares, pero no a la duración de la enfermedad, el sexo, el FR, el índice radiológico, la dosis total de prednisona, el genotipo HLA-DRB1 o el tratamiento con MTX **[1.b].**
- En los pacientes con AR la incidencia de ICC aumenta un 22% respecto a los controles, sobre todo en mujeres y en pacientes con factor reumatoide positivo **[1.b].**
- Aunque el análisis de los estudios publicados hasta el momento muestra un efecto protector de las terapias biológicas frente al desarrollo de ICC **[2.b],** existen otros argumentos que hacen mantener la cautela de no utilizar estas terapias en pacientes con ICC **[4].**

Accidentes isquémicos no cardiacos. Aunque el aumento en la mortalidad CV en la AR se ha atribuido fundamentalmente a la cardiopatía isquémica, los pacientes con AR presentan una arteriosclerosis acelerada que no sólo afecta a las arterias coronarias, sino que la afectación vascular es prácticamente universal como se demuestra en estudios recientes (Popa, 2005a, Popa, 2005b). Así, diversos trabajos han mostrado un aumento de la rigidez arterial y un aumento de la resistencia vascular en pacientes con AR. Además, también se ha demostrado un aumento de la frecuencia de obstrucción vascular distal y rigidez vascular en arterias periféricas de pacientes con AR, especialmente en casos de enfermedad más evolucionada, lo que sugiere una relación entre la intensidad del proceso inflamatorio y el daño vascular (del Rincon, 2005).

- Factores de riesgo cardiovascular

Tabaco. Tradicionalmente se ha considerado al tabaco como un factor de riesgo para el desarrollo de la AR y se ha asociado el tabaquismo a un peor pronóstico de la enfermedad (Wolfe, 2000). La recientemente descubierta relación entre el epítopo compartido, los anticuerpos anticitrulinados y el tabaco no hacen sino apoyar claramente el papel de este agente ambiental en la patogenia de la AR (Klareskog, 2006).

Dislipemia. Los pacientes con enfermedad activa no tratada tienen una alteración en el perfil de lipoproteínas que se caracteriza por un descenso de las HDL-colesterol y un aumento en el ratio LDL/HDL-colesterol, lo que puede aumentar el riesgo de aterogénesis (Munro, 1997a; van Halm, 2006). El control de la actividad inflamatoria de la enfermedad con FMEs clásicos se acompaña de una mejoría sustancial del perfil lipídico (Park, 1999; Park, 2002). Por otra parte, algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la dislipemia han demostrado tener diversos efectos beneficiosos en los pacientes con AR (Klareskog and Hamsten, 2004a; Tikiz, 2005). El paradigma son las estatinas, que van a mejorar obviamente el perfil lipídico, pueden contribuir a la disminución de la incidencia de fracturas osteoporóticas y han demostrado un discreto efecto beneficioso sobre la actividad de la enfermedad en estos pacientes (McCarey, 2004).

Hipertensión arterial. Los pacientes con AR tienen un riesgo elevado de desarrollar hipertensión arterial (HTA), y parece ser que este riesgo aumenta especialmente después del desarrollo de la enfermedad (Kroot, 2001). El uso de determinados fármacos como los AINEs, los esteroides y, más recientemente, la leflunomida, pueden contribuir a este incremento en la frecuencia de HTA.

Hiperhomocisteinemia. Los pacientes con AR tienen unos niveles elevados de homocisteína, especialmente los tratados con MTX (y/o sulfasalazina) que no reciben suplementos de ácido fólico (Goodson, 2002). Debido a que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente, pero modificable, de enfermedad CV, todos los pacientes con tratamientos que pueden aumentar la homocisteína deben recibir los suplementos vitamínicos adecuados.

Diabetes mellitus. Aunque la prevalencia de diabetes parece no estar aumentada en los pacientes con AR, sí existe un aumento en la resistencia a la insulina que está relacionado con la actividad inflamatoria de la enfermedad (van Doornum, 2002)

Disminución de la actividad física. La inflamación no controlada en la AR puede desembocar en un descenso marcado de la actividad física de muchos pacientes, lo que a su vez puede condicionar un aumento significativo de peso. Ambos factores se acompañan de un aumento del riesgo CV. Por lo tanto el control adecuado de la actividad de la AR que permita una actividad física lo más adecuada posible y el control de la obesidad mediante la combinación de dieta y ejercicio físico pueden contribuir a disminuir el riesgo CV.

- Influencia del tratamiento

Tratamiento de la enfermedad CV y de los factores de riesgo tradicionales. Se debe ejercer un control muy estricto sobre los factores de riesgo cardiovascular en la AR.

Está demostrado que el tratamiento de una enfermedad crónica disminuye notablemente la probabilidad de tratar la comorbilidad, tanto por una baja adherencia del médico prescriptor

a las recomendaciones (Colglazier, 2005), como por un peor cumplimiento de los pacientes polimedicados (Kulkarni, 2006).

Tratamiento de la AR. El control de la inflamación crónica en la AR, tanto por la utilización de una medicación eficaz como por un buen seguimiento del paciente mejora el pronóstico CV junto con el articular. La menor relajación en el objetivo terapéutico observada en las últimas décadas se ha reflejado en una menor mortalidad por IAM (Krishnan, 2004).

Los antipalúdicos, especialmente la HCQ, parecen tener un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, además de ciertas propiedades anti-trombóticas (Vazquez-Del, 2002).

Un estudio reciente ha demostrado que, después de corregir por distintas variables (incluida la duración del seguimiento y la gravedad de la AR), los pacientes con AR tratados con biológicos presentaron menor tasa de primer evento CV isquémico comparados con los que no habían recibido tratamiento biológico (Jacobsson, 2005). Esto sugiere que el posible efecto beneficioso de los anti-TNF sobre el proceso inflamatorio puede tener también un efecto protector sobre el desarrollo de eventos CV.

Por contra, parte de esta comorbilidad CV podría estar relacionada con algunos tratamientos de la AR. Los AINE, ya sean coxibs o no, tienen cierta relación con la incidencia de IAM, especialmente cuando se toman durante periodos de tiempo prolongados, lo que sucede con bastante frecuencia en la AR (García-Rodríguez, 2005). Los glucocorticoides favorecen el desarrollo de la placa de ateroma por diversos mecanismos, un efecto que puede ser más potente que la acción anti-inflamatoria beneficiosa que pudieran tener (del Rincon, 2004). El MTX produce un aumento de la homocisteinemia, a menos que se administre ácido fólico el día posterior a la toma del mismo, pauta que puede incluso disminuir la mortalidad CV (Choi, 2002).

IV.3.2.c. Osteoporosis

Al inicio del diagnóstico de AR se recomienda hacer un análisis de los principales factores de riesgo de fractura y de pérdida de masa ósea; ante la presencia de alguno de ellos se indicará una densitometría ósea. [5, D]

Las opciones terapéuticas de primera línea para la osteoporosis son alendronato y risedronato y, etidronato cíclico o calcitonina como alternativa. [5, D]

No está indicado hacer tratamiento hormonal. [5, D]

Un elevado porcentaje de pacientes con AR tiene una masa ósea baja en el esqueleto axial y periférico. Se considera que en estos pacientes, el riesgo de desarrollar fracturas vertebrales y de fémur por fragilidad es el doble que el de la población general, con un riesgo relativo de 2,1 para fractura vertebral y de 1,5-2,1 para fractura de fémur, que asciende a 4,4 en los pacientes con una marcada alteración de la capacidad funcional.

En su desarrollo intervienen numerosos factores de riesgo: edad, postmenopausia (en las mujeres), actividad de la enfermedad, capacidad funcional, inmovilización e influencia de los fármacos utilizados en el tratamiento, especialmente los glucocorticoides. Se ha descrito una pérdida importante de masa ósea ya en las fases iniciales de la AR. A pesar de estas evidencias, no se han desarrollado hasta la actualidad GPC sobre el tratamiento de la osteoporosis en AR.

Se debe sospechar osteoporosis ante la presencia de fracturas vertebrales o periféricas, excluyendo las de causa traumática. A todos los pacientes, ya al inicio del diagnóstico de la AR, se les realizará un análisis de los principales factores de riesgo de fractura y de pérdida de masa ósea, independientes o asociados a la AR (Tablas 23 y 24).

Para el tratamiento específico de la osteoporosis las opciones terapéuticas son alendronato y risedronato como fármacos de primera línea y etidronato cíclico o calcitonina como alternativa. El tratamiento hormonal no está indicado como tratamiento de la osteoporosis.

El control de la enfermedad inflamatoria puede tener un efecto beneficioso sobre el hueso (Torikai, 2006)

- Sospecha clínica

Fracturas vertebrales o periféricas, excluyendo las de causa traumática.

- Diagnóstico

Durante la exploración inicial se realizará un análisis de los principales factores de riesgo de fractura y de pérdida de masa ósea, independientes o asociados a la AR (Tabla 19). Ante la presencia de uno o más de estos factores se indicará una densitometría ósea de columna lumbar y de fémur.

Considerando que un porcentaje elevado de fracturas vertebrales son asintomáticas, se realizará una radiografía de columna dorsal y lumbar en proyección de perfil, para evaluar la existencia de fractura vertebral, según el siguiente criterio de fractura: reducción de la altura anterior, media o posterior del cuerpo vertebral igual o superior al 20 %. Además se realizarán las pruebas de laboratorio habituales para descartar procesos asociados causantes de osteoporosis.

Tabla 19. Factores de riesgo para osteoporosis

Factores independientes de la AR
Edad superior a 65 años
Antecedentes de fractura por fragilidad después de los 40 años
Peso corporal inferior a 58 kg
Fracturas por fragilidad en familiares de primer grado
Consumo de tabaco
Menopausia precoz
Amenorrea prolongada
Hipogonadismo en el varón
Otras enfermedades que predisponen a la osteoporosis
Factores asociados a la AR o a su tratamiento
Enfermedad activa
HAQ >1,25
Tratamiento con glucocorticoides: >7,5 mg/día durante más de 3 meses, >2,5 mg/día de forma continuada o dosis acumulada superior a 30 gr

Siguiendo los criterios de la OMS para el diagnóstico de osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas se considerará: osteopenia u osteoporosis según el valor de la escala T se sitúe entre -1 y -2,5 ó por debajo de -2,5, respectivamente. Estos criterios de diagnóstico, aunque no consensuados, parecen ser válidos para el varón.

- Tratamiento

Para el tratamiento preventivo de todos los pacientes con AR, y por tanto con riesgo para osteoporosis, se recomienda:

- ✓ Abandonar el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol
- ✓ Mantener la actividad física
- ✓ Tomar las medidas necesarias para evitar caídas
- ✓ Administrar suplementos de calcio para conseguir un aporte diario, incluyendo la dieta, de 1.500 mg, además de 400-800 UI de vitamina D3
- ✓ Si hay hipercalciuria, considerar la administración de tiazidas

El tratamiento específico de la osteoporosis se instaurará si:

- ✓ Hay antecedentes de fractura vertebral o de fémur
- ✓ El paciente es una mujer posmenopáusica con una densidad mineral ósea <-1,5 en la escala T
- ✓ El paciente es mayor de 65 años y sigue tratamiento con glucocorticoides
- ✓ La dosis de glucocorticoides es igual o superior a 7,5 mg/día de prednisona durante más de 3 meses, y coinciden otros factores de riesgo (Tabla 19).

El tratamiento se realizará con alendronato o risedronato.

En el momento de la redacción de esta guía no hay información sobre la eficacia del raloxifeno o del ranelato de estroncio en las osteoporosis secundarias. La teriparatida está aprobada para el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave y alto riesgo de fractura; sin embargo, no está aprobada específicamente para el tratamiento de las osteoporosis secundarias.

IV.3.2.d. Neoplasias

Se debe indicar la supresión completa del tabaco a todos los pacientes con AR. [5, D]

No se recomienda indicar anti-TNF en pacientes con antecedentes personales de linfoma. [4, C]

En los pacientes con antecedentes familiares de linfoma se debe valorar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio antes de decidir el uso de un antagonista del TNF. [5, D]

El antecedente de un tumor sólido maligno en los cinco años precedentes contraindica la utilización de agentes anti-TNF. [5, D]

Con un antecedente de un tumor sólido maligno más allá de los cinco años precedentes, se recomienda consultar sobre la biopatología del tumor con el especialista en Oncología. [5, D]

En un paciente con AR que desarrolla un tumor se deben suspender todos los FMEs excepto antipalúdicos, sales de oro, y sulfasalazina. [5, D]

Existe una asociación entre la AR y el cáncer, no tanto en cuanto a la tasa global de cáncer, que no queda claro que esté aumentada, sino en cuanto a tipos específicos de cáncer (Prior, 1984; Gridley, 1993; Mellemkjaer, 1996).

Principalmente se ha visto incrementada la tasa de neoplasias hematológicas, aunque hay desacuerdo en el subtipo y en la magnitud de la asociación (Macfarlane, 1996; Baecklund, 2004; Ekbom, 2005; Zintzaras, 2005; Geborek, 2005; Smedby, 2006). Las hipótesis que sustentan esta asociación se relacionan con la inmunoestimulación anormal crónica que tiene lugar en la AR y que puede llevar a la transformación maligna de clones de linfocitos (Baecklund, 1998; Ehrenfeld, 2001).

En relación con cánceres sólidos, la información disponible es aún más heterogénea, con la excepción quizás del aumento de cáncer de pulmón, particularmente en hombres, y la disminución de cáncer de mama en mujeres (Gridley, 1993; Kauppi, 1996a). Algunos estudios apuntan a una tasa disminuida de cáncer colorectal (Kauppi, 1996b).

Algunos fármacos se han relacionado con la asociación de cáncer en la AR. Con citotóxicos, como la azatioprina o la ciclofosfamida, se han relacionado cánceres de vejiga, cutáneo de tipo epidermoide y hematológicos (Kinlen, 1985; Beauparlant, 1999). Los estudios sobre la relación con MTX son contradictorios (Bologna, 1997; Feng, 2004). Se ha comunicado una relación entre los AINEs y el riesgo disminuido de cáncer colorectal en pacientes con consumo prolongado (Kauppi, 1996b). En general, los anti-TNF no se relacionan con un aumento del cáncer. En la AR la tasa de linfomas es mayor de lo esperado, tanto en los tratados como en los no tratados con anti-TNF. Aunque en los tratados con anti-TNFs parece que esta tasa es algo superior, los datos actuales no son totalmente concluyentes (Mikuls, 2003; Symmons, 2004; Wolfe, 2004b; Balandraud, 2005; Geborek, 2005; Chakravarty, 2005; Askling, 2005a). Sin embargo, habría que esperar a disponer de datos de utilización de anti-TNFs a más largo plazo, para poder llegar a conclusiones definitivas (Askling, 2005a).

Por esta razón, los anti-TNF no deben indicarse en pacientes con antecedentes personales de linfoma, debiéndose valorar con detenimiento su utilización en pacientes con AR y antecedentes familiares de linfoma. Aunque la evidencia en relación a otros tipos de cánceres es controvertida, en general se recomienda no utilizar anti-TNF cuando existen antecedentes de tumor sólido maligno en los 5 años previos, y consultar al especialista en Oncología sobre la biopatología del tumor, cuando el antecedente de tumor sólido sea anterior a 5 años.

- Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón está aumentado en la AR, si bien los factores de riesgo principales para su aparición son los esperados: ser varón fumador (Kauppi, 1996a). El tabaco tiene relación con la aparición de la AR, con su gravedad, con la detección en suero de anticuerpos anti-CCP

y del factor reumatoide; también se relaciona con el mayor riesgo cardiovascular y finalmente con el cáncer de pulmón. Aparte del tabaco no existen otros factores relacionados con la AR o su tratamiento que expliquen el aumento de la tasa de cáncer de pulmón. La expresión del cáncer de pulmón en pacientes con AR no es distinta de la que aparece en otras personas (Chen, 2005).

- Linfoma

Las neoplasias hematológicas, aún siendo muy infrecuentes, están aumentadas en la AR, en especial los linfomas. Parece existir una relación entre linfomas en la AR, marcadores genéticos del HLA e infección por el virus del Epstein Barr (Van Haarlem, 2000; Ehrenfeld, 2001; Feng, 2004; Ekbom, 2005; Smedby, 2006).

Padecer una AR aumenta el riesgo de desarrollar linfoma, independientemente de la presencia o ausencia de tratamiento concomitante con anti-TNF (Askling, 2005a, Baecklund, 2006). Aunque ser familiar de primer grado de un paciente con AR incrementa el riesgo de padecer un linfoma (Ekstrom, 2003), se desconoce si un paciente con AR y antecedentes familiares de linfoma posee mayor riesgo. El riesgo de desarrollar un linfoma en los pacientes con AR está relacionado con la actividad inflamatoria de la enfermedad (Baecklund, 2006).

Aunque los estudios de cohorte no han podido demostrar un mayor riesgo de desarrollar un linfoma en los pacientes con AR tratados con anti-TNF comparado con los pacientes con AR de gravedad similar no tratados con anti-TNF (Askling 2005a), las publicaciones de casos con relaciones temporales estrechas entre el inicio de anti-TNF y el desarrollo de linfomas, con cursos clínicos explosivos y letales en ocasiones, en pacientes con AR y antecedentes de linfoma (Brown 2002), obligan a adoptar una actitud de prudencia y a desaconsejar el uso de anti-TNF en pacientes con AR y antecedentes personales de linfoma.

IV.3.2.e. Problemas de salud mental

Con frecuencia pueden aparecer trastornos psicológicos (ansiedad y depresión) que son un factor pronóstico de discapacidad de los pacientes con AR.

Los trastornos psicológicos (depresión y ansiedad) son muy frecuentes en la AR desde el inicio de la enfermedad (van der Heijde, 1994), debido al impacto que supone afrontar su diagnóstico y evolución. Existe una estrecha relación entre depresión, ansiedad y dolor crónico. Esto puede dificultar la evaluación (puntuación de la EVA de dolor por el paciente y el médico) y debe tenerse en cuenta al planificar el tratamiento. Por otra parte, la ansiedad y la depresión parecen jugar un papel determinante en la aparición de discapacidad (Escalante, 1999).

En la actualidad se considera que algunas características psicológicas del enfermo (nivel de percepción de desamparo, capacidad de afrontamiento, capacidad de automanejo) tienen un importante papel como factores pronósticos de discapacidad y estado de salud. Un nivel alto de desamparo empeora el pronóstico, mientras que una mayor capacidad de afrontamiento y automanejo, lo mejora (Scharloo, 1999).

V. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Para agilizar el texto de los próximos capítulos se usarán, preferentemente, las siguientes abreviaturas de los FMEs utilizados en el tratamiento de la AR.

Tabla 20. Abreviaturas de los FMEs

FÁRMACO	ABREVIATURA
ABATACEPT[a]	ABT
ADALIMUMAB[a]	ADA
ANAKINRA[a]	ANK
AZATIOPRINA[b]	AZT
CICLOFOSFAMIDA[b]	CFA
CLOROQUINA[c]	CLQ
CICLOSPORINA[c]	CSA
D-PENICILAMINA[d]	DPE
ETANERCEPT[a]	ETN
HIDROXICLOROQUINA[c]	HCQ
INFLIXIMAB[a]	IFX
LEFLUNOMIDA[c]	LEF
METOTREXATO[c]	MTX
ORO ORAL[d]	AUR
ORO INYECTABLE[c]	ORI
RITUXIMAB[a]	RTX
SULFASALAZINA[c]	SSZ

a= Agentes biológicos ; b= Agentes químicos de uso ocasional ; c=Agentes químicos de uso frecuente; d= Agentes químicos de uso muy infrecuente.

V.1. Tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide de inicio.

Se recomienda que todos los pacientes con AR sean tratados con un FME tan pronto como se establezca el diagnóstico clínico de la enfermedad, independientemente del cumplimiento de los criterios de clasificación del ACR. [5, D]

El tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta el inicio de un tratamiento con FMEs es una de las pocas variables que el médico puede modificar. La precocidad en el inicio del tratamiento se asocia con mayor probabilidad de respuesta favorable (Egsmose, 1995; van der Heide, 1996; Tsakonas, 2000**;** Anderson, 2000; Landewe, 2002; Mottonen, 2002; Genovese, 2002; Choy, 2002). También se ha encontrado cierto efecto dosis respuesta, con mayor eficacia y mejores resultados (reducción de actividad clínica, menor discapacidad, y mejor puntuación radiográfica) en los enfermos tratados con la estrategia que incluyó los FMEs más potentes y más rápidos (van Jaarsveld, 2000a). Tres EC aleatorizados, controlados con placebo y con doble enmascaramiento (Borg, 1988; The HERA study group, 1995; van der Heide A, 1996) han puesto de manifiesto que el tratamiento con un FME, añadido a los antiinflamatorios no esteroideos, es beneficioso en los pacientes con AR de inicio. Un meta-análisis realizado por Anderson y cols. (Anderson, 2000) sobre 14 EC aleatorizados, controlados y con doble enmascaramiento, que incluían, en conjunto, 1.435 pacientes, concluyó que existía una relación significativa entre la duración de la AR y la probabilidad de respuesta a un FME. Más recientemente, Nell y cols. , mediante un estudio observacional caso-control, han puesto de manifiesto que iniciar el FME durante los 3 primeros meses de la enfermedad reduce el daño radiológico tras 36 meses de seguimiento, comparado con una instauración del FME entre los meses tercero y decimosegundo de evolución de la AR (Nell, 2004). Por tanto, todos los pacientes con AR deben iniciar un tratamiento con FMEs tan pronto como sea posible en el curso de su enfermedad.

El tratamiento inicial recomendado en todos los pacientes que no hayan sido tratados anteriormente con ningún FME es el MTX, por su excelente perfil de eficacia y seguridad. [5, D]

Las ventajas del MTX frente a otros FMEs con eficacia similar a corto plazo son: un perfil de seguridad extensamente conocido, una administración cómoda y una menor tasa de abandono del tratamiento a medio-largo plazo (De La Mata, 1995; Galindo-Rodriguez, 1999). Por todo ello esta guía lo recomienda como fármaco de elección.

Para la utilización óptima del MTX como agente inductor de remisión en la AR de inicio se recomienda una escalada rápida de la dosis, hasta alcanzar los 20 ó 25 mg semanales, a los 3-4 meses de iniciar el MTX. En caso de refractariedad, se debe asegurar la biodisponibilidad del MTX administrándolo por vía subcutánea. [5, D]

El MTX continúa siendo la piedra angular del tratamiento farmacológico modificador de enfermedad en la AR de inicio. Una proporción significativa de pacientes no responderá a las dosis iniciales de 7,5-10 mg/semana pero sí a dosis superiores, de hasta 25 mg/semana. La biodisponibilidad del MTX tras su administración oral es variable y, por ello, se recomienda utilizar la administración subcutánea antes de concluir que la AR es refractaria a MTX.

No obstante, dada la complejidad clínica de la AR, el panel considera que en algunas situaciones clínicas, el tratamiento inicial con fármacos modificadores de enfermedad

puede consistir en la utilización de otros fármacos que también han demostrado su capacidad de controlar los síntomas y signos de la enfermedad, así como de retrasar la progresión radiológica. [5, D]

Todos los FME de la Tabla 21 han demostrado ser más eficaces que el placebo. Sin embargo, no existen EC que hayan comparado todas las combinaciones posibles de fármacos en monoterapia o terapia combinada. En la (RS 6) se ha sintetizado la eficacia comparada de los diferentes FMEs en monoterapia y en combinación, actualizando la revisión realizada en la edición anterior de GUIPCAR hasta el año 2006. El resultado de la síntesis de la evidencia se presenta en las tablas de la evidencia 23 a 26.

Según concluye la RS 6, en relación a los tratamientos en monoterapia:

- Los FMEs son eficaces a largo plazo en AR establecida **[1a].**
- LEF **[1b]** y CSA **[2b]** en monoterapia son tan eficaces como MTX.
- LEF es más eficaz clínicamente que SSZ, aunque sin beneficios a nivel radiológico **[1b].**

Para investigar si existen diferencias significativas en la persistencia de utilización (no abandono) de los diferentes tratamientos con FMEs, especialmente en la **AR avanzada**, se ha realizado una revisión sistemática (RS 9), en la que se han incluido 38 estudios (la mayoría estudios observacionales, varios EC y un metaanálisis). Las conclusiones de esta revisión han sido:

- Entre los factores que influyen en el tiempo en que se mantiene un mismo FME (persistencia o retención) se encuentran: el reumatólogo, la actividad de la enfermedad al inicio y el número de FMEs previos **[1b].**
- MTX tiene muy buena persistencia o retención, sobre todo suplementando con ácido fólico y a dosis altas, pero también porque en muchas ocasiones se administra combinado **[1b].**
- La LEF y los anti-TNF también presentan elevada persistencia **[1b].**
- El AUR, los antipalúdicos y el ANK destacan por su baja persistencia o retención terapéutica **[1b].**

En la AR de inicio sin marcadores de mal pronóstico (erosiones radiológicas, FR, anticuerpos anti-CCP, ausencia de enfermedad extra-articular, HAQ superior a 1 o elevada carga inflamatoria), es aceptable el uso inicial de otros FMEs con un perfil de menor toxicidad o con una monitorización de efectos secundarios más sencilla, entre los que los antipalúdicos o la SSZ son ejemplos típicos. [5, D]

En la práctica clínica es habitual enfrentarse a una poliartritis crónica, de más de 6 semanas de duración, que cumple criterios de clasificación de AR, pero sin erosiones radiológicas, sin manifestaciones extra-articulares y sin positividad para el FR o los anticuerpos anti-CCP. En estos casos, y cuando no exista una elevada carga inflamatoria y/o funcional), es aceptable utilizar FMEs con menor toxicidad (Felson, 1990) y de monitorización más sencilla.

En la AR de inicio en la que se prevé un curso especialmente incapacitante por las características de la enfermedad, del paciente o de la actividad laboral de éste, puede estar indicada la terapia combinada de inicio con MTX y un agente anti-TNF, con el

objetivo de inducir una rápida remisión e intentar retirar el agente anti-TNF y mantener la remisión de la AR con el MTX en monoterapia. [5, D]

Según concluye la RS 6, en referencia a la utilización de combinaciones en **AR de inicio**:

- La combinación más utilizada en los estudios de AR de inicio es la de MTX+CSA. Esta combinación es más eficaz que CSA en monoterapia y moderadamente mejor que MTX **[1b].**
- En AR de inicio, la combinación de CSA+CLQ no parece que aporte beneficios a la monoterapia con CSA **[1b].**

Existen otras combinaciones que han demostrado su eficacia en AR de inicio y algunas de ellas han sido abordadas en algunas de las revisiones sistemáticas que ayudan a soportar esta guía. En la RS 10 se ha comparado el tratamiento combinado con FMEs, según pauta COBRA, con el MTX en "escalada rápida" como regímenes inductores de remisión en la AR de reciente comienzo. En la RS 11 se ha estudiado si la efectividad clínica y radiológica de la combinación anti-TNF+MTX vs MTX en escalada rápida, es lo suficientemente importante como para recomendar anti-TNF+MTX como terapia inicial en la AR de reciente comienzo. El objetivo de la RS 12 ha sido evaluar la eficacia del tratamiento combinado con FMEs clásicos, mediante una revisión sistemática de los estudios controlados aleatorizados (ECAs), los estudios clínicos aleatorizados (EAs) y los estudios controlados (ECs) que comparen ésta opción terapéutica con la monoterapia en el inicio del tratamiento de la AR.

Las conclusiones de la RS 10 en donde tan sólo un estudio controlado aleatorio (ECA) cumplió los criterios de inclusión han sido:

- La pauta COBRA no puede ser comparada con la monoterapia de MTX en "escalada rápida" debido a la ausencia de estudios que contemplen a éste último régimen como una forma de empleo del MTX con entidad propia en el tratamiento de la AR.
- El tratamiento combinado según pauta COBRA es una alternativa para el tratamiento de la AR de reciente comienzo que aporta mejor control clínico y radiológico que la SSZ en monoterapia **[1b]**. El beneficio observado sólo es significativo mientras se mantiene la prednisolona.

Los resultados de la RS 11 se basan en los 5 estudios que reunían los requisitos mínimos, y sus conclusiones han sido:

- La terapia combinada de IFX o ADA + MTX en pacientes con AR de reciente comienzo muestra un beneficio moderado frente a MTX en escalada rápida respecto de la mejoría en la función física (-0,27 puntos del HAQ entre grupos) y en la prevención del daño radiólogico (-5 puntos en el score de vander Heijde) **[1b]**.

En la RS 12 se han incluido 13 estudios y se concluye que:

- El tratamiento combinado (sin incluir biológicos) en artritis de inicio es más eficaz que la monoterapia **[1b]**.
- La pauta de combinación de FMEs que se ha mostrado más eficaz en el control de la AR de reciente comienzo es una triple terapia que incluye SSZ + MTX asociados a HcQ o a corticoides (pauta COBRA) en "step-down", pero siempre comparados frente a SSZ en monoterapia **[1b]**. La literatura todavía no deja claro qué pacientes se

beneficiarán más de esta alternativa terapéutica, ni si estos regímenes siguen siendo más eficaces frente a una monoterapia de inicio con MTX y no con SSZ.

- Una combinación con un biólogico de inicio (MTX+ IFLX) no aporta mejor control clínico ni radiológico que la pauta "COBRA" a 12 meses **[2b]**.

El ADA, el ETN y el IFX han sido comparados con el MTX en el control clínico y radiológico de AR de corta evolución, en condiciones de ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego (ERA, ASPIRE, PREMIER). Los resultados de estos estudios han demostrado un beneficio marginal de los agentes anti-TNF frente a MTX.

El estudio BeSt, que compara diferentes estrategias de manejo de la AR de inicio, también ha puesto de manifiesto que la combinación de MTX e IFX es superior a la monoterapia secuencial y a la terapia combinada en adición escalonada, en cuanto a la prevención del daño radiológico (Goekoop-Ruiterman, 2005).

Por otra parte, se ha realizado una revisión sistemática (RS 15) para conocer, entre otras cosas, si es posible suspender un fármaco biológico con el que se ha conseguido una respuesta significativa y continuar esta respuesta con un FME clásico. Se han encontrado 2 estudios con un subgrupo de pacientes con AR de inicio (menor de dos años de evolución) sin tratamiento previo con FMEs y que tras conseguir una respuesta terapéutica mantenida y sostenida con IFX y MTX, dicha respuesta se ha podido mantener en el tiempo al suspender el IFX. Por tanto la conclusión de esta revisión ha sido:

- En pacientes con AR de inicio sin tratamiento previo con FMEs y tras conseguir una respuesta terapéutica mantenida y sostenida con IFX + MTX, dicha respuesta puede mantenerse en el tiempo al suspender el IFX **[2b]**.

V.1.1. Fármacos modificadores de enfermedad: dosis y nombres comerciales

En la tabla siguiente se resumen las dosis recomendadas y los nombres comerciales de los principales FMEs, por orden alfabético.

Tabla 21. Dosis recomendadas y nombres comerciales de los FMEs

FÁRMACO	DOSIFICACIÓN	NOMBRES COMERCIALES
ABATACEPT[a]	✓La dosis se ajusta al peso corporal: – <60 kg: 500 mg – de 60 a 100 kg: 750 mg – >100 kg: 1.000 mg ✓Infusión intravenosa durante 30 minutos. A continuación, se administrarán dosis adicionales 2 y 4 semanas después de la primera infusión y, posteriormente, una dosis cada 4 semanas. ✓Puede usarse en monoterapia o asociado a otro FME, salvo antagonistas de TNF	ORENCIA®, viales liofilizados de 250 mg para reconstituir
ADALIMUMAB[a]	✓40 mg/14 días, en inyección subcutánea ✓Algunos pacientes requieren acortar el intervalo de infusión a cada 7-10 días, en lugar de los 14 días recomendados ✓La adición de metrotexato puede mejorar la respuesta terapéutica en pacientes seleccionados	HUMIRA®, jeringas precargadas de 40 mg
ANA-KINRA[a]	✓100 mg/día, en inyección subcutánea	KINERET®, jeringas precargadas de 100 mg
AZATIO-PRINA[b]	✓1,5 - 2,5 mg/kg/día, vía oral ✓Se comienza a dosis bajas de alrededor de 1 mg/kg/día y se incrementa en 4-6 semanas hasta la dosis de mantenimiento de 100-150 mg/día	IMUREL® comp. recub. 50 mg IMUREL® Vial liof. 50 mg
CICLO-FOSFA-MIDA[b]	✓1,5 – 2,5 mg/kg/día, vía oral ✓Se comienza por 50 mg/día y se aumenta la dosis cada 4-6 semanas hasta obtener respuesta sin sobrepasar los 2,5 mg/kg/día.	GENOXAL® Amp. IV 1000 mg GENOXAL® Amp. IV 200 mg GENOXAL® Grag. 50 mg
CLORO-QUINA[c]	✓250 mg/día, vía oral ✓No superar los 4 mg/kg/día.	RESOCHIN® Comp. 250 mg

a= Agentes biológicos ; b= Agentes químicos de uso ocasional ; c=Agentes químicos de uso frecuente; d= Agentes químicos de uso muy infrecuente.

FÁRMACO	DOSIFICACIÓN	NOMBRES COMERCIALES
CICLOSPORINA[c]	✓2,5 - 5,0 mg/kg/día, vía oral ✓La dosis inicial se puede incrementar en 0,5mg/kg/día cada dos semanas hasta alcanzar los 5 mg/kg/día.	SANDIMMUN NEORAL® 100 mg SANDIMMUN NEORAL® 50 mg SANDIMMUN NEORAL® 25 mg SANDIMMUN NEORAL® Sol. oral 100mg/ml
D-PENICILAMINA[d]	✓125 – 500 mg/día, vía oral ✓Se inicia el tratamiento con 125-250 mg/día y si no hay mejoría se aumenta la dosis a las 8 semanas a razón de 125 mg/día. Puede aumentarse la dosis gradualmente cada 8 semanas, pudiendo llegar hasta 500-750 mg/día. El fármaco se debe administrar 2 h antes de la comida principal.	CUPRIPEN® Caps .250 mg CUPRIPEN® Caps .125 mg CUPRIPEN® Comp.50 mg SUFORTANON® COMP. 250 MG
ETANERCEPT[a]	✓25 mg en inyección subcutánea dos veces por semana (a intervalos de 72-96 horas) o 50 mg una vez por semana	ENBREL® Viales de 25 mg ENBREL® Viales de 25 mg
HIDROXICLOROQUINA[c]	✓400 mg/día, vía oral ✓No superar los 6,5 mg/kg/día	DOLQUINE® Comp. 200 mg
INFLIXIMAB[a]	✓3 mg/kg en perfusión intravenosa durante un período de 2 horas ✓A continuación se administrarán dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, en las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y posteriormente una cada 8 semanas. La dosis puede aumentarse a 5 mg/kg en caso de ineficacia o recidiva. Algunos pacientes requieren acortar el intervalo de infusión a 4-6 semanas, en lugar de las 8 recomendadas para el mantenimiento. ✓Infliximab debe administrarse concomitantemente con metrotexato u otro inmunomodulador (como leflunomida o azatioprina).	REMICADE® Vial liof. 100 mg
LEFLUNOMIDA[c]	✓20 mg/día, vía oral ✓Se comienza con 100 mg/día durante 3 días y posteriormente 20 mg/día de forma continuada. ✓La eliminación de la dosis de carga mejora notablemente la tolerancia inicial al producto, por lo que es aceptable comenzar directamente con la dosis de 20 mg/día.	ARAVA® Comp.100 mg ARAVA® Comp.20 mg ARAVA® Comp.10 mg

🗁FÁRMACO	DOSIFICACIÓN	NOMBRES COMERCIALES
METOTREXATO[c]	✓7,5-10 mg/semana, vía oral durante 4 semanas, 15 mg/semana durante las 4 semanas siguientes y posteriormente aumentar hasta 20-25 mg/semana. En caso de ineficacia o toxicidad gastrointestinal debe considerarse la administración parenteral. ✓Debe administrarse ácido fólico (5-10 mg/semanales) 24 horas después de la administración del metotrexato.	METOTREXATO ALMIRALL® Sol. iny. Vial 50 mg, A.D.1.000 mg, 5.000 mg, y 500 mg METOTREXATO LEDERLE® Comp. 2,5 mg; Sol. iny. 25 mg/ml (2, 20, 40 y 200 ml); Vial liof 50 y 500 mg METOTREXATO WASSERMANN® Sol. iny. 25 mg/ml (2 y 20 ml) EMTHEXATE® Vial 50 y 500mg/2ml
ORO ORAL[d]	✓6 mg/día, vía oral ✓2 comprimidos diarios.	RIDAURA® Comp. 3 mg CRISINOR® Comp. 3 mg
ORO INYECT-ABLE[c]	✓50 mg/semana en inyecciones intramusculares ✓Dosis crecientes de 10, 25 y 50 mg semanales, manteniendo la dosis (de 6 a 24 meses) o ajustándola en función de la respuesta clínica o efectos adversos	MIOCRIN® Sol. Iny. IM 10 mg MIOCRIN® Sol. Iny. IM 25 mg MIOCRIN® Sol. Iny. IM 50 mg
RITUXIMAB[a]	✓Dos dosis de 1000 mg, en infusión IV, separadas 2 semanas, en combinación con MTX ✓Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones a la infusión, se recomienda la administración de 100 mg IV de metilprednisolona (o su equivalente) 30 minutos antes de cada infusión	MABTHERA® viales de un solo uso de 100 y 500 mg
SULFA-SALA-ZINA[c]	✓2-3 gr/día, vía oral	SALAZOPYRINA® Comp. 500 mg

🗁 **a= Agentes biológicos ; b= Agentes químicos de uso ocasional ; c=Agentes químicos de uso frecuente; d= Agentes químicos de uso muy infrecuente.**

🗁 **a= Agentes biológicos ; b= Agentes químicos de uso ocasional ; c=Agentes químicos de uso frecuente; d= Agentes químicos de uso muy infrecuente.**

V.1.2. Tablas de evidencia

El resultado de la síntesis de la evidencia se recoge en las tablas 23 y 24. La Tabla 23 incluye las comparaciones de FMEs utilizados en monoterapia. La Tabla 24 incluye las comparaciones de fármacos en monoterapia o combinados vs. combinaciones de fármacos.

En cada recuadro donde existe evidencia aparecen tres líneas con los siguientes datos:

– **Línea 1**. Número de estudios y calidad de la evidencia de esos estudios (e.g., "3-A1; 2-B" significa que hay tres estudios con calidad de la evidencia A1 y dos con calidad B).

– **Línea 2**. Los números de identificación de las comparaciones (última columna de las tablas 25 y 26)

– **Línea 3**. En negrilla, aparece una de las siguientes posibilidades:

- A favor de qué fármaco o combinación (COMB) está la evidencia (según abreviaturas recogidas en la Tabla 20
- En caso de que las diferencias no sean significativas aparece "NS".

La Tabla 25 y la Tabla 26 muestran:

– **FMEs comparados**: fármacos que se comparan. En ocasiones un mismo estudio presenta más de una comparación (bien porque compara más de 2 fármacos o porque compara diferentes dosis).

– **Tiempo medio evolución AR:** el tiempo medio de evolución de la AR en meses,

– **Uso previo FMEs:** el uso previo de FMEs (si la celda está en blanco, este dato no está recogido en el artículo)

– **Duración tratamiento:** la duración del tratamiento en meses en el ensayo (si la celda está en blanco, este dato no está recogido en el artículo),

– **Calidad evidencia:** la calidad de la evidencia según la escala de Hadorn para evaluar la calidad de la evidencia científica de artículos publicados para GPCs (Tabla 22).

– **Referencia bibliográfica:** la referencia bibliográfica del artículo (según se cita en la bibliografía específica de la síntesis de la evidencia),

– **Nº ID:** el número de identificación de la comparación (utilizado como identificador de la comparación en las tablas 23 y 24)

Tabla 22. Escala de Hadorn para evaluar la calidad de la evidencia

	Tipo de evidencia
1) Evidencia apoyada por ensayos controlados, aleatorizados, multicéntricos, bien realizados que incluyan 100 o más pacientes	**A**
2) Evidencia respaldada por ensayos aleatorizados controlados bien realizados con menos de 100 pacientes, en una o más instituciones	
3) Estudios de cohortes bien realizados	
4) Estudios de casos y controles bien realizados	**B**
5) Evidencia respaldada por estudios pobremente controlados o no controlados. Es decir, evidencia a partir de ensayos clínicos aleatorizados con suficientes defectos metodológicos que puedan invalidar los resultados	
6) Evidencia conflictiva en favor de la recomendación	
7) Opinión de expertos	**C**

Los niveles 1, 2 y 3 se refieren a buena calidad de la evidencia (A); los niveles 4, 5 y 6 se refieren a calidad de la evidencia con sesgos potenciales que pueden invalidar los resultados (B); y el nivel 7 es la evidencia más vulnerable a sesgos potenciales (C).

Como en la síntesis de la evidencia de esta guía se han analizado sólo ensayos clínicos, los niveles de evidencia asignados son A1 (1 en la escala de Hadorn), A2 (2 en la escala de Hadorn), y B (5 en la escala de Hadorn).

Tabla 23. Tabla de evidencia para comparaciones de FMEs utilizados exclusivamente en monoterapia

	PCB	AUR	AZT	CFA	CLQ	CSA	DPE	ETN	HCQ	IFX	LEF	MTX	ORI
CFA			1-B 1 CFA										
CLQ		1-A2 2 NS	1-B 3 NS										
CSA			1-B 4 NS		1-A2 5 NS								
DPE		1-B 6 DPE	3-B 7-9 NS		1-B 10 NS	1-A2 11 NS							
ETN	2A1;1B 12-14 ETN							2-A1 15,72 NS					
HCQ		1-B 16 NS					2-B 17-18 NS						
IFX	2-A2 19,20 IFM									1-A2 21 DOSIS=10*			
LEF	2-A1;3-B 22-26 LEF												
MTX		1-A1;1-B 27, 28 MTX	2-A2;2-B 29-32 MTX			1-B 33 NS 1-B 103 NS (Rx)		2-A1 72 NS		3-B 34-36 NS	1-A1;2-B 37-39 NS 1-A2;1-A1 104 NS (Clin) 105 NS (Clin) NS (Rx) 1-A2 106, 107]** NS (Clin) MTX (Rx)		
ORI		1-A1;1-A2; 8-B 40-49 NS	2-B 50,51 AZT	1-B 52 CFA	1-B 53 NS	1-A2 54 NS	3-B 55-57 NS					1-A2;4-B 58-62 NS	

En naranja están añadidos los artículos del 2000-2006.

En verde oscuro están aquellos FMEs o Combinaciones que no estaban presentes en la GUIPCAR previa

	PCB	AUR	AZT	CFA	CLQ	CSA	DPE	ETN	HCQ	IFX	LEF	MTX	ORI
SSZ	1-B 125 SLZ (Clin) SLZ (Rx)	1-B 63 NS					2-B 64, 65 NS		2-A2 66, 67 SSZ		1-A1 68 NS 1-A1‡ 108-110 LEF (Clin) NS (Rx)	1-A1;1-A2 69, 70 NS	1-B 71 NS

*** Compara dosis de 1 mg/kg. vs. 10 mg/kg. ** Outcome a dos años. ‡ Los tres forman parte de un único estudio con outcomes diferentes y en diferentes periodos de tiempo.**

Tabla 24. Tabla de evidencia para comparaciones de FMEs en monoterapia o combinados vs. combinaciones de fármacos

	AUR + MTX	AZT + MTX	CLQ + DPE	MTX + CLQ	CSA + ORI	ORI + MTX	CSA + MTX	HCQ + DPE	CSA + HCQ	CSA + CLQ	MTX + ETN	HCQ + ORI	SSZ + HCQ	HCQ + MTX	MTX+ SSZ +HCQ	IFX + MTX	MTX + SSZ	MTX + LEF	SLZ + LEF
AUR	1-B 73 NS																		
AZT		1-B 74 COMB																	
CFA																			
CLQ			1-B 75 NS																
CSA							1-A2 118 COMBI (ACR50) COMBI (Rx) 1-B 119 COMBI (ACR50) NS (Rx)		1-B 120 NS (Clin) NS (Rx)	1-A2 121 NS (Clin)										
DPE			1-B 76 NS					1-B 77 NS											
ETN																			
HCQ								1-B 78 NS					1-A2 79 COMB	1-B 80 COMB					
IFX																			
LEF																			1-B 117 COMBI (ACR 50)
MTX	1-B 81 NS	1-B 82 COMB		1-A2 83 COMB		1-A2 116 COMB (Clin)	1-A1 84 COMB 1-B 114 NS (Clin) COMBI (Rx)				1-B 85 COMB				1-A2 86 COMB	7-B 87-93 COMB	1-A1:1-A2 94,95 NS	1-A2 115 COMBI (Clin)	
ORI					1-B 96 NS							1-A1;1-B 97,98 NS							

En naranja están añadidos los artículos del 2000-2006.

En verde oscuro están aquellos FMEs o Combinaciones que no estaban presentes en la GUIPCAR previa

	AUR + MTX	AZT + MTX	CLQ + DPE	MTX + CLQ	CSA + ORI	ORI + MTX	CSA + MTX	HCQ + DPE	CSA + HCQ	CSA + CLQ	MTX + ETN	HCQ + ORI	SSZ + HCQ	HCQ + MTX	MTX+ SSZ +HCQ	IFX + MTX	MTX + SSZ	MTX + LEF	SLZ + LEF
SSZ							1-B 122 NS (Clin) NS (Rx)						1-A2 99 NS				1-A1:1-A2 100, 101 NS		
SSZ + HCQ															1-A2 102 COMB. TRIP.				
SSZ + MTX															1-A1 124 COMB TRIP. (Clin)				
HCQ + MTX															1-A1 123 NS (ACR 50) COMB TRIP. (ACR 20)				

En naranja están añadidos los artículos del 2000-2006.

En verde oscuro están aquellos FMEs o Combinaciones que no estaban presentes en la GUIPCAR previa

Tabla 25. Descripción de los estudios de comparaciones en monoterapia incluidos en la síntesis de la evidencia

FMEs comparados (usados en monoterapia)		Tiempo medio evolución AR (en meses)	Uso previo FMEs	Duración tratamiento (en semanas)	Calidad evidencia	Referencia bibliográfica	Nº ID
Azatioprina	Ciclofosfamida	60		72	B	1, R1	1
Oro vía oral	Cloroquina	39,4		24	A2	2	2
Azatioprina	Cloroquina	23		24	B	3	3
Ciclosporina	Azatioprina	79,2	SI	26	B	4	4
Ciclosporina	Cloroquina	78	NO	24	A2	5	5
Ciclosporina	Metotrexato	26,2	NO	168	B	6	103
Oro vía oral	D-penicilamina	83	SI	52	B	7	6
Azatioprina	D-penicilamina	113,4		52	B	8, R2	7
		134	SI	24	B	9	8
		132	SI	96	B	10	9
D-penicilamina	Cloroquina	30	SI	48	B	11	10
Ciclosporina	D-penicilamina	86,4	SI	24	A2	12	11
Etanercept	Placebo	150	SI	26	A1	13	12
		138	SI	26	A1	13	13
			SI	12	B	14	14
Etanercept	Etanercept	144	SI	26	A1	13	15
Oro vía oral	Hidroxicloroquina	124,5		48	B	15	16
Hidroxicloroquina	D-penicilamina	71,4	SI	96	B	16	17
			NO	96	B	17	18
Infliximab	Placebo	99	SI	4	A2	18	19
		97,8	SI	4	A2	18	20
Infliximab	Infliximab	88,8	SI	4	A2	18	21

En naranja, los estudios añadidos

FMEs comparados (usados en monoterapia)		Tiempo medio evolución AR (en meses)	Uso previo FMEs	Duración tratamiento (en semanas)	Calidad evidencia	Referencia bibliográfica	Nº ID
Leflunomida	Placebo	79,8	SI	24	A1	19	22
		83,4	SI	52	A1	20, R3	23
		96	SI	24	B	21	24
		100,8	SI	24	B	21	25
		102,6	SI	24	B	21	26
Metotrexato	Oro vía oral	70,3	SI	36	A1	22, C1	27
		59,5	NO	48	B	23, C2	28
Metotrexato	Azatioprina	104,4	SI	24	A2	24	29
		133,2	SI	24	A2	25, R4, R5	30
		96	SI	48	B	26, R6, R7	31
		156	SI	24	B	27	32
Ciclosporina	Metotrexato	25,8	NO	96	B	28	33
Infliximab	Metotrexato	91,2	SI	26	B	29	34
		92,4	SI	26	B	29	35
		103,8	SI	26	B	29	36
Leflunomida	Metotrexato	81	SI	52	A1	20	37
		45	SI	52	B	30	38
		43,8	SI	104	B	30	39
		52	SI	12	A2	31	104
		<12	SI	52	A1	32	105
		43,2	SI	52	A2	33	106
		43,2	SI	104	A2	33	107

FMEs comparados (usados en monoterapia)		Tiempo medio evolución AR (en meses)	Uso previo FMEs	Duración tratamiento (en semanas)	Calidad evidencia	Referencia bibliográfica	Nº ID
		84	SI	48	A1	34, 35, 36	108 109 110
		84	SI	96	A1	34, 35, 36	111 112 113
Oro vía oral	Oro inyectable	76		21	A1	37, C3, R8, R9	40
		115,8	SI	96	B	38	41
		83,4		48	B	39	42
		61,8	SI	96	B	40, C4	43
		144	SI	48	A2	41	44
		63,6	NO	48	B	42	45
		109,2	NO	24	B	43	46
		45,6	SI	52	B	44, C5	47
		63		48	B	45	48
		24		48	B	46, C6, R10	49
Azatioprina	Oro inyectable	60		72	B	1	50
		25		24	B	3	51
Ciclofosfamida	Oro inyectable	48		72	B	1	52
Oro inyectable	Cloroquina	20		24	B	3	53
Ciclosporina	Oro inyectable	11,76	SI	72	B	47	54
Oro inyectable	D-penicilamina	66		24	B	48, R11	55
		14,8		48	B	49	56
				21	B	50	57

FMEs comparados (usados en monoterapia)		Tiempo medio evolución AR (en meses)	Uso previo FMEs	Duración tratamiento (en semanas)	Calidad evidencia	Referencia bibliográfica	Nº ID
Oro inyectable	Metotrexato		NO	26	B	51	58
		14		48	B	52	59
		17,5	SI	24	B	53	60
		23,9	SI	144	B	54, C7, C8	61
		68,4	SI	26	A2	55	62
Sulfasalazina	Oro vía oral	114	SI	240	B	56, C9	63
Sulfasalazina	D-penicilamina	84		576	B	57, C10	64
		105		48	B	58	65
Hidroxicloroquina	Sulfasalazina	12,8	NO	48	A2	59, C11, C12, R12	66
		75,6	SI	24	A2	60	67
Leflunomida	Sulfasalazina	90	SI	24	A1	19	68
Sulfasalazina	Metotrexato	3,05	NO	52	A2	61	69
		14,6	NO	52	A1	62	70
Oro inyectable	Sulfasalazina	68	NO	48	B	63	71
Etanercept	Metotrexato	11,5	SI	48	A1	64	72
Sulfasalazina	Diclofenaco s	<12	NO	52	B	83	125

Tabla 26. Descripción de los estudios de comparaciones en monoterapia o combinados vs combinaciones, incluidos en la síntesis de la evidencia*

FMEs comparados (usados en monoterapia o combinados vs. combinaciones de fármacos)		Tiempo medio evolución AR (en meses)	Uso previo FMEs	Duración tratamiento (en semanas)	Calidad evidencia	Referencia bibliográfica	Nº ID
Oro vía oral	Metotrexato Oro vía oral	64,5	NO	48	B	23	73
Azatioprina	Metotrexato Azatioprina	96	SI	48	B	26, R6, R7	74
Cloroquina	Cloroquina D-penicilamina	24	SI	48	B	11	75
D-penicilamina	Cloroquina D-penicilamina	18	SI	48	B	11	76
D-penicilamina	Hidroxicloroquina D-penicilamina	72,6	SI	96	B	16	77
Hidroxicloroquina	Hidroxicloroquina D-penicilamina	70,8	SI	96	B	16	78
Hidroxicloroquina	Sulfasalazina Hidroxicloroquina	75,6	SI	24	A2	60	79
Hidroxicloroquina	Hidroxicloroquina Metotrexato			24	B	65	80
Metotrexato	Metotrexato Oro vía oral	69	NO	48	B	23	81
Metotrexato	Metotrexato Azatioprina	96	SI	48	B	26	82
Metotrexato	Metotrexato Cloroquina	92,58		24	A2	66	83

En naranja, los estudios añadidos

Metotrexato	Metotrexato Ciclosporina	122,4	SI	24	A1	67	84
		0,9	NO	48	B	68	114
Metotrexato	Metotrexato Etanercept	156	SI	24	B	69	85
Metotrexato	Metotrexato Sulfasalazina Hidroxicloroquina	120	SI	96	A2	70	86
Metotrexato	Infliximab Metotrexato	103,8	SI	54	B	71, R13	87
		96,6	SI	54	B	71, R13	88
		107,4	SI	54	B	71, R13	89
		105,6	SI	54	B	71, R13	90
		131,4	SI	26	B	29	91
		118,2	SI	26	B	29	92
		112,2	SI	26	B	29	93
Metotrexato	Metotrexato Sulfasalazina	14,5	NO	52	A1	62	94
		2,8	NO	52	A2	61	95
Metotrexato	Metotrexato Leflunomida	139,2	SI	24	A2	72	115
Metotrexato	Oro inyectable Metotrexato	37,2	SI	48	A2	73	116
Leflunomida	Sulfasalazina Leflunomida	73,2	SI	24	B	74	117
Oro inyectable	Oro inyectable Ciclosporina	133,2	SI	24	A2	75	96

Oro inyectable	Hidroxicloroquina	24	SI	48	A1	76	97
	Oro inyectable	78	SI	24	B	77	98
Ciclosporina	Metotrexato	2,8	SI	48	A2	78	118
	Ciclosporina	15	NO	48	B	79	119
Ciclosporina	Hidroxicloroquina Ciclosporina	15	NO	48	B	79	120
Ciclosporina	Cloroquina Ciclosporina	12,7	SI	52	A2	80	121
Sulfasalazina	Sulfasalazina Hidroxicloroquina	75,6	SI	24	A2	53	99
Sulfasalazina	Metotrexato Ciclosporina	8.6	NO	48	B	81	122
Sulfasalazina	Metotrexato	10,7	NO	52	A1	55	100
	Sulfasalazina	2,9	NO	52	A2	54	101
Sulfasalazina Hidroxicloroquina	Metotrexato Sulfasalazina Hidroxicloroquina	96	SI	96	A2	62	102
Metotrexato Hidroxicloroquina	Metotrexato Sulfasalazina Hidroxicloroquina	82,8	SI	96	A1	82	123
Metotrexato Sulfasalazina	Metotrexato Sulfasalazina Hidroxicloroquina	82,8	SI	96	A1	82	124

V.2. Cambios en el tratamiento

Una vez iniciado cualquier tipo de tratamiento hay que evaluar la respuesta utilizando el DAS28 (ver capítulo III) y monitorizar su toxicidad (ver capítulo VI).

Se recomienda valorar el fracaso terapéutico o la toxicidad, en un plazo máximo de tres meses y, en consecuencia, considerar el cambio de tratamiento. El objetivo del tratamiento debe ser mantener un DAS28 < 3,2. [5, D]

Independientemente del tratamiento inicial elegido, el paciente debe ser estrechamente monitorizado. Si en el plazo de 3 meses no se obtiene una respuesta satisfactoria o aparece toxicidad relacionada con el/los FME/s empleado/s, se debe valorar la posibilidad de cambiar el tratamiento, añadir un nuevo fármaco o modificar su posología. Es imprescindible que un paciente con AR que no haya respondido a un determinado tratamiento con FME en monoterapia o combinación pueda optar a otros tratamientos de probada eficacia en un plazo de tiempo lo más breve posible.

La utilización estricta de criterios de respuesta objetivos junto con cambios ágiles en la pauta terapéutica para conseguir unas respuestas objetivas predefinidas mejora el pronóstico clínico y radiológico de la AR a medio plazo (Grigor, 2004).

En caso de respuesta insatisfactoria a MTX, alcanzadas las dosis máximas y asegurada la biodisponibilidad del agente, el panel recomienda utilizar LEF o SSZ o un agente anti-TNF como segundo escalón terapéutico, en terapia de sustitución o en adición al MTX. En caso de toxicidad relevante al MTX que obligue a su suspensión, el panel recomienda utilizar LEF o SSZ o un agente anti-TNF como segundo escalón terapéutico. [5, D]

La eficacia de los agentes anti-TNF Infliximab, etanercept, adalimumab, anakinra, abatacept y rituximab (de inminente aprobación en España) ha sido revisada en las RS 17, concluyéndose que:

INFLIXIMAB

- IFX es eficaz comparado con placebo, tanto a corto como a largo plazo en criterios de eficacia ACR 20, 50 y 70 **[1b].**
- IFX mejora moderada pero significativamente la evolución radiológica de la enfermedad al cabo de 54 semanas **[1b].**
- No existen diferencias con el placebo en la aparición de acontecimientos adversos graves, expresamente tampoco hay diferencias en la aparición de infecciones graves, tumores o muertes. No obstante, el número total de infecciones si es significativamente mayor en los pacientes tratados con IFX comparados con el placebo **[1a].**
- No encontramos diferencias claras en las variables de eficacia clínica ACR ni en la evolución radiológica entre las dosis habituales de 3 mg/kg al compararlas con dosis superiores a 6 mg/kg **[2b].**

ETANERCEPT

- ETN sc. en monoterapia es clínicamente más eficaz que placebo **[1b].**
- ETN sc. en monoterapia es clínicamente tan eficaz como el MTX a los doce meses de tratamiento **[1b].**
- ETN sc. + MTX vo. en tratamiento combinado es clínicamente más eficaz que el MTX en monoterapia a corto plazo **[1.b].**
- ETN sc. + MTX vo. en tratamiento combinado es clínicamente más eficaz que MTX en monoterapia a largo plazo **[2.b].**
- No está claro que ETN sc. en monoterapia produzca enlentecimiento de la progresión radiológica a 12-24 meses del tratamiento **[4].**
- En general, ETN es un tratamiento bien tolerado comparado con el MTX en parámetros tales como astenia, cefalea o diarrea **[1.b].** El efecto adverso que ocurre con mayor frecuencia, comparado con placebo o MTX, es la reacción en el sitio de inyección.
- Falta evidencia o es contradictoria en cuanto a aumento de infecciones.

ADALIMUMAB

- ADA + MTX es eficaz y seguro en el tratamiento de la AR, tanto de inicio como de larga evolución **[1.a].**
- ADA 20 mg cada 2 semanas + MTX enlentece la progresión radiológica tras 52 semanas de tratamiento. ADA 40 cada 2 semanas + MTX enlentece la progresión radiológica tras 52 semanas de tratamiento y tras 104 semanas **[1.b].**
- ADA + otros FMEs distintos a MTX es también eficaz y seguro **[2.a].**
- ADA en monoterapia es eficaz y seguro en AR y enlentece la progresión radiológica en pacientes con AR de inicio que no han usado previamente MTX. Sin embargo, las diferencias con MTX no son significativas, a menos que ADA se combine con MTX **[2.a].**

ANAKINRA

- ANK es una alternativa eficaz para el tratamiento a corto plazo de la AR, con un perfil de eficacia discreto y con un perfil de toxicidad aceptable **[1.b].**
- No queda claro si ANK es eficaz y seguro a largo plazo **[3.b].**
- ANK + MTX en el tratamiento a corto plazo de la AR es más eficaz clínicamente que el MTX en monoterapia y no es más tóxica **[1.b].**
- ANK + ETN no es más beneficiosa que la monoterapia de ETN y además incrementa significativamente la incidencia de infecciones graves **[2.b].**

RITUXIMAB

- RTX + MTX es eficaz y seguro para el tratamiento de la AR con factor reumatoide positivo, en pacientes con respuesta insatisfactoria a FME **[2.b].**

- El uso del RTX en monoterapia no está avalado por los estudios realizados hasta este momento.

- La dosis más adecuada es de 1.000 mg de RTX en 2 dosis con 15 días de diferencia. Es la que proporciona una mejor respuesta clínica según los criterios ACR, sin incrementar de forma significativa los efectos secundarios **[2.b].**

ABATACEPT

- ABT + MTX es eficaz y seguro para el tratamiento de la AR **[1.b].**

- ABT + FME diferentes al MTX también es eficaz y seguro **[2.b].**

- ABT + MTX es eficaz y seguro para el tratamiento de la AR con respuesta inadecuada a terapia biológica **[1.b].**

Aunque fármacos como la D-penicilamina o el aurotiomalato han demostrado ser de eficacia similar a medio plazo que el MTX y a la SSZ en condiciones de ensayo clínico abierto, aleatorizado, de comparación de estrategias de manejo (van Jaarsveld, 2000), la rapidez de acción de un FME es un valor añadido si se quiere monitorizar estrechamente una respuesta significativa al tratamiento. Por ello, ante el fracaso o intolerancia al MTX, se recomienda utilizar un FME eficaz y de rápida instauración de acción.

En los pacientes en los que las pautas antes descritas no son útiles, por ineficacia, toxicidad u otras causas, se recomienda usar cualquiera de los FMEs, combinaciones u otros agentes biológicos y, si éstos fracasan, probar tratamientos experimentales. [5, D]

La historia natural de la AR es larga y no existe ningún tratamiento que haya demostrado ser curativo en la totalidad de los pacientes. Por ello, con independencia de las recomendaciones expresadas en los puntos anteriores, es admisible introducir las alternativas al tratamiento que han demostrado su eficacia en EC. En la RS 6, se ha sintetizado los resultados de los EC realizados hasta el momento que comparan la eficacia de los FMEs no biológicos en monoterapia y en combinación (ver tablas 23 y 24), [el nivel de evidencia oscila entre 1a y 2b].

Según las conclusiones de la RS 8, realizada para conocer cuál es la eficacia de la combinación de terapias biológicas con fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad distintos a MTX:

- La combinación de IFX y otro FME distinto a MTX (LEF, azatioprina o ciclosporina A) puede ser de eficacia comparable a la de las combinaciones que incluyen MTX [4].

- Estas combinaciones pueden estar limitadas por la presencia de considerables efectos adversos, particularmente con infecciones graves. La combinación con LEF, además de infecciones, puede asociarse fuertemente con la aparición de reacciones cutáneas y vasculitis [4].

Actualmente no existen datos que permitan decidir cual es la mejor alternativa terapéutica tras el fracaso al primer anti-TNF, si un segundo anti-TNF o pasar a bloquear otra vía patogénica (IL-1, co-estimulación de linfocito T, depleción de linfocitos B CD20 positivos).

Para responder a la cuestión de si debe instaurarse tratamiento con el mismo anti-TNF o con un anti-TNF distinto cuando se produce una recidiva sintomática de una AR, se ha realizado la segunda parte de la RS 15. En ella se concluye:

- En pacientes que han sido tratados previamente con un fármaco biológico, que no están actualmente con dicho tratamiento y presentan una recidiva, no se ha encontrado ningún ECA controlado que pueda dar respuesta a la pregunta planteada, pero en un estudio abierto se muestra que la reinfusión de IFX ante la recidiva de la enfermedad puede ser eficaz y segura **[4].**

- En pacientes en tratamiento con un fármaco biológico que se considera ineficaz por recidiva de la enfermedad:

  - ABT ha mostrado eficacia en pacientes con respuesta insuficiente a ETN o IFX **[1b].**
  - ADA puede ser eficaz cuando ha fallado IFX o ETN **[3b].**
  - IFX puede ser eficaz cuando ha fallado ETN **[3b].**
  - ETN puede ser eficaz cuando ha fallado IFX **[4].**
  - ANK no parece eficaz cuando han fallado IFX o ETN **[4].**

Por otra parte, para conocer si un agente biológico nuevo es eficaz en pacientes con AR que no han respondido a dosis habituales de otro agente biológico, se ha realizado la RS 16. En ella se concluye que el cambio entre anti-TNFs es eficaz bajo las siguientes premisas:

- si falló IFX o ETN, el cambio a ABT es eficaz **[1b].**
- si falló IFX o ETN, el cambio a ADA es eficaz **[3b].**
- si falló ETN, el cambio a IFX es eficaz **[3b].**
- si falló IFX, el cambio a ETN es eficaz **[4].**
- si falló IFX o ETN, el cambio a ANK no es eficaz **[4].**

Otros agentes biológicos, como el ABT o el RTX (de inminente aprobación) son alternativas razonables en los pacientes que hayan presentado ausencia de respuesta o toxicidad con uno o más agentes anti-TNF.

Si no se consigue el control de la enfermedad con ninguno de los tratamientos propuestos se pueden explorar tratamientos experimentales (fármacos nuevos o combinaciones nuevas de los ya existentes) con el objetivo de que el paciente no quede nunca sin algún tipo de tratamiento potencialmente modificador de la enfermedad.

V.3. Tratamiento con glucocorticoides

En la AR de reciente comienzo se recomienda la utilización de glucocorticoides (GC) por vía oral a dosis bajas como terapia modificadora de enfermedad, siempre en combinación con un FME. [1.b, A]

La utilización de corticoides en el tratamiento de la AR es controvertida, pero frecuente, sobre todo a largo plazo. Los corticoides son superiores al placebo, y similares o mejores que AINEs o CLQ en el control de la actividad de la AR (Saag, 1996b; Saag, 1997; Criswell, 2000; Gotzsche, 2000b).

El papel de los corticoides en el manejo de la AR ha sido estudiado por diversos autores desde diferentes puntos de vista. Por un lado, se ha estudiado su papel como modificadores de la enfermedad (vide infra) y, por otro, como terapia "puente" a la espera del efecto terapéutico de los FME (Harris, 1983; Van Gestel, 1995; Caldwell, 1991)

Desde 1995, varios EC doble-ciego, aleatorizados y controlados con placebo han puesto de manifiesto que el uso de dosis bajas de glucocorticoides en AR de reciente comienzo (de 1 a 3 años de evolución) retrasa la aparición de lesiones radiológicas **[1b]** (RS 14). En la Tabla 28 se resumen las características y conclusiones fundamentales de estos estudios.

Los corticoides en ningún caso deben sustituir al tratamiento con FMEs. Sólo se considerará su uso sin FME en la AR del anciano, seronegativa, no erosiva, forma pseudopolimiálgica o similar al síndrome de sinovitis simétrica recidivante con edema con fovea.

En la AR evolucionada se recomienda la utilización de GC por vía oral a dosis bajas como terapia anti-inflamatoria controladora de los síntomas, en espera de que los FME surtan su efecto. [5, D]

Los corticoides por vía oral a dosis bajas (<10 mg/día de prednisona o equivalente) constituyen un tratamiento antiinflamatorio eficaz en la AR. Se recomienda utilizar dosis no superiores a 10 mg/día de prednisona durante el menor tiempo posible.

El uso de corticoides se ha asociado a un incremento de la mortalidad y su uso crónico, a dosis bajas, se relaciona con un aumento de la morbilidad. Sin embargo, es difícil separar el efecto del uso de corticoides del hecho de que los pacientes que los reciben suelen tener una enfermedad más grave que no se controla sólo con AINEs.

No existe evidencia de superioridad de ningún preparado de corticoides sobre otro, con lo que su uso es indistinguible a dosis equivalentes.

En la actualidad no hay evidencia de que el uso de los preparados más habituales (prednisona, prednisolona, metilprednisolona y deflazacort) suponga cambios significativos de eficacia o de efectos adversos cuando se utilizan a dosis equivalentes entre sí.

La dosificación de los glucocorticoides dependerá en todo momento de la patología de base que indique su prescripción y de la actividad clínico-biológica de ésta. Siempre que sea posible se pautará dosis única diaria a primera hora de la mañana. La dosis se reducirá de forma progresiva (pasando las dosis fraccionadas a toma única antes de la disminución de dosis) hasta la supresión de la medicación.

Tabla 27. Clasificación de los corticoides según sus tiempos de acción

Tipo de acción	Corticoide
Acción corta	Hidrocortisona, prednisona y prednisolona
Acción intermedia	Metilprednisolona, parametasona, triamcinolona y deflazacort
Acción prolongada	Betametasona y dexametasona

Dada la asociación del uso de GC con la pérdida rápida de masa ósea, se recomienda la utilización conjunta de vitamina D y calcio como mínimo y la evaluación de otros tratamientos preventivos de la osteoporosis (ver apartado III.3.2.c.) en las situaciones en que se prevea un tratamiento superior a 3 meses. [5, D]

La utilización de GC intraarticulares es fundamental en el manejo de articulaciones persistentemente inflamadas a pesar de una buena respuesta terapéutica al régimen de FMEs.

Como parte de la estrategia global de control estricto de la actividad inflamatoria en la AR, la utilización de infiltraciones intraarticulares en articulaciones con actividad clínica persistente a pesar de una respuesta adecuada al FME, ha demostrado ser eficaz para reducir el daño radiológico (Grigor, 2004).

Tabla 28. Tablas de evidencia sobre el efecto de los glucocorticoides sobre la progresión radiológica de la AR

Referencia	Tipo de estudio	Comentarios
van Everdingen AA, et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med, 2002;136:1-12.	Ensayo clínico, randomizado, doble ciego y multicéntrico - Prednisona (10 mg/día)/placebo. Tras 6 meses puede añadirse SSZ - AR de menos de 1 año - 2 años de duración - Índice de Sharp modificado por van der Heijde - Número de pacientes con erosiones - Número de articulaciones afectadas	Calidad: Excelente. Jadad: 4 Al inicio el índice es algo mejor en el grupo placebo (no estadísticamente significativo). Sulfasalacina de rescate a los 6 meses en los dos grupos (corticoides y placebo). No se ha hecho análisis en el subgrupo de pacientes con sulfasalacina en función de si estaban asignados al grupo control o al grupo placebo. A los 6 meses, 39 de los 71 pacientes que completaron el estudio recibían sulfasalacina (20 en grupo placebo y 19 en el grupo de prednisona). No indican qué porcentaje de pacientes lo tomaba a los 24 meses Conclusión: Menor progresión radiológica en el grupo con esteroides. La mejor evolución se mantiene a los dos años. Aconsejan, en cualquier caso, la asociación de DMARD.
Kirwan, JR The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. N Engl J Med, 1995; 333:142-6.	Ensayo clínico multicéntrico, controlado, randomizado y doble ciego - Prednisona (7.5 mg/día)/placebo pero se permiten DMARDs - AR de menos de 2 años - 2 años de duración - Índice de Larsen	Calidad: Moderada. Jadad 5 Hay diferencias basales respecto a los índices radiológicos. Sólo radiografías de las manos. Habla poco de los DMARDs concomitantes. En comentarios posteriores se critica que los enfermos del grupo placebo están peor. Conclusión: El tratamiento con prednisona a dosis bajas disminuye la progresión radiológica.
Harris ED Jr, et al. Low dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: a double blind study. J Rheumatol, 1983;10:713-21.	Ensayo clínico, no randomizado, sí doble ciego - Prednisona 5 mg/día o placebo además de sales de oro o D penicilamina - AR de más de un año de evolución - 32 semanas de duración (prednisona 24 semanas) - Índice propio para radiografías	Calidad: Moderada. Jadad 3. Es un ensayo clínico aunque poco válido: a) Valoración radiológica muy superficial (anterior a los índices actuales); b) No aparecen definidos los grados de progresión; c) No aporta datos estadísticos de la progresión; d). Pequeño número de pacientes. Conclusión: mayor progresión radiológica en grupo placebo
Rau R, et al; LDPT-Study Group. Low dose prednisolone therapy (LDPT) retards radiographically detectable destruction in early rheumatoid arthritis--preliminary results of a multicenter, randomized, parallel, double blind study. Z Rheumatol. 2000;59 Suppl 2:II/90-6.	Ensayo clínico controlado, randomizado, doble ciego y multicéntrico - Prednisona (5 mg/día)/placebo paralelo a la introducción de un DMARD - AR de 6 meses a 2 años - 2 años de duración. - Índice de Ratingen y Sharp modificado por van der Heijde	Calidad: Calidad: mala (respuesta 3 negativa, informe preliminar) Jadad: 1 196 pacientes (en resultados 192), 76 cumplen criterios inclusión, exclusión y no rompen protocolo, aunque intención de tratar en 80 del grupo de prednisona y 86 del placebo. No hacen subgrupos metotrexato/oro con/sin corticoides. Conclusión: La prednisona previene la progresión radiológica en los primeros 6 meses. Posteriormente la evolución es muy similar aunque algo mejor en el grupo de prednisona. Apoyan el empleo de prednisona durante el primer año de tratamiento como puente hasta conseguir un efecto detectable del DMARD. Como la progresión durante el segundo año sigue siendo algo mejor en el grupo de prednisona se podría aconsejar el tratamiento a largo plazo con la misma aunque no disponen de datos suficientes.
Zeidler HK, et al. Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 18 months of treatment: comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold. Br J Rheumatol, 1998;37:874-82.	Estudio abierto, controlado, randomizado y multicéntrico - Comparan ciclosporina y oro parenteral aunque estratifican con prednisolona (no más de 10 mg/día)/placebo. - AR de menos de 3 años - 18 meses de duración - Índice de Larsen-Dale - Número de erosiones - Número de articulaciones erosionadas	Calidad: Mala. Jadad 1, no ciego, bajo cumplimiento, empleo de fármaco de rescate. Estudio a 18 meses, 375 pacientes (187 ciclosporina; 188 oro). Cumplimiento del 52%. Asignación por técnica de minimización. No se sabe muy bien a quién dan esteroides, aunque parece que es algo predeterminado. Pacientes y médico no ciegos. Valoración radiológica ciega. Conclusión: Los corticoides retrasan la progresión radiológica cuando se emplean junto a otros tratamientos.

Referencia	Tipo de estudio	Comentarios
Svensson B, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. Arthritis Rheum, 2005; 52(11):3360-70.	Ensayo clínico multicéntrico randomizado, no controlado con placebo y no ciego - Prednisolona 7,5 mg/día vs no prednisolona. Se permite uso de DMARDs (a elección del médico) - No diferencias en uso de DMARDs (ni al inicio, ni al final) - AR de menos de 1 año de evolución - DAS28 inicial >3 - 2 años de duración - Sharp modificado por van der Heijde (lectura cronologica)	Calidad : buena, Jadad:3, tratamiento no ciego, aunque si la lectura radiográfica. Estudio a 2 años con 250 pacientes (119 grupo prednisolona, 131 en el grupo placebo). Los grupos son comparables en todo excepto edad, ligeramente mayores los del grupo placebo (59 ± 13 vs 51 ± 14). Analisis por intención de tratar Existe una menor toma de AINEs y menor número de infiltraciones en el grupo de prednisolona Disminución significativamente mayor del DAS28, HAQ y PCR en el grupo de prednisolona Simula la práctica clínica habitual Conclusión: El uso combinado de prenisolona y DMARDs retrasa la progresión radiológica en pacientes con artritis reumatoide de menos de 1 año de evolución
Wassenberg S, et al. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum, 2005; 52(11):3371-80.	Ensayo clínico randomizado, multicéntrico, controlado con placebo (reclutamiento entre enero 1995 y diciembre de 1995) - Prednisolona 5 mg/día vs placebo - Se inicia tratamiento con MTX u oro intramuscular - AR de menos de 2 años de evolución - 2 años de duración - Sharp modificado por van der Heijde y Rattingen (lectura cronológica) - Los pacientes del grupo prednisolona ligeramente de mayor edad y mayor porcentaje de mujeres Es el mismo estudio de Rau (Z Rheumatol, 2000;59 Suppl 2:II/90-6) publicado en otra revista	Calidad :Buena. Dan datos más claros que el estudio de Rau (Z Rheumatol. 2000;59 Suppl 2:II/90-6) , que permiten clasificarlo con una escala de Jadad de 5. 196 pacientes (en resultados 192). Se aleatorizan 94 al grupo de prednisolona y 98 al grupo placebo. Dos análisis – Por protocolo 76 (34 grupo prednisolona vs 42 placebo) – Por intención de tratar (80 del grupo prednisolona vs 86 placebo) Los cambios de DMARDs en los dos grupos son similares. En los dos análisis hay diferencias significativas respecto a la progresión radiológica a favor del grupo de prednisolona, aspecto que no quedaba claro en el estudio de Rau No existen diferencias significativas en las variables clínicas, hay una tendencia hacia el grupo de prednisolona No hacen subgrupos metotrexato/oro con/sin corticoides. Conclusión: Una dosis diaria de prednisolona de 5 mg en combinación con DMARDS, disminuye sustancialmente la progresión radiológica en AR precoz
Capell HA, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2004 Jul; 63(7):797-803.	Ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado con palcebo. - Prednisolona 7,5 mg/día vs placebo - Se inicia de forma concomitante salazoprina hasta dosis de 40mg/Kg. - No uso DMARDs previos (a excepción de hidroxicloroquina) - AR de menos de 3 años de duración - Duración del estudio 2 años - Sharp modificado por van der Heijde y Rattingen (lectura cronológica) - Objetivo primario valoración radiológica, secundario mejoría clínica	Calidad: Buena. Jadad 3 167 pacientes: 84 grupo prednisolona vs 83 grupo placebo. No hay diferencias significativas entre los grupos respecto a las variables radiológicas ni clínicas Conclusión: Dosis bajas de prednisolona no disminuyen la progresión radiológica
Suponitskaia EV, et al. Effect of small-dose glucocorticoids on the course of early rheumatic arthritis. Klin Med (Mosk). 2004; 82(9):39-42.		El artículo está en ruso y no ha sido accesible No se pueden valorar los criterios de calidad ni conclusiones del resumen, aunque en éste se indica que el grupo aleatorizado a corticoides tiene menor número de erosiones

V.4. Tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los AINEs se utilizarán como modificadores de síntomas en la AR. Se recomienda la utilización de AINEs al inicio de la enfermedad, cuando se introduce un nuevo FME y, puntualmente, cuando persisten síntomas incontrolados aislados a pesar de existir buena respuesta objetiva a un FME. [5, D]. La necesidad del uso continuado de AINEs en un paciente con AR debe interpretarse como control inadecuado de la actividad inflamatoria y, por tanto, conducir a la reevaluación del régimen de FMEs. [5, D]

Con independencia del tratamiento con FMEs, los pacientes pueden requerir, de forma puntual y transitoria, tratamiento con fármacos modificadores de los síntomas (AINEs y/o corticoides y/o analgésicos), mientras el régimen modificador de enfermedad induce la remisión de la AR.

Los AINEs se utilizan como modificadores de síntomas en la AR. No han demostrado ejercer ningún efecto adicional sobre el pronóstico de la enfermedad.

Se recomienda la utilización de AINEs cuando se introduce un nuevo FME. Se usarán AINEs hasta que el FME por sí sólo sea capaz de controlar la enfermedad y sus síntomas. Se usarán AINEs durante 2-12 semanas en función del tiempo necesario para que el FME alcance niveles terapéuticos eficaces. En ocasiones, puede prolongarse el tiempo de utilización conjunta hasta ajustar la dosis de FME.

No deben utilizarse AINEs sin haber intentado antes otros analgésicos como paracetamol, en dolor de ritmo mecánico (empeora con el ejercicio y mejora con el reposo, empeora a lo largo del día y no presenta rigidez articular tras reposo).

Siempre que se utilice un AINEs es fundamental sopesar la relación beneficio-riesgo que se le ofrece al paciente. Deben conocerse los efectos secundarios e interacciones de los AINEs que se utilicen.

Cualquier AINE debe utilizarse a dosis plenas durante al menos una semana antes de considerar que existe un fracaso terapéutico. Una vez controlados los síntomas, los AINEs deben utilizarse a la dosis mínima eficaz. [5, D]

Cuando los AINEs se retiran tras haber sido utilizados durante un tiempo prolongado (más de 3 meses), la suspensión debe ser gradual, para evitar efectos rebote de dolor. No existen pautas de retirada que hayan demostrado su eficacia frente a otras.

El tiempo en tratamiento con AINEs es un factor de riesgo de gastroerosión.

Tabla 29. Dosificación habitual de los AINEs.

FÁRMACO	DOSIS TOTAL (mg/24 h)	INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN
AAS	3.000 – 6.000	6-8 h.
Ibuprofeno	1.200 – 2.400	8 h.
Flurbiprofeno	200 – 300	12 h.
Flurbiprofeno Retard	200	24 h.
A. Mefenámico	750 – 1.500	8 h.
Meclofenamato Na	200 – 400	8 h.
Diflunisal	500 – 1.000	12 h.
Tolmetin Na	800 – 1.200	6-8 h.
Naproxeno	500 – 1.000	12 h.
Ketoprofeno	200	8-12 h.
Ketoprofeno Retard	200	24 h.
Aceclofenaco	200	12 h.
Diclofenaco	150 – 200	8-12 h.
Diclofenaco Retard	100	24 h.
Fenilbutazona	200 – 400	12-24 h.
Indometacina	75 – 150	8 h.
Sulindaco	200 – 400	12 h.
Piroxicam	20	24 h.
Tenoxicam	20	24 h.
Meloxicam	7,5 – 15	24 h.
Nabumetona	1.000-2.000	12-24 h.
Celecoxib	200 – 400	12-24 h.
Etoricoxib	90	24 h

No existe evidencia de superioridad de unos AINEs sobre otros, por lo que se recomienda utilizar el que mejor se adapte a las características del paciente. [5, D]

No existe evidencia de que combinaciones de AINEs sean más eficaces que cada uno de ellos por separado. En una revisión reciente de distintos metanálisis y ensayos que comparaban la eficacia de los AINEs, no se ha logrado demostrar que unos sean más eficaces que otros, aunque sí que tengan distinto perfil de seguridad, a favor de ibuprofeno (Gotzsche, 2000a). Ningún ensayo clínico controlado de un tamaño suficiente ha comparado la eficacia de los AINEs frente a paracetamol.

No existen estudios convincentes sobre los pacientes concretos que pueden obtener mayores beneficios de unos AINEs que de otros. Suelen probarse distintos compuestos de este grupo

hasta que se logra el control de los síntomas. El número de AINEs distintos disponibles en nuestro país es muy elevado, por lo que es conveniente conocerlos bien, sobre todo en cuanto a sus distintos perfiles farmacocinéticos, para poder adaptarlos a las necesidades del paciente. Existen AINEs con inicio más rápido (alrededor de los 20 minutos), como el naproxeno o el ácido acetilsalicílico (AAS), que estarían preferentemente indicados cuando existe dolor agudo. Otros de inicio retrasado y acción prolongada (formas retard) pueden administrarse en toma nocturna para que actúen al despertarse el paciente.

En determinadas circunstancias clínicas, algunos AINE pueden tener un perfil de seguridad más ventajoso, como puede ser el caso del sulindaco en la insuficiencia renal, el diflunisal o la nabumetona en las hepatopatías crónicas o el diclofenaco en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales.

Los inhibidores selectivos de la isoenzima COX-2 de la ciclooxigenasa, o coxibs no han demostrado tener un perfil de seguridad significativamente mejor que otros AINEs, salvo en el sistema gastrointestinal (Schnitzer, 1999; Simon, 1999; Emery, 1999; Langman, 1999). Los pacientes con patología cardiovascular podrían beneficiarse de los efectos antiagregantes de los AINEs, que no comparten los coxibs. Se recomienda seguir las directrices del documento para el uso racional de los coxib de la SER (SER, 2000a).

Se recomienda valorar individualmente la necesidad de co-tratamiento con gastroprotectores. [5, D]

Dado que los AINEs se asocian con elevada frecuencia a efectos adversos gastrointestinales y que en muchas ocasiones se hará un uso prolongado de ellos, se recomienda valorar la necesidad de utilizar un protector gástrico en función de otros factores de riesgo para ulcera gastroduodenal.

V.5. Tratamiento del dolor

Para controlar el dolor se recomienda el uso de analgésicos. Si el dolor no responde puede recurrirse al tratamiento quirúrgico, especialmente para restaurar la función y la movilidad. [5, D]

Se debe pautar un tratamiento para controlar el dolor si éste persiste a pesar de las medidas previas adoptadas para el control de la enfermedad. Se empezará con analgésicos simples (e.g., paracetamol, AAS) apurando la dosis hasta 3-4 gr/día en el caso del paracetamol y hasta 4gr/día en el del AAS. Si el dolor persiste pueden utilizarse dipiridamol, AINEs o codeína.

Si el dolor es de tipo neuropático se pueden utilizar antidepresivos (amitriptilina u duloxetina) y algunos anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina o carbamacepina).

Cuando el dolor está muy localizado se puede recurrir a analgésicos locales como la crema de capsaicina. Su dosis ideal sería de 0,75 mg de crema

Se recurrirá al tratamiento quirúrgico cuando el dolor no responda a los tratamientos farmacológicos y esté causado por la destrucción articular produciendo una alteración de la capacidad funcional del paciente (Dunbar, 1998).

Cuando existe dolor muy importante, no hay respuesta a los tratamientos analgésicos previos, y no existe opción quirúrgica, pueden administrarse analgésicos opiáceos (Schur, 1999; Hazes, 1994).

V.6. Tratamiento de la AR en situaciones especiales

V.6.1. Pacientes ancianos

V.6.1.a. Monitorización de la función renal y hepática.

En los pacientes ancianos se monitorizará la función renal y hepática y se adaptarán los intervalos de las dosis de los fármacos que se eliminan por estas vías. [5, D]

El envejecimiento se puede acompañar de alteraciones en varios órganos, sobre todo aquellos que se encargan de metabolizar y excretar los distintos fármacos. Esto implica diferencias en la farmacocinética y farmacodinamia de un gran número de fármacos usados en pacientes ancianos con respecto a individuos jóvenes (Bird, 1990; Morgan, 1986). La optimización del tratamiento farmacológico en un paciente concreto depende de diversos factores que a menudo son poco conocidos o difíciles de determinar, y este hecho puede contribuir a la gran variabilidad de respuesta al mismo fármaco entre distintos individuos, especialmente acusada en ancianos (Bird, 1990).

Se debe realizar un ajuste en la dosis de aquellos fármacos que se eliminan por vía renal, de forma similar a la que se usa en pacientes con insuficiencia renal (disminución de la dosis y/o alargamiento de los intervalos entre las dosis). Incluso en ausencia de enfermedad renal, el aclaramiento renal en individuos ancianos se encuentra disminuido entre un 35-50%. Los ancianos, y especialmente los que padecen una AR, tienen disminución de la masa muscular, lo que produce una reducción en la producción de creatinina. Por tanto, un individuo anciano puede tener un valor normal de creatinina aunque exista una alteración de su aclaramiento (Oates, 1998).

El envejecimiento también puede producir una alteración de la función hepática, por lo que el metabolismo de los compuestos que se metabolizan en el hígado también puede estar disminuido (Morgan, 1986).

V.6.1.b. Monitorización de efectos adversos e interacción entre fármacos.

En pacientes ancianos se monitorizará la posible aparición de efectos adversos y la interacción con los fármacos que habitualmente toma. [5, D]

Las reacciones adversas a fármacos han sido consideradas tradicionalmente más frecuentes en individuos ancianos (Dahl, 1990; Hurwitz, 1969), aunque se dispone de escasa información sobre la mayoría de los fármacos en este grupo de edad, incluyendo aquellos que se usan en los pacientes con AR. La ausencia de datos se debe a la frecuente exclusión de grupos de edad extremos en los EC. Por esta razón, no es rara la aparición de efectos secundarios inesperados en individuos con AR de inicio tardío, una vez que se generaliza el uso de los fármacos (Morgan, 1986; Dahl, 1990).

En general, los pacientes ancianos padecen más de una enfermedad y necesitan tratamiento farmacológico múltiple. Esto implica un aumento de la probabilidad de interacciones medicamentosas y contribuye a un mayor número de efectos secundarios (Buchan, 1991). En pacientes ancianos la utilización de múltiples fármacos suele acompañarse de una falta del cumplimiento terapéutico estimada en un 10% (Bird, 1990).

Los FMEs y los inmunosupresores presentan un perfil de eficacia y seguridad similar en individuos jóvenes y ancianos aunque, por las consideraciones antes mencionadas, en los ancianos se debe monitorizar de una forma más estrecha la toxicidad (O´Callaghan, 1986).

V.6.2. Embarazo y lactancia

V.6.2.a. Prevención

Las pacientes en edad fértil deben ser informadas de los posibles efectos sobre el embarazo de la AR, especialmente por las implicaciones terapéuticas. [5, D]

No hay evidencia de que la AR tenga un efecto negativo sobre el desenlace del embarazo. Sin embargo, el tratamiento con FMEs sí que puede tener consecuencias negativas sobre el embarazo, el feto y la lactancia. Por ello, las pacientes en edad fértil deben conocer este riesgo para poder actuar en consecuencia.

Las manifestaciones de la AR desaparecen durante el embarazo en el 70% de los casos, para reaparecer en el postparto precoz (Nicholas, 1988). En los casos en los que se produce la mejoría, ésta tiene lugar sobre todo en el primer trimestre. No obstante, es común que la enfermedad fluctúe y que, como mínimo, se precisen ciclos con analgésicos. Casi siempre tiene lugar una recurrencia de la enfermedad durante el postparto precoz que no parece depender de la lactancia ni de la reaparición de la menstruación. La mayoría de las pacientes necesita dosis completas de AINEs en el postparto.

Los hijos de madres con Síndrome de Sjögren con anticuerpos anti-Ro tienen mayor riesgo de lupus neonatal.

V.6.2.b. Manejo de los fármacos en el embarazo y la lactancia

Se recomienda evitar en lo posible el uso de AINEs durante el embarazo y la lactancia. Los corticoides pueden ser utilizados de forma controlada. El manejo de los FMEs se hará de forma individualizada, siendo preferible su mantenimiento durante el embarazo. [5, D]

En animales, con dosis de AINEs mayores de las farmacológicas, se han observado efectos teratogénicos en las primeras semanas del embarazo. En el último trimestre, tanto en humanos como en animales, se ha observado también cierre precoz del ductus arterioso. Al tener efecto antiagregante e inhibidor de la musculatura uterina, los AINEs no son recomendables en fechas cercanas al parto. Todos los AINEs pasan, en mayor o menor medida, a la leche materna. Por estos motivos los AINEs se deben evitar en el primer y último trimestre y durante la lactancia. Si son necesarios, se usarán AINEs de vida media corta (ibuprofeno o ketoprofeno). En la lactancia, la toma del AINE debe coincidir con la de la toma del lactante para que no existan concentraciones elevadas en la leche.

No se han descrito efectos adversos graves de los corticoides a dosis medias durante el embarazo, salvo los de potenciación de la intolerancia a la glucosa y retención de líquidos e hipertensión, por lo que deben administrarse en situaciones controladas.

Durante el embarazo, si es necesario utilizar un glucocorticoide se usará prednisona o metilprednisolona, ya que ambos fármacos no atraviesan la barrera placentaria.

En cuanto al uso de FMEs durante el embarazo y la lactancia, la Tabla 30 muestra las consideraciones a tener en cuenta. La decisión de retirar un tratamiento de fondo durante el embarazo debe ser individualizada. Si se trata de una forma agresiva, es preferible no quitar el FME (salvo que se hayan demostrado efectos sobre el embrión, feto o lactante), y dejarlo a la mínima dosis efectiva. La retirada total del fármaco podría provocar una recurrencia de la enfermedad durante el embarazo y un peor pronóstico. En consecuencia, en mujeres en edad fértil se debe plantear un tratamiento con el menor riesgo para el feto, para evitar decisiones drásticas en el último momento.

Tabla 30. . Uso de fármacos antirreumáticos en el embarazo y la lactancia

Fármaco	Categoría FDA*	Efectos sobre el feto	Lactancia	Recomendaciones
AINES	B	✓ Riesgo de hemorragia fetal ✓ Cierre prematuro del ductus	Sí, pero posible aumento de riesgo de ictericia y kernicterus	Suspender 6-8 semanas antes del parto; Preferiblemente suspender a la semana 32.
ANAKINRA	B	✓ DI ✓ No toxicidad en los estudios de reproducción en ratas o conejos	✓ DI ✓ No	Usar en el embarazo sólo si es necesario para suprimir la actividad de la AR
ANTI-TNF	B	DI	✓ DI ✓ No	Precaución si se usan en el embarazo
AURANO-FIN	C	DI	Si**	Usar con precaución si se necesita suprimir la actividad de la AR
AUROTIO-MALATO	C	✓ DI ✓ En animales se ha descrito malformación compleja del SNC.	Si**	Usar con precaución si se necesita suprimir la actividad de la AR

Fármaco	Categoría FDA*	Efectos sobre el feto	Lactancia	Recomendaciones
AZATIOPRINA	D	CIR; leucopenia, linfopenia e hipogammaglobulinemia neonatales; infecciones (CMV y gram-negativos)	No	✓ Usar con precaución si es necesario para suprimir la actividad de la AR ✓ Valorar reducir la dosis tras la semana 32.
CICLOFOSFAMIDA	D	Embriopatía con déficit de crecimiento; retraso de desarrollo; craniosinóstosis; malformaciones craneofaciales; y malformaciones en extremidades.	No	Evitar durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre
CICLOS-PORINA A	C	Desarrollo y maduración alterados de los linfocitos T, B y NK	No	Usar con precaución si se necesita suprimir la actividad de la AR
COXIBS	C	Riesgo de hemorragia fetal; cierre prematuro de ductus	DI	Suspender 6-8 semanas antes del parto; preferiblemente suspender a la semana 32
D-PENICILA-MINA	D	Anomalías del tejido conjuntivo, cutis laxa	✓ DI ✓ No	Evitar durante el embarazo
GLUCOCORTICOIDES	B	Paladar hendido con la exposición al primer trimestre	✓ Sí ✓ Amamantar 4 horas después de la última dosis	Valorar la necesidad de dosis de estrés; evitar durante el primer trimestre
HIDROXI-CLORO-QUINA	C	Probablemente ninguno	Si***	Puede usarse durante el embarazo
METOTRE-XATO	X	Malformaciones craneales; malformaciones en extremidades; alteraciones en SNC.	No	Suspender 4 meses antes de la concepción; suplementar con ácido fólico durante esos 4 meses y durante el embarazo.

Fármaco	Categoría FDA*	Efectos sobre el feto	Lactancia	Recomendaciones
MICOFENOLATO MOFETILO	C	Teratogénico; malformaciones craneofaciales, en extremidades distales y otras.	No	Evitar si es posible durante el embarazo.
LEFLUNOMIDA	X	Embriotóxico	No	Colestiramina 8 g/8 horas x 11 días con niveles plasmáticos < 0,02 mg/L en 2 determinaciones separadas 2 semanas Y esperar 3 ciclos menstruales antes de la concepción.
SULFASALAZINA	B, D	Probablemente ninguno	Si****, con precaución (AAP)	Puede usarse durante el embarazo
RITUXIMAB	C	DI; casos aislados de granulocitopenia y linfopenia	✓ DI ✓ No	Evitar si es posible durante el embarazo.

Abreviaturas: AAP, Academia Americana de Pediatría; AINE, anti-inflamatorios no esteroideos; CMV, citomegalovirus; CIR, crecimiento intra-útero retardado; DI, datos insuficientes; SNC, sistema nervioso central.

***Clasificación de la FDA sobre teratogenicidad o no de los fármacos:**

Categoría A: Estudios adecuados y bien controlados no han logrado demostrar riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo y no existen pruebas de riesgo en trimestres posteriores.

Categoría B: Indica una de las siguientes posibilidades:

a) En estudios sobre animales no ha existido manifestación teratógena, pero no ha sido confirmado en humanos.

b) En estudios sobre animales se ha detectado un cierto potencial teratógeno, pero no ha podido ser confirmado en humanos.

Categoría C: Indica una de las siguientes posibilidades:

a) En estudios sobre animales se ha detectado efecto teratógeno, pero aún no se ha ensayado en humanos.

b) Aún no se han efectuado estudios (ni en animales ni en humanos).

Categoría D: Se han efectuado estudios que demuestran efectos teratógenos sobre el feto humano, pero en ocasiones el beneficio obtenido con el empleo de estos medicamentos puede superar el riesgo esperado (uso en situaciones límite de posible muerte materna).

Categoría X: Medicamentos que han demostrado, indudablemente, poseer efectos teratogénicos manifiestos y cuyos riesgos superan con creces el posible beneficio a obtener.

**El 20 % de la dosis administrada se excreta con la leche. Se han descrito en los lactantes erupciones cutáneas, hepatitis, y alteraciones hematológicas.

***Entre el 40% y el 60% de la dosis administrada se secreta con la leche. Se ha descrito diarrea sanguinolenta en un lactante.

****Un 7% de la dosis se secreta con la leche. Existe riesgo de acumulación en el lactante si tiene disminuida la excreción renal.

VI. SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En la Tabla 31 se presenta un resumen de los principales efectos adversos y monitorización de los FMEs.

VI.1. Antipalúdicos: cloroquina (CLQ) e hidroxicloroquina (HCQ)

Efectos adversos.- **Los antipalúdicos son fármacos relativamente seguros si se utilizan a las dosis recomendadas. Los efectos secundarios más frecuentes son la toxicidad gastrointestinal y cutánea, y los mas graves la retinopatía y la toxicidad neuromuscular. La gran mayoría de los efectos secundarios son reversibles y no obligan a la suspensión del tratamiento (Jiménez-Palop, 2006).**

*Monitorización.-***Se realizará examen oftalmológico basal a los pacientes mayores de 40 años y/o con historia familiar de enfermedad ocular (ACR Committee, 1996). Se realizará a todos los pacientes, un examen oftalmológico periódico, cada 6-12 meses, que incluya fondo de ojo y campimetría visual. Los pacientes con insuficiencia renal o aquellos que reciben el fármaco durante más de 10 años precisan una monitorización más frecuente. No son necesarias pruebas de laboratorio para monitorizar su toxicidad (Sontheimer, 2000). [5, D]**

*Contraindicaciones.-***Alergia a derivados de las 4-aminoquinoleínas. Retinopatía o deterioro del campo visual. Precaución en pacientes con déficit de G-6PD y disminución de la función renal (discrasias sanguíneas). Precaución en pacientes con trastornos bipolares, epilepsia ó tratamientos con excitantes (Wallace, 1994) y en pacientes con Diabetes Mellitus (Shojania, 1999).**

Se han descrito gran variedad de efectos adversos con los antipalúdicos (Jiménez-Palop, 2006); sin embargo, estos fármacos han mostrado un buen perfil de seguridad cuando se han comparado con otros FMEs (Felson 1990; Felson, 1992). En general, la hidroxicloroquina es mejor tolerada y menos tóxica que la CLQ (Finbloom, 1985).

La toxicidad gastrointestinal con náuseas, vómitos, dolor y distensión abdominal, es la más frecuente. En estos casos, si el paciente estaba tomando CLQ, se puede reducir la dosis a la mitad, o cambiar a hidroxicloroquina. Dado que la administración con los alimentos no disminuye su biodisponibilidad, se pueden administrar con las comidas, mejorando su tolerancia. La administración del fármaco por la noche también mejora la tolerancia.

La toxicidad cutánea rara vez conduce a la supresión de la medicación. Entre los efectos secundarios se encuentran rash maculopapular, descamativo o morbiliforme; urticaria y prurito; alopecia y encanecimiento del pelo; reacción liquenoide y dermatitis exfoliativa. En la hiperpigmentación amarillenta de piel y mucosas, que aparece en general tras periodos prolongados de tratamiento, y sobre todo en pacientes tratados con quinacrina, puede ser de utilidad reducir la dosis a la mitad.

La aparición de toxicidad ocular es muy infrecuente si no se sobrepasan las dosis recomendadas (Marmor, 2002). Puede detectarse precozmente si se realiza un examen oftalmológico periódico (exploración del fondo de ojo y campimetría) (ACR Committee, 1996).

Las manifestaciones de la toxicidad ocular son de varios tipos:

- ✓ Defectos visuales de acomodación; son reversibles sin necesidad de cambiar la dosis ni suspender el fármaco. Aparecen precozmente y se deben a disfunción muscular.
- ✓ Casos infrecuentes de diplopia por disfunción neuromuscular.
- ✓ Depósitos corneales, asintomáticos o con visión de halos luminosos, que desaparecen al suspender el tratamiento.
- ✓ Retinopatía; puede conducir a una pérdida persistente de visión y puede progresar a pesar de suprimir el tratamiento.

En los últimos años se han publicado diversas recomendaciones para el control ocular, con el objetivo de prevenir la aparición de retinopatía (Fielder, 1998; Marmor, 2002). Las de la Academia Americana de Oftalmología tienen en cuenta la dosis y tiempo de administración de los antipalúdicos, así como la existencia de posibles factores de riesgo (Marmor, 2002).

Otros efectos secundarios infrecuentes son:

- ✓ Manifestaciones a nivel del sistema nervioso central: cefalea (suele desaparecer sin necesidad de interrumpir el tratamiento), insomnio, nerviosismo o tinnitus. Raras veces pueden aparecer convulsiones ó psicosis (hay que tener precaución sobre todo en pacientes con trastornos bipolares, epilepsia ó tratamientos con excitantes) (Wallace, 1994; Jiménez-Palop, 2000).

- ✓ Neuromiopatía y cardiomiopatía: son manifestaciones infrecuentes (Avina-Zubieta, 1995; Iglesias, 1993; Stein, 2000). La miopatía afecta a musculatura proximal, y puede acompañarse de neuropatía periférica (Jiménez-Palop, 2000). La cardiomiopatía puede manifestarse con trastornos de conducción ó con Insuficiencia Cardiaca Congestiva, y algunos autores proponen realizar electrocardiogramas previamente y, de forma periódica durante el tratamiento (Cervera, 2001). La debilidad muscular, los déficit neurológicos y la insuficiencia cardiaca congestiva se resuelven en unos meses tras la suspensión del tratamiento (Avina-Zubieta, 1995; Ratliff, 1987).

- ✓ En pacientes con déficit de G-6PD, los antipalúdicos, y especialmente la CLQ, pueden inducir anemia hemolítica (Furst, 1996; Jiménez-Palop, 2000). También se han comunicado casos de anemia aplásica en pacientes tratados con quinacrina.

- ✓ Con los antipalúdicos se han descrito algunos casos de descenso en la glucemia, en pacientes con AR y Diabetes Mellitus tratados con Insulina o con antidiabéticos orales. (Shojania, 1999).

VI.2. Anti-TNFs: Infliximab (IFX), Etanercept (ETN), Adalimumab (ADA)

Efectos adversos.- **Existe actualmente una amplia experiencia con IFX y ETN. No se han identificado importantes efectos secundarios inesperados durante los primeros 5 años de observación, pero aún no están suficientemente establecidos sus perfiles de seguridad, siendo necesario un mayor tiempo de seguimiento. ADA muestra, hasta la actualidad, un perfil de seguridad similar a los otros anti-TNF.**

*Monitorización.-***Hemograma, bioquímica general, serología hepática, Rx de tórax, Mantoux y Booster al inicio del tratamiento. Posteriormente se recomienda hemograma y bioquímica general cada 4 semanas durante los primeros 4 meses, después cada 3-4 meses. En caso de estar recibiendo profilaxis anti-TBC: hemograma y perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses, posteriormente controles mensuales. Con estos controles se pretende *d*escartar infección aguda o crónica antes de iniciar el tratamiento [5, D], así como descartar la presencia de tuberculosis activa o latente [2.b, B]. También se debe vigilar la aparición de neoplasias. [5, D] y de enfermedades autoinmunes (ANA y DNA cada 3 meses durante el primer año, después cada 6 meses).**

*Contraindicaciones.- S***epsis ó infecciones; enfermedad desmielinizante; tumores; insuficiencia cardiaca moderada-severa; hipersensibilidad a componentes de éstos fármacos.**

VI.2.1. Efectos adversos de los anti-TNFs

Los datos existentes acerca de la seguridad de ETN e IFX en el tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR) proceden de EC que han incluido cerca de 6.000 pacientes (Scott, 2006), así como de una amplia experiencia en la práctica clínica. El tratamiento con estos 2 inhibidores del TNF ha sido estudiado de forma más extensa, dada su anterior introducción. ADA muestra, hasta la actualidad, un perfil de seguridad similar a los otros anti-TNF.

No obstante, con los 3 fármacos se han observado algunos efectos secundarios serios y/ó inesperados (enfermedades infecciosas, linfoproliferativas, autoinmunes, desmielinizantes...) y existe aún insuficiente información sobre la seguridad a largo plazo (Listing, 2005).

La información sobre la seguridad a largo plazo proviene de:

- ✓ Extensiones abiertas de EC previos (Moreland, 2006; Weinblatt, 2006 a y b)
- ✓ Comunicación de los efectos secundarios observados por los médicos
- ✓ Estudios observacionales prospectivos. La creación de bases de datos que incluyan un gran número de pacientes y un seguimiento prolongado de los mismos, como ya existen en varios países, constituye la mejor forma de valorar este aspecto.

Al analizar la posible toxicidad de los anti-TNFs hay que tener en cuenta que en la AR se ha observado mayor frecuencia de infecciones (Doran, 2002b), linfomas (Baecklund, 2006) y enfermedad cardiovascular (Solomon, 2003), en relación con la duración y severidad de la enfermedad. La mayoría de los pacientes tratados con estos fármacos tiene un cuadro moderado-severo, de larga duración, por lo que es difícil discernir si los efectos secundarios son atribuibles a la enfermedad ó al tratamiento (Hyrich, 2006a; Schiff, 2006; Hyrich, 2006b).

En el año 2005 un grupo de expertos revisó la evidencia existente hasta esa fecha, acerca de la eficacia y seguridad de los inhibidores del TNF y de Interleukina-1 en el tratamiento de enfermedades reumáticas (Furst, 2005).

VI.2.1.a. Infecciones

En el momento actual sigue existiendo controversia sobre si existe aumento del riesgo de infección importante (que requiere antibióticos u hospitalización), en pacientes en tratamiento con anti-TNF.

Una revisión sistemática de EC con IFX y ADA (Bongartz, 2006) encuentra un aumento del riesgo de infección. Sin embargo, otras 2 revisiones sistemáticas no objetivan este efecto en pacientes tratados con ADA (Schiff, 2006; Navarro-Sarabia, 2005), aunque si en un ensayo clínico, con seguimiento mas prolongado, de ADA y MTX (Keystone, 2004a). En un ensayo clínico, no incluido en estos análisis, se observó que en AR de reciente inicio, el riesgo es algo menor con ADA que con su asociación con MTX (Breedveld, 2006).

Estudios de extensión de 7 y 4 años de seguimiento con ETN y ADA (Moreland, 2006; Weinblatt, 2006a) no encuentran un incremento del riesgo de infección respecto al objetivado inicialmente en sendos EC.

Los EC excluyen pacientes con comorbilidades, por lo que son muy importantes los datos de seguridad procedentes de registros, existentes ya en varios países, que incluyan a todos los pacientes tratados con anti-TNF y permitan su seguimiento a largo plazo.

Según datos del registro BIOBADASER (http://biobadaser.ser.es/) se encuentra una mayor predisposición a infecciones (TBC y herpes zoster) en pacientes en tratamiento con anti-TNFs.

Datos del registro sueco muestran que el patrón de efectos adversos de ETN es similar al de los EC (Feltelius, 2005).

En la base de datos inglesa no se objetiva mayor número total de infecciones, y no hay diferencias en el riesgo entre los 3 anti-TNF. Se observa más frecuencia de infecciones cutáneas y de tejidos blandos, y de infección por patógenos intracelulares solo en los pacientes tratados con estos fármacos (Dixon, 2006). En cambio, en la base de datos alemana, la incidencia es mayor (analizan ETN e IFX), siendo más frecuentes las infecciones respiratorias, cutáneas, óseas y articulares (Listing, 2005).

En la base de datos alemana el grupo comparativo tenía menor frecuencia de infecciones serias y en la inglesa mayor frecuencia de infecciones respiratorias, lo que explica estas diferencias. Mayor reclutamiento de pacientes y un seguimiento prolongado permitirán obtener datos más concluyentes.

- Tuberculosis (TBC)

Tras su comercialización se comunicaron varios casos de TBC en pacientes tratados con IFX y, posteriormente, también con ADA y ETN. Un estudio observacional, en población española, encuentra mayor riesgo de TBC en pacientes con AR, que aumenta con el tratamiento con IFX (Carmona, 2003b; Gomez-Reino, 2003). En la mayoría de los casos con IFX, la TBC aparece a las 12 semanas del inicio, lo que sugiere rectivación de una tuberculosis latente. Con ETN ocurre una media de 11,5 meses del inicio y, con ADA, en los primeros 8 meses (Crum, 2005). Se presenta con un patrón inusual (56% extrapulmonar y 24% diseminada) (Furst, 2005; Dixon, 2006; Crum, 2005; Hamilton, 2003). Dada la gravedad de esta complicación, se establecieron, a nivel nacional, las siguientes recomendaciones (Rodríguez-Valverde, 2004):

  - ✓ Evaluar la existencia de una TBC, activa ó latente (inactiva), antes de comenzar el tratamiento con fármacos anti-TNF. La evaluación incluirá historia previa de antecedentes y/o contacto con la enfermedad, placa de tórax y prueba de tuberculina, que se repite 7-10 días después si es negativa (pueden aparecer falsos negativos en pacientes gravemente enfermos ó inmunodeprimidos). Algunos

autores aconsejan repetir el test de tuberculina cada año (Furst, 2005; Crum,2005; Cush, 2005).

- ✓ Si se diagnostica una TBC latente (inactiva), deben tomarse medidas preventivas y valorar la relación beneficio-riesgo antes de empezar la terapia con anti-TNF. No está claro cuánto tiempo antes del inicio del anti-TNF debe iniciarse la profilaxis (Crum, 2005; Rodríguez-Valverde, 2004).

- ✓ Además se instruirá al paciente para que informe a su médico si aparecen signos y/o síntomas sugerentes de TBC, por ejemplo tos persistente, debilidad/pérdida de peso y febrícula. Se suspenderá el tratamiento si se sospecha tuberculosis activa hasta que el diagnóstico sea descartado, o la infección haya sido tratada de acuerdo con las pautas habituales.

La instauración de estas medidas ha demostrado una marcada reducción del número de casos de TBC, aunque en ello puede influir también el que se procure no tratar con anti-TNF a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar esta infección (Carmona, 2005).

Un mayor número de casos se han asociado con IFX lo que puede deberse, al menos en parte, a su anterior introducción y utilización cuando aún no se conocía el incremento del riesgo de esta infección ni se realizaba su profilaxis (Carmona, 2005), aunque algunos autores sugieren que los anticuerpos monoclonales pueden asociarse con mayor riesgo de esta infección que el ETN (Dixon, 2006).

- Infecciones Oportunistas

Con los 3 anti-TNF se han observado infecciones oportunistas y por patógenos intracelulares (listeriosis, salmonelosis, candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, e infecciones por citomegalovirus, pneumocystis, criptococo….) pero con una incidencia muy baja (Furst, 2005; Crum, 2005). Los pacientes deben evitar alimentos de alto riesgo de adquisición de una infección por Listeria, ó Salmonella (Crum, 2005; Dixon, 2006).

- Infección por virus de hepatitis B y C

La seguridad y eficacia de los anti-TNF en pacientes con hepatitis B y C no es conocida (Furst, 2005).

Parecen seguros en la hepatitis C crónica (Calabrese, 2004) e incluso, un estudio controlado con ETN, junto con Interferón y Ribavirina, muestra una mejoría en los síntomas y los test de función hepática, sin afectar la carga viral (Zein, 2005). Sin embargo, se ha comunicado un caso de reactivación en un paciente tratado con ETN, por lo que deben utilizarse con precaución (Ledingham, 2005).

No deben emplearse en pacientes con infección por virus B, pues se han descrito, en los últimos años, varios casos de reactivación con IFX y con RTX (Calabrese, 2006). Aunque también se ha comunicado su uso sin que produzca una alteración en la carga viral (Ledingham, 2005), y, existen datos que indican que puede evitarse su reactivación utilizando profilaxis con tratamiento anti-viral (Furst, 2005; Calabrese, 2006). La Lamivudina ha sido eficaz pero su administración a largo plazo se asocia con la aparición de resistencias. No existen estudios del Adefovir como profilaxis de la reactivación de la hepatitis B en pacientes con tratamiento inmunosupresor (Calabrese, 2006).

- HIV

Los efectos de la terapia anti-TNF en pacientes HIV no son conocidos, pues los datos existentes son muy limitados (Aboulafia, 2000; Gaylis, 2003; Bartke, 2004; Ledingham, 2005).

- Infección y Cirugía

No está claro el riesgo de infección perioperatoria, ni cuanto tiempo antes de una intervención quirúrgica deben suspenderse estos fármacos (Furst, 2005; Crum, 2005; Cush, 2005) y las distintas sociedades científicas difieren algo en los periodos de tiempo recomendados (Rodríguez-Valverde, 2004; Ledingham, 2005).

No se recomienda su asociación con ANK ni con ABT porque aumenta el riesgo de infecciones (Scott, 2006; Weisman, 2002).

- Vacunación

Los efectos del tratamiento anti-TNF sobre la mayoría de las vacunaciones es desconocido (Ledingham, 2005). Existe un estudio, con la vacuna anti-neumocócica, que sugiere que la respuesta puede ser menor y se aconseja administrarlas antes del inicio del tratamiento (Elkayam, 2004c). Se recomienda la vacunación contra el neumococo y la gripe, y se desaconsejan las vacunas que contengan gérmenes vivos (Scott, 2006; Furst, 2005; Crum, 2005; Rodríguez-Valverde, 2004).

VI.2.1.b. Neoplasias

Aún no está bien establecido si existe ó no un aumento del riesgo total de cáncer en pacientes con AR tratados con inhibidores del TNF. Hay que tener siempre en cuenta que, en esta enfermedad, el riesgo de cáncer, especialmente de origen linfoproliferativo, es mayor, y es difícil separar el riesgo espontáneo del relacionado con el tratamiento de la enfermedad (Setoguchi, 2006; Weyand, 2006).

Una revisión sistemática, de 9 EC con IFX y ADA, encuentra mayor riesgo de cáncer, incluyendo tumores sólidos, hematológicos y melanomas (excluyendo el resto de tumores cutáneos), que fue más elevado en los que recibían dosis mas altas (Bongartz, 2006).

Sin embargo, estudios de cohortes de pacientes incluidos en bases de datos de varios países no encuentran mayor riesgo de tumores sólidos en pacientes tratados con anti-TNF (Scott, 2006; Setoguchi, 2006; WGET, 2005; Askling, 2005b), ni con anti-IL1 (Scott, 2006; WGET, 2005; Setoguchi, 2006).

Existe un elevado riesgo de tumores sólidos en pacientes con granulomatosis de Wegener tratados con ETN y CFA por lo que no debe utilizarse más la combinación de CFA con un anti-TNF.

Con los 3 inhibidores del TNF se han comunicado casos de linfoma (Scott, 2006). Como ya se ha comentado, el riesgo de tumores es mayor en los pacientes con AR, habiéndose objetivado en un estudio que el aumento del riesgo de linfoma se asocia con enfermedad severa, con elevada actividad inflamatoria (Baecklund, 2006). Es precisamente en estos pacientes que presentan elevada actividad inflamatoria refractaria a otras terapias, en los que se indica con mayor frecuencia tratamiento con inhibidores del TNF.

En una serie de 26 casos (18 con ETN, 8 con IFX) se observó una mayoría de linfomas no-Hodgkin. El intervalo entre el inicio del tratamiento y el diagnóstico del linfoma fue muy corto (media de 8 semanas) y en 2 pacientes (1 con cada fármaco) se observó una regresión del linfoma tras la suspensión del mismo. Dos pacientes, tratados previamente por linfomas y que estaban en remisión, al iniciar el anti-TNF, desarrollaron muy rápidamente una recurrencia (Brown, 2002).

Un estudio de extensión abierta, de 7 años de seguimiento, de pacientes de un ensayo clínico con ETN, encontró mayor riesgo de linfoma que en la población general (Moreland, 2006), pero, sin un grupo de comparación directo no se puede establecer una asociación (Hyrich, 2006a). No se observó una acumulación de casos, con el seguimiento más prolongado, lo que sugiere que puede acelerar el desarrollo de linfomas pre-existentes.

Un estudio reciente comparó la incidencia de linfomas en una cohorte de pacientes con AR tratados con anti-TNF respecto a pacientes con AR sin tratamiento anti-TNF y encontró un aumento del riesgo (Wolfe, 2004b), pero los grupos no eran comparables en cuanto a duración y gravedad de la enfermedad, no pudiendo establecer una relación causal (Hyrich, 2006). De hecho, estudios de cohortes, que tienen en cuenta estas variables, no encuentran mayor riesgo de linfoma en pacientes tratados con anti-TNF (Setoguchi, 2006; Askling, 2005a) ni con anti-IL1 (Setoguchi, 2006).

Recientemente se han comunicado 6 casos de linfoma T hepatoesplénico, de curso muy agresivo, en pacientes jóvenes con enfermedad de Crohn, tratados con IFX junto con AZT ó 6 mercaptopurina (comunicación de Centocor).

En el registro BIOBADASER (http://biobadaser.ser.es/) no se encuentra una asociación clara entre el uso de anti-TNFs y la aparición de linfoma.

En líneas generales no debe indicarse tratamiento con anti-TNFs en pacientes con mayor riesgo de linfoma (infección previa con virus de Epstein Barr o antecedentes familiares o personales de linfomas).

Son necesarios aún datos de seguimiento a más largo plazo y de mayor número de pacientes para aclarar la existencia o no de una asociación de los anti-TNF con el desarrollo de tumores. Mientras tanto se debe tener una extrema precaución al indicar la utilización de estos fármacos cuando existe historia de tumores previos (o incluso no utilizarlos en estos casos), y advertir a los pacientes de que aún no se conoce el riesgo de cáncer asociado (Scott, 2006).

VI.2.1.c. Otros efectos adversos de los anti-TNFs

Los efectos adversos leves más frecuentes son las reacciones locales en el punto de la inyección (eritema, dolor local, edema) con ETN y ADA que generalmente son autolimitadas, duran entre 3 y 5 días, aparecen en el primer mes de tratamiento y no requieren su interrupción, y las reacciones infusionales con IFX consistentes en síntomas inespecíficos como fiebre, escalofríos, dolor torácico, hipertensión o hipotensión, prurito/urticaria, cefalea, sinusitis, rinitis y sintomatología cardiorrespiratoria (Scott, 2006; Furst, 2005).

- Manifestaciones Hematológicas

Se han comunicado casos aislados de pancitopenia y anemia aplásica. No está claro si existe una relación causal, pero se debe tener precaución en pacientes con historia de alteraciones

hematológicas, interrumpir el tratamiento, y evaluar la posible existencia de otras causas (Furst, 2005; Ledingham, 2005).

- Enfermedad desmielinizante

Se han comunicado casos aislados de neuritis óptica, esclerosis múltiple y desmielinización inespecíficas más frecuentes con ETN (Mohan, 2001; Haraoui, 2006). No está claro si estos síndromes ocurren con mayor frecuencia de la esperada en la población general. El tratamiento debe suspenderse. En pacientes con historia de enfermedad desmielinizante en principio está contraindicado este tratamiento (Rodríguez-Valverde, 2004; Ledingham, 2005).

- Autoinmunidad

Con los 3 anti-TNF pueden aparecer, con poca frecuencia, síndromes que recuerdan al Lupus inducido por drogas. Debe realizarse una interrupción del tratamiento tras la que suelen resolverse los síntomas (habitualmente entre 6 semanas a 14 meses). Pueden aparecer anticuerpos antinucleares, anti-DNA, y anti-cardiolipina, sin que exista evidencia de asociación con mayor riesgo de Lupus Eritematoso Sistémico (Furst, 2005; Ledingham, 2005; Haraoui, 2006). De forma infrecuente se ha objetivado la presencia de ANCA, anticuerpos anti-tiroideos, vasculitis y otras complicaciones autoinmunes (Haraoui, 2006).

- Insuficiencia Cardiaca

En pacientes con AR e Insuficiencia Cardiaca, clases 3-4 (NYHA), tratados con IFX a dosis altas (10 mg/k), se observó un aumento de morbi-mortalidad (Furst, 2005; Ledingham, 2005). No existe evidencia de que la incidencia de Insuficiencia Cardiaca leve, o su mortalidad, sean más altas en pacientes tratados con inhibidores del TNF a las dosis habituales y hay que tener en cuenta que los pacientes con AR, tratados ó no con anti-TNF, tienen mayor incidencia de enfermedad cardiovascular (Wolfe, 2004c).

No obstante se recomienda no tratar con anti-TNF a los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada (clases NYHA 3-4), ni con insuficiencia cardiaca leve-moderada (clases 1-2) con una fracción de eyección disminuida (Desai, 2006).

- Enfermedad pulmonar

En pacientes con AR tratados con estos fármacos se han descrito casos de empeoramiento de una enfermedad pulmonar intersticial subyacente, con desenlace fatal en algún caso (Peno-Green, 2002; Villeneuve, 2006), por lo que en las recomendaciones de la Sociedad Inglesa de Reumatología se aconseja utilizar los inhibidores del TNF con precaución y con una monitorización muy estrecha (Ledingham, 2005), desaconsejando algunos autores su utilización en pacientes con enfermedad pulmonar significativa preexistente (Villeneuve, 2006).

- Hepatopatía

Con IFX se han comunicado casos muy raros de fallo hepático no precedidos de alteraciones de la función hepática. Con los 3 anti-TNF se ha observado elevación de enzimas hepáticas (otras medicaciones y circunstancias hacen que la etiología y significado no sea claro) y frecuentemente reversibles a pesar de continuar el tratamiento (Furst, 2005).

VI.2.2. Monitorización de los anti-TNFs

Para disminuir el riesgo de posibles efectos secundarios con estos fármacos es fundamental realizar una apropiada selección del paciente, excluyendo aquellos casos en los que exista una contraindicación absoluta como presencia de infección activa, sistémica o localizada, tumores o enfermedad desmielinizante. Evaluar la posible existencia de TBC latente e iniciar tratamiento profiláctico, si está indicado. Administrar vacunación anti-gripal y anti-neumocócica. Advertir al paciente de los síntomas ante los que debe consultar. Realizar un seguimiento estrecho del paciente (Furst, 2005; Rodríguez-Valverde, 2004; Ledingham, 2005).

VI.2.3. Contraindicaciones de los anti-TNFs

Sepsis ó infecciones; enfermedad desmielinizante; tumores; insuficiencia cardiaca moderada-severa; e hipersensibilidad a componentes de éstos fármacos.

VI.3. Azatioprina (AZT)

Efectos adversos.- **Los efectos secundarios más frecuentes de la azatriopina son: intolerancia gastrointestinal, alteraciones hematológicas e infecciones.**

Monitorización.- **Debe realizarse una analítica basal que incluya hemograma completo (leucocitos, hemoglobina y plaquetas), creatinina y pruebas de función hepática. Posteriormente se realizará un hemograma cada 1-2 semanas mientras se ajusta la dosis y, una vez alcanzada una dosis estable, se realizará un hemograma cada 1-3 meses (ACR Committee, 1996). Se recomienda la realización de pruebas de función hepática cada 6-8 semanas. La dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal. Deben extremarse las precauciones si se usa de forma concomitante con alopurinol. [5, D]**

Contraindicaciones.- **Enfermedad neoplásica conocida.**

La AZT se excreta en orina en un 45% y el resto se metaboliza a 6-mercaptopurina (6-MP), que a su vez es metabolizada a través de 2 rutas: una oxidación catabólica a ácido 6-tioúrico (por la acción de la xantino-oxidasa) y una vía anabólica en la que actúan 2 enzimas (tiopurinametiltransferasa, TPMT, e hipoxantinafosforibosiltransferasa) transformándola en varios metabolitos.

VI.3.1. Efectos adversos de azatioprina

La toxicidad de AZT y 6-MP se relacionan predominantemente con la actividad de TPMT. Hasta un 11% de la población presenta una actividad baja de esta enzima (Lennard, 1989). El análisis del gen de TPMT ó de actividad enzimática antes de indicar este tratamiento, puede ayudar a predecir que pacientes tienen mayor riesgo de presentar efectos secundarios con la AZT (Black, 1998; Marra, 2002; Seidman, 2002). Sin embargo, todavía no existe consenso acerca de cómo deben utilizarse estos análisis y hay una gran variabilidad en la práctica clínica a este respecto (Cuffari, 2004; Lichtenstein, 2004). Además, es importante tener en cuenta que los pacientes con actividad TPMT normal puede presentar importantes efectos secundarios.

La administración de Alopurinol (inhibidor de la xantino-oxidasa) junto con AZT también aumenta el riesgo de efectos secundarios y debe evitarse, en la medida de lo posible. En caso de ser imprescindible su empleo, debe reducirse la dosis de AZT en un 50 a 75%.

Los efectos secundarios más frecuentes, a las dosis utilizadas en las enfermedades reumáticas son: intolerancia gastrointestinal, mielosupresión e infecciones (Huskisson, 1984).

VI.3.1.a. Intolerancia gastrointestinal

Los síntomas gastrointestinales aparecen en un 20% de los pacientes tratados con AZT. Los más frecuentes son anorexia, náuseas y vómitos. Menos frecuente es el desarrollo de diarrea (<1%) o la elevación de los enzimas hepáticos (5%). Aunque estos efectos secundarios pueden obligar a suspender el fármaco (10%), suelen mejorar o resolverse al reducir la dosis (Huskisson, 1984).

VI.3.1.b. Mielosupresión

Las alteraciones hematológicas son dosis-dependientes, siendo las más frecuentes la leucopenia (25% de los pacientes) y la trombocitopenia (5%), aunque también se han descrito casos de aplasia medular. Las alteraciones hematológicas leves pueden resolverse al reducir la dosis (Huskisson, 1984). El déficit de xantinoxidasa produce un aumento de los efectos secundarios en general y de los hematológicos en particular (Black, 1998). Debe evitarse la utilización de alopurinol. En caso de ser imprescindible su empleo, se reducirá la dosis de AZT en un 50 a 75%, controlando con mayor frecuencia el recuento leucocitario. En pacientes con niveles bajos de TPMT existe mayor riesgo de mielosupresión y de anemia macrocítica (Woodson, 1982).

VI.3.1.c. Infecciones

Las infecciones aparecen en un 10% aproximadamente de los pacientes tratados con AZT. Las de origen bacteriano suelen desarrollarse en pacientes neutropénicos. Las de etiología viral, especialmente herpes zoster, ocurren hasta en un 6% (Singh, 1989). Pueden producirse reactivaciones de hepatitis crónicas víricas (Mok, 2000).

VI.3.1.d. Otros efectos adversos de la azatioprina

Se ha descrito la aparición, durante las primeras semanas de tratamiento, de un cuadro similar a una reacción de hipersensibilidad con fiebre, malestar general, artromialgias, lesiones cutáneas, leucocitosis, elevación de enzimas hepáticos e incluso hipotensión y shock (Blanco, 1996).

En pacientes con AR tratados con AZT parece estar aumentado el riesgo de desarrollar neoplasias (RR: 2,2-8,7), fundamentalmente carcinomas cutáneos y neoplasias hematológicas (Silman, 1988; Asten, 1999).

La AZT puede causar depresión temporal de la espermatogénesis

VI.3.2. Monitorización de azatioprina

Se aconseja iniciar con 25-50 mg/d la 1ª semana y aumentar 0,5 mg/k/4-6 semanas hasta obtener respuesta ó hasta un máximo de 3 mg/k/d. La dosis debe reducirse en caso de insuficiencia renal. Durante la escalada de dosis se recomienda realizar hemograma cada 2 semanas y luego cada 4-6 semanas. Si los leucocitos son < 4.000 ó plaquetas < 150.000 hay que disminuir la dosis ó interrumpir el tratamiento. Si aparece macrocitosis debe realizarse control más estrecho, una vez descartado el déficit de vitamina B12 o de folatos.

Determinación de las enzimas hepáticas cada 6-8 semanas (Furst, 1994b).

VI.4. Ciclofosfamida (CFA)

Efectos adversos.- **Los efectos adversos de la CFA son frecuentes y varían en relación con la dosis utilizada y la vía de administración (Ortman, 2000). Se recomienda la administración intravenosa. La mayoría de los efectos secundarios son reversibles con la supresión del fármaco. Los más frecuentes son toxicidad gonadal, urológica y medular, neoplasias e infecciones. Otras manifestaciones tóxicas de menor trascendencia pero frecuentes son alopecia, náuseas y vómitos.**

Monitorización.- **Hemograma completo cada 1-2 semanas durante los primeros 2-3 meses del tratamiento, posteriormente cada 2-4 semanas una vez que se haya estabilizado la dosis (Clements, 1986). En pacientes con terapia intravenosa cíclica, se valorará el hemograma antes de cada infusión de CFA, y tras una o dos semanas después de la infusión. Se realizarán controles mensuales de enzimas hepáticos, análisis de orina y del sedimento urinario. Si se detecta microhematuria se indicarán otros estudios más específicos como cistoscopia y citologías urinarias. [5, D]**

Contraindicaciones.- **Embarazo, infección crónica o activa, hepatopatías y antecedentes de neoplasias. La insuficiencia renal es una contraindicación relativa que requerirá ajustar la dosis.**

VI.4.1. Efectos adversos de ciclofosfamida

La CFA es un fármaco útil en el tratamiento de las complicaciones graves de la AR. Se recomienda su uso mediante pulsos intravenosos, por ser tan eficaces como la administración oral y presentar menores efectos secundarios.

VI.4.1.a. Toxicidad gonadal

En la mujer la toxicidad gonadal por CFA se produce a nivel de los folículos primordiales y antrales, ocasionando oligo y amenorrea (Warne, 1973); en el varón afecta a la capa germinal epitelial de los tubos seminíferos condicionando oligoazoospermia y disminución del tamaño o atrofia testicular (Watson, 1985).

Recientemente se ha revisado la epidemiología del fracaso ovárico producido por CFA y las posibles estrategias para la preservación de la función de este órgano (Slater, 1999). El riesgo de amenorrea varía entre 11-59% (Mok, 1998; Wang, 1995), aunque puede ser menor con la administración en pulsos intravenosos, pero la diferencia no es substancial (Austin, 1986). El

riesgo aumenta con la edad de la paciente y la dosis acumulada (Boumpas, 1993; Gourley, 1996; Mok, 1998; Huong, 2002).

En los varones el riesgo de azoospermia varía entre 50-90%, en pacientes con quimioterapia (Masala, 1997). Existe menos información en enfermedades autoinmunes, pero también ocurre con frecuencia (Fukutani, 1981). La dosis que puede causar toxicidad gonadal en varones puede ser muy pequeña (Rivkees, 1988).

La recuperación de la función ovárica o de la espermatogénesis son imprevisibles, pudiendo producirse esterilidad irreversible (Fairley, 1972). Por tanto, antes de iniciar el tratamiento con CFA se recomienda congelar óvulos o esperma.

El riesgo de infertilidad puede ser disminuirse en las mujeres mediante tratamiento con inhibidores de gonadotropinas (Blumenfeld, 2000; Somers, 2005; Manger, 2006). Un estudio sugiere que los anticonceptivos con dosis altas de estrógenos protegen de la toxicidad gonadal (Chapman, 1981), mientras que las dosis bajas utilizadas en otro estudio no muestran este efecto protector (McDermott, 1996). En los varones, la utilización de testosterona también disminuye la toxicidad gonadal (Masala, 1997).

VI.4.1.b. Toxicidad urológica

La toxicidad urológica de la CFA consiste básicamente en el desarrollo de cistitis hemorrágica y carcinoma de vejiga (Talar-Williams, 1996; Knight, 2004).

La cistitis hemorrágica se presenta en el 15-30% de los pacientes tratados con CFA por vía oral. La administración de pulsos intravenosos no suele asociarse a toxicidad vesical (Austin, 1986; Boumpas, 1993).

Existe un elevado riesgo de desarrollo de neoplasia vesical maligna con dosis totales superiores a 80 gr. Los tumores pueden aparecer precozmente o varios años después del inicio del tratamiento. El riesgo permanece incluso años después de su supresión (Radis, 1995; Hoffman, 1992). El desarrollo de carcinoma de vejiga no parece estar relacionado con la presentación previa de cistitis hemorrágica (Knight, 2004; Talar-Williams, 1996).

Para disminuir la toxicidad vesical se recomienda hidratación abundante por vía oral (2-3 litros en 24 horas) o intravenosa y micción frecuente. La utilización del 2-mercaptoetanol-sulfonato de sodio (mesna), conjuntamente con la CFA, también disminuye la toxicidad vesical (Reinhold-Keller, 2000; Hellmich, 2004).

La CFA debe ser suspendida si el paciente presenta manifestaciones que sugieran reducción del volumen vesical (e.g., polaquiuria), procediéndose a realizar cistometría. Ante la aparición de hematuria que haga sospechar la presencia de una incipiente cistitis hemorrágica u otra complicación urológica, se suspenderá el tratamiento, indicándose la realización de cistoscopia y citología urinaria (Talar-Williams,1996).

VI.4.1.c. Toxicidad medular

La CFA produce mielosupresión reversible. El grado de leucopenia y neutropenia es dosis-dependiente. La supresión es máxima a los 8-12 días después de la administración intravenosa (Ortmann, 2000). Debe evitarse que el recuento leucocitario descienda de 3000/mm3 y que

los neutrófilos sean inferiores a 1000/mm3 ajustando la dosis hasta recuperar los niveles deseados.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con alopurinol ya que incrementa el riesgo de leucopenia (Clements, 1986).

La anemia y trombopenia son menos frecuentes y la aplasia, si se produce, tiene carácter transitorio.

VI.4.1.d. Neoplasias

El uso de CFA se asocia a mayor riesgo de linfomas y, probablemente leucemias, cáncer cutáneo y de vejiga (Radis, 1995; Vasquez, 1992). Los factores que parecen condicionar el desarrollo de carcinomas son la dosis total de CFF y la duración del tratamiento (Radis, 1995; Reinhold-Keller, 2000).

VI.4.1.e. Infecciones

Las infecciones respiratorias de vías altas e infecciones por bacterias, hongos y virus especialmente por herpes zoster, son frecuentes con el uso de la CFA. Se consideran factores de riesgo la afectación multiorgánica, el tratamiento concomitante con altas dosis de esteroides y los recuentos leucocitarios inferiores a 3.000 células/mm3 (Pryor, 1996). Se recomienda profilaxis para el pneumocystis jiroveci en pacientes en tratamiento con CFA y altas dosis de esteroides (Sowden, 2004).

VI.4.1.f. Otros efectos adversos de la ciclofosfamida

Otros efectos adversos observados son toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos, fundamentalmente) (Singh, 1991), alopecia, cambios ungueales, reacciones de hipersensibilidad. Con dosis muy altas puede ocurrir toxicidad pulmonar, cardiaca ó hepática (Ortmann, 2000; Fraiser, 1991), y secreción inadecuada de la hormona antidiurética (Salido, 2003).

VI.5. Ciclosporina A (CSA)

Efectos adversos.- **Los efectos adversos más graves y relativamente frecuentes son la nefrotoxicidad y la hipertensión arterial. Ambos son dosis-dependientes y constituyen la mayor limitación para su utilización.**

Monitorización.- **Previamente al inicio del tratamiento se practicarán determinaciones de tensión arterial (2 controles), hemograma, perfil bioquímico, hepato-renal (con especial atención a la urea y creatinina séricas), y orina elemental con sedimento. Se monitorizará la tensión arterial, la función renal y los electrolitos K^+ y Mg^{++}, cada 2 semanas en el primer trimestre y posteriormente de forma mensual. Si se varía la dosis o se produce un aumento de la creatinina o de la tensión arterial, la monitorización se realizará semanalmente hasta la estabilización. Si se detectan aumentos superiores al 30% en los niveles de creatinina sérica con respecto al valor basal, se reducirá la dosis en un 25-50%. Si al mes no se produce mejoría de la función renal se suspenderá la CSA, que podrá reanudarse si la creatinina vuelve a cifras dentro del 10% del valor anterior al**

tratamiento. Si se detecta HTA, se puede instaurar tratamiento con calcioantagonistas. El fármaco de elección es el nifedipino (no aumenta los niveles de ciclosporinemia). [5, D]

Contraindicaciones.- **Cáncer actual (excepto cáncer cutáneo no melanoma), hipertensión arterial no controlada, disfunción renal, infecciones no controladas, inmunodeficiencia primaria o secundaria (Cush, 1999).**

VI.5.1. Efectos adversos de ciclosporina A

VI.5.1.a. Nefrotoxicidad e hipertensión arterial

La **nefrotoxicidad** producida por la CSA puede causar una insuficiencia renal aguda, que suele ser reversible al disminuir las dosis del fármaco, ó una enfermedad crónica y progresiva, usualmente irreversible (Burdmann, 2003; de Mattos, 2000). También puede producir una disfunción tubular, con disminución de la reabsorción de Mg y disminución de la excreción de K y úrico (Kahan, 1989).

La CSA causa una vasoconstricción, dosis-dependiente, en la vasculatura preglomerular, con disminución del flujo renal y filtrado glomerular (Rugennent, 1993). Esta vasoconstricción, junto con un aumento en la reabsorción tubular de sodio y un posible efecto sobre el sistema renina-angiotensina, causan también una **HTA.** La HTA, al igual que la insuficiencia renal aguda, suelen ser reversibles con la disminución de la dosis o interrupción del tratamiento (Lamas, 2005).

La enfermedad renal crónica con cambios estructurales irreversibles es rara y se suele presentar con niveles séricos de CSA elevados y factores de riesgo asociados como: tratamiento concomitante con fármacos nefrotóxicos, nefropatía preexistente, edad avanzada, diabetes e hipertensión arterial (Feutren 1992; Cush, 1999).

Para evitar la nefropatía estructural se recomienda:

- ✓ Excluir a pacientes con factores de riesgo potenciales como disfunción renal
- ✓ Limitar la dosis máxima a 5 mg/kg/día
- ✓ Administrar la dosis de mantenimiento mínima posible, según el nivel de creatinina sérica
- ✓ Monitorización frecuente y cuidadosa de la función renal
- ✓ Realizar exploración clínica y controles de laboratorio de manera regular (Panayi, 1997; Cush, 1999).

Antes de iniciar la terapia el paciente debe estar normotenso. Si la TA diastólica es mayor de 95 mmHg o la sistólica superior a 160, no se aumentará la dosis. Si se objetiva HTA (TA diastólica >105 mmHg o sostenida superior a 95 mmHg) en 2 controles consecutivos debe iniciarse tratamiento antihipertensivo o disminuir la dosis de CSA (Panayi, 1997). Los fármacos antihipertensivos de elección son algunos bloqueantes de los canales del calcio (Cush, 1999).

VI.5.1.b. Neoplasias

No se ha demostrado que el riesgo de tumores sólidos o procesos linfoproliferativos esté aumentado en los pacientes con AR en tratamiento con CSA, aunque se han publicado casos aislados de linfomas reversibles al suspender el fármaco (Cush, 1999; van dem Borne, 1998).

VI.5.1.c. Otros efectos adversos de la ciclosporina A

Los efectos secundarios más frecuentes, además de la HTA y nefrotoxicidad son: gastrointestinales (dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea), hipertricosis, hipertrofia gingival, parestesias y temblor (Thomas, 2000a; Wijdicks, 1995). Suelen ser dosis-dependientes y reversibles al disminuir la dosis del fármaco. El temblor es usualmente moderado y bien tolerado (Cush, 1999). También puede causar alteraciones hepáticas (hiperbilirrubinemia e hipertransaminemia), hiperuricemia e hiperpotasemia, hipomagnesemia, pérdida de masa ósea,… (Landewe, 1994; Thiebaud, 1996).

VI.6. D-penicilamina (DPE)

Efectos adversos.- **Los efectos adversos más frecuentes de la DPE son lesiones cutáneas, síntomas gastrointestinales y afectación renal.**

Monitorización.**- Debe realizarse una analítica basal que incluya un hemograma completo, creatinina y análisis de orina (elemental y sedimento). Se repetirán estas pruebas cada 2 semanas hasta que se alcance una dosis estable y posteriormente cada 1-3 meses (ACR Committee, 1996). [5, D]**

Contraindicaciones.- **Nefropatías, discrasias sanguíneas (leucopenia y trombocitopenia).**

VI.6.1. Efectos adversos de D-penicilamina

VI.6.1.a. Lesiones cutáneas

Las lesiones cutáneas (25-50%) pueden ser de cualquier tipo, desde rash morbiliforme y pruriginoso hasta lesiones similares al pénfigo (Willemsen, 1990). En general, desaparecen al retirar la medicación (Munro, 1997b). Menos frecuente es la aparición de lesiones en mucosas, especialmente úlceras orales.

VI.6.1.b. Síntomas gastrointestinales

Un 30% de los pacientes presentan síntomas gastrointestinales (náuseas, anorexia, dolor abdominal y diarrea) durante los primeros meses de tratamiento. Estos síntomas suelen desaparecer a pesar de continuar con la DPE, aunque ocasionalmente es necesaria la suspensión de la misma (Munro, 1997b). Alrededor de una cuarta parte de los pacientes refieren disgeusia (trastorno en la percepción de los sabores) durante los primeros meses de tratamiento. Este síntoma suele desaparecer espontáneamente a pesar de continuar con el tratamiento o puede mejorar tras la administración de zinc (Jaffe, 1977).

VI.6.1.c. Afectación renal

Aproximadamente un 30% de los pacientes con AR tratados con DPE presenta algún tipo de afectación renal. Lo más frecuente es que los pacientes desarrollen proteinuria acompañada de hematuria microscópica (Stein, 1980). Alrededor de un 7% de los pacientes desarrolla un síndrome nefrótico secundario a una glomerulonefritis membranosa, que desaparece por completo en un tiempo variable tras la suspensión del tratamiento (Hall, 1988a). Mucho menos frecuente es el desarrollo de insuficiencia renal aguda secundaria a una glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas (Ntoso, 1986).

VI.6.1.d. Otros efectos adversos de D-penicilamina

Otros efectos secundarios son alteraciones hematológicas (trombopenia (8-10%) y leucopenia), toxicidad pulmonar (bronquiolitis obliterante <1%), hiperplasia mamaria (Taylor, 1981), desarrollo de procesos autoinmunes, lupus eritematoso sistémico (Chalmers, 1982), miopatías inflamatorias (Lund, 1983), miastenia gravis (Andonopoulos, 1994) y síndrome de Goodpasture (Munro, 1997b).

Excepcionalmente se ha descrito la aparición del denominado síndrome de las uñas amarillas que cursa con distrofia ungueal asociada a linfedema de extremidades inferiores, derrame pleural y bronquiectasias (Leuédé, 2002). Con frecuencia revierte al suspender el tratamiento.

La escasa eficacia de la DPE y la frecuente aparición de secundarismos han motivado su sustitución terapéutica por otros FMEs, al igual que ocurre con las Sales de AUR, siendo en la actualidad una rareza su indicación en la AR.

VI.7. Leflunomida (LEF)

Efectos adversos.- **En los EC publicados los efectos adversos más frecuentes son de tipo gastrointestinal y del aparato respiratorio. En general, estos efectos son leves, no son dosis-dependientes y no obligan a la suspensión del tratamiento.**

Monitorización.- **Se recomienda controlar los enzimas hepáticos cada 2-4 semanas durante los primeros seis meses de tratamiento y posteriormente cada 8 semanas. Si se produce una elevación superior a dos veces el valor máximo de referencia, se debe disminuir la dosis a 10 mg/día. Si no se consigue una reducción a 1,2 veces el valor máximo de referencia, se debe suspender la LEF y administrar colesteramina o charcoal. Si persisten las elevaciones de las transaminasas, se debe realizar biopsia hepática (Weinblatt, 1999b; Arava, 1999). Se recomienda vigilar periódicamente la posible aparición de anemias y leucopenias. [5, D].**

Contraindicaciones.- **Inmunodeficiencias graves, displasias, infecciones incontroladas graves (debido a su potencial teórico de inmunosupresión), insuficiencia renal moderada o severa (no se dispone de experiencia en ese grupo de pacientes), afectación de la función hepática, afectación significativa de la médula ósea, hipoproteinemia severa.**

VI.7.1. Efectos adversos de leflunomida

Los efectos adversos más frecuentes de la LEF en los EC publicados son los gastrointestinales (diarrea 17%, náuseas 9% y dolor abdominal 6%) y los del aparato respiratorio (infección de vías aéreas superiores 15% y bronquitis 7%). Estos efectos, son en general leves, no son dosis-dependientes y no obligan a la suspensión del tratamiento (Weinblatt, 1999; Arava, 1999; Smolen, 1999; Strand, 1999; Mladenovic, 1995; van Riel, 2004). También se han comunicado casos de enfermedad pulmonar intersticial, con mucha mayor incidencia en pacientes japoneses(Ito, 2004).

Se han descrito elevaciones transitorias de transaminasas en el 5% aproximadamente de los pacientes con AR tratados con LEF (van Riel, 2004). En general, son elevaciones que no superan en dos veces el valor máximo normal y que tienden a remitir con el tratamiento prolongado (Smolen, 1999; Weinblatt, 1999; Strand, 1999; Mladenovic, 1995; van Roon 2004). Se han notificado casos de daño hepático grave, algunos con desenlace mortal, que en la mayoría de los casos se produjeron durante los primeros seis meses de tratamiento. La Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA) ha comunicado 296 casos de toxicidad hepática y el fallecimiento de 15 pacientes por insuficiencia hepática (EMEA, 2001). Sin embargo, un estudio longitudinal de vigilancia sobre 14.997 pacientes con AR, no ha mostrado diferencias significativas en las alteraciones hepáticas detectadas entre los sujetos tratados con LEF y los que recibieron MTX (Wolfe, 2002). Según datos de la FDA la incidencia de elevación de enzimas hepáticas oscila entre el 2-4%, si bien los efectos hepatotóxicos graves son raros (ACR, 2003).

Otros efectos menos frecuentes son hipertensión (10%), cefalea (7%), vértigo (4%), pérdida de peso (4%) y alopecia reversible (1% con dosis 10 mg/día y 7% con 25 mg/día.) (Furst, 1995; Strand, 1999; Mladenovic, 1995). Se ha comunicado un caso de reacción anafiláctica. La aparición de erupciones cutáneas tiene lugar hasta en un 10% de los pacientes (van Riel, 2004) habitualmente entre el 1º y 3º mes de tratamiento y a veces requiere la disminución de la dosis o la retirada del fármaco. El prurito y las úlceras orales son infrecuentes. Ocasionalmente se han comunicado casos de Síndrome de Stevens Jonson y necrolisis epidérmica tóxica (van Riel, 2004).

En modelos experimentales el tratamiento con LEF se ha asociado a la aparición de anemia y leucopenia (Yuh, 1995). Aunque este efecto tóxico no se ha observado en los EC realizados en humanos, se recomienda vigilar periódicamente la posible aparición de anemias y leucopenias hasta que no existan datos de farmacovigilancia a largo plazo.

En modelos animales la LEF tiene efectos teratógenos graves y aumenta el riesgo de muerte fetal (Arava, 1999, Brent, 2001). En una comunicación sobre 10 mujeres que se habían quedado embarazadas durante el tratamiento con LEF no se produjo ninguna malformación congénita (Chakravarty, 2003). Como su seguridad en humanos no está suficientemente documentada, se recomienda instaurar medidas de anticoncepción antes de iniciar el tratamiento, no sólo en mujeres en edad fértil, sino también en varones, dada la posibilidad de teratogenia inducida por vía paterna. Si se produce un embarazo o un varón desea tener hijos se recomienda la suspensión inmediata de la medicación y el tratamiento con colestiramina 8 gramos tres veces al día durante 11 días. En el caso de embarazos accidentales se realizará igual pauta de tratamiento y se comprobará que los niveles plasmáticos de LEF sean inferiores a 0,02 mg/l en 2 determinaciones seriadas en el intervalo de 2 semanas (Ficha técnica del producto).

Se supone que dado su potencial efecto inmunosupresor puede favorecer la adquisición de infecciones o empeorar su evolución, pero no se han comunicado por el momento infecciones severas durante su utilización clínica. Por este potencial efecto inmunodepresor, y al no existir estudios sobre la eficacia y seguridad del uso concomitante de LEF y vacunas que contengan agentes vivos, se desaconseja la vacunación durante el tratamiento con este fármaco.

La mayoría de los efectos adversos de la LEF son leves y transitorios (Van Riel- 2004). El perfil de seguridad es satisfactorio y predecible y no se suelen presentar nuevos secundarismos con el tratamiento continuado (Kalden, 2003, Smolen, 2004).

En 3 amplios EC en fase III [US 301: N=482 (Strand, 1999), MN 301: N=358 (Smolen, 1999) y MN 302: N= 302 (Emery, 2000)], la LEF presentó eficacia y tolerabilidad similar al MTX y SSZ, siendo el perfil de seguridad superior al placebo. En una amplia revisión de la literatura que incluye la evaluación de meta-análisis y de los ensayos anteriores, se obtienen las mismas conclusiones sobre el perfil de seguridad de la LEF después de 5 años de tratamiento (Li, 2004).

La incidencia de efectos adversos es similar en estudios comparativos de EC en fase II y III entre LEF, MTX y SSZ (Cannon, 2004a)

La seguridad de la LEF ha sido comparada con la de agentes biológicos, ETN e IFX, encontrando similar incidencia de secundarismos hepáticos y menor de enfermedades desmielinizantes y linfomas (Cannon, 2004b).

Con la experiencia actual la combinación de LEF y ADA parece eficaz y segura así como los datos preliminares de la combinación de LEF con ANK o ETN (Kaltwasser, 2005), si bien se precisa una mayor experiencia clínica.

VI.8. Metotrexato (MTX)

Efectos adversos.- **La mayoría de los efectos secundarios observados con el MTX, a las dosis comúnmente utilizadas las enfermedades reumáticas como manifestaciones gastrointestinales, mucocutáneas ó neurológicas, no tienen carácter grave. Los efectos adversos más relevantes consisten en toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. Algunos de estos efectos (estomatitis, náuseas, mielosupresión) son dosis-dependientes y pueden prevenirse mediante tratamiento con folatos. Sin embargo, los folatos no previenen la toxicidad pulmonar y hepática (Goodman, 1994).**

Monitorización.- **Antes de la instauración del tratamiento se realizará hemograma completo, bioquímica hepato-renal, albúmina sérica y radiografía de tórax. Si hay sospecha de hepatopatía previa o exposición a hepatotóxicos, se realizará biopsia hepática pretratamiento. Posteriormente, se realizará hemograma y bioquímica hepato-renal cada 2 semanas mientras se ajusta la dosis, y después cada 4 a 12 semanas. Se considerará biopsia hepática cuando exista bioquímica hepática alterada (transaminasas por encima de 2-3 veces el límite superior del intervalo normal) persistentemente no atribuible a otras causas. Se indicarán otros estudios no rutinarios si aparecen síntomas de complicaciones específicas (e.g., gasometría arterial y radiografía de tórax si se sospecha neumonitis). [5, D].**

Contraindicaciones.- **Se consideran contraindicaciones absolutas el embarazo, alcoholismo, hepatitis B o C, y cirrosis de cualquier origen. Son contraindicaciones**

relativas la insuficiencia renal, la enfermedad pulmonar crónica y la infección activa no asociada a síndrome de Felty.

VI.8.1. Efectos adversos de metotrexato

VI.8.1.a. Efectos adversos más frecuentes

Los efectos secundarios más frecuentes consisten en alteraciones gastrointestinales, estomatitis, rash macular de predominio en extremidades, alopecia, fiebre, y síntomas del sistema nervioso central como cefalea, cansancio y dificultad de concentración.

- Alteraciones gastrointestinales

Un 60% de los pacientes presenta toxicidad gastrointestinal (estomatitis, náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, indigestión, diarrea, anorexia y pérdida de peso) (McKendry, 1997). Habitualmente, estos efectos son leves y reversibles al reducir la dosis del fármaco, administrarlo por la noche, o cambiar la vía de administración de oral a parenteral (O´Dell, 1997). Se pueden prevenir y tratar con suplementos de ácido fólico. La estomatitis es mas frecuente con dosis más altas. Los estudios acerca de si el tratamiento con folatos previene su aparición dan resultados conflictivos, pero si muestran una mejor evolución de las aftas (Ortiz, 1998; van Ede, 2001).

- Neurotoxicidad

La neurotoxicidad es mas frecuente con dosis altas (superiores a 1gr/m^2). Puede manifestarse con depresión, confusión, pérdida de memoria, somnolencia, cefalea, fatiga o malestar.

Con frecuencia las manifestaciones gastrointestinales y del sistema nervioso central así como las artromialgias, y la fiebre aparecen 24-48 horas después de la administración de MTX (McKendry, 1997). Estos efectos "postdosis" constituyen la segunda causa de abandono del MTX (Halla, 1994b).

VI.8.1.b. Toxicidad pulmonar

La complicación pulmonar, no infecciosa, asociada con mas frecuencia al MTX es una neumonitis intersticial aguda. Otras complicaciones descritas son: fibrosis pulmonar, nodulosis, bronquitis con hiperreactividad bronquial, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, edema pulmonar, pleuritis y derrame pleural (Rosenow, 1992; Cannon, 1997) aunque, en muchos casos no está claro si estas manifestaciones, menos frecuentes, son debidas al fármaco o a la AR (Dawson, 2002).

La mortalidad de la neumonitis se estima en alrededor de un 20% (Imokawa, 2000; Kinder, 2005). Debido a que cursa con fiebre, eosinofilia, aumento de linfocitos T CD4 (+) en el BAL e infiltración pulmonar por mononucleares con inflamación granulomatosa, se piensa que es debida a hipersensibilidad; sin embargo, hay casos en los que se ha reintroducido el fármaco sin recurrencia de la neumonitis, lo que sugiere una reacción idiosincrásica (Barrera, 1994).

La mayoría de los casos se producen en los 2 primeros años de tratamiento. Los pacientes con enfermedad pulmonar previa tienen mayor riesgo de neumonitis (Imokawa, 2000; Alarcón, 1997; Golden, 1995). Se caracteriza por aparición de disnea, de comienzo agudo ó subagudo, a menudo con tos y fiebre, crepitantes bibasales, hipoxia, eosinofilia e infiltrados pulmonares

(con mayor frecuencia difusos y bilaterales) (Kremer, 1997; Saravanan, 2006). La utilidad de los test de función pulmonar no está bien establecida (Cottin, 1996; Saravanan, 2006). Típicamente existe un patrón restrictivo con disminución de la difusión (DLCO) (Lynch, 1997). El estudio mediante TAC de alta resolución habitualmente revela un patrón parcheado en vidrio deslustrado con nódulos centrolobulares y linfadenopatía (Kim, 2006).

No existe un hallazgo ó test patognomónico de esta entidad. Se han publicado criterios diagnósticos que son útiles sobre todo al comparar pacientes en los estudios clínicos (Searles, 1987; McKendry, 1989) La decisión de realizar estudios invasivos dependerá de los datos existentes que apoyen el diagnóstico, y de la situación clínica del paciente. El BAL y la biopsia transbronquial pueden ser más útiles para descartar infecciones. Con frecuencia se requiere una biopsia abierta para poder establecer el diagnóstico. El tratamiento consiste básicamente en la retirada del MTX, la administración de corticoides y el manejo de la insuficiencia respiratoria. Dada la larga vida media del fármaco puede considerarse el uso concomitante de ácido folínico (Saravanan, 2004; Saravanan, 2006).

VI.8.1.c. Toxicidad hepática

El MTX puede inducir una variedad de cambios histológicos incluyendo fibrosis. No obstante, mientras que el aumento de las transaminasas es frecuente (Songsiridej, 1990), la progresión de fibrosis a cirrosis es rara, incluso después de dosis acumuladas de MTX superiores a 5 gr (West, 1997). No se ha establecido una relación con la depleción de folatos, pero el suplemento con ácido fólico o folínico reduce la incidencia de elevación de transaminasas (van Ede, 2001). Los principales factores de riesgo son: diabetes mellitus, alcoholismo, obesidad, esteatosis hepática, hepatitis crónica por virus B o C u otras hepatopatías, edad superior a 60 años, insuficiencia renal, tratamiento concomitante con AINEs y enfermedad sistémica asociada (Erickson, 1995; Walker, 1993; O´Dell, 1997). Se ha sugerido una mayor susceptibilidad en pacientes con déficit de alfa1 antitripsina (O´Dell, 1997). La hepatotoxicidad se reduce al utilizar dosis bajas y pautas de administración semanal del fármaco (Sznol, 1987). La experiencia en AR ha demostrado que en las biopsias hepáticas seriadas se producen pocas alteraciones si se disminuye la dosis de MTX cuando se alteran las transaminasas y la albúmina séricas (Kremer, 1995; Kremer, 1996; Ros, 2002).

Se valorará la biopsia pre-tratamiento en pacientes con antecedentes de consumo excesivo de alcohol, elevación persistente de transaminasas o hepatopatía previa (Kremer, 1992; Kremer, 1994). El tratamiento está contraindicado si en la biopsia hepática aparece fibrosis acusada o cirrosis (estadios clase III-b o IV de Roegnick). Igualmente, se valorará la supresión del tratamiento en pacientes que rehúsen la biopsia hepática y presenten alteraciones persistentes de las pruebas hepáticas (Kremer, 1994).

La monitorización de las transaminasas y de la albúmina debe realizarse cada 4-12 semanas. La monitorización será más frecuente cuando se asocian otros fármacos potencialmente hepatotóxicos.

VI.8.1.d. Toxicidad hematológica

La toxicidad medular es, en la mayoría de los casos, dosis-dependiente y responde a la administración de folatos. Las manifestaciones más frecuentes, a las dosis utilizadas en el tratamiento de la AR, son leucopenia, trombopenia y anemia macrocítica, usualmente leves-moderadas, y que mejoran al reducir la dosis (Weinblatt, 1989), pero también puede ocurrir

una pancitopenia severa (Gutiérrez-Ureña, 1996). El tratamiento de la pancitopenia consiste en la administración de ácido folínico y tratamiento de soporte (esteroides, transfusiones, cobertura antibiótica y factores de estimulación hematopoyética) (McKendry, 1997). Se consideran probables factores de riesgo el déficit de folatos y la macrocitosis (Al-Awadhi, 1993), los tratamientos concomitantes con otros fármacos antifolatos como la SSZ (Morgan, 1993) o el trimetropin-sulfametoxazol, las infecciones víricas concurrentes (Naides, 1995), la edad avanzada y la insuficiencia renal (Al-Awadhi, 1993, Lim, 2005).

VI.8.1.e. Otros efectos adversos del Metrotexato

- Infecciones

El riesgo de infecciones con MTX no está bien establecido. En una publicación que resume los resultados de varios estudios, se observaron 121 eventos en 1.700 pacientes-año, pero aproximadamente el 50% de los casos recibía tratamiento concomitante con corticoides. La mayoría son infecciones no graves (víricas y bacterianas) del tracto respiratorio, herpes zoster, infecciones urinarias y celulitis (Kanik, 1997). También se han publicado casos de infecciones por gérmenes oportunistas en los que también era frecuente el tratamiento esteroideo concomitante (Weinblatt, 1996; LeMense, 1994). Se recomienda vacunación antigripal y antineumocócica (Gluck, 2006), aunque el MTX puede disminuir la respuesta inmune a las vacunas (Kapetanovic, 2006).

- Neoplasias

No se ha demostrado una asociación clara del MTX con el cáncer (Bologna, 1997). Se han publicado varios casos con linfomas de células B, a menudo con virus Epstein-Barr, que, en algunos pacientes, han remitido al suspender el MTX (Mariette, 2002). Sin embargo, estos casos representan un número muy pequeño, y no se ha demostrado que el riesgo total de linfomas esté aumentado en los pacientes con AR en tratamiento con este fármaco (Baecklund, 2006).

- Nodulosis

El desarrollo o aumento, en el número o tamaño, de nódulos reumatoides (nodulosis) se ha asociado al tratamiento con MTX (Kersten, 1992; Karam, 1994), incluso cuando existe un buen control de la enfermedad. Se ha sugerido que se debe a un aumento de adenosina que promueve su formación (Merrill, 1997). A la inversa, también se ha observado disminución de los nódulos con este fármaco.

- Osteopatía

A dosis altas el MTX produce un aumento de la resorción ósea **y** una disminución de la formación de hueso (Pfeilschifter, 2000). Este efecto no se ha observado con las dosis usadas en el tratamiento de la AR (Rozin, 2003).

VI.9. Sales de oro: oral (AUR) e inyectable (ORI)

R: Efectos adversos.- **Los efectos secundarios clínicamente más relevantes son la toxicidad hematológica y renal. Ambas son más frecuentes en la administración intramuscular, y requieren un cuidadoso seguimiento clínico y la suspensión inmediata del**

tratamiento para evitar secuelas irreversibles. Los efectos secundarios más frecuentes son: dermatitis, estomatitis, hematuria transitoria y proteinuria moderada.

Monitorización: **hemograma completo, creatinina y análisis de orina cada 4 semanas los 6 primeros meses y trimestral posteriormente. Si se detecta proteinuria, debe relizarse una cuantificación en orina de 24 horas. Si la proteinuria es mayor de 500 mg/24 h., el tratamiento debe suspenderse hasta que desaparezca o sea inferior a 200 mg/24 h., pudiéndose reiniciar posteriormente. Si la proteinuria ha sido muy intensa (superior a 1gr/24 h.) se suspenderá definitivamente el tratamiento. [5, D]**

Contraindicaciones.- **Trastornos renales, hepáticos ó hematológicos graves.**

VI.9.1. Efectos adversos de las sales de oro

VI.9.1.a. Efectos adversos más frecuentes

Los **efectos secundarios** más frecuentes son: dermatitis, estomatitis, hematuria transitoria y proteinuria moderada (van Jaarsveld, 2000b). Estos efectos son menos comunes con el oro por vía oral (Auranofin); sin embargo, la aparición de diarrea es mucho más probable con Auranofin (Abruzzo, 1980). Los más relevantes son los efectos hematológicos y renales.

La dermatitis y la estomatitis ocurren hasta en un 60% de pacientes (Klinkhoff, 1995). Son menos frecuentes con aurotioglucosa que con aurotiomalato (van Roon, 2005; Klinkhoff, 2005). Con dosis acumuladas mayores de 10 g puede aparecer una coloración gris-azulada en la piel expuesta al sol que se denomina crisiasis.

VI.9.1.b. Complicaciones hematológicas

Las 3 principales complicaciones hematológicas son: trombopenia, agranulocitosis y pancitopenia. La trombopenia ocurre con una frecuencia de 1-3%. Puede presentarse de manera súbita o progresiva, debiéndose suspender el tratamiento si los recuentos plaquetarios son inferiores a 100.000 plaquetas/mm^3. Generalmente se debe a la destrucción inmune de las plaquetas, con una médula ósea normal (von dem Borne, 1986). La agranulocitosis es infrecuente (Lockie, 1985), y la complicación más grave es una pancitopenia severa ó aplasia de médula ósea (ocurre en < 0,5%) (Yan, 1990). La eosinofilia puede ser un hallazgo precoz de hipersensibilidad al oro.

VI.9.1.c. Nefrotoxicidad

Con el oro pueden aparecer: proteinuria transitoria, microhematuria y síndrome nefrótico. La biopsia renal habitualmente muestra una glomerulonefritis membranosa, aunque a veces existe una nefritis por cambios mínimos (Hall, 1987). Si se produce un síndrome nefrótico debe suspenderse el tratamiento. La resolución de la proteinuria requiere una media de 11 meses e incluso puede tardar 2-3 años (Hall, 1987). Ocasionalmente puede aparecer una insuficiencia renal aguda, posiblemente secundaria a necrosis tubular aguda (Hall, 1988b; Robbins, 1980).

La toxicidad mucocutánea, proteinuria y trombopenia se asocian a HLA DR3 (Wooley, 1980).

VI.9.1.d. Otros efectos adversos de las sales de oro

Alteraciones del sentido del gusto (disgeusia, sabor metálico), toxicidad hepática (ictericia con o sin colostasis intrahepática) (Edelman, 1983), toxicidad pulmonar (neumonitis por hipersensibilidad, bronquiolitis obliterante) (Tomioka, 1997; Blancas, 1998), toxicidad gastrointestinal (diarrea, especialmente con auranofin -47%-, enterocolitis tóxica) (Fam, 1980), toxicidad neurológica (neuropatía periférica, neuropatía craneal, síndrome de Guillain-Barré, encefalopatía) (Fam, 1984), depósitos corneales y conjuntivales de oro. Ocurren 2 tipos de reacciones post-inyección: una de tipo vasomotor y comienzo rápido (reacción nitritoide) con debilidad, náuseas, mareos, vómitos, sudoración y enrojecimiento facial (Ho, 1997; Arthur, 2001), que es más frecuente con tratamiento concomitante con los inhibidores de la ECA (Nixon, 2006), y otra, no vasomotora, consistente en artralgias y/o artritis transitorias, fatigabilidad y malestar, que comienza horas después y dura 1-2 días (Halla, 1977).

VI.10. Sulfasalazina (SSZ)

Reacciones adversas.- **Las reacciones adversas más frecuentes (33%) de la SSZ se producen sobre el sistema nervioso central y gastrointestinal. En general, son leves y no requieren la suspensión del tratamiento. Otros efectos adversos, menos frecuentes, son la toxicidad hematológica y la hepática.**

Monitorización.- **Hemograma y bioquímica hepática cada 4 semanas durante el primer trimestre y cada tres meses posteriormente. [5, D]**

*Contraindicaciones.- A*lergia a salicilatos o sulfamidas.

VI.10.1. Reacciones adversas de la sulfasalazina

La SSZ es un fármaco ampliamente utilizado en la AR, tanto en monoterapia como en tratamientos combinados con otros FMes. Como FME de primera elección tiene un grado de aceptación semejante al MTX, para los reumatólogos ingleses (Jobanputra, 2004). La mayoría de los efectos secundarios se presentan en los primeros meses de tratamiento y su incidencia desciende con la utilización continuada.

VI.10.1.a. Reacciones adversas más frecuentes.

Las reacciones adversas más frecuentes (se presentan en el 33% de los pacientes) de la SSZ, ocurren en el sistema nervioso central (cefalea, vértigo) y gastrointestinal (anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal), en general son leves y no requieren la suspensión del tratamiento (Amos, 1986; Williams, 1988; Farr, 1986).

VI.10.1.b. Toxicidad hematológica

La toxicidad hematológica se produce sobre todo en el sistema hematopoyético: macrocitosis (9%), leucopenia (3,7%), neutropenia (2%) y anemia megaloblástica (<1%). Se han comunicado apariciones aisladas de anemia aplásica, agranulocitos, trombocitopenia y leucocitosis. La toxicidad hematológica puede presentarse en cualquier momento del tratamiento, aunque suele aparecer precozmente (entre la 5ª y 12ª semana), con excepción de la macrocitosis o la

anemia megaloblástica, que se pueden presentar tras prolongados periodos de tratamiento (Drugex, 1999).

La SSZ es un potente inhibidor, no competitivo, del transporte de folato reducido, lo que puede provocar una marcada perdida de eficacia del MTX cuando se utilizan conjuntamente y obligaría a añadir suplementos de folato (Jansen, 2004).

Los cuadros son reversibles tras la suspensión del fármaco y la administración de tratamiento (Guillemin, 1989; Canvin, 1993), que en el caso de anemia megaloblástica consistirá en ácido fólico (5-10 mg/día).

El déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6-PD) puede producir anemia hemolítica (ACR Committee, 1996).

VI.10.1.c. Toxicidad hepática

La toxicidad hepática se manifiesta con cuadros agudos, febriles, con lesiones cutáneas pruriginosas, linfadenopatía, hepatomegalia, linfocitosis, eosinofilia y elevación de transaminasas (Vyse, 1992; Losek, 1981; Williams, 1979; Boyer, 1989; Marinos, 1992; Michel, 2005). El cuadro es grave pudiendo conducir al fallecimiento (Marinos, 1992; Pears, 1989), estimándose la mortalidad en un 10% (Michel, 2005). En la patogenia de este proceso, denominado síndrome de DRESS, se postula la implicación de un mecanismo inmunoalérgico, precipitado por una infección mediada por el virus 6 del herpes humano (Michel, 2005). La suspensión de la medicación no es suficiente para evitar el deterioro del paciente, siendo necesaria la utilización de corticoides.

VI.10.1.d. Otros efectos adversos de sulfasalazina

El tratamiento continuado con SSZ se ha asociado a falta de fertilidad en varones (alteraciones en el espermiograma en el 86% y oligospermia en el 72%) (Birnie, 1981). Estas alteraciones son reversibles tras 3 meses de suspensión del tratamiento (Toovey, 1981). En el embarazo se muestra habitualmente segura y podría utilizarse con precaución durante la lactancia (Janssen, 2000).

Se han comunicado casos aislados de alteraciones del gusto (ageusia y sabor metálico), cutáneas (exantema fijo medicamentoso, erupciones maculo-papulares pruriginosas, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica), pulmonares (neumonía eosinofílica, alveolitis fibrosante, neumonitis subaguda por hipersensibilidad), neurológicas (neuropatía sensitivo motora, meningitis aséptica), musculares (miopatía) y renales (síndrome hemolítico urémico, síndrome nefrótico, cálculos renales bilaterales).

La existencia de trabajos que relacionan la aparición de efectos adversos con la metabolización de la SSZ, principalmente con la acetilación lenta pero también con la glucuronización, hace sospechar que la impresión clínica de mayor presencia de efectos adversos en grupos étnicos podría ser cierta. Para conocer la susceptibilidad de la población española a los efectos adversos de la SSZ se ha realizado la RS 13, en ella se concluye que:

- No hay evidencia de que los españoles seamos más susceptibles a padecer EA por SSZ. En cualquier caso, debería tenerse en cuenta si los pacientes son acetiladores lentos para evitar sobrepasar la dosis de 2 gr/día y si los pacientes sufren una anemia por déficit de folatos **[4b].**

VI.10.1.e. Efectos adversos en combinaciones con otros FMEs

La combinación con otros FMEs se confirma habitualmente como bien tolerada en los EC (Plosker, 2005). No obstante, algunos estudios muestran aumento de los efectos secundarios que resultan más relevantes en su combinación con MTX que en las monoterapias respectivas. La combinación de SSZ con MTX provoca un persistente aumento en la concentración de homocisteína plasmática, mayor que la observada ante la utilización aislada de MTX y no constatada con la SSZ en monoterapia. Este incremento está relacionado con la mutación del gen C677T de la enzima metilenetetrahidrofolato reductasa y con una mayor toxicidad gastrointestinal, aunque no interfiere en la eficacia clínica (Haagsma, 1999).

Otros estudios que comparan triple terapia (SSZ, MTX e HCQ) y doble terapia (SSZ y MTX ó SSZ e HCQ) (O'Dell, 2002), o triple terapia (SSZ, MTX e HCQ) con doble terapia (SSZ e HCQ) y con MTX solo (O'Dell, 1996), no muestran diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos que obliguen a discontinuar el tratamiento. De igual manera conocidos estudios como el COBRA, que compara la administración de SSZ más dosis decrecientes de Prednisolona y de MTX con SSZ en monoterapia en AR de reciente inicio, durante 53 semanas (Boers-1997) y el FIN-RACo realizado también en AR de menos de 2 años de evolución, tratadas con SSZ, MTX, HCQ y Prednisolona simultáneamente frente a SSZ con y sin Prednisolona (Mottonen, 1999) mostraron similar frecuencia de secundarismos en los diferentes grupos.

VI.11. Anakinra (ANK)

Efectos adversos.- **El efecto adverso más frecuente lo constituye las reacciones en el sitio de inyección. El riesgo de infecciones serias es mayor en los pacientes tratados con este antagonista de interleuquina-1. (Fleischmann, 2003). En algunos pacientes aparece un leve descenso en las cifras de leucocitos, neutrófilos y plaquetas, con casos aislados de neutropenia (Tutuncu, 2005). La combinación con ETN aumenta el riesgo de infecciones y de neutropenia (Genovese, 2004).**

Monitorización.- **Vigilancia de infecciones. Hemograma previo, y luego cada mes, durante 3 meses, y, posteriormente, cada 4 meses por un periodo de hasta un año (Tutuncu, 2005). [5, D]**

Contraindicaciones.- **pacientes con hipersensibilidad a proteínas derivadas de Escherichia coli o a cualquier componente del ANK. Infección crónica o activa. No se recomienda su utilización asociado a inhibidores del TNF. No se recomienda la administración de vacunas vivas. Su seguridad en el embarazo y lactancia no está establecida, ni tampoco en pacientes con linfoma, enfermedades linfoproliferativas y tumores sólidos (Furst, 2005).**

VI.11.1. Efectos adversos de anakinra

La seguridad de ANK está documentada en varios EC. Recientemente se han publicado los datos de una extensión abierta, de 3 años de duración de un ensayo clínico (Fleischmann, 2006), y de un estudio multicéntrico que evalúa la seguridad de ANK, en la práctica clínica habitual, a lo largo de 2 años (den Broeder, 2006), y, en ambos estudios, el perfil de seguridad es similar al encontrado en los EC previos. Son necesarios datos a mas largo plazo.

Las reacciones en el sitio de inyección son frecuentes y, generalmente, leves o moderadas. Típicamente ocurren en el primer mes de tratamiento y su intensidad y frecuencia disminuyen con la continuación del mismo, aunque en, aproximadamente, un 5% de los casos ocasionan su suspensión (Bresnihan, 1998; Fleischmann, 2003, Furst, 2005).

Se ha objetivado un aumento en la frecuencia de infecciones serias. No se ha encontrado mayor frecuencia de tuberculosis e infecciones por gérmenes oportunistas.

Existe un mayor riesgo de linfoma (Fleischmann, 2006) pero éste es comparable al aumento observado en pacientes con AR en general (Baecklund, 1998; Wolfe, 2004b).

El riesgo de infecciones aumenta con su combinación con anti-TNF (Genovese, 2004).

En algunos pacientes se produce neutropenia que es más frecuente si se combina con anti-TNF (Genovese, 2004).

No se objetivaron diferencias en la respuesta de anticuerpos con la vacunación frente al tétanos y tosferina en pacientes tratados con ANK. No hay datos con otras vacunaciones. No se recomiendan vacunas vivas (Furst, 2005).

No se han detectado, hasta ahora, alguno de los efectos secundarios observados con los anti-TNF como enfermedad desmielinizante ó insuficiencia cardiaca (Rodríguez-Valverde, 2004).

VI.12. Abatacept (ABT)

Efectos adversos.- **Reacciones infusionales poco frecuentes, ligero aumento en el riesgo de desarrollar infecciones, más elevado y grave en EPOC. Estos datos son preliminares y deben confirmarse en estudios post-comercialización y seguimientos más prolongados.**

Monitorización.- **Por falta de evidencias actuales no se recomienda ninguna monitorización específica, si bien debe seguirse la monitorización analítica habitual recomendada en pacientes con AR, o la establecida para otros FMEs en aquellos pacientes que utilizen de forma simultánea FMEs clásicos. [5, D]**

Contraindicaciones.- **No debe administrarse en pacientes con sospecha de infección activa. No se recomienda la administración de vacunas con virus vivos en pacientes que reciben ABT.**

Abatacept (CTLA-4-Ig) es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del CTLA-4 humano y el fragmento Fc de la IgG1 humana. Se une de forma competitiva y con gran afinidad a CD80/86 evitando que estas moléculas se unan a CD28, y por tanto previene la activación de los linfocitos T. ABT ha demostrado su eficacia clínica comparado con placebo en pacientes con respuesta insuficiente a MTX y con respuesta insuficiente a anti-TNF (Kremer, 2006). ABT puede utilizarse en monoterapía o combinado con otros FMEs clásicos (Weinblatt, 2006b). No se recomienda la combinación de ABT con los anti-TNF.

VI.12.1. Efectos adversos de abatacept

En la actualidad, y debido a su reciente aprobación, la gran mayoría de los efectos adversos atribuidos a ABT provienen de los EC, no existiendo datos de seguridad post-comercialización (Genovese, 2005; Kremer 2003; Vital, 2006).

Debido a la administración i.v. pueden producirse reacciones infusionales, que en general son poco frecuentes, y de intensidad leve a moderada. Aunque poco frecuente, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-ABT. Sin embargo, la presencia de estos anticuerpos, parece no acompañarse de un aumento en la toxicidad o una disminución en la eficacia clínica de ABT. Se ha observado un ligero aumento en el riesgo de desarrollar infecciones, sin incremento del riesgo de infecciones oportunistas ni de muerte debido al proceso infeccioso. El riesgo de infecciones y de efectos adversos graves parece especialmente elevado en pacientes con AR y EPOC, por lo que en este grupo deben extremarse las precauciones durante el uso de ABT. Se recomienda realizar screening de TBC de acuerdo a las pautas actuales para los anti-TNF en todos los pacientes antes de iniciar ABT. Aunque sólo se ha detectado un número reducido de canceres en los ensayos realizados, parece existir un discreto aumento de la frecuencia de cáncer de pulmón en pacientes que recibieron ABT. Estos datos preliminares deben confirmarse en estudios post-comercialización y seguimientos más prolongados.

VI.12.2. Contraindicaciones

ABT está contraindicado en pacientes que hayan presentado reacciones alérgicas previas a cualquier componente del producto. No debe administrarse ABT en pacientes con sospecha de infección activa. No se recomienda la administración de vacunas con virus vivos en pacientes que reciben ABT.

VI.13. Rituximab (RTX)

Efectos adversos.- **Reacciones infusionales frecuentes, especialmente con la primera infusión. Ligero aumento del riesgo de desarrollar infecciones sin incremento del riesgo de infecciones oportunistas. Posibilidad de reactivación fatal de la hepatitis B.**

Monitorización.- **Antes de iniciar la terapia descartar la presencia de hepatitis crónica, especialmente por virus B y determinar los niveles de inmunoglobulinas. En casos de retratamiento se determinarán de nuevo los niveles de inmunoglobulinas. También se recomienda seguir la monitorización analítica habitual recomendada en pacientes con AR, o la recomendada para otros FMEs en aquellos pacientes que utilizen de forma simultánea FMEs clásicos. [5, D]]**

Contraindicaciones.- **Alergia a proteínas murinas. No debe administrarse RTX en pacientes con sospecha de infección activa. No se recomienda la administración de vacunas con virus vivos.**

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que actúa deplecionando los linfocitos B que expresan CD20 en su superficie. RTX (en distintas pautas asociadas o no al uso de esteroides) ha demostrado su eficacia clínica comparado con placebo en pacientes con respuesta insuficiente a MTX o en pacientes con respuesta insuficiente a anti-TNF. En la actualidad, la dosis recomendada de RTX es de 2 infusiones de 1 gr separadas por un intervalo de 2 semanas, en general, y si no hay contraindicación, precedidas por 100 mgr de metil-prednisolona i.v.. El RTX puede utilizarse sólo, o preferentemente asociado a MTX, no recomendándose en este momento su asociación con CFA en pacientes con AR. En este momento, no se recomienda la combinación de RTX con los anti-TNF. RTX ha sido aprobado por la Agencia Europea del medicamento para su uso en pacientes con AR activa que han tenido una respuesta inadecuada a al menos un anti-TNF. No existen datos derivados de

estudios controlados sobre la eficacia y seguridad del re-tratamiento con RTX en pacientes con AR.

VI.13.1. Efectos adversos de rituximab

En la actualidad, y debido a su reciente aprobación en AR, la gran mayoría de los efectos adversos atribuidos a RTX provienen de los EC, no existiendo datos de seguridad post-comercialización en esta enfermedad (Cohen, 2006; Emery, 2006; Higashida, 2005). Sin embargo, y debido a la amplia experiencia con RTX en linfoma no-Hodgkin, su perfil de seguridad está mejor establecido (Rastteter, 2004; Edwards, 2004; Hainsworth, 2003).

Las reacciones infusionales durante la administración de RTX son frecuentes, especialmente con la primera infusión. El uso de metil-prednisolona (100 mg i.v.) previo a la infusión de RTX disminuye la incidencia y la gravedad de las reacciones infusionales. Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-quimeras (HACAs) aunque su relevancia clínica no está bien establecida. Se ha observado un ligero aumento en el riesgo de desarrollar infecciones, aunque no se ha observado un incrementeo en el riesgo de infecciones oportunistas. En el momento actual, y a diferencia de otros agentes biológicos, no se recomienda realizar screening para TBC a todos los pacientes antes de recibir RTX. Sin embargo, y basados en la experiencia en linfoma, se recomienda descartar la presencia de hepatitis crónica, especialmente virus B, debido a la posibilidad de reactivación fatal de la enfermedad hepática.

VI.13.2. Monitorización

Aunque en la mayoría de los pacientes tratados con RTX se ha observado una depleción más o menos marcada de los linfocitos B circulantes, no existe una clara relación entre los niveles de depleción y la respuesta clínica o el riesgo de reactivación de la AR, por lo que no se recomienda el recuento de linfocitos B circulantes de forma rutinaria (De Vita, 2002).

VI.13.3. Contraindicaciones

Rituximab está contraindicado en pacientes que hayan presentado reacciones alérgicas previas a proteínas murinas o a cualquier otro componente del producto. No debe administrarse RTX en pacientes con sospecha de infección activa. No se recomienda la administración de vacunas con virus vivos en pacientes que reciben RTX.

Tabla 31. Monitorización, seguridad y recomendaciones de los FMEs
Modificada de: White, 2002; Rodríguez-Valverde, 2004.

Fármaco	Controles previos	Controles periódicos	Efectos adversos más frecuentes	Recomendaciones especiales
METOTREXATO	✓ Hemograma ✓ Bioquímica hepato-renal ✓ Albúmina ✓ Rx tórax	✓ Hemograma y bioquímica hepato-renal cada 2 semanas mientras se ajusta la dosis, posteriormente cada 4-12 semanas ✓ Biopsia hepática si hay alteración importante y persistente de las transaminasas ✓ Gasometría y Rx tórax si se sospecha neumonitis	✓ Gastrointestinales (60%) ✓ Hepatotoxicidad ✓ Toxicidad pulmonar ✓ Toxicidad hematológica (mielosupresión) ✓ Rash o úlceras orales ✓ Neurotoxicidad	✓ Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas ✓ Vacunación antigripal anual ✓ Ingesta de Ácido fólico al día siguiente del Metotrexato (previene gran parte de la toxicidad) ✓ Contraindicado en embarazo, alcoholismo, hepatitis y cirrosis
LEFLUNOMIDA	✓ Hemograma ✓ Bioquímica general ✓ TA	✓ Enzimas hepáticos cada 2-4 semanas los primeros 6 meses, posteriormente cada 8 semanas (si se elevan las transaminasas disminuir la dosis) ✓ Si persiste la elevación de transaminasas hacer biopsia hepática	✓ Gastrointestinales: Diarrea (17%), náuseas (9%), dolor (6%) ✓ Infecciones respiratorias: altas (15%), y bronquitis (7%) ✓ Hepatotoxicidad (5%) ✓ Hipertensión leve (10%), cefalea (7%) ✓ Urticaria, eccemas, prurito (10%)	✓ Evitar ingesta de bebidas alcohólicas ✓ Control estricto de TA al inicio del tratamiento, principalmente si existe HTA de base ✓ Contraindicado en inmunodeficiencias, displasias e infecciones graves y en insuficiencia renal o hepática
-SALES DE ORO	✓ Hemograma ✓ Bioquímica general ✓ Análisis de orina ✓ Perfil hepático	✓ Hemograma, creatinina y proteinuria mensual en los 6 primeros meses, posteriormente cada 3 meses	✓ Toxicidad hematológica (1-3%) ✓ Toxicidad renal ✓ Dermatitis y estomatitis (60%) ✓ Diarrea (frecuente por vía oral)	✓ Con proteinuria >500 mg/24 h, suspender hasta que sea <200 mg/24 h ✓ Con proteinuria >1.000 mg/24 h, suspender tto definitivamente ✓ Alteración renal o hepática grave

Fármaco	Controles previos	Controles periódicos	Efectos adversos más frecuentes	Recomendaciones especiales
AZATIOPRINA	✓ Hemograma ✓ Creatinina ✓ Bioquímica general	✓ Hemograma cada 1-2 semanas mientras se ajusta la dosis, posteriormente cada 1-3 meses ✓ Perfil hepático cada 6-8 semanas	✓ Alteraciones hematológicas dosis-dependientes: leucopenia (25%), trombocitopenia (5%) ✓ Gastrointestinales (20%): náuseas, pérdida de apetito, diarrea ✓ Infecciones (10%) ✓ Hepatotoxicidad (5%)	✓ Tomar tras ingerir alimento para disminuir náuseas ✓ Vacunación antigripal y antineumocóccica ✓ Interacciona con alopurinol ✓ Reducir la dosis en insuficiencia renal ✓ Contraindicado en cáncer conocido
CICLOSPORINA	✓ Hemograma ✓ Bioquímica ✓ Perfil hepato-renal ✓ Orina elemental ✓ TA	✓ TA, perfil renal y electrolitos cada 2 semanas durante 3 meses, posteriormente cada mes ✓ Si se alteran, se controlarán semanalmente hasta la estabilización	✓ Nefrotoxicidad (dosis-dependiente) ✓ Hipertensión (dosis dependiente) ✓ Hipertrofia gingival ✓ Gastrointestinales ✓ Hepatotoxicidad ✓ Cefalea, confusión, fatiga, temblor	✓ Evitar la ingesta de uvas y zumo de uvas 1 hora antes y 1 hora después del tratamiento ✓ Vacunación antigripal anual ✓ Si se detecta HTA el tratamiento de elección es Nifedipino ✓ Contraindicado en cáncer actual, HTA descontrolada, inmunodeficiencia o IRC
ANTIPALÚDICOS	✓ Exploración oftalmológica a >40 años y/o con antecedentes de enfermedad ocular	✓ Revisión oftalmológica cada 6-12 meses. Más frecuentemente si llevan más de 10 años en tratamiento o tienen insuficiencia renal.	✓ Retinopatía, fotofobia ✓ Toxicidad neuromuscular ✓ Fotosensibilidad ✓ Rash pruriginoso y dermatitis ✓ Gastrointestinales	✓ Mejora la tolerancia gastrointestinal si se administra con alimentos ✓ Uso de cremas y gafas de protección solar ✓ Contraindicado en retinopatías y deterioro del campo visual

Fármaco	Controles previos	Controles periódicos	Efectos adversos más frecuentes	Recomendaciones especiales
D-PENICILAMINA	✓ Hemograma ✓ Perfil renal ✓ Análisis de orina	✓ Hemograma, perfil renal y análisis de orina cada 2 semanas hasta alcanzar dosis deseada, posteriormente cada 1-3 meses	✓ Gastrointestinales (30%) ✓ Rash o úlceras orales ✓ Disgeusia (25%) ✓ Afectación renal (30%), s/t proteinuria ✓ Hematológicas (leucopenia y trombopenia)	✓ Tomar en ayunas ✓ No tomar fármacos o alimentos que contengan hierro, calcio, zinc o antiácidos durante un mínimo de 2 horas tras la ingesta de Penicilamina ✓ Contraindicado en nefropatías y alteraciones hemáticas (leucopenia y trombopenia)
SULFASALAZINA	✓ Hemograma ✓ Perfil hepático	✓ Hemograma y perfil hepático cada 4 semanas durante 3 meses, posteriormente cada 3 meses	✓ Gastrointestinales (33%); ageusia ✓ Cefalea, vértigo (33%) ✓ Toxicidad hematológica: macrocitosis (9%), leucopenia (4%) ✓ Toxicidad hepática: sind. de DRESS ✓ Rash o úlceras orales ✓ Prurito al inicio del tratamiento ✓ Infertilidad en varones	✓ Evitar la ingesta de hierro y antiácidos durante un mínimo de 2 horas antes o después de la ingesta de Sulfasalazina ✓ Interacciona con Digoxina ✓ Contraindicado en alergias a salicilatos o sulfamidas
CICLOFOSFAMIDA	✓ Hemograma ✓ Bioquímica hepática ✓ Análisis de orina y sedimento	✓ Hemograma cada 1-2 semanas durante los primeros 2-3 meses, después cada 2-4 semanas ✓ En infusión i.v. hemograma previo y a 1-2 semanas de cada infusión ✓ Bioquímica hepática y análisis de orina y sedimento, mensuales	✓ Toxicidad gonadal que puede ser irreversible ✓ Cistitis y carcinoma de vejiga ✓ Mielo supresión dosis dependiente ✓ Aumenta riesgo de linfomas y algunos tumores ✓ Gastrointestinales	✓ Contraindicada en embarazo, infección crónica o activa, hepatopatías e historia de neoplasias ✓ Ajuste de dosis en IRC ✓ Contraindicada su asociación con alopurinol

Fármaco	Controles previos	Controles periódicos	Efectos adversos más frecuentes	Recomendaciones especiales
ANTI-TNFs: INFLIXIMAB, ETANARCEPT, ADALIMUMAB	✓ Hemograma ✓ Bioquímica general ✓ Serología hepática ✓ Rx de tórax ✓ Mantoux y Booster	✓ Hemograma y bioquímica general cada 4 semanas durante los primeros 4 meses, después cada 3-4 meses ✓ En caso de estar recibiendo profilaxis anti-TBC: hemograma y perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses, posteriormente controles mensuales ✓ ANA y DNA cada 3 meses durante el primer año, después cada 6 meses	✓ Infecciones oportunistas y por patógenos ✓ Reactivación de TBC ✓ Alteraciones autoinmunes ✓ No está claro que aumenten la incidencia de linfoma ✓ Reacciones en el lugar de inyección ✓ Posible empeoramiento de insuficiencia cardiaca existente	✓ Se recomienda la administración de vacunación antigripal anual y vacunación antineumocócica antes de iniciar el tratamiento. Se desaconsejan las vacunas con gérmenes vivos. ✓ La presencia de infección activa, sistémica o localizada supone una contraindicación absoluta para la administración del tratamiento, especialmente en TBC y hepatitis B ✓ Contraindicados en infecciones, tumores e insuficiencia cardiaca
NUEVOS BIOLÓGICOS: ANAKINRA	✓ Hemograma	✓ Hemograma mensual cada 3 meses, posteriormente cada 4 meses durante un año	✓ Reacción en el sitio de la inyección ✓ Riesgo de infecciones que aumenta si se asocia a Etanercep ✓ Fármaco nuevo: faltan datos de seguridad a largo plazo	✓ Contraindicado en infecciones crónicas o activas ✓ No usar asociado a anti-TNF ✓ No administrar vacunas con gérmenes vivos ✓ Contraindicado en tumores

Fármaco	Controles previos	Controles periódicos	Efectos adversos más frecuentes	Recomendaciones especiales
NUEVOS BIOLÓGICOS: ABATACEP	✓ Seguir monitorización habitual de pacientes con AR (falta evidencia para hacer recomendaciones específicas)	✓ Seguir monitorización habitual de pacientes con AR (falta evidencia para hacer recomendaciones específicas)	✓ Reacciones infusionales infrecuentes ✓ Riesgo ligero de infecciones s/t en EPOC ✓ Aumento discreto de cáncer de pulmón ✓ Fármaco nuevo: faltan datos de seguridad a largo plazo	✓ Contraindicado en infecciones crónicas o activas ✓ No administrar vacunas con gérmenes vivos
NUEVOS BIOLÓGICOS: RiITUXIMAB	✓ Determinar niveles de inmunoglobulinas ✓ Serología hepática	✓ Seguir monitorización habitual de pacientes con AR (falta evidencia para hacer recomendaciones específicas)	✓ Reacciones infusionales frecuentes ✓ Riesgo ligero de infecciones ✓ Posibilidad de reactivación fatal de hepatitis B ✓ Fármaco nuevo: faltan datos de seguridad a largo plazo	✓ Contraindicado en infecciones crónicas o activas ✓ No administrar vacunas con gérmenes vivos ✓ No administrar en insuficiencia cardiaca grave (grado IV)

VII. Otros tratamientos

VII.1. Tratamiento intraarticular.

VII.1.1. Indicaciones

Las terapias locales están indicadas en aquellas articulaciones que permanezcan activas tras un tratamiento sistémico de la AR.

Durante el curso de la AR no es infrecuente que, a pesar de una respuesta clínica aceptable a los fármacos, algunas articulaciones permanezcan con inflamación activa, caracterizada por la presencia de dolor, preferentemente en reposo, tumefacción y calor local. En estas circunstancias se debe mantener la medicación de fondo aplicando un tratamiento intraarticular que controle la inflamación de la articulación.

VII.1.2. Tipos de tratamiento intraarticular

El tratamiento local recomendado de primera elección es la infiltración intraarticular con esteroides de liberación lenta. Cuando las infiltraciones con esteroides han fracasado (3 infiltraciones consecutivas separadas por 4 semanas), se puede considerar la sinoviolisis isotópica o sinoviolisis química con ácido ósmico. Antes de realizar el tratamiento local se debe descartar razonablemente la presencia de infección. [5, D]

VII.1.2.a. Infiltración intraarticular de esteroides

La administración de corticoides intraarticulares es el procedimiento de elección ante una articulación inflamada en un paciente con AR en la que se ha descartado una infección. Esta guía recomienda el uso de hexacetónido de triamcinolona porque su acción se prolonga durante varios meses (Blyth, 1994). Ya que este producto no está disponible en el mercado español, una alternativa es el acetónido de triamcinolona. Tras la administración del corticoide se recomienda reposo de la articulación durante 24 h (Chakravarty, 1994).

VII.1.2.b. Sinoviolisis radioisotópica.

La sinoviolisis isotópica consiste en la administración intraarticular de un radiofármaco en forma coloide emisor de partículas beta de alta energía. Este fármaco es fagocitado por las células del lining sinovial que mueren por apoptosis originando la atrofia y esclerosis de la membrana sinovial, lo que mejora a medio y largo plazo los síntomas inflamatorios. Los productos más utilizados son el Ytrio-90 para la rodilla, el Renio-186 para cadera, hombro, codo, carpo y tobillo y el Erbio-169 para las metacarpos y metatarsofalángicas e interfalángicas (Schneider, 2005). Los ensayos clínicos y revisiones sistemáticas publicados hasta ahora no han demostrado que la sinoviolisis isotópica ofrezca mejores resultados que la infiltración con corticoides (Heuft-Dorenbosch, 2000; Jahangier, 2005), por lo que su indicación debe valorase individualmente sólo en caso de fracaso de la infiltración con esteroides y no disponer de otras técnicas de tratamiento local. Este tratamiento no se aconseja en pacientes que no hayan completado su maduración ósea.

VII.1.2.c. Sinoviolisis química.

La sinoviolisis química consiste en la administración intraarticular de un agente químico capaz de producir necrosis del tejido sinovial. El agente más utilizado es el tetróxido de osmio (Bessant, 2003).

VII.2. Rehabilitación en la Artritis Reumatoide

VII.2.1. Introducción

La rehabilitación comprende la evaluación, prevención y tratamiento de la discapacidad, con el objetivo de facilitar, mantener o devolver el mayor grado de capacidad funcional e independencia posible. Su finalidad principal en la AR es tratar las consecuencias de la enfermedad (dolor, debilidad muscular, limitación en las actividades diarias...) y prevenir el deterioro funcional.

En esquema el proceso de rehabilitación consta de 5 fases: 1) identificar los problemas y necesidades del paciente; 2) relacionar los problemas con factores que sean modificables (¿en qué aspectos podemos intervenir?); 3) definir los objetivos, seleccionar las medidas más apropiadas y proponérselas al paciente, que debe participar en las decisiones (¿cómo intervenir?); 4) aplicar las medidas seleccionadas; y 5) valorar su efecto, introduciendo modificaciones si es necesario.

Para lograr los objetivos de la rehabilitación se precisa un equipo en el que participen diferentes profesionales: médicos, terapeutas ocupacionales (Hammond, 2004b), fisioterapeutas (Fransen, 2004b), técnicos ortopédicos y trabajadores sociales. La rehabilitación se centra fundamentalmente en las medidas conservadoras no farmacológicas (Flórez García 2004; Vliet Vlieland, 2003).

VII.2.2. Intervenciones no farmacológicas

VII.2.2.a. Ejercicio terapéutico

Se recomienda, desde el momento del diagnóstico, un programa de ejercicio físico aeróbico. Inicialmente es preferible que sea supervisado para individualizarlo y adaptarlo al grado de preparación física y a las circunstancias concretas, articulares y extraarticulares, derivadas de la enfermedad y de las patologías concomitantes. [1.a, A]

Los ejercicios aeróbicos se pueden combinar con ejercicios de fortalecimiento muscular (regional o general), de flexibilidad y de mejora de la coordinación y destreza manual.

Los programas de ejercicios deben ser una parte importante del tratamiento de la AR. A todos los pacientes se les debe recomendar, desde el momento del diagnóstico, un programa de ejercicio físico aeróbico si no existen contraindicaciones generales y el paciente está motivado. Inicialmente es preferible que sea supervisado para individualizarlo y adaptarlo al grado de preparación física y a las circunstancias concretas, articulares y extraarticulares, derivadas de su enfermedad y de otras patologías concomitantes. Los ejercicios aeróbicos se pueden combinar con ejercicios de fortalecimiento muscular (regional o general) y de flexibilidad. Los programas de ejercicios de mano parecen eficaces para mejorar la fuerza muscular si el paciente los sigue realizando de forma independiente una vez instruido. En el

subgrupo de pacientes con mayor repercusión funcional (grados III y IV) son necesarios más EC que analicen el efecto de los programas de ejercicios.

Los pacientes con AR reducen con frecuencia su nivel de actividad física debido al dolor, la limitación de movilidad y la fatiga. Se produce pérdida de fuerza muscular (que según algunos estudios alcanza el 30-70% de la de una persona sana), de resistencia (hasta un 50% de la normal) y de la forma física (Ekblom, 1974; Ekdahl 1992). Para revertir esta situación se han propuesto diferentes tipos de ejercicio (Vliet Vieland, 2003; Pedersen 2006b; Iversen, 2006):

- Ejercicios aeróbicos

Su objetivo es mejorar la forma física. Utilizan grandes grupos musculares involucrándolos en movimientos repetidos, con aumento de la frecuencia cardiaca pero sin superar el umbral anaeróbico (hasta 70-85% de la frecuencia cardiaca máxima para la edad). En la AR se realizan habitualmente a intensidad baja-moderada. Entre ellos se incluyen ejercicios en carga (caminar, danza...) y en descarga (natación, bicicleta...). Para incrementar la capacidad aeróbica los ejercicios realizados con bicicleta parecen ser ligeramente superiores al resto (Westby, 2001).

- Ejercicios de flexibilidad o estiramiento

Van dirigidos a conseguir una elongación muscular y de tejidos blandos con el fin de mantener o incrementar, en las articulaciones con tendencia a la rigidez, su capacidad para moverse a través del recorrido articular completo. Hay muchas modalidades de ejercicios de estiramiento: estáticos, dinámicos (entre los que se incluye el tai-chí), activos (como el yoga), de facilitación neuromuscular propioceptiva, ...

- Ejercicios de entrenamiento contra resistencias progresivas

Pretenden mejorar la fuerza, resistencia y potencia muscular realizando contracciones musculares contra determinadas resistencias como bandas elásticas, pesas o el propio peso del paciente. Pueden ser estáticos (isométricos) o dinámicos (con movimiento de las articulaciones).

- Ejercicios para mejorar la coordinación y la destreza manual

La coordinación es fundamental para la realización de la mayoría de las actividades, pero sobre todo para aquellas que requieren una destreza manual. Existen numerosos ejercicios pero lo importante es adaptarlos a las limitaciones específicas del paciente que se quieran entrenar o mejorar.

Los conceptos sobre ejercicio físico en la AR han cambiado mucho en los últimos tiempos (Bykerk, 2005; Kettunen, 2004). Hace años se asumía que los programas de ejercicio dinámico de intensidad moderada o alta y que la mayoría de las actividades deportivas podían ser perjudiciales para estos pacientes. Además se extremaba la cautela al prescribir cualquier otro tipo de ejercicio para no incrementar los síntomas, la actividad de la enfermedad o la destrucción articular. Sin embargo, las evidencias actuales, procedentes de varias revisiones (Westby, 2001; Stenstrom, 1994; Van den Ende, 1998; Munneke, 2000; Stenström, 2003; Ottawa Panel, 2004; Wessel, 2004; Van den Ende, 2006; Steultjens, 2006; Han, 2006; Hakkinen, 2004a) y de numerosos EC de calidad, destacan no sólo la eficacia sino también la seguridad del ejercicio físico (incluso con intensidad alta y durante periodos de tiempo prolongados) (Hakkinen, 2004a) desde las fases iniciales de la enfermedad (Gossec, 2006).

Los miembros del panel de Ottawa (Ottawa Panel, 2004), tras analizar 16 EC recomiendan los programas de ejercicios en el tratamiento de la AR. En los EC se han evaluado diferentes

modalidades de ejercicio (de forma aislada o combinada) efectuados globalmente o para diferentes regiones anatómicas. Así se han publicado, con resultados variables, algunos EC sobre fortalecimiento regional de hombro (Mannerkorpi, 1994), de rodilla (McMeeken, 1999; Lynbgberg, 1994) y de mano (O'Brien, 2006), pero la mayoría de los estudios incluyen programas de ejercicio aeróbico o de fortalecimiento muscular general. Recientemente, en el seno de la colaboración Cochrane, se ha publicado una revisión (van der Ende, 2006) que incluye seis EC sobre ejercicio dinámico en AR. Los autores señalan los efectos positivos del ejercicio en esta enfermedad. Sin embargo una limitación importante es que la mayoría de los trabajos se han realizado en pacientes de clase funcional I y II y muy pocos estudios incluyen pacientes en fases III y IV (Bilberg, 2005).

El ejercicio físico influye poco sobre el dolor del paciente con AR y la actividad de la enfermedad se mantiene estable o disminuye (de Jong, 2005). No parece que el ejercicio físico incremente de forma significativa la densidad mineral ósea (Hakkinen, 1999; Hakkinen, 2004b). No obstante, algunos autores (Hakkinen, 2001; de Jong, 2004a) han encontrado que el ejercicio dinámico la aumenta a largo plazo, con un efecto pequeño pero acumulable. Cuando la enfermedad es estable los programas que incorporan ejercicios en carga son bien tolerados y con ellos no se favorece, en general, el deterioro articular. Sólo en pacientes con importante daño estructural de articulaciones de carga (caderas y rodillas) se ha observado progresión radiológica al realizar, durante periodos prolongados, ejercicios de alta intensidad (incluyendo ejercicios aeróbicos clásicos, de fortalecimiento y actividades deportivas de impacto) (de Jong, 2003; Munneke, 2005). En cambio, para articulaciones de manos y pies esos ejercicios resultan seguros (de Jong, 2004b). En caso de afectación articular importante de los miembros inferiores se preferirán ejercicios en descarga. Los ejercicios dinámicos de intensidad moderada o alta son bien tolerados en pacientes estables y sus efectos sobre el rendimiento muscular y la funcionalidad son superiores a los de intensidad baja y a los isométricos. Para aumentar la fuerza muscular se recomiendan pocas repeticiones con resistencias altas y para mejorar la resistencia se recomiendan muchas repeticiones con carga baja.

La debilidad muscular de la mano puede tener una importante repercusión funcional. Wessel (Wessel, 2004) ha publicado una revisión sistemática sobre ejercicios de mano en AR que incluye 9 EC de calidad variable. Concluye que los ejercicios de mano realizados durante varios meses pueden aumentar la fuerza, pero no queda claro que tengan efectos sobre la deformidad o sobre la destreza. En algunos estudios se describían mejorías funcionales. Se ha sugerido (Byers, 1985) que los ejercicios realizados por la tarde pueden contribuir a disminuir la rigidez matutina. Steuljens et al (Steultjens, 2006), en una revisión Cochrane sobre terapia ocupacional en la AR, no encontraron, sin embargo, evidencias concluyentes de efectividad sobre el entrenamiento aislado con ejercicios de mano, basándose en siete estudios, aunque sólo uno de los EC fue considerado de alta calidad metodológica (Hoenig, 1993). O'Brien (O'Brien, 2006) en un ECCA reciente analiza la eficacia de un programa domiciliario de ejercicios de mano en 67 pacientes seguidos durante 6 meses, observando mejoría significativa, tanto de la fuerza de empuñadura como de la función del miembro superior. En la mano no hay contraindicaciones para efectuar ejercicios de fortalecimiento, incluso de los músculos flexores (Chadwick, 2004).

No todos los tipos de ejercicio resultan beneficiosos para la AR. Se ha analizado el efecto del tai-chi, una modalidad de ejercicio cada vez más popular, en una revisión Cochrane (Han, 2006). Se concluyó que, aunque es bien tolerado, carece de efectos clínicamente relevantes puesto que el único parámetro que mejoró fue la flexión plantar del tobillo.

El paciente puede requerir ajustes del programa de ejercicios durante la evolución de la enfermedad y según su grado de actividad. En periodos de agudización hay que reducir el grado de actividad física, pero nunca suprimirla por completo para evitar los efectos perjudiciales de la inactividad prolongada. El ejercicio es más costo-efectivo si se hace en ambientes no sanitarios (Stenstrom, 2003). Para que los efectos persistan el enfermo debe integrar el ejercicio en su rutina diaria (van den Ende, 2000). El paciente debe recibir recomendaciones concretas sobre el modo de realizar el programa de ejercicios incluyendo aspectos como frecuencia, intensidad, tipo, duración, modo de progresión, material necesario y momento del día y lugar en que se efectuarán (en el propio domicilio del paciente o en otro lugar) (McDermott, 2006). A menudo las instrucciones sobre ejercicio son demasiado imprecisas o inapropiadas y eso favorece la falta de cumplimiento terapéutico (Hakkinen, 2004a). Los programas en grupo o individuales son igualmente eficaces (van den Ende, 2006) pero realizar los ejercicios en grupo favorece el cumplimiento terapéutico y la socialización.

VII.2.2.b. Tratamientos físicos (modalidades pasivas)

El láser de baja potencia y el TENS, de forma aislada e independiente, son eficaces para la disminución del dolor a corto plazo (el TENS tiene la ventaja de la comodidad de aplicación con aparatos portátiles para utilizar en el domicilio). [1.a, A]

La combinación de parafina (termoterapia) y ejercicios activos también parece eficaz frente al dolor. Los datos sobre ultrasonido, electroestimulación muscular y magnetoterapia aún son insuficientes para recomendarlos de forma habitual, pero deberían considerarse en casos seleccionados que no han respondido a otras alternativas. La aplicación aislada de termoterapia y la aplicación de frío local no parecen ofrecer ningún beneficio clínico. [2.b, B]

La aplicación de agentes físicos en regiones sintomáticas tiene como objetivo principal mejorar el dolor y la sensación de rigidez. De forma secundaria podrían contribuir a mejorar la movilidad articular, la fuerza muscular y la funcionalidad. El láser de baja potencia y el TENS, de forma aislada e independiente, parecen conseguir una disminución significativa del dolor respecto al placebo a corto plazo (hasta los 3 meses). Hay más datos sobre la eficacia del láser pero el TENS tiene la ventaja de la comodidad de aplicación con aparatos portátiles que el paciente, una vez instruido, puede utilizar en el domicilio. La combinación de parafina y ejercicios activos es otra alternativa probablemente útil. Aunque los escasos EC sobre ultrasonido, electroestimulación muscular y magnetoterapia sugieren su eficacia, los datos parecen aún insuficientes para recomendar estos tratamientos de forma habitual aunque deberían considerarse en casos seleccionados que no han respondido a otras alternativas. La aplicación aislada de termoterapia no parece ofrecer ningún beneficio clínico. Es bastante dudoso que la aplicación de frío localmente, al menos con las pautas utilizadas en los EC, consiga efectos clínicamente relevantes sobre la inflamación articular.

Se han publicado numerosos EC y varias revisiones sistemáticas y metaanálisis. Las revisiones más recientes y de mayor calidad metodológica son las realizadas por la Colaboración Cochrane (Robinson, 2002) y por un grupo multidisciplinario promovido por la Asociación Americana de Fisioterapia (el Panel de Ottawa) (Ottawa Panel, 2004). A continuación se resumen las evidencias científicas más relevantes sobre la eficacia de los agentes físicos.

- Termoterapia Superficial (incluyendo parafina)

En un metaanálisis realizado por la Colaboración Cochrane (Robinson, 2002) se localizaron 7 ECA que comparaban diversas modalidades de aplicación de calor superficial o de frío

(crioterapia) con un grupo control (sin tratamiento) o con otra alternativa. De forma aislada la termoterapia no mostró efectos significativos sobre ningún parámetro clínicamente relevante (inflamación articular, dolor, consumo de medicación, movilidad articular, fuerza de empuñadura, función de la mano,...) cuando se comparaba con no aplicar ningún tratamiento u otra alternativa. Había una tendencia a favor de la crioterapia en la reducción de la infamación a los 2 ó 3 días. La combinación de parafina más ejercicios fue el único tratamiento que demostró una mejoría significativa respecto al control en varios parámetros (intensidad del dolor, déficit de flexión, dolor con el movimiento y fuerza de empuñadura y de pinza). Sin embargo, la aplicación de parafina de forma aislada no producía ninguna mejoría. El panel de Otawa también concluyó que existía buena evidencia de que la termoterapia, especialmente parafina combinada con ejercicios, mejora la movilidad, el dolor y la rigidez (Ottawa Panel, 2004).

Sobre la aplicación de parafina, el tratamiento más popular, se ha publicado una revisión sistemática específica (Ayling, 2000). Se localizaron 4 ECA y 3 de ellos sugerían que la combinación de parafina y ejercicios produce mejorías significativas. Varios trabajos (Abramson, 1964; Borell, 1980; Stimson, 1958) profundizan en los efectos fisiológicos de la parafina. Los baños de parafina incrementan la temperatura de la piel hasta 40-45ºC y este aumento llega hasta la cápsula articular, que aumenta su temperatura unos 5ºC. Esto contraindicaría su utilización en fases con gran componente inflamatorio. La temperatura cutánea disminuye rápidamente a los 15 minutos de finalizar la aplicación y a los 60 minutos ya ha vuelto a valores normales. Los baños de parafina producen, además, una disminución pasajera de la sensación de rigidez articular que puede facilitar inicialmente la realización de ejercicios activos.

- Estimulación Eléctrica Nerviosa Transcutánea (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation o TENS en inglés)

Es la aplicación de una corriente eléctrica a través de electrodos colocados en la superficie de la piel con finalidad analgésica. Se ha publicado una revisión de la Colaboración Cochrane (Brosseau, 2003) que analiza 3 EC sobre la eficacia de la aplicación de TENS a nivel de la muñeca. Uno de ellos (Langley, 1984b) comparó el efecto de una sesión única de 20 minutos de duración de 2 tipos de TENS frente a placebo. Había una disminución significativa del dolor a la presión pero no en la intensidad del dolor. En los otros 2 EC (Mannheimer, 1978; Abelson, 1983) se utilizan varias sesiones de tratamiento (3 y 15 respectivamente) con parámetros similares: 2 electrodos colocados en la cara palmar y dorsal y una frecuencia fija de la corriente de 70 Hz. En ambos casos se observó una disminución significativa de la intensidad del dolor. La Colaboración Cochrane señala que los datos sugieren la utilidad clínica aunque son necesarios más estudios. El Panel de Ottawa (Ottawa Panel, 2004) considera que hay una buena evidencia para recomendar el TENS de forma aislada en el tratamiento del dolor de mano y muñeca en AR. La Arthritis Society también recomienda la utilización del TENS (Lineker, 1999).

- Láser de baja potencia

El láser genera un haz de luz extremadamente puro y de una única longitud de onda. Carece de efecto térmico. Su mecanismo de acción a nivel celular está mediado por reacciones fotoquímicas. Estudios experimentales (Aimbire, 2006) sugieren que podría tener un efecto antiinflamatorio y antinociceptivo. Es uno de los tratamientos mejor analizados. Una revisión de la Colaboración Cochrane publicada en 2003 (Brosseau, 2005) localizó 8 EC. En 5 se comparó láser activo con láser placebo y en 3 se utilizó la articulación contralateral como control. Los estudios controlados con placebo observaron una reducción significativa del dolor

en las zonas de aplicación (MCF, IFP, rodillas y pies), de la rigidez matutina con aumento de la flexibilidad, en relación al grupo control. Sólo 2 ensayos (Gotas, 1996; Hall, 1994) seguían a los pacientes a largo plazo tras finalizar el tratamiento y no observaron diferencias en ninguna medida del resultado más allá de los 3 meses. La revisión Cochrane concluyó que el láser es eficaz, a corto plazo, como tratamiento sintomático con un mínimo de 2 a 3 sesiones semanales durante 4 semanas. El panel de Ottawa (Otawa Panel, 2004) también consideró que con el láser se consigue un beneficio clínicamente importante a nivel del dolor cuando se aplica a nivel de mano, rodilla o pie.

No hay datos concluyentes sobre cuál es la modalidad de láser más eficaz aunque hay una tendencia a una mejoría superior en el resultado con el láser de una longitud de onda de 632 nm comparado con el de 820 nm (Brosseau, 2005).

- Ultrasonido

Se ha publicado una revisión Cochrane (Casimiro, 2002) que sólo localizó 2 ECA (Hawkes, 1986 y Konrad 1994). En un estudio doble ciego (Konrad 1994) comparó el ultrasonido continuo subacuático a nivel de la cara dorsal y palmar de la mano (10 sesiones con una dosis de 0,5 W/cm^2 aplicadas durante 10 minutos) con ultrasonido inactivo. Observó una mejoría significativa en la fuerza de empuñadura, la flexión dorsal de muñeca, la duración de la rigidez matutina y la intensidad del dolor. En el otro EC (Hawkes, 1986) se compara la combinación de ejercicios con 3 alternativas: parafina, ultrasonidos o ultrasonidos más corrientes farádicas. Los 3 grupos mejoraron sin diferencias significativas entre ellos. Basándose en estos estudios, el panel de Ottawa (Ottawa Panel 2004) recomienda su utilización. La Colaboración Cochrane sugiere su utilidad pero señala las limitaciones de basar las conclusiones en un único ECA.

- Electroestimulación muscular

El dolor articular puede impedir realizar contracciones de intensidad suficiente para aumentar la fuerza y la resistencia muscular. La estimulación eléctrica de los músculos podría ser una alternativa en estos pacientes. Se ha publicado una revisión Cochrane (Pelland, 2002) que sólo localizó un ECC (Oldham, 1989) que comparó la electroestimulación sobre el músculo primer interóseo dorsal con la ausencia de tratamiento. Aunque hubo una mejoría significativa de la fuerza de empuñadura y la resistencia a la fatiga, la baja calidad del estudio limita su validez.

- Magnetoterapia

Dos ECA doble ciegos observaron una mejoría significativa del dolor respecto al grupo control. Un estudio utilizó como tratamiento activo unos discos colocados a nivel de la rodilla y que generaban campos magnéticos pulsantes (Segal, 2001). En el otro ECA se aplicó un aparato de campos magnéticos pulsantes (Shupak NM 2006) que son los que parecen tener mayores efectos biológicos.

VII.2.2.c. Terapia ocupacional

La terapia ocupacional (TO) incluye un amplio conjunto de actividades terapéuticas y educativas. Sus objetivos en la AR son: 1) valoración y reeducación de las actividades de la vida diaria, tanto las básicas (aseo personal, comida, vestido, baño...) como las instrumentales (tareas domésticas, de ocio...); 2) entrenamiento, mediante ejercicios, de habilidades motoras, de destreza y coordinación manual; 3) educación sobre normas de protección articular y estrategias de conservación de la energía; 4) selección, consejo e

instrucción en la utilización de ayudas técnicas; y 5) elaboración de algunas ortesis de miembro superior.

Las diferentes intervenciones de TO se pueden efectuar en grupo o de forma individual en pacientes con necesidades específicas (Florez García, 2004; Hammond, 2004a). Las estrategias dirigidas a modificar el comportamiento del paciente parecen más efectivas que las intervenciones estrictamente educativas (Superio-Cabuslay, 1996; Riemsma, 1997; Riemsma, 2002). El tratamiento se puede realizar en diferentes ámbitos sanitarios (Li, 2006a) y con diferente costo-efectividad (Li, 2006b).

- Terapia Ocupacional integral

En pacientes con limitaciones funcionales relevantes, habitualmente con enfermedad avanzada, se ha observado una mejoría que se mantiene en el tiempo. [1.b, A]

Las diferentes intervenciones propias de la TO pueden realizarse de forma aislada o combinada (tratamiento integral). Los datos actuales sugieren que sería adecuado que quienes tuvieran limitaciones funcionales relevantes recibieran TO Integral ya que se ha observado que la mejoría obtenida se mantiene en el tiempo.

En una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane (Steultjens, 2004), se analizó la efectividad de las diferentes categorías de intervención propias de la TO. Sobre algunas modalidades no se encontraron EC. Se observaron efectos positivos de la TO en pacientes con AR avanzada. La revisión incluyó cuatro estudios referentes a TO integral, obteniéndose evidencias limitadas de que el tratamiento mejoraba la habilidad funcional pero no otros parámetros de medición de resultados. Uno de los estudios (Helewa, 1991) era un ECCA de alta calidad que comparaba TO domiciliaria con ausencia de tratamiento comprobando que la mejoría funcional lograda tenía relevancia clínica. Otras revisiones recientes (Wilkins, 2003; Steultjens, 2002; Steultjens, 2005; Li, 2005) llegan a conclusiones similares.

Existe gran controversia sobre la utilidad de la TO en las fases iniciales de la enfermedad. Malcus-Johnson et al (Malcus-Johnson, 2005) realizaron un estudio de 10 años de seguimiento a 168 pacientes con AR precoz (de menos de dos años de evolución) y con grados variables de afectación, desde casos leves a muy graves. Según los autores, la mitad de las visitas de seguimiento en TO generaron intervenciones (sobre todo prescripción de ayudas técnicas y ortesis y, con menos frecuencia, instrucciones sobre ejercicios de entrenamiento para la mano, educación y modificaciones del entorno). En este estudio, igual que en otro previo (Mowat, 1980), los enfermos consideraban beneficiosas este tipo de intervenciones. Por el contrario en un ECCA de buena calidad (Hammond, 2004a) efectuado en 326 pacientes, también con AR precoz (de menos de dos años y medio de evolución) y seguidos durante dos años se observó que, aunque se producía mejoría en la capacidad de realizar las actividades de autocuidado, no existían cambios aparentes en otros parámetros funcionales ni clínicos. En estos pacientes con discapacidad ligera los posibles efectos no eran fácilmente cuantificables y los enfermos tampoco percibían claros beneficios.

Se ha observado, en varios estudios longitudinales (Eberhardt, 1990; Eberhardt, 1995; Harrison, 2000; Uhlig, 2000; Young, 2000), que en la mayoría de pacientes con AR las habilidades funcionales permanecen razonablemente bien conservadas durante los cinco primeros años de evolución. La TO estaría especialmente indicada en fases más avanzadas de la enfermedad o en casos con limitación funcional significativa. La realidad es que, en España, sólo un porcentaje muy bajo de pacientes con AR recibe tratamientos de TO durante su evolución.

- *Programas* de protección articular y conservación de la energía

En fases avanzadas de la AR es útil instruir al paciente sobre normas de protección articular. La enseñanza de estrategias para conservar la energía sólo estará indicada en pacientes en los que la fatiga sea un síntoma relevante. [4, C]

Las técnicas de protección articular son métodos educativos para que el paciente con AR conozca el modo de realizar las diferentes actividades cotidianas con la mínima cantidad de estrés sobre las articulaciones afectadas. En la revisión Cochrane de Steuljens et al (2006) se analizaron 8 estudios sobre estas técnicas en 370 pacientes con AR establecida. Se concluyó que hay evidencias fuertes, basándose en dos ECCA de alta calidad (Hammond, 1999a; Hammond, 2001) y uno de ellos con seguimiento de un año (Hammond, 2001), de que las intervenciones sobre protección articular aumentan el conocimiento y mejoran, de modo significativo, la habilidad funcional de los pacientes. En una revisión previa, el mismo autor (Steultjens, 2002) había encontrado sólo evidencias limitadas. Posteriormente, otro trabajo (Hammond, 2001) apoyó las conclusiones de la Colaboración Cochrane. Además en un estudio (Hammond, 2004a) donde se seguían durante 4 años a pacientes con menos de 5 años de evolución tras el diagnóstico de AR, se observó que un programa educativo de tipo conductual mejoraba significativamente la adherencia del paciente y mantenía la habilidad funcional a largo plazo. Los beneficios parecen más evidentes con el tiempo por lo que la protección articular podría ayudar a enlentecer los efectos de la progresión de la AR. En AR precoz, una revisión (Gossec, 2006) de 5 ECCA no encontró efectos beneficiosos de la instrucción en grupo sobre la función aunque sí, pero escasos, sobre el dolor.

Las técnicas de conservación de la energía incluyen instrucciones sobre cómo alternar actividad y reposo (incluyendo microdescansos) y formas de simplificar las tareas (Hammond, 2003). Su objetivo es ahorrar esfuerzos durante las actividades cotidianas. Este ahorro energético puede dedicarse a otras actividades relevantes para la persona y que le ayuden a mantener su bienestar físico y emocional y su papel social. Su eficacia en AR no ha sido analizada en EC. Las instrucciones basadas en modelos cognitivo-conductuales parecen mucho más eficaces que los métodos de enseñanza tradicionales (Hammond, 2001; Hammond 2004; Freeman, 2002).

No hay estudios que investiguen el impacto de los consejos sobre protección articular o conservación de la energía facilitados en la propia consulta médica pero podría ser una opción razonable si no se dispone de programas más estructurados (Philips, 1989).

- Ayudas Técnicas

Se debe valorar el uso de ayudas técnicas para las tareas más relevantes, en pacientes con AR que presentan dificultad para realizar actividades, básicas o instrumentales, de la vida diaria debidas a debilidad o falta de destreza manual (que no mejoran con un programa de ejercicios), o por dolor (que no se controla con otras terapias). [5, D]

Las ayudas técnicas son productos, instrumentos, equipos o sistemas técnicos diseñados y fabricados para compensar las limitaciones funcionales de las personas con discapacidad. Se prescriben para intentar reducir el dolor al ejecutar tareas, compensar la debilidad muscular que impide su adecuada realización o minimizar la repercusión funcional (García Pérez, 2004). Estos dispositivos pueden ayudar a conservar la independencia en las actividades cotidianas y aumentar la calidad de vida. Cerca de un 80% de pacientes con AR poseen al menos una ayuda técnica (Veehof, 2006). Aunque existe una gran variedad (Rogers, 1992) las más utilizadas por los enfermos con AR son las ayudas para la movilidad como bastones, muletas o andadores (casi la mitad de los pacientes tiene uno) (van der Esch, 2003), las

ayudas para beber y comer (Thyberg, 2004), como cuchillos adaptados, y los sistemas para facilitar la apertura de grifos o el uso de llaves (Shigham, 2003). También se emplean con frecuencia adaptaciones de la vivienda (elevadores de la altura del retrete, barras de sujeción a la pared, asientos de ducha..), mobiliario especial, cierres de velcro (para vestido y calzado) y mangos curvados, alargados y/o engrosados para acoplar diferentes utensilios de tamaño reducido.

El interés actual sobre las posibilidades terapéuticas de las ayudas técnicas es cada vez mayor pero la investigación aún es muy escasa (Ivanoff, 2006). En una reciente revisión Cochrane sobre terapia ocupacional (Steultjens, 2006) se analizaron dos publicaciones sobre instrucción acerca del empleo de ayudas técnicas a pacientes con AR, siendo una de ellas un ECC (Hass, 1997) aunque de baja calidad. No se pudieron encontrar datos suficientes para determinar su impacto. En un estudio multicéntrico (Thyberg, 2004) de 284 pacientes con AR se observó que el empleo de ayudas técnicas se relacionaba con la gravedad de la enfermedad y con la magnitud de la discapacidad. El número de ayudas técnicas usadas en la práctica está, además, en función de otros factores como la mayor duración de la AR (van der Heide, 1993) y el sistema de financiación, muy variable entre distintos países (Veehof, 2006) y casi inexistente en el sistema sanitario público español. La mayoría de los pacientes que las emplean suele estar, en general, satisfechos. La posesión de ayudas técnicas está relacionada con el bienestar psicológico del paciente (Befo, 2006). No obstante hay algunos dispositivos que acaban siendo abandonados con el paso del tiempo o que no se usan (Rogers, 1992). Se ha observado que muchos pacientes con AR nunca han recibido información adecuada sobre ayudas técnicas (Mann, 1995). Algunas series de casos apoyan la utilidad de las ayudas técnicas en la AR para reducir el dolor durante las actividades cotidianas (Ivanoff, 2006) o para facilitar su ejecución (Nordenskiold, 1996).

En el caso de considerar necesaria la prescripción de ayudas técnicas, habrá que seleccionar las más adecuadas y lo ideal es que un terapeuta ocupacional entrene al paciente sobre su correcta utilización y su adecuado mantenimiento para evitar abandonos y posibles efectos perjudiciales. Periódicamente conviene revisar su grado de utilización y su estado, para cambiarlas si se deterioran, así como para adaptarlas a cada fase de la enfermedad (Malcus-Johnson, 2005).

VII.2.2.d. Ortesis

- Férulas u ortesis de miembro superior

En las fases de inflamación activa (con el objetivo principal de evitar el dolor y reducir la inflamación) se pueden utilizar ortesis estáticas (al principio todo el día y después solamente de noche). Si el paciente tiene problemas funcionales se pueden asociar durante el día (a tiempo parcial) ortesis funcionales adaptadas al problema específico y al área anatómica que interfiere con la función. [4, C]

Hay que hacer una evaluación periódica de su eficacia y desestimar la ortesis si no cumple las expectativas planteadas. [5, D]

La mayor parte de los autores consideran que las ortesis de muñeca y mano pueden tener un papel importante en el tratamiento de los pacientes con AR. Sin embargo, no hay consenso sobre las cuestiones más básicas: ¿en qué pacientes están indicadas?, ¿en qué momento deben prescribirse?, ¿qué objetivos son alcanzables y cuáles no?, ¿cuál es el tipo y modelo más eficaz y costo-efectivo? ¿qué pauta de utilización debe recomendarse? ... En las fases de inflamación activa el objetivo principal será evitar el dolor y reducir la inflamación por lo que se podrían

utilizar ortesis estáticas, inicialmente durante casi todo el día y más tarde solamente por la noche. Su valor para prevenir o corregir deformidades no está demostrado. Si el paciente tiene problemas funcionales se pueden asociar durante el día (a tiempo parcial) ortesis funcionales adaptadas al problema específico y al área anatómica que se considere que interfiere con la función. Siempre es necesario un abordaje ecléctico, plantear objetivos concretos y utilizar el método del ensayo-error, desestimando la ortesis si no cumple las expectativas planteadas.

En la AR se utilizan sobre todo para la mano y/o la muñeca y se pueden prescribir con varios objetivos (Hammond, 2004a): 1) reducir el dolor y la inflamación articular; 2) estabilizar y dejar en reposo estructuras articulares debilitadas y/o deformadas para intentar prevenir la aparición y/o la progresión de la deformidad; 3) disminuir contracturas articulares (sobre todo de articulaciones IFP); y/o 4) mejorar la funcionalidad de la mano colocando algunas articulaciones en una posición más adecuada. La variedad de modelos disponibles es muy grande (prefabricados o a medida, con diferentes características y con materiales de diversa consistencia). Las ortesis rígidas proporcionan mayor soporte pero las flexibles se toleran mejor (Calinnan, 1996). Los mecanismos de sujeción y cierre de las ortesis deben ser fáciles de poner y quitar (preferiblemente serán de velcro). No deben presionar sobre zonas dolorosas ni directamente sobre la estiloides cubital. Las ortesis se pueden clasificar según la región anatómica donde se apliquen (de muñeca, de muñeca y mano, de dedos trifalángicos, del pulgar...) y según el mecanismo de acción (estáticas o de reposo, funcionales, dinámicas...) (Alcántara Bumbiedro, 2004).

En la AR se emplean diferentes tipos de ortesis (Street, 2004; Ewing, 2005). Las más utilizadas son las férulas estáticas o de reposo y las funcionales. Las férulas estáticas inmovilizan la muñeca y la mano en posición funcional durante las fases de inflamación aguda y se retiran gradualmente al disminuir la inflamación. Cuando la afectación es bilateral pueden usarse de forma simultánea o alternante. Para reducir la inflamación articular y el edema de partes blandas se han empleado, también, guantes compresivos y ortesis neumáticas. Las férulas para mejorar la función incluyen diversos tipos de ortesis, desde las que estabilizan una muñeca dolorosa a otras que disminuyen la desviación cubital de las MCF, útiles en pacientes que manifiestan la necesidad de corregirla para poder seguir realizando determinadas actividades (Rennie, 1996). La utilización de ortesis metálicas con forma de anillo para dedos trifalángicos con deformidades en cuello de cisne o en ojal (Boutonniere) no son adecuadas para deformidades pronunciadas ni ya completamente establecidas, pero se pueden prescribir en contracturas flexibles que se corrigen pasivamente. En esos casos podrían mejorar la destreza y la coordinación al colocar la articulación en una mejor posición (Palchick, 1990; Ziljstra, 2004). No hay que usarlas en fases de inflamación activa. Hay también férulas específicas para el pulgar que pueden emplearse para dejar en reposo las articulaciones o para mejorar la función. Por último, las denominadas férulas dinámicas se utilizan con el objetivo de corregir deformidades. Es poco probable que pueda lograrse una corrección estable cuando las deformidades son de larga evolución.

En una revisión Cochrane específica sobre ortesis en AR (Egan, 2006) se analizaron varias publicaciones de estudios con importantes limitaciones metodológicas. En ellas se evaluaban dos tipos de ortesis de miembro superior (de muñeca para uso durante las actividades y de reposo nocturno para mano y muñeca) frente a placebo o frente a otras intervenciones. También incluyeron estudios que comparaban distintas ortesis. No se encontraron evidencias suficientes para obtener conclusiones firmes sobre la efectividad de ninguna de las dos ortesis pero tampoco parecía haber efectos adversos (reducción de movilidad, de destreza o de fuerza) si se usaban a largo plazo y los pacientes preferían usar ortesis de reposo a no usarlas

(Callinan, 1996) y la tolerancia era mejor si se almohadillaban. Estas conclusiones difieren de las obtenidas en otra revisión Cochrane (Steultjens, 2006) sobre terapia ocupacional donde se incluyeron un mayor número de trabajos, 16 estudios con diseños muy variados y sólo dos de alta calidad (Tijhuis, 1998, Ter Schegget, 2000). Se evaluaban hasta seis tipos distintos de ortesis. Sus autores concluyeron que el empleo de ortesis era efectivo para reducir el dolor, de forma inmediata y a largo plazo, y para aumentar la fuerza de empuñadura de inmediato, pero no se observaron otros efectos beneficiosos. No se analizaron los efectos sobre la deformidad.

Posteriormente han aparecido nuevos estudios (Zijlstra, 2004; Li-Tsang, 2002; Haskett, 2004, Pagnotta, 2005) con diferentes diseños y de suficiente calidad en los que se observan efectos beneficiosos, en distintos parámetros, en diversos tipos de ortesis.

Las deformidades en la AR a menudo tienen un desarrollo lento lo que permite la adaptación gradual del paciente, que con frecuencia mantiene niveles sorprendentemente buenos de capacidad funcional. Cuando se utilizan férulas es importante considerar que puede empeorar la función en vez de mejorarla. Si se pretende un buen cumplimiento la ortesis debe facilitar la funcionalidad manual y no sólo conseguir una alineación más estética de las articulaciones. En ocasiones algunas actividades pueden verse dificultadas inicialmente por algunas ortesis funcionales pero luego la destreza mejora con el uso, tras una fase de adaptación y entrenamiento (Haskett, 2004).

Cuando se prescriban ortesis hay que revisarlas periódicamente para asegurar un ajuste óptimo. La adhesión del paciente al tratamiento dependerá del beneficio percibido. En la mano reumatoide ya evolucionada puede haber múltiples problemas establecidos como dolor, inestabilidades articulares, deformidades fijas, fragilidad cutánea y/o función disminuida. A la hora de elegir una ortesis en esta situación hay que establecer un orden lógico de prioridades terapéuticas.

- Ortesis de miembro inferior

El dolor del antepié puede mejorarse con ortesis duras y blandas. Las ortesis duras mejoran el dolor del retropié en la fase inicial de la enfermedad. Con un modelo especial se puede prevenir el desarrollo y progresión del hallux valgus. Los zapatos de ancho especial mejoran los resultados. [1.a, A]

Los estudios sobre ortesis son muy heterogéneos y no es posible establecer qué tipo de ortesis es la más adecuada en cada tipo de afectación. [5, D]

Hay poca información sobre las ortesis más adecuadas en las fases avanzadas de la enfermedad.

Las ortesis de miembro inferior se utilizan sobre todo a nivel del pie y del tobillo. Los datos actuales sugieren que el dolor del antepié puede mejorarse con ortesis duras y blandas, que las ortesis duras mejoran el dolor del retropié en la fase inicial de la enfermedad y que, con un modelo especial, se puede prevenir el desarrollo y progresión del hallux valgus. Utilizar zapatos de ancho especial mejora los resultados. Hay poca información sobre las ortesis más adecuadas en las fases avanzadas de la enfermedad. La mayor parte de los pacientes analizados en los EC encuentran confortables las ortesis. Las ortesis además parecen ser costoefectivas ya que, como promedio, no necesitan reemplazarse antes de los 2 años. El problema para el clínico es que los estudios sobre ortesis son muy heterogéneos y no es posible establecer qué tipo de ortesis es la más adecuada en cada tipo de afectación.

En el momento del diagnóstico aproximadamente un 16% de los pacientes muestran afectación a nivel del pie pero a largo plazo presentan síntomas más del 90% (Shrader, 1999). Las ortesis se prescriben habitualmente para mejorar el dolor (de antepié, mediopié o retropié) y normalizar el patrón de marcha. Otro objetivo potencial es prevenir la aparición o progresión de deformidades. Actúan redistribuyendo las presiones y/o estabilizando determinados segmentos del pie. Según el material de fabricación, se clasifican en ortesis blandas, semirígidas y rígidas. Existen numerosos modelos y variantes pero los que más se utilizan son las plantillas de contacto total, con aditamentos para descargar el antepié (barra o pelota retrocapital) y/o estabilizar el retropié. Las ortesis pueden combinarse con zapatos adaptados y de ancho especial.

En el año 2001 se publicó una revisión de la Colaboración Cochrane actualizada en el 2003 (Egan, 2003). Concluyó que existe evidencia de que las ortesis disminuyen el dolor durante las actividades con soporte del peso corporal como caminar, estar de pie o subir escaleras. Los resultados mejoran si se combinan con zapatos adaptados de ancho especial. Un tipo especial de ortesis demostró, en un estudio prospectivo aleatorizado de 3 años de duración, prevenir la progresión del hallux valgus (10% de progresión en el grupo tratado frente a un 25% en el grupo control). Posteriormente, en los años 2005 y 2006 se han publicado 2 revisiones sistemáticas (Farrow, 2005, Clark, 2006) que llegan a conclusiones similares. La revisión más reciente (Clark, 2006) incluye 11 EC, 6 de ellos aleatorizados, y afirma que hay una fuerte evidencia de que las ortesis mejoran el dolor y la capacidad funcional.

VII.2.2.e. Balneoterapia

Se puede recomendar balneoterapia en casos de afectación poliarticular y sin enfermedad activa, donde otras terapias más asequibles hayan sido inefectivas. [2.b, B]

La balneoterapia es un tipo de tratamiento conocido y aplicado desde muy antiguo a numerosas enfermedades (van Tubergen, 2002). En la AR se emplea como tratamiento sintomático.

En una revisión Cochrane (Verhagen, 2006) se encontraron seis ECCA muy heterogéneos, sobre balneoterapia, de diferentes características, en pacientes con AR de gravedad variable. Comparaban sus efectos con otras terapias o con ausencia de tratamiento. Sólo dos fueron considerados de alta calidad (Hall, 1996; Franke, 2000). La mayoría encontraron efectos beneficiosos moderados y que se mantenían a largo plazo (3-6 meses). Sin embargo no fue posible obtener conclusiones basadas en evidencias científicas sólidas ya que había en ellos abundantes defectos metodológicos. En otra revisión previa (Brosseau, 2002) también se llegó a la misma conclusión. Los resultados favorables de la balneoterapia pueden ser atribuidos a multitud de factores como cambio temporal de ambiente, con reducción del estrés físico y emocional y de las obligaciones habituales, efectos térmicos de la inmersión en agua caliente, propiedades químicas o minerales del agua, o asociación de otras terapias aplicadas simultáneamente, como ejercicios.

A pesar de su popularidad y larga tradición plantea problemas de accesibilidad y el coste puede ser elevado. Resulta difícil dar recomendaciones prácticas sobre sus indicaciones. En pacientes con AR se tolera mejor a temperaturas de 34-35º C, durante periodos de tiempo cortos y sin periodicidad diaria, para evitar la fatiga (Hall, 1996).

VII.2.2.f. Combinación de tratamientos. Abordajes multidisciplinarios

Es importante una coordinación de todos los profesionales que participan en el tratamiento del paciente con AR, un enfoque orientado a problemas específicos y una valoración adecuada de los efectos de las intervenciones. [5, D]

La evidencia actual es insuficiente para extraer conclusiones sobre el modelo más eficaz y eficiente de abordar los casos complejos y sobre la mejor forma de combinar los diferentes tratamientos. Sí parece importante una adecuada coordinación de todos los profesionales que participan en el tratamiento, un enfoque orientado a problemas específicos y una valoración adecuada de los efectos de las intervenciones. No está clara la relación coste/beneficio y las ventajas que aporta un abordaje "más" intensivo y multidisciplinario.

Los abordajes multidisciplinarios son difíciles de evaluar y dependen principalmente de los tipos de intervenciones que combinan. Una revisión sistemática observó que los tratamientos multidisciplinarios intensivos en régimen de ingreso hospitalario en pacientes con AR mostraban un mayor efecto que el tratamiento ambulatorio convencional (Vliet Vlieland, 2003). La comparación de tratamientos intensivos ambulatorios y programas de cuidados multidisciplinarios en hospitales de día mostró resultados contradictorios pero los tratamientos que incluían ingreso en un hospital tenían costes mucho mayores (Lambert, 1998; Tijhuis, 2002).

VII.3. Tratamiento quirúrgico en AR*

Antes de realizar un tratamiento quirúrgico deben considerarse una serie de factores: calidad del hueso, grado de motivación y preferencias del paciente, estimación de la modificación de la evolución de la enfermedad por el hecho de aplicar cirugía, y estimación del grado en que el tratamiento quirúrgico puede reconstruir la función articular y mejorar la independencia del paciente. [5, D]

El tratamiento médico adecuado para cada caso va a disminuir las indicaciones quirúrgicas y mejora las probabilidades de éxito de la cirugía. La consulta con el cirujano ortopédico no siempre debe suponer una indicación quirúrgica, pero el intercambio de criterios y la valoración clínica contribuirán a mejorar el estado clínico y funcional del paciente.

El reumatólogo debe pensar en el tratamiento quirúrgico cuando no se aprecian mejorías en la función articular o ésta disminuye ostensiblemente, cuando el dolor persiste como síntoma incapacitante, y cuando existen complicaciones neurológicas potencialmente graves o limitantes (Dreyer, 1999; Grob, 1999).

En la decisión para intervenir quirúrgicamente, la valoración clínico-funcional predominará sobre la simple modificación radiológica de la enfermedad.

Habitualmente, el paciente con AR, cuando acude al cirujano ortopédico lo hace con varias articulaciones que necesitan valoración quirúrgica, por lo que es necesario establecer prioridades. En general se tratará primero la articulación que el paciente encuentre más incapacitante.

Los pacientes que no puedan caminar por dolor o deformidad de las extremidades inferiores necesitan una extremidad superior funcional para facilitar el periodo postquirúrgico. Cuando las extremidades superiores estén afectadas (dolor, deformidad o rigidez) hasta el punto de impedir el uso de las ayudas necesarias para caminar, se debe realizar primero la reconstrucción de las extremidades superiores. Si hay diferentes niveles de afectación, se debe reconstruir primero los que tengan mejor pronóstico.

La prótesis articular es el medio quirúrgico más eficaz para detener la progresiva pérdida de capacidad funcional. La sustitución protésica, sea en la articulación que sea, debe realizarse antes de que se establezcan deformidades irreductibles. [5, D]

La sinovectomía parece producir una ligera mejoría en las articulaciones sinovectomizadas, pero este efecto no se mantiene a los 3 años.

La artrodesis es un buen medio de control pero es más limitante desde el punto de vista funcional. Es todavía una técnica muy utilizada en AR como medio de paliar déficit por destrucciones articulares, especialmente en articulaciones interfalángicas de la mano, la articulación metacarpofalángica del pulgar, la muñeca, el tobillo y el retropie (Bogoch, 1999). La artrodesis de otras articulaciones es menos aceptable.

La prótesis articular es el medio quirúrgico más eficaz para detener la progresiva pérdida de capacidad funcional. La sustitución protésica, sea en la articulación que sea, debe realizarse antes de que se establezcan deformidades irreductibles (e.g., flexos o desviaciones axiales e inestabilidades) porque condicionan el éxito de la artroplastia (Waldman, 1998; Creighton, 1998; Hargreaves, 1999).

* Este apartado no ha sido actualizado con respecto a GUIPCAR-2001.

Los éxitos o complicaciones de la cirugía en AR se asocian a la experiencia del cirujano, la situación previa del paciente y los cuidados postoperatorios entre los que destaca la rehabilitación y la terapia ocupacional. Estas dos últimas suponen una ayuda importante para establecer una función articular óptima, especialmente después de artroplastias de rodilla, hombro y cirugía de la mano.

Existe la posibilidad de incremento en la incidencia de infecciones en los perioperatorios ortopédicos aunque no se ha confirmado de forma concluyente. Una actitud razonable consiste en omitir la dosis semanal de MTX durante la semana previa y posterior a la cirugía, con lo que se reducen las pequeñas posibilidades de complicaciones periquirúrgicas, asumiendo a cambio un riesgo de reactivación de la enfermedad también escaso (Carpenter, 1996; Bridges, 1991).

VIII. GESTIÓN

Cuando un paciente con un problema de salud acude al sistema sanitario, se ponen en marcha una serie de actuaciones dirigidas a mejorar o solucionar su problema.

La forma en que el paciente recibe la atención sanitaria depende, en gran medida, de las características estructurales del conjunto del sistema entre las que se incluyen diferentes aspectos. El sistema sanitario que recibe al paciente tiene una determinada estructura, que depende de: a) las características de la población de donde salen los pacientes (edad, nivel socioeconómico, prevalencia de AR, incidencia de AR,...); b) características estructurales de Atención Primaria (centros de salud, ratio paciente/médico, cualificación profesional, ratio paciente/enfermeras,...); y c) características estructurales del Servicio de Reumatología (existencia de unidad de AR, ratio paciente/médico, actividad docente,...).

El conjunto de actuaciones dirigidas a la mejora o solución del problema de salud (en este caso la AR) constituyen el llamado "proceso asistencial", como por ejemplo derivación desde Atención Primaria a Especializada, visitas realizadas por el paciente, historia clínica o calidad y número de los tratamientos aplicados.

Como consecuencia de este proceso se produce un resultado, que se puede medir según su repercusión sobre el estado de salud del paciente (mejoría, sin cambios, empeoramiento o incluso muerte).

Los sistemas de gestión actuales se centran sobre todo en indicadores o mediciones de proceso (número de consultas, índice sucesivas primera, número de dispensaciones de un determinado fármaco, etcétera) que resultan confusos para el clínico, inciden exclusivamente en aspectos económicos y, en definitiva, no son capaces de captar el resultado final conseguido que constituye el objetivo primario. Como consecuencia de ello, resulta imposible realizar inferencias sobre si una u otra estrategia o modificación de los aspectos organizativos o las intervenciones en relación con los pacientes es eficiente o no.

En este capítulo se proponen una serie de indicadores para el manejo de la AR que sirvan para analizar y comparar diferentes Unidades o Servicios en términos de calidad, así como, para evaluar estrategias o programas que se pongan en marcha para mejorar la detección, derivación, rapidez diagnóstica y de tratamiento de pacientes con AR. Estos indicadores se basan en tiempos transcurridos entre etapas del proceso asistencial y en indicadores de calidad construidos según las proporciones de pacientes con manejo adecuado de la AR.

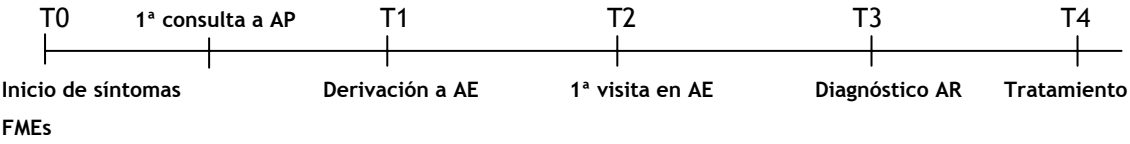
Actualmente son muchos los Servicios de Reumatología que utilizan aplicaciones informáticas para almacenar información referida a todo o parte del proceso asistencial. La informatización, entre otras, tiene como ventaja que permite tener la información estructurada, formular consultas, hacer procesamiento estadístico, o utilizar programas de ayuda a la toma de decisiones clínicas y para el control de calidad. Los indicadores que se proponen en esta guía se pueden calcular, en los casos en los que la historia clínica esté informatizada, añadiendo a la aplicación informática unos campos que los calculen automáticamente, facilitando así un proceso de evaluación periódica y sistemática de la calidad del manejo de la AR. En los casos en los que no esté informatizada, habrá que recurrir a la revisión manual de las historias clínicas.

VIII.1. Indicadores basados en tiempos

En la historia natural de la AR los sucesos que marcan los puntos de contacto entre el paciente y el sistema sanitario pueden resultar de utilidad en la evaluación de la calidad de la asistencia (figura). La distribución de tiempos entre estos sucesos y la proporción de pacientes para los que estos tiempos se mantienen por debajo de estándares definidos y aceptados por los especialistas en Reumatología constituyen indicadores de calidad.

Se pueden definir las siguientes fechas de interés y que suelen ser de fácil obtención para el reumatólogo:

T0 = inicio de síntomas
T1= fecha de derivación a la Atención Especializada
T2= fecha de primera visita al especialista
T3= fecha de diagnóstico de AR
T4= fecha de primer tratamiento con FME



De las fechas propuestas se derivan los siguientes 10 indicadores de tiempos:

T10=T1-T0 es el tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y la fecha de derivación al especialista. Este periodo de tiempo tiene dos componentes, el tiempo entre el inicio de síntomas y la primera consulta al médico de Atención Primaria y el tiempo entre la primera consulta al médico de Atención Primaria y la derivación al especialista. Este es un indicador mixto que combina el acceso a la AP y la eficiencia de AP para remitirlo al especialista.

T20= T2-T0 es el tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas (T0) y la primera visita al especialista (T2). Este tiempo debería ser inferior a cuatro meses para la AR.

T21=T2-T1 es el tiempo transcurrido entre la derivación (T1) y la primera visita al especialista (T2). Este tiempo debería ser inferior a 15 días.

T30=T3-T0 es el tiempo desde el inicio de síntomas (T0) hasta el diagnóstico de AR (T3). Este tiempo debería ser inferior a 6 meses.

T31=T3-T1 es el tiempo transcurrido desde la fecha de derivación del médico de Atención Primaria (T1) y el establecimiento de un diagnostico de AR (T3)

T32=T3-T2 es el tiempo transcurrido entre la primera visita al especialista (T2) y el establecimiento del diagnóstico de AR (T3).

T40=T4 –T0 es el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas (T0) y el establecimiento de un tratamiento FME (T4). Debe ser menor de 6 meses en al menos un 50% de los pacientes.

T41=T4-T1 es el tiempo transcurrido entre la derivación del médico de Atención Primaria y el establecimiento de un tratamiento FME (T4)

T42=T4-T2 es el tiempo transcurrido entre la primera visita al especialista (T2) y el establecimiento de un tratamiento FME (T4)

T43= T4-T3 es el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de AR (T3) y el establecimiento de un tratamiento FME (T4)

VIII.2. Indicadores basados en porcentajes

VIII.2.1. Detección precoz

Definición: Porcentaje de pacientes con artritis de comienzo reciente (artritis cuya duración desde el momento de inicio de síntomas referido por el paciente es inferior a 6 meses) sobre el total de pacientes nuevos con artritis:

Cálculo:

> *Denominador:* Número de pacientes nuevos con diagnóstico de artritis (pacientes para los que se ha abierto una historia en el año calendario precedente).
>
> *Numerador:* Es la parte del denominador compuesta por aquellos pacientes que han llegado al servicio de Reumatología en un periodo inferior a seis meses a partir del inicio de síntomas.

Estándar: Este indicador podría ser variable de unas unidades a otras en función de su patrón de referencia, localización geográfica, composición etaria de la población de referencia. Podría ser de mayor valor como comparación intraservicio a lo largo de periodos de tiempo de referencia.

VIII.2.2. Tratamiento FME en ventana de oportunidad

Definición: Porcentaje de personas con diagnóstico de AR que inician un FME (incluidos en la guía) en los **6 primeros meses del inicio** de los síntomas de la enfermedad sobre el total de pacientes con AR de nuevo diagnóstico a lo largo de un año natural (podría también construirse con otra periodicidad)

Cálculo:

> *Numerador* Número de pacientes con FME entre los pacientes con diagnóstico de AR en el último año natural que han iniciado los FME en los primeros seis meses después del diagnóstico.
>
> *Denominador:* Número de pacientes nuevos con diagnóstico de AR.

Estándar: 100% (Si se sigue la recomendación de GUIPCAR de que todos los pacientes con AR deben ser tratados con un FME tan pronto como se establezca el diagnóstico).

Actualmente este indicador se sitúa en 46.5% (Fuente: emAR).

VIII.2.3. Carga asistencial de la AR reciente

Definición: Promedio de visitas por paciente a lo largo de un periodo de un año

Cálculo:

Numerador: Número de visitas (enfermería, médico) de los casos nuevos de AR diagnosticados en un año calendario.

Denominador: Número de casos nuevos de AR diagnosticados en un año calendario

Estándar: 6 (siguiendo a la GUIPCAR en la periodicidad de los controles de la AR de reciente comienzo que debe estar entre 1-3 meses).

VIII.2.4. Carga asistencial de la AR establecida y en remisión completa

Definición: Promedio de visitas por paciente a lo largo de un periodo de un año

Cálculo:

Numerador: Número de visitas (enfermería, médico) de los casos de AR establecida y en remisión completa en un año calendario.

Denominador: Número de casos de AR establecida y en remisión completa en un año calendario.

Estándar: 1,5 (siguiendo a la GUIPCAR en la periodicidad de los controles de la AR establecida y en remisión completa que debe estar entre 1 y 2 al año).

VIII.2.5. Porcentaje de pacientes con FME:

Definición: Porcentaje de pacientes con diagnóstico de AR que reciben FME sobre el total de pacientes diagnosticados de AR en seguimiento.

Cálculo:

Denominador: Pacientes que han recibido un diagnóstico de AR en seguimiento.

Numerador: Parte del denominador que ha recibido tratamiento con FME.

Actualmente este indicador se sitúa en 93.4% (fuente: emAR)

VIII.2.6. Utilización de cirugía ortopédica

Definición: Porcentaje de pacientes con diagnóstico de AR que son intervenidos quirúrgicamente en relación al total de casos en seguimiento.

Cálculo:

Denominador: Pacientes que han recibido un diagnóstico de AR en seguimiento.

Numerador: Parte del denominador que ha recibido cirugía ortopédica.

Actualmente este indicador se sitúa en 5.6% año.

VIII.2.7. Pérdidas de seguimiento.

Definición: Porcentaje de personas con diagnóstico de AR y que reciben tratamiento FME con inasistencia continua a consulta por 1 mes o más después de la primera inasistencia.

Cálculo:

> *Denominador:* número de pacientes que han recibido un diagnóstico de AR y una prescripción de FME y han sido seguidos durante al menos 12 meses.
>
> *Numerador:* parte del denominador que ha perdido al menos dos visitas consecutivas en los 12 meses de seguimiento.

VIII.2.8. Remisión

Definición: Porcentaje de personas con diagnóstico de AR y que están en remisión a los doce meses de seguimiento. La remisión se definirá según los criterios del EULAR (consultar Guía en el apartado de Criterios de respuesta de EULAR).

Cálculo:

> *Denominador:* número de pacientes que han recibido un diagnostico de AR.
>
> *Numerador:* parte del denominador que está en remisión.

IX. Anexos

IX.1. Anexo 1

Instrumentos de recogida de información sobre los parámetros a utilizar para la evaluación inicial y el seguimiento de los pacientes con AR

A continuación se ofrece un modelo de hoja de recogida de datos para la evaluación y seguimiento de los pacientes con AR.

Este modelo es una propuesta que cada especialista puede adaptar al funcionamiento de su hospital o consulta, y que puede añadirse a la hoja de historia clínica habitual del paciente.

Figuran en primer lugar tres escalas que el enfermo debe rellenar pensando en la última semana: cambio respecto a la visita anterior, dolor y evaluación global de la enfermedad. La mitad inferior es para el médico. Es útil rellenar con un punto las articulaciones tumefactas (•) y con una cruz (×) las dolorosas.

El procedimiento habitual consiste en dar esta hoja al enfermo al final de la visita, pidiéndole que la rellene en su casa tranquilamente el día antes de volver a la nueva cita. Se insiste en que no lo haga antes y que cuando la rellene piense sólo en los últimos siete días. La mitad inferior sirve para la evaluación del médico.

En el anverso de la misma hoja se recogerá el HAQ, que aparece también en este anexo.

Por último se incluyen las normas de corrección del HAQ, los índices articulares más usados y diferentes formas de cálculo del DAS

.

Historia clínica |___|___|___|___|___|___| Fecha: ___/___/___/

Sólo rellene este apartado

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

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

☐ Mucho mejor ☐ Algo mejor ☐ Igual ☐ Algo peor ☐ Mucho peor

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

Ningún dolor — Máximo dolor

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

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

Muy bien — Muy mal

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

EGP (0-100)

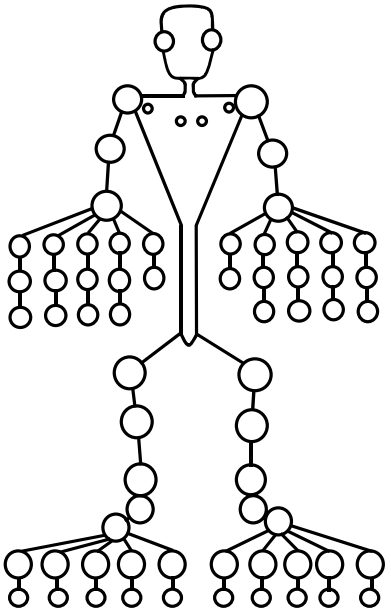
Médico

Evaluación global de la enfermedad efectuada por el médico.

Muy bien — Muy mal

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- NAT:
- NAD:
- IR:
- VSG: / PCR:



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

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

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

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

Durante la <u>última semana</u>, ¿ha sido usted capaz de...

		Sin Dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
Vestirse	1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	↓ ☐	↓ ☐	↓ ☐	↓ ☐
Levantarse	2) Enjabonarse la cabeza?	☐	☐	☐	☐
	3) Levantarse de una silla sin brazos?	☐	☐	☐	☐
	4) Acostarse y levantarse de la cama?	☐	☐	☐	☐
Comer	5) Cortar un filete de carne?	☐	☐	☐	☐
	6) Abrir un cartón de leche nuevo?	☐	☐	☐	☐
	7) Servirse la bebida?	☐	☐	☐	☐
Caminar	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?	☐	☐	☐	☐
	9) Subir cinco escalones?	☐	☐	☐	☐
Higiene	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?	☐	☐	☐	☐
	11) Sentarse y levantarse del retrete?	☐	☐	☐	☐
	12) Ducharse?	☐	☐	☐	☐
Alcanzar	13) Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	☐	☐	☐	☐
	14) Agacharse y recoger ropa del suelo?	☐	☐	☐	☐
Prensión	15) Abrir la puerta de un coche?	☐	☐	☐	☐
	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	☐	☐	☐	☐
	17) Abrir y cerrar los grifos?	☐	☐	☐	☐
Otras	18) Hacer los recados y las compras?	☐	☐	☐	☐
	19) Entrar y salir de un coche?	☐	☐	☐	☐
	20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	☐	☐	☐	☐

BAREMO

PD	HAQ
0	0.000
1	0.125
2	0.250
3	0.375
4	0.500
5	0.625
6	0.750
7	0.875
8	1.000
9	1.125
10	1.250
11	1.375
12	1.500
13	1.625
14	1.750
15	1.875
16	2.000
17	2.125
18	2.250
19	2.375
20	2.500
21	2.625
22	2.750
23	2.875
24	3.000

Señale para qué actividades **necesita la ayuda de otra persona**:

Vestirse, asearse....☐ Levantarse...☐ Comer .....☐ Caminar, pasear.....☐

Higiene personal.....☐ Alcanzar.....☐ Abrir y cerrar cosas .....☐ Recados y tareas de casa .....☐

Señale si utiliza alguno de estos **utensilios** habitualmente:

Bastón, muletas, andador o silla de ruedas....☐ Cubiertos de mango ancho .....☐

Asiento o barra especial para el baño.....☐ Asiento alto para el retrete.....☐

Abridor para tarros previamente abiertos ☐

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

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

En el caso de los utensilios se pregunta sobre la necesidad de utilizar:
- Bastón o muletas, andador, silla de ruedas ..... afectan al área d) caminar - pasear
- Cubiertos de mango ancho ..... afecta al área c) comer
- Asiento o barra especial para el baño,
  asiento alto para el retrete ..... afectan al área e) higiene personal
- Abridor para tarros previamente abiertos ..... afecta al área g) prensión.

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

Evaluación.

a) Primero, **escoger la puntuación más alta** de los 2 ó 3 ítems que componen cada una de las 8 áreas del cuestionario: a) vestirse, b) levantarse, c) comer,... h) otras actividades.
Por ejemplo, si en la categoría **"c) comer"** el enfermo ha contestado lo siguiente:
¿Es usted capaz de...
1.- Cortar un filete de carne?..... [1] (con alguna dificultad)
2.- Abrir un cartón de leche nuevo? ..... [2] (con mucha dificultad)
3.- Servirse la bebida? ..... [0] (sin dificultad)
Se puntuará como [2], o sea el valor más alto de los tres ítems que componen la categoría.

b) **Modificar la puntuación de cada área según las cuestiones correctoras, si fuera necesario**. Si un área obtiene una puntuación de [2] ó [3] no es necesario mirar las cuestiones correctoras. Pero si obtiene una puntuación menor de [2], se debe tener en cuenta que la indicación por parte del enfermo de que precisa algún UTENSILIO o de la AYUDA DE OTRA PERSONA para cualquiera actividad relacionada con dicha área, obliga a asignar al área correspondiente una puntuación de [2].
Por ejemplo; si en el área **"d) caminar"** el enfermo ha contestado:
¿Es usted capaz...
1.- Caminar fuera de casa por un terreno llano? ..... [0] (sin dificultad)
2.- Subir cinco escalones? ..... [1] (con alguna dificultad)
Pero más abajo marca una cruz indicando que utiliza muletas, la puntuación del área "caminar" será [2] en vez de [1].

c) **Calcular la media**. Hallar la media de los 8 valores correspondientes a las 8 áreas descritas: a) vestirse, b) levantarse, c) comer,... h) otras actividades; esa será la puntuación directa (PD) del cuestionario de capacidad funcional HAQ. La puntuación directa una vez transformada según el baremo del HAQ puede oscilar entre 0 (no incapacidad) y 3 (máxima incapacidad). En el caso de no contestar algún ítem se asigna el valor más alto de los restantes ítems que formen

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

Índices para la evaluación de la inflamación y dolor articular

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

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

Indices de Actividad de la Enfermedad (Disease Activity Score)

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

DAS28 con cuatro variables

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

DAS28 con tres variables

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

Fórmula para transformar el DAS original en DAS28

$$DAS\,28 = 1{,}072(DAS) + 0.938$$

DAS original con cuatro variables

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

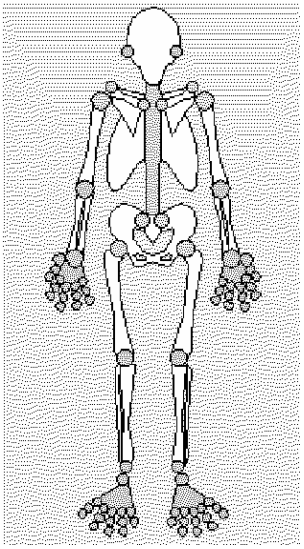
DAS original con tres variables

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

NAD28: número de articulaciones dolorosas basado en un recuento articular de 28 articulaciones.
NAT28: número de articulaciones tumefactas basado en un recuento articular de 28 articulaciones.
ln: logaritmo neperiano.
VSG: velocidad de sedimentación globular.
EGP: Evaluación global de la salud o evaluación global de la enfermedad efectuada por el paciente en una EAV de 0 (muy bien) a 100 (muy mal). Cualquiera de las dos escalas produce los mismos resultados aunque es preferible la última.
IR: índice de Ritchie.
NAT44: número de articulaciones tumefactas basado en un recuento articular de 44 articulaciones.

IX.2. Anexo 2

Recuentos de articulaciones



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

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

Índice de 44 articulaciones. Se evalúa la tumefacción en las siguientes 44 articulaciones: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, hombros, acromioclaviculares, esternoclaviculares, rodillas, tobillos, metatarsofalángicas. El hecho de medir tumefacción en las articulaciones incluidas en este índice le harían complementario al índice de Ritchie.

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

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

El ACR recomendó la utilización de recuentos completos sobre 68 articulaciones, si bien más adelante aceptó la utilización de recuentos basados en 28 articulaciones en EC. Sin embargo, este

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

ACRÓNIMO	DEFINICIÓN
ABT	Abatacept
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
AEME	Agencia Española del Medicamento
AIMS	Arthritis Impact Measuremets Scales
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
ANK	Anakinra
Anti-CCP	Anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados
Anti-TNF	Anti-factor de necrosis tumoral
AR	Artritis reumatoide
AUR	Oro oral
AZT	Azatioprina
BONO	Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa
CCP	Péptidos cíclicos citrulinados
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CFA	Ciclofosfamida
CLQ	Cloroquina
COBRA	Corticoides + FME
COMB	Combinación
CSA	Ciclosporina
DAS	Disease Activity Score
DPE	D-penicilamina
EAN	Escala analógica visual con descriptores numéricos
EC	Ensayo clínico
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECC	Ensayo clínico controlado
ECCA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EGP	Evaluación global de la salud efectuada por el paciente
EL	Escala Likert
EMEA	Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos
EN	Escala numérica
EP	Educación al paciente
ETN	Etanercept
EULAR	European Leagues Against Rheumatism
EVA	Escala visual analógica
FME	Fármaco modificador de la enfermedad
FR	Factor reumatoide
GUIPCAR	Guía de práctica clínica de la Artritis Reumatoide
GUPCAR_2007	Actualización de GUIPCAR
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HCQ	Hidroxicloroquina
IAM	Infarto agudo de miocardio

IC	Intervalo de confianza
IFX	Infliximab
ILAR	International Leagues Against Rheumatism
IME	Índice Médico Español
IR	Índice de Ritchie
LEF	Leflunomida
MAIP	Mínima actividad inflamatoria posible
MD	Diferencia de medias
MHAQ	Modified Health Assessmente Questionnaire
MTX	Metotrexato
NAD	Número de articulaciones dolorosas
NAT	Número de articulaciones tumefactas
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORI	Oro inyectable
PCR	Proteína C reactiva
PSN	Perfil de seguridad de Nottingham
RAQol	Rheumatoide Arthritis Quality of Life
RFA	Reactantes de fase aguda
RM	Resonancia magnética
ROAD	Recent Onset Arthritis Disability index
RR	Razón de riesgos
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
RTX	Rituximab
SDAI	Simplified Disese Activity Index
SER	Sociedad Española de Reumatología
SF	Short Form
SIP	Sickness Impact Profile
SSS	Síndrome de Sjögren secundario
SSZ	Sulfasalacina
TAISS	Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud
TENS	Estimulación eléctrica nerviosa transcutánea
UARC	Unidad de artritis de reciente comienzo
VSG	Velocidad de sedimentación globular

Abe, 2006
Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, Hashimoto H, Kondo H, Ichikawa Y et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33(1):37-44.

Abelson, 1983
Abelson K, Langley GB, Sheppeard H, Vlieg M, Wigley RD. Transcutaneous electrical nerve stimulation in rheumatoid arthritis. N Z Med J 1983; 96(727):156-158.

Aboulafia, 2000
Aboulafia DM, Bundow D, Wilske K, Ochs UI. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. Mayo Clin Proc 2000; 75(10):1093-1098.

Abruzzo, 1986
Abruzzo JL. Auranofin: a new drug for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1986; 105(2):274-276.

Adams, 2004
Adams AE, Zwicker J, Curiel C, Kadin ME, Falchuk KR, Drews R et al. Aggressive cutaneous T-cell lymphomas after TNFalpha blockade. J Am Acad Dermatol 2004; 51(4):660-2.

Aho, 2004
Aho K, Heliovaara M. Risk factors for rheumatoid arthritis. Ann Med 2004; 36(4):242-251.

Aimbire, 2006
Aimbire F, Albertini R, Pacheco MT, Castro-Faria-Neto HC, Leonardo PS, Iversen VV et al. Low-level laser therapy induces dose-dependent reduction of TNFalpha levels in acute inflammation. Photomed Laser Surg 2006; 24(1):33-37.

Alarcon, 1987
Alarcon GS, Blackburn WD, Jr., Calvo A, Castaneda O. Evaluation of the American Rheumatism Association preliminary criteria for remission in rheumatoid arthritis: a prospective study. J Rheumatol 1987; 14(1):93-96.

Alarcon, 1997
Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. Ann Intern Med 1997; 127(5):356-364.

al-Awadhi, 1993
al-Awadhi A, Dale P, McKendry RJ. Pancytopenia associated with low dose methotrexate therapy. A regional survey. J Rheumatol 1993; 20(7):1121-1125.

Albano, 2001
Albano SA, Santana-Sahagun E, Weisman MH. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2001; 31(3):146-59.

Alcántara Bumbiedro, 2004
Alcántara Bumbiedro. Medios terapéuticos en rehabilitación (IV): ortesis y prótesis. In: Miranda Mayordomo JL, editor. Rehabilitación Médica. Madrid: Grupo Aula Médica., 2004: 61-71.

Aletaha and Smolen, 2005
Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(5 Suppl 39):S100-S108.

Aletaha, 2005a
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(4):R796-R806.

Aletaha, 2005b
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(9):2625-2636.

Aletaha, 2006
Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. Rheum Dis Clin North Am 2006; 32(1):9-44, vii.

Alkaabi, 2003
Alkaabi JK, Ho M, Levison R, Pullar T, Belch JJ. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. Rheumatology (Oxford) 2003; 42(2):292-7.

Allison, 2005
Allison C. Abatacept as add-on therapy for rheumatoid arthritis. Issues Emerg Health Technol 2005;(73):1-4.

Alonso, 2004
Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware JE, Jr., Aaronson NK, Mosconi P et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. Qual Life Res 2004; 13(2):283-298.

ACR, 1996
American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39(5):723-731.

ATS, 2000
American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(2 Pt 1):646-64.

Amiri, 2002
Amiri A, Stein D. Dorsoventral patterning: a direct route from ovary to embryo. Curr Biol 2002; 12(15):R532-R534.

Amos, 1986
Amos RS, Pullar T, Bax DE, Situnayake D, Capell HA, McConkey B. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 293(6544):420-423.

Anderson, 1989
Anderson JJ, Felson DT, Meenan RF, Williams HJ. Which traditional measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? Arthritis Rheum 1989; 32(9):1093-1099.

Anderson, 1993
Anderson JJ, Chernoff MC. Sensitivity to change of rheumatoid arthritis clinical trial outcome measures. J Rheumatol 1993; 20(3):535-537.

Anderson, 2000
Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. Arthritis Rheum 2000; 43(1):22-29.

Andonopoulos, 1994
Andonopoulos AP, Terzis E, Tsibri E, Papasteriades CA, Papapetropoulos T. D-penicillamine induced myasthenia gravis in rheumatoid arthritis: an unpredictable common occurrence? Clin Rheumatol 1994; 13(4):586-588.

Ang, 2001
Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(6):1013-1019.
Anonymous. Etanercept and infliximab for rheumatoid arthritis. Drug Ther Bull 2001; 39(7):49-51.

Arellano, 1993
Arellano F, Krupp P. Malignancies in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporin A. Br J Rheumatol 1993; 32 Suppl 1:72-5.

Arnett, 1988
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(3):315-24.

Arthur, 2001
Arthur AB, Klinkhoff A, Teufel A. Nitritoid reactions: case reports, review, and recommendations for management. J Rheumatol 2001; 28(10):2209-2212.

Askling, 2005a
Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. Ann Rheum Dis 2005; 64(10):1414-1420.

Askling, 2005b
Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. Ann Rheum Dis 2005; 64(10):1421-6.

Askling, 2005c
Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. Arthritis Rheum 2005; 52(7):1986-92.

Asten, 1999
Asten P, Barrett J, Symmons D. Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases. J Rheumatol 1999; 26(8):1705-1714.

Atzeni, 2005
Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, Doria A, Meroni P, Sarzi-Puttini P. Autoimmunity and anti-TNF-alpha agents. Ann N Y Acad Sci 2005; 1051:559-69.

Austin, 1986
Austin HA, III, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med 1986; 314(10):614-619.

Auteri, 1994
Auteri A, Pasqui AL, Bruni F, Di Renzo M, Bova G, Saletti M et al. Effect of a long-term treatment with two different corticosteroids on patients suffering from rheumatoid arthritis: clinical and immunological study. Int J Immunother 1994; 10(2):67-75.

Ayers, 1996
Ayers TS, Sandler IN, West SG, Roosa MW. A dispositional and situational assessment of children's coping: testing alternative models of coping. J Pers 1996; 64(4):923-958.

Ayling, 2000
Ayling J MR. Efficacy of paraffin wax baths for rheumatoid arthritic hands. Physiotherapy 2000; 86(4):190-201.

Ayuso, 2006
Ayuso-Mateos JL, Nieto-Moreno M, Sanchez-Moreno J, Vazquez-Barquero JL. [The International Classification of Functioning, Disability and Health: applicability and usefulness in clinical practice]. Med Clin (Barc) 2006; 126(12):461-466.

Baecklund, 1998
Baecklund E, Ekbom A, Sparen P, Feltelius N, Klareskog L. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. BMJ 1998; 317(7152):180-1.

Baecklund, 2004
Baecklund E, Askling J, Rosenquist R, Ekbom A, Klareskog L. Rheumatoid arthritis and malignant lymphomas. Curr Opin Rheumatol 2004; 16(3):254-61.

Baecklund, 2006
Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(3):692-701.

Baker, 1987
Baker GL, Kahl LE, Zee BC, Stolzer BL, Agarwal AK, Medsger TA. Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. Long-term case-control follow-up study. Am J Med 1987; 83(1):1-9.

Bakland, 2003
Bakland G, Nordvag BY, Nossent HC. Efficacy of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with etanercept in chronic polyarthritis. Tidsskr Nor Laegeforen 2003; 123(18):2561-4.

Balandraud, 2005
Balandraud N, Roudier J, Roudier C. What are the links between Epstein-Barr virus, lymphoma, and tumor necrosis factor antagonism in rheumatoid arthritis? Semin Arthritis Rheum 2005; 34(5 Suppl1):31-3.

Ballesta, 2006
Ballesta M, Carral F, Olveira G, Giron JA, Aguilar M. Economic cost associated with type II diabetes in Spanish patients. Eur J Health Econ 2006.

Balsa, 2004
Balsa A, Carmona L, Gonzalez-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(1):40-46.

Bankhurst, 1999
Bankhurst AD. Etanercept and methotrexate combination therapy. Clin Exp Rheumatol 1999; 17(6 SUPPL. 18):S69-S72.

Bao, 2003
Bao C, Chen S, Gu Y, Lao Z, Ni L, Yu Q et al. Leflunomide, a new disease-modifying drug for treating active rheumatoid arthritis in methotrexate-controlled phase II clinical trial. Chin Med J (Engl) 2003; 116(8):1228-34.

Barrera, 1994
Barrera P, Laan RF, van Riel PL, Dekhuijzen PN, Boerbooms AM, van de Putte LB. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994; 53(7):434-439.

Barrera, 2002
Barrera P, van der Maas A, van Ede AE, Kiemeney BA, Laan RF, van de Putte LB et al. Drug survival, efficacy and toxicity of monotherapy with a fully human anti-tumour necrosis factor-alpha antibody compared with methotrexate in long-standing rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2002; 41(4):430-9.

Bartke, 2004
Bartke U, Venten I, Kreuter A, Gubbay S, Altmeyer P, Brockmeyer NH. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab. Br J Dermatol 2004; 150(4):784-786.

Bas, 2002
Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. Rheumatology (Oxford) 2002; 41(7):809-814.

Baslund, 1993
Baslund B, Lyngberg K, Andersen V, Halkjaer KJ, Hansen M, Klokker M et al. Effect of 8 wk of bicycle training on the immune system of patients with rheumatoid arthritis. J Appl Physiol 1993; 75(4):1691-1695.

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

Bathon, 2006
Bathon JM, Fleischmann RM, Van Der Heijde DM. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33(2):234-43.

Batlle-Gualda, 2002
Batlle-Gualda E, de la Torre J, Pascual E, . Cuantificar el dolor ¿que escala es mejor? Rev Esp Reumatol 2002; 29:222.

Baumgartner, 2004
Baumgartner SW, Fleischmann RM, Moreland LW, Schiff MH, Markenson J, Whitmore JB. Etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis with recent onset versus established disease: improvement in disability. J Rheumatol 2004; 31(8):1532-7.

Beauparlant, 1999
Beauparlant P, Papp K, Haraoui B. The incidence of cancer associated with the treatment of rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1999; 29(3):148-58.

Becker, 1989
Becker HE, Vierbuchen C, Federlin K. Influence of Epstein-Barr virus infection on B lymphocyte responses in patients with rheumatoid arthritis. J Autoimmun 1989; 2(6):825-31.

Beguiristain, 2005
Beguiristain JM, Mar J, Arrazola A. [The cost of cerebrovascular accident]. Rev Neurol 2005; 40(7):406-411.

Bellamy, 1998
Bellamy N, Kaloni S, Pope J, Coulter K, Campbell J. Quantitative rheumatology: a survey of outcome measurement procedures in routine rheumatology outpatient practice in Canada. J Rheumatol 1998; 25(5):852-858.

Bellamy, 1999
Bellamy N, Muirden KD, Brooks PM, Barraclough D, Tellus MM, Campbell J. A survey of outcome measurement procedures in routine rheumatology outpatient practice in Australia. J Rheumatol 1999; 26(7):1593-1599.

Bendix, 1995
Bendix G, Bjelle A, Holmberg E. Cancer morbidity in rheumatoid arthritis patients treated with Proresid or parenteral gold. Scand J Rheumatol 1995; 24(2):79-84.

Berglund, 1993
Berglund K, Thysell H, Keller C. Results, principles and pitfalls in the management of renal AA-amyloidosis; a 10-21 year followup of 16 patients with rheumatic disease treated with alkylating cytostatics. J Rheumatol 1993; 20(12):2051-7.

Bergstrom, 1999
Bergstrom U, Book C, Lindroth Y, Marsal L, Saxne T, Jacobsson L. Lower disease activity and disability in Swedish patients with rheumatoid arthritis in 1995 compared with 1978. Scand J Rheumatol 1999; 28(3):160-5.

Bernatsky, 2006
Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. Curr Opin Rheumatol 2006; 18(2):129-34.

Berthelot, 2004
Berthelot J-M, Varin S. Is dosage reduction appropriate in patients who respond well to anti-TNF-alpha agents? Joint Bone Spine 2004; 71(4):257-260.

Bessant, 2003
Bessant R, Steuer A, Rigby S, Gumpel M. Osmic acid revisited: factors that predict a favourable response. Rheumatology (Oxford) 2003; 42(9):1036-1043.

Bhatia, 2006
Bhatia SS, Majka DS, Kittelson JM, Parrish LA, Ferucci ED, Deane KD et al. Rheumatoid factor seropositivity is inversely associated with oral contraceptive use in women without rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66(2):267-9.

Bijlsma, 2002
Bijlsma JWJ, Van Everdingen AA, Huisman M, De Nijs, Jacobs JWG. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: effects on erosions and bone. Ann NY Acad Sci 2002; 966:82-90.

Bijlsma, 2003
Bijlsma JW, Boers M, Saag KG, Furst DE. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. Ann Rheum Dis 2003; 62(11):1033-7.

Bilberg, 2005
Bilberg A, Ahlmen M, Mannerkorpi K. Moderately intensive exercise in a temperate pool for patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. Rheumatology (Oxford) 2005; 44(4):502-508.

Bird, 1990
Bird HA. Drugs and the elderly. Ann Rheum Dis 1990; 49(12):1021-1022.

Birnie, 1981
Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G. Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. Gut 1981; 22(6):452-455.

Black, 1982
Black KA, Zilko PJ, Dawkins RL, Armstrong BK, Mastaglia GL. Cancer in connective tissue disease. Arthritis Rheum 1982; 25(9):1130-3.

Black, 1998
Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK, Pritchard SC et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. Ann Intern Med 1998; 129(9):716-718.

Blancas, 1998
Blancas R, Moreno JL, Martin F, de la CR, Onoro JJ, Gomez V et al. Alveolar-interstitial pneumopathy after gold-salts compounds administration, requiring mechanical ventilation. Intensive Care Med 1998; 24(10):1110-1112.

Blanco, 1996
Blanco R, Martinez-Taboada VM, Gonzalez-Gay MA, Armona J, Fernandez-Sueiro JL, Gonzalez-Vela MC et al. Acute febrile toxic reaction in patients with refractory rheumatoid arthritis who are receiving combined therapy with methotrexate and azathioprine. Arthritis Rheum 1996; 39(6):1016-1020.

Bliddal, 1987
Bliddal H, Hellesen C, Ditlevsen P, Asselberghs J, Lyager L. Soft-laser therapy of rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1987; 16(4):225-228.

Blumberg, 2001
Blumberg SN, Fox DA. Rheumatoid arthritis: guidelines for emerging therapies. Am J Manag Care 2001; 7(6):617-626.

Blumenauer, 2002
Blumenauer B, Judd M, Wells G, Burls A, Cranney A, Hochberg M et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2002;(3):CD003785.

Blumenauer, 2003
Blumenauer B, Judd M, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg M et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD004525.

Blumenauer, 2006a
Blumenauer B, Judd M, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg M. Etanercept para el tratamiento de la Artritis Reumatoide. La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Nº1 Oxford: Update Software LTD (Revisión Cochrane traducida) 2006.

Blumenauer, 2006b
Blumenauer B, Judd M, Wells G, Burls A, Cranney A, Hochberg M. Infliximab para el tratamiento de la Artritis Rheumatoide. La Biblioteca Cochrane Plus, 2006, Nº1 Oxford: Update Software Ltd (Revisión Cochrane traducida) 2006.

Blumenfeld, 2000
Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, Avivi I, Nahir M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. Lupus 2000; 9(6):401-405.

Boers, 1991
Boers M. Low-dose prednisone in rheumatoid arthritis patients: placebo treatment? Arthritis Rheum 1991; 34(4):501-2.

Boers, 1994
Boers M, Tugwell P, Felson DT, van Riel PL, Kirwan JR, Edmonds JP et al. World Health Organization and International League of Associations for Rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. J Rheumatol Suppl 1994; 41:86-89.

Boers, 1997
Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. Lancet 1997; 350(9074):309-318.

Boers, 1999
Boers M. The case for corticosteroids in the treatment of early rheumatoid arthritis. Rheumatology 1999; 38(2):95-7.

Boers, 2003
Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003; 48(7):1771-1774.

Boers, 2004
Boers M, Dijkmans B, Gabriel S, Maradit-Kremers H, O'Dell J, Pincus T. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis: targeting cardiovascular comorbidity. Arthritis Rheum 2004; 50(6):1734-9.

Bogoch, 1999
Bogoch ER, Moran EL. Bone abnormalities in the surgical treatment of patients with rheumatoid arthritis. Clin Orthop Relat Res 1999;(366):8-21.

Boini, 2001
Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. Ann Rheum Dis 2001; 60(9):817-827.

Bologna, 1997
Bologna C, Picot MC, Jorgensen C, Viu P, Verdier R, Sany J. Study of eight cases of cancer in 426 rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. Ann Rheum Dis 1997; 56(2):97-102.

Bonfiglio, 1969
Bonfiglio T, Atwater EC. Heart disease in patients with seropositive rheumatoid arthritis; a controlled autopsy study and review. Arch Intern Med 1969; 124(6):714-9.

Bongartz, 2006
Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA 2006; 295(19):2275-2285.

Borg, 1988
Borg G, Allander E, Lund B, Berg E, Brodin U, Pettersson H et al. Auranofin improves outcome in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year, double blind placebo controlled study. J Rheumatol 1988; 15(12):1747-1754.

Borrell, 1980
Borrell RM, Parker R, Henley EJ, Masley D, Repinecz M. Comparison of in vivo temperatures produced by hydrotherapy, paraffin wax treatment, and Fluidotherapy. Phys Ther 1980; 60(10):1273-1276.

Bouee, 2006
Bouee S, Lafuma A, Fagnani F, Meunier PJ, Reginster JY. Estimation of direct unit costs associated with non-vertebral osteoporotic fractures in five European countries. Rheumatol Int 2006; 26(12):1063-72.

Boumpas, 1993
Boumpas DT, Austin HA, III, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. Ann Intern Med 1993; 119(5):366-369.

Boyer, 1989
Boyer DL, Li BU, Fyda JN, Friedman RA. Sulfasalazine-induced hepatotoxicity in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989; 8(4):528-532.

Bramson, 1964
Bramson Di, Tuck S Jr, Chu Ls, Agustin C. Effect of Paraffin Bath and Hot Fomentations on Local Tissue Temperatures. Arch Phys Med Rehabil 1964; 45:87-94.

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

Breedveld, 2006
Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum 2006; 54(1):26-37.

Brennan, 1996
Brennan P, Harrison B, Barrett E, Chakravarty K, Scott D, Silman A et al. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study. BMJ 1996; 313(7055):471-476.

Brent, 2001
Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. Teratology 2001; 63(2):106-112.

Bresnihan, 1998
Bresnihan B, varo-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. Arthritis Rheum 1998; 41(12):2196-2204.

Bresnihan, 2004
Bresnihan B, Newmark R, Robbins S, Genant HK. Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial. J Rheumatol 2004; 31(6):1103-11.

Bridges, 1991
Bridges SL, Jr., Lopez-Mendez A, Han KH, Tracy IC, Alarcon GS. Should methotrexate be discontinued before elective orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? J Rheumatol 1991; 18(7):984-988.

Brighton, 1993
Brighton SW, Lubbe JE, van der Merwe CA. The effect of a long-term exercise programme on the rheumatoid hand. Br J Rheumatol 1993; 32(5):392-395.

Brook, 1977
Brook A, Fleming A, Corbett M. Relationship of radiological change to clinical outcome in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1977; 36(3):274-275.

Brosseau, 2003
Brosseau L, Judd MG, Marchand S, Robinson VA, Tugwell P, Wells G et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. Cochrane Database Syst Rev 2003;(3):CD004377.

Brosseau, 2000
Brosseau L, Welch V, Wells G, deBie R, Gam A, Harman K et al. Low level laser therapy (classes I, II and III) in the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD002049.

Brosseau, 2005
Brosseau L, Robinson V, Wells G, deBie R, Gam A, Harman K et al. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD002049.

Brown, 2002
Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. Arthritis Rheum 2002; 46(12):3151-3158.

Brownley, 1996
Brownley KA, West SG, Hinderliter AL, Light KC. Acute aerobic exercise reduces ambulatory blood pressure in borderline hypertensive men and women. Am J Hypertens 1996; 9(3):200-206.

Brus, 1998
Brus HL, van de Laar MA, Taal E, Rasker JJ, Wiegman O. Effects of patient education on compliance with basic treatment regimens and health in recent onset active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1998; 57(3):146-151.

Brus, 1999
Brus H, van de LM, Taal E, Rasker J, Wiegman O. Determinants of compliance with medication in patients with rheumatoid arthritis: the importance of self-efficacy expectations. Patient Educ Couns 1999; 36(1):57-64.

Bruynesteyn, 2002
Bruynesteyn K, van der HD, Boers M, Saudan A, Peloso P, Paulus H et al. Determination of the minimal clinically important difference in rheumatoid arthritis joint damage of the Sharp/van der Heijde and Larsen/Scott scoring methods by clinical experts and comparison with the smallest detectable difference. Arthritis Rheum 2002; 46(4):913-920.

Bruynesteyn, 2002a
Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M, Verhoeven A, Boonen A, van der Linden S. Contribution of progression of erosive damage in previously eroded joints in early rheumatoid arthritis trials: cobra trial as an example. Arthritis Rheum 2002; 46(10):532-6.

Bryan, 1997
Bryan AD, Aiken LS, West SG. Young women's condom use: the influence of acceptance of sexuality, control over the sexual encounter, and perceived susceptibility to common STDs. Health Psychol 1997; 16(5):468-479.

Bryan, 1996
Bryan AD, Aiken LS, West SG. Increasing condom use: evaluation of a theory-based intervention to prevent sexually transmitted diseases in young women. Health Psychol 1996; 15(5):371-382.

Buchbinder, 1995
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(11):1568-1580.

Bukhari, 2001
Bukhari M, Harrison B, Lunt M, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Time to first occurrence of erosions in inflammatory polyarthritis: results from a prospective community-based study. Arthritis Rheum 2001; 44(6):1248-1253.

Burdmann, 2003
Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. Semin Nephrol 2003; 23(5):465-476.

Byers, 1985
Byers PH. Effect of exercise on morning stiffness and mobility in patients with rheumatoid arthritis. Res Nurs Health 1985; 8(3):275-281.

Bykerk, 2005
Bykerk VP, Keystone EC. What are the goals and principles of management in the early treatment of rheumatoid arthritis? Best Pract Res Clin Rheumatol 2005; 19(1):147-161.

Calabrese, 2002
Calabrese LH, Nazario M, Parent M. Anakinra treatment of patients with rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother 2002; 36(7-8):1204-9.

Calabrese, 2004
Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. Ann Rheum Dis 2004; 63 Suppl 2:ii18-ii24.

Calabrese, 2006
Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. Ann Rheum Dis 2006; 65(8):983-989.

Caldwell, 1991
Caldwell JR, Furst DE. The efficacy and safety of low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1991; 21(1):1-11.

Callinan, 1996
Callinan NJ, Mathiowetz V. Soft versus hard resting hand splints in rheumatoid arthritis: pain relief, preference, and compliance. Am J Occup Ther 1996; 50(5):347-353.

Calvo, 2005
Calvo-Alen J, Corrales A, Sanchez-Andrada S, Fernandez-Echevarria MA, Pena JL, Rodriguez-Valverde V. Outcome of late-onset rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2005; 24(5):485-489.

CCOHTA, 2003
Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Adalimumab and rheumatoid arthritis. Ottawa, ON: CCOHTA; 2003.

Cannon, 1997
Cannon GW. Methotrexate pulmonary toxicity. Rheum Dis Clin North Am 1997; 23(4):917-937.

Cannon, 2003
Cannon G, Strand CV, Scrazzini L, Holden RJ. Comparison of adverse event reporting rates for etanercept, infliximab, leflunomide, and methotrexate between september 1998 and june 2003. J Rheumatol . 2004.

Canvin, 1993
Canvin JM, el-Gabalawy HS, Chalmers IM. Fatal agranulocytosis with sulfasalazine therapy in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1993; 20(5):909-910.

Capell, 2004
Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2004; 63(7):797-803.

Caplan, 2005
Caplan L, Russell AS, Wolfe F. Steroids for rheumatoid arthritis: the honeymoon revisited (once again). J Rheumatol 2005; 32(10):1863-5.

Carmichael, 2002
Carmichael SJ, Beal J, Day RO, Tett SE. Combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine for rheumatoid arthritis increases exposure to methotrexate. J Rheumatol 2002; 29(10):2077-83.

Carmona, 2001
Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. Ann Rheum Dis 2001; 60(11):1040-1045.

Carmona, 2002
Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. Rheumatology (Oxford) 2002; 41(1):88-95.

Carmona, 2003a
Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. Ann Rheum Dis 2003; 62(9):897-900.

Carmona, 2003b
Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, Gonzalez-Alvaro I et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003; 30(7):1436-9.

Carmona, 2005
Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. Arthritis Rheum 2005; 52(6):1766-72.

Carod-Artal, 1999
Carod-Artal FJ, Egido-Navarro JA, Gonzalez-Gutierrez JL, Varela de SE. [Direct cost of cerebrovascular disease during the first year of follow-up]. Rev Neurol 1999; 28(12):1123-1130.

Carpenter, 1996
Carpenter MT, West SG, Vogelgesang SA, Casey Jones DE. Postoperative joint infections in rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy. Orthopedics 1996; 19(3):207-210.

Carrascosa, 2006
Carrascosa JM, Pujol R, Dauden E, Hernanz-Hermosa JM, Bordas X, Smandia JA et al. A prospective evaluation of the cost of psoriasis in Spain (EPIDERMA project: phase II). J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20(7):840-845.

Casado, 2006
Casado V, Martinez-Yelamos S, Martinez-Yelamos A, Carmona O, Alonso L, Romero L et al. [The costs of a multiple sclerosis relapse in Catalonia (Spain).]. Neurologia 2006; 21(7):341-347.

Casas, 2006
Casas A, Troosters T, Garcia-Aymerich J, Roca J, Hernandez C, Alonso A et al. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. Eur Respir J 2006; 28(1):123-130.

Cash, 1991
Cash JM, Klippel JH. Rheumatic diseases and cancer. Clin Exp Rheumatol 1991; 9(2):109-12.
Castor CW, Bull FE. Review of United States data on neoplasms in rheumatoid arthritis. Am J Med 1985; 78(1A):33-8.

Cerhan, 2003
Cerhan JR, Anderson KE, Janney CA, Vachon CM, Witzig TE, Habermann TM. Association of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drug use with incidence of non-Hodgkin lymphoma. Int J Cancer 2003; 106(5):784-8.

Cervera, 2001
Cervera A, Espinosa G, Font J, Ingelmo M. Cardiac toxicity secondary to long term treatment with chloroquine. Ann Rheum Dis 2001; 60(3):301.

Cervera, 2004
Chadwick A. A review of the history of hand exercises in rheumatoid arthritis. Musculoskeletal Care 2004; 2(1):29-39.

Chakravarty, 1994
Chakravarty K, Pharoah PD, Scott DG. A randomized controlled study of post-injection rest following intra-articular steroid therapy for knee synovitis. Br J Rheumatol 1994; 33(5):464-468.

Chakravarty, 2003
Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. J Rheumatol 2003; 30(2):241-246.

Chakravarty, 2004
Chakravarty EF, Genovese MC. Associations between rheumatoid arthritis and malignancy. Rheum Dis Clin North Am 2004; 30(2):271-84.

Chakravarty, 2005
Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. J Rheumatol 2005; 32(11):2130-5.

Chalmers, 1982
Chalmers A, Thompson D, Stein HE, Reid G, Patterson AC. Systemic lupus erythematosus during penicillamine therapy for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1982; 97(5):659-663.

Chalmers, 1994
Chalmers A, Scheifele D, Patterson C, Williams D, Weber J, Shuckett R et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. J Rheumatol 1994; 21(7):1203-6.

Chambers, 2005
Chambers S, Isenberg D. Malignancy and rheumatic disease--a real association? J Rheumatol 2005; 32(10):1866-7.

Chapman, 1981
Chapman RM, Sutcliffe SB. Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving chemotherapy for Hodgkin's disease. Blood 1981; 58(4):849-851.

Chapman, 1992
Chapman PT, O'Donnell JL, Moller PW. Rheumatoid pleural effusion: response to intrapleural corticosteroid. J Rheumatol 1992; 19(3):478-80.

Chehata, 2001
Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, Mattey DL, Jones MA, Jones PW et al. Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. Rheumatology (Oxford) 2001; 40(4):447-52.

Chen, 2005
Chen CY, Chen YM, Yen SH, Perng RP. Lung cancer associated with rheumatoid arthritis does not shorten life expectancy. J Chin Med Assoc 2005; 68(5):216-20.

Chevrel, 2001
Chevrel G, Jenvrin C, McGregor B, Miossec P. Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. Rheumatology (Oxford) 2001; 40(7):821-5.

Choi, 2002
Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Lancet 2002; 359(9313):1173-7.

Choy, 2002
Choy EH, Scott DL, Kingsley GH, Williams P, Wojtulewski J, Papasavvas G et al. Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage: a randomised double blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium. Clin Exp Rheumatol 2002; 20(3):351-8.

Choy, 2005
Choy EH, Kingsley GH, Khoshaba B, Pipitone N, Scott DL. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2005; 64(9):1288-93.

Choy, 2005a
Choy EH, Smith C, Dore CJ, Scott DL. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. Rheumatology (Oxford) 2005; 44(11):1414-21.

Cibere, 1997
Cibere J, Sibley J, Haga M. Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. Arthritis Rheum 1997; 40(9):1580-6.

Cimmino, 1995
Cimmino MA, Seriolo B, Accardo S. Influenza vaccination in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995; 22(9):1802-3.

Clark, 2000
Clark P, Tugwell P, Bennet K, Bombardier C, Shea B, Wells G et al. Injectable gold for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000520.

Clark, 2004
Clark W, Jobanputra P, Barton P, Burls A. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. Health Technol Assess 2004; 8(18):1-105.

Clark, 2006
Clark H, Rome K, Plant M, O'Hare K, Gray J. A critical review of foot orthoses in the rheumatoid arthritic foot. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(2):139-145.

Clarke, 1991
Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. N Engl J Med 1991; 324(17):1149-55.

Clements, 1986
Clements PJ, Davis J. Cytotoxic drugs: their clinical application to the rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum 1986; 15(4):231-254.

Cohen, 2001
Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. Arthritis Rheum 2001; 44(9):1984-92.

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

Cohen, 2003
Cohen SB, Woolley JM, Chan W. Interleukin 1 receptor antagonist anakinra improves functional status in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003; 30(2):225-31.

Cohen, 2004a
Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. Ann Rheum Dis 2004; 63(9):1062-8.

Cohen, 2004b
Cohen SB, Strand V, Aguilar D, Ofman JJ. Patient- versus physician-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with recombinant interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) therapy. Rheumatology (Oxford) 2004; 43(6):704-11.

Cohen JD, 2004c
Cohen JD, Zaltni S, Kaiser MJ, Bozonnat MC, Jorgensen C, Daures JP et al. Secondary addition of methotrexate to partial responders to etanercept alone is effective in severe rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63(2):209-10.

Cohen, 2006
Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum 2006; 54(9):2793-2806.

Colglazier, 2005
Colglazier L, Wolfe F, Michaud K. Rheumatoid Arthritis (RA) Patients are Less Likely to be Treated with Prophylactic Aspirin Despite an Increased Risk of Myocardial Infarction. 2005 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting; Nov. 12-17, 2005; San Diego, CA. Abstract 1904.

Combe, 2006
Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld FC, Dougados M et al. Eular recommendations for the management of early arthritis: Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006.

CE_SER, 2000
Comité de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología, . Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia de inhibidores del TNF y otros fármacos inductores de remisión en la artritis reumatoide. Revista Española Reumatología 2000; 27(8):352-354.

Cooper, 2001
Cooper H, Booth K, Fear S, Gill G. Chronic disease patient education: lessons from meta-analyses. Patient Educ Couns 2001; 44(2):107-117.

Corzillius, 2002
Corzillius M, Pientka L, Siebert U, Wasem J. 2002.

Cottin, 1996
Cottin V, Tebib J, Massonnet B, Souquet PJ, Bernard JP. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. Chest 1996; 109(4):933-938.

Creighton, 1998
Creighton MG, Callaghan JJ, Olejniczak JP, Johnston RC. Total hip arthroplasty with cement in patients who have rheumatoid arthritis. A minimum ten-year follow-up study. J Bone Joint Surg Am 1998; 80(10):1439-1446.

Criswell, 2000
Criswell LA, Saag KG, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells G et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001158.

Criswell, 2002
Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, Mikuls TR, Mudano AS, Burma M et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. Am J Med 2002; 112(6):465-471.

Crum, 2005
Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. Medicine (Baltimore) 2005; 84(5):291-302.

Cuffari, 2004
Cuffari C, Dassopoulos T, Turnbough L, Thompson RE, Bayless TM. Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2(5):410-417.

Cush, 1999
Cush JJ, Tugwell P, Weinblatt M, Yocum D. US consensus guidelines for the use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1999; 26(5):1176-1186.

Cush, 2005
Cush JJ. Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring. Ann Rheum Dis 2005; 64 Suppl 4:iv18-iv23.

Cutolo, 2002a
Cutolo M, Villaggio B, Craviotto C, Pizzorni C, Seriolo B, Sulli A. Sex hormones and rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2002; 1(5):284-289.

Cutolo, 2002b
Cutolo M, Seriolo B, Villaggio B, Pizzorni C, Craviotto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci 2002; 966:131-142.

Da Silva, 2006
Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Ines LB et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. Ann Rheum Dis 2006; 65(3):285-93.

DCEH_2002
Danish Centre for Evaluation HTA. Rheumatoid Arthritis - Health Technology Assessment of diagnosis and treatment - Expert panel, Systematic review. 2002.

Dawes, 1986
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(1):44-49.

Dawson, 2002
Dawson JK, Graham DR, Desmond J, Fewins HE, Lynch MP. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. Rheumatology (Oxford) 2002; 41(3):262-267.

Dayer, 2002
Dayer JM, Bresnihan B. Targeting interleukin-1 in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46(3):574-8.

Dayton, 1995
Dayton CS, Schwartz DA, Sprince NL, Yagla SJ, Davis CS, Koehnke RK et al. Low-dose methotrexate may cause air trapping in patients with rheumatoid arthritis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151(4):1189-1193.

de Jong, 2003
de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Jansen A, Ronday KH et al. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. Arthritis Rheum 2003; 48(9):2415-2424.

de Jong, 2004a
de Jong Z, Munneke M, Lems WF, Zwinderman AH, Kroon HM, Pauwels EK et al. Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise: results of a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2004; 50(4):1066-1076.

de Jong, 2004b
de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Ronday KH, Lems WF et al. Long term high intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63(11):1399-1405.

de Jong, 2004c
de Jong Z, Munneke M, Jansen LM, Ronday K, van Schaardenburg DJ, Brand R et al. Differences between participants and nonparticipants in an exercise trial for adults with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 51(4):593-600.

de Jong, 2005
de Jong Z, Vlieland TP. Safety of exercise in patients with rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2005; 17(2):177-182.

de la Torre, 2002
de la Torre J, Batlle-Gualda E PE, . Recuentos articulares: ¿Cuanto tiempo se tarda? Rev Esp Reumat 2002; 29:222.

de Mattos, 2000
de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. Am J Kidney Dis 2000; 35(2):333-346.

de Vries-Bouwstra, 2005
de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, van Zeben D, Kerstens, Ewals, Hazes JMW. Clinical Improvement in Early Rheumatoid Arthritis: Association with Joint Damage and Benefit of Initial Combination Therapy. ACR-Abstract 2005.

De VS, 2002
De VS, Zaja F, Sacco S, De CA, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells. Arthritis Rheum 2002; 46(8):2029-2033.

Deal, 1985
Deal CL, Meenan RF, Goldenberg DL, Anderson JJ, Sack B, Pastan RS et al. The clinical features of elderly-onset rheumatoid arthritis. A comparison with younger-onset disease of similar duration. Arthritis Rheum 1985; 28(9):987-994.

Dechant, 2004
Dechant SA, Matteson EL. Managing comorbidity risks in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2004; 16(3):177-9.

Deighton, 2006
Deighton C, Criswell LA. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep 2006; 8(5):394-400.

del Rincon, 2001
del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheum 2001; 44(12):2737-45.

del Rincon, 2003
del Rincon I, Escalante A. Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep 2003; 5(4):278-86.

del Rincon, 2003a
del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. Arthritis Rheum 2003; 48(7):1833-40.

del Rincon, 2004
del Rincon I, O'Leary DH, Haas RW, Escalante A. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50(12):3813-22.

del Rincon, 2005
del Rincon I, Haas RW, Pogosian S, Escalante A. Lower limb arterial incompressibility and obstruction in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(3):425-32.

del Rivero, 2000
del Rivero Hernandez LG, Silva Juan A, Martinez Cairo-Cueto S. [Frequency of association of rheumatoid factor in patients with breast cancer]. Rev Alerg Mex 2000; 47(1):17-21.

Dellhag, 1992
Dellhag B, Wollersjo I, Bjelle A. Effect of active hand exercise and wax bath treatment in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Care Res 1992; 5(2):87-92.

den Broeder, 2002
den Broeder A, van de Putte L, Rau R, Schattenkirchner M, van Riel P, Sander O et al. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002; 29(11):2288-98.

den Broeder, 2006
den Broeder A, de JE, Franssen MJ, Jeurissen ME, Flendrie M, van den Hoogen FH. Observational study on efficacy, safety, and drug survival of anakinra in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. Ann Rheum Dis 2006; 65(6):760-762.

Dessein, 1999
Dessein PH, Shipton EA, Budd K. Oral low-dose glucocorticosteroids as compared with intravenous methylprednisolone pulses in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology 1999; 38(12):1304-5.

Deyo, 1982
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(5):879-882.

Dixon, 2006
Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Rheum 2006; 54(8):2368-2376.

Dona, 2001
Dona Naranjo MA, Vargas Lebron C, Riesco Diaz M. [Regression of Epstein-Barr virus associated lymphoma after methotrexate and cyclosporine A withdrawal in a patient with rheumathoid arthritis]. Med Clin (Barc) 2001; 117(14):556-7.

Donovan, 1989
Donovan JL, Blake DR, Fleming WG. The patient is not a blank sheet: lay beliefs and their relevance to patient education. Br J Rheumatol 1989; 28(1):58-61.

Doody, 1992
Doody MM, Linet MS, Glass AG, Friedman GD, Pottern LM, Boice JD et al. Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma following selected medical conditions. Cancer Causes Control 1992; 3(5):449-56.

Doran, 2002
Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. Arthritis Rheum 2002; 46(3):625-31.

Doran, 2002a
Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46(9):2294-300.

Doran, 2002b
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(9):2287-2293.

Doran, 2004
Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study. J Rheumatol 2004; 31(2):207-213.

Dougados, 2005
Dougados M, Emery P, Lemmel EM, Zerbini CA, Brin S, van Riel P. When a DMARD fails, should patients switch to sulfasalazine or add sulfasalazine to continuing leflunomide? Ann Rheum Dis 2005; 64(1):44-51.

Drevlow, 1996
Drevlow BE, Schilling EM, Khabbaz RF, Kaplan JE, Fukuda K, Sinacore J et al. Retroviral risk factors in patients with autoimmune disease. J Rheumatol 1996; 23(3):428-31.

Dreyer, 1999
Dreyer SJ, Boden SD. Natural history of rheumatoid arthritis of the cervical spine. Clin Orthop Relat Res 1999;(366):98-106.

Drosos, 1992
Drosos AA, Lanchbury JS, Panayi GS, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic, and serologic study. Arthritis Rheum 1992; 35(7):745-748.

Drosos, 2000
Drosos AA, Voulgari PV, Katsaraki A, Zikou AK. Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective study. Rheumatol Int 2000; 19(3):113-8.

Drossaers-Bakker, 1999
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(9):1854-1860.

Drossaers-Bakker, 2002
Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, van ZD, Breedveld FC, Hazes JM. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002; 61(5):405-408.

Duffy, 1984
Duffy K, Liberati A, Stein J, Patterson WB. [Experience of the Center for Cancer Information in the United States]. Riv Inferm 1984; 3(1):30-34.

Dugowson, 1990
Dugowson CE, Nelson JL, Koepsell TD. Evaluation of the 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis in a cohort of newly diagnosed female patients. Arthritis Rheum 1990; 33(7):1042-1046.

Dunbar, 1998
Dunbar RP, Alexiades MM. Decision making in rheumatoid arthritis. Determining surgical priorities. Rheum Dis Clin North Am 1998; 24(1):35-54.

Duquesnoy, 1994
Duquesnoy B, Flipo RM. [Rheumatoid arthritis and neoplasms]. Rev Rhum Ed Fr 1994; 61(10 Pt 2):194S-197S.

Durez, 2004
Durez P, Nzeusseu Toukap A, Lauwerys BR, Manicourt DH, Verschueren P, Westhovens R et al. A randomised comparative study of the short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Ann Rheum Dis 2004; 63(9):1069-74.

Eberhardt, 1990
Eberhardt KB, Rydgren LC, Pettersson H, Wollheim FA. Early rheumatoid arthritis--onset, course, and outcome over 2 years. Rheumatol Int 1990; 10(4):135-142.

Eberhardt, 1995
Eberhardt KB, Fex E. Functional impairment and disability in early rheumatoid arthritis--development over 5 years. J Rheumatol 1995; 22(6):1037-1042.

Eberhardt, 1998
Eberhardt K, Fex E. Clinical course and remission rate in patients with early rheumatoid arthritis: relationship to outcome after 5 years. Br J Rheumatol 1998; 37(12):1324-1329.

Eberl, 2000
Eberl G, Studnicka-Benke A, Hitzelhammer H, Gschnait F, Smolen JS. Development of a disease activity index for the assessment of reactive arthritis (DAREA). Rheumatology (Oxford) 2000; 39(2):148-155.

Edelman, 1983
Edelman J, Donnelly R, Graham DN, Percy JS. Liver dysfunction associated with gold therapy for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1983; 10(3):510-511.

Edmonds, 1999
Edmonds J, Saudan A, Lassere M, Scott D. Introduction to reading radiographs by the Scott modification of the Larsen method. J Rheumatol 1999; 26(3):740-742.

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

Egan, 2003
Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet MA, Rees S, Wells G et al. Splints/orthoses in the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2003;(1):CD004018.

Egsmose, 1995
Egsmose C, Lund B, Borg G, Pettersson H, Berg E, Brodin U et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. J Rheumatol 1995; 22(12):2208-2213.

Ehrenfeld, 2001
Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. Blood Cells Mol Dis 2001; 27(4):750-6.

Ekblom, 1974
Ekblom B, Lovgren O, Alderin M, Fridstrom M, Satterstrom G. Physical performance in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1974; 3(3):121-125.

Ekblom, 1975
Ekblom B, Lovgren O, Alderin M, Fridstrom M, Satterstrom G. Effect of short-term physical training on patients with rheumatoid arthritis. a six-month follow-up study. Scand J Rheumatol 1975; 4(2):87-91.

Ekbom, 2005
Ekbom A. Epidemiology of lymphoma development in patients with rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2005; 34(5 Suppl1):28-30.

Ekdahl, 1992
Ekdahl C, Broman G. Muscle strength, endurance, and aerobic capacity in rheumatoid arthritis: a comparative study with healthy subjects. Ann Rheum Dis 1992; 51(1):35-40.

Eklund, 2003
Eklund KK, Anttila P, Leirisalo-Repo M. Eosinophilic fasciitis, myositis and arthritis as early manifestations of peripheral T-cell lymphoma. Scand J Rheumatol 2003; 32(6):376-7.

Ekstrom, 2003
Ekstrom K, Hjalgrim H, Brandt L, Baecklund E, Klareskog L, Ekbom A et al. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. Arthritis Rheum 2003; 48(4):963-70.

Elkayam, 2004
Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum 2004; 33(4):283-8.

Elkayam, 2002
Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. Clin Infect Dis 2002; 34(2):147-53.

Elkayam, 2002
Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002; 61(7):623-5.

Emery, 1999
Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. Lancet 1999; 354(9196):2106-2111.

Emery, 2000
Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomor B et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2000; 39(6):655-65.

Emery, 2002
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(4):290-297.

Emery, 2005
Emery P, Schiff MH, Kalden JR, Spencer-Green GT, Segurado OG. Adalimumab (HUMIRA(R)) Plus Methotrexate Induces Sustained Remission in Both Early and Long-Standing Rheumatoid Arthritis. ACR-Abstract 2005.

Emery, 2006
Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthritis Rheum 2006; 54(5):1390-1400.

Eriksson, 1993
Eriksson M. Rheumatoid arthritis as a risk factor for multiple myeloma: a case-control study. Eur J Cancer 1993; 29A(2):259-63.

Erickson, 1995
Erickson AR, Reddy V, Vogelgesang SA, West SG. Usefulness of the American College of Rheumatology recommendations for liver biopsy in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum 1995; 38(8):1115-1119.

Escalante, 1999
Escalante A, del R, I. How much disability in rheumatoid arthritis is explained by rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 1999; 42(8):1712-1721.

Esteve-Vives, 1993
Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptacion del HAQ a la Poblacion Espanola. J Rheumatol 1993; 20(12):2116-2122.

Esteve-Vives, 1994
Esteve-Vives J, Batlle Gualda E, Tornero J, Tenorio M, Boquet D. Adaptación del Modified health Assessment Questionnaire (HAQ):reliability, validity, and transcultural equivalency. Grupo para la adptación del HAQ a la Población Española. J Rheumatol 1993; 20(12):2116-22. Rev Esp Reumatol 1994; 21:165.

EMEA, 2001
European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Leflunomide Hepatotoxicity. 2001.

Evers, 2001
Evers S, Paulus A, Boonen A. Integrated care across borders: possibilities and complexities. Int J Integr Care 2001; 1:e18.

Fairley, 1972
Fairley KF, Barrie JU, Johnson W. Sterility and testicular atrophy related to cyclophosphamide therapy. Lancet 1972; 1(7750):568-569.

Fam, 1980
Fam AG, Paton TW, Shamess CJ, Lewis AJ. Fulminant colitis complicating gold therapy. J Rheumatol 1980; 7(4):479-485.

Fam, 1984
Fam AG, Gordon DA, Sarkozi J, Blair GR, Cooper PW, Harth M et al. Neurologic complications associated with gold therapy for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1984; 11(5):700-706.

Farooqui, 2004
Farooqui AN, Ahmad SL, Mansuri FA. Efficacy of cyclosporin-A in refractory rheumatoid arthritis. J Coll Physicians Surg Pak 2004; 14(3):139-41.

Farr, 1986
Farr M, Scott DG, Bacon PA. Side effect profile of 200 patients with inflammatory arthritides treated with sulphasalazine. Drugs 1986; 32 Suppl 1:49-53.

Farrow, 2005
Farrow SJ, Kingsley GH, Scott DL. Interventions for foot disease in rheumatoid arthritis: a systematic review. Arthritis Rheum 2005; 53(4):593-602.

Felson, 1990
Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. Arthritis Rheum 1990; 33(10):1449-1461.

Felson, 1992
Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. Arthritis Rheum 1992; 35(10):1117-1125.

Felson, 1993a
Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Arthritis Rheum 1993; 36(6):729-740.

Felson, 1993b
Felson DT. Choosing a core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. J Rheumatol 1993; 20(3):531-534.

Felson, 1995
Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38(6):727-735.

Feltelius, 2005
Feltelius N, Fored CM, Blomqvist P, Bertilsson L, Geborek P, Jacobsson LT et al. Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept. Ann Rheum Dis 2005; 64(2):246-252.

Feng, 2004
Feng WH, Cohen JI, Fischer S, Li L, Sneller M, Goldbach-Mansky R et al. Reactivation of latent Epstein-Barr virus by methotrexate: a potential contributor to methotrexate-associated lymphomas. J Natl Cancer Inst 2004; 96(22):1691-702.

Fernandez-Nebro, 2005
Fernandez-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaria V, Castro MC, Olive A, de Haro M et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. Am J Med 2005; 118(5):552-6.

Ferraccioli, 2002
Ferraccioli GF, Assaloni R, Di Poi E, Gremese E, De Marchi G, Fabris M. Rescue of combination therapy failures using infliximab, while maintaining the combination or monotherapy with methotrexate: results of an open trial. Rheumatology (Oxford) 2002; 41(10):1109-12.

Ferraz, 1990
Ferraz MB, Quaresma MR, Aquino LR, Atra E, Tugwell P, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1990; 17(8):1022-1024.

Feutren, 1992
Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. N Engl J Med 1992; 326(25):1654-1660.

Fielder, 1998
Fielder A, Graham E, Jones S, Silman A, Tullo A. Royal College of Ophthalmologists guidelines: ocular toxicity and hydroxychloroquine. Eye 1998; 12 (Pt 6):907-909.

Finbloom, 1985
Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. J Rheumatol 1985; 12(4):692-694.

Fiter, 1995
Fiter J, Nolla JM, Valverde J, Roig Escofet D. [Methotrexate treatment of amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis]. Rev Clin Esp 1995; 195(6):390-2.

Fitzpatrick, 1991
Fitzpatrick R, Newman S, Archer R, Shipley M. Social support, disability and depression: a longitudinal study of rheumatoid arthritis. Soc Sci Med 1991; 33(5):605-611.

Fleischmann, 2003
Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2003; 48(4):927-34.

Fleischmann, 2006
Fleischmann RM, Tesser J, Schiff M, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R et al. Safety of Extended Treatment With Anakinra in Patients With Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65(8):1006-12.

Flipo, 1993
Flipo RM, Deprez X, Fardellone P, Duquesnoy B, Delcambre B. [Rheumatoid arthritis and multiple myeloma. Apropos of 22 cases. Results of a multicenter national survey]. Rev Rhum Ed Fr 1993; 60(4):269-73.

Flórez García, 2004
Flórez García MT. Rehabilitación en las enfermedades reumáticas. In: Sociedad Española de Reumatología., editor. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2004: 155-159.

Fomin, 2006
Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. Ann Rheum Dis 2006; 65(2):191-4.

Fraiser, 1991
Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide toxicity. Characterising and avoiding the problem. Drugs 1991; 42(5):781-795.

Franke, 2000
Franke A, Reiner L, Pratzel HG, Franke T, Resch KL. Long-term efficacy of radon spa therapy in rheumatoid arthritis--a randomized, sham-controlled study and follow-up. Rheumatology (Oxford) 2000; 39(8):894-902.

Franklin, 2005
Franklin JP, Symmons DP, Silman AJ. Risk of lymphoma in patients with RA treated with anti-TNFalpha agents. Ann Rheum Dis 2005; 64(5):657-8.

Fransen, 2004a
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; 43(10):1252-1255.

Fransen, 2004b
Fransen M. When is physiotherapy appropriate? Best Pract Res Clin Rheumatol 2004; 18(4):477-489.

Freeman, 2002
Freeman K, Hammond A, Lincoln NB. Use of cognitive-behavioural arthritis education programmes in newly diagnosed rheumatoid arthritis. Clin Rehabil 2002; 16(8):828-836.

Fries, 1980
Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980; 23(2):137-145.

Fries, 1985a
Fries JF, Bloch D, Spitz P, Mitchell DM. Cancer in rheumatoid arthritis: a prospective long-term study of mortality. Am J Med 1985; 78(1A):56-9.

Fries, 1985b
Fries JF. Epidemiology of cancer in rheumatoid arthritis: methodologic pitfalls. Am J Med 1985; 78(1A):12-4.

Fries, 1996
Fries JF, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. Arthritis Rheum 1996; 39(4):616-622.

Fryzek, 2002
Fryzek JP, Ye W, Signorello LB, Lipworth L, Blot WJ, McLaughlin JK et al. Incidence of cancer among patients with knee implants in Sweden, 1980-1994. Cancer 2002; 94(11):3057-62.

Fukutani, 1981
Fukutani K, Ishida H, Shinohara M, Minowada S, Niijima T, Hijikata K et al. Suppression of spermatogenesis in patients with Behcet's disease treated with cyclophosphamide and colchicine. Fertil Steril 1981; 36(1):76-80.

Fukuzawa, 1999
Fukuzawa M, Satoh J, Qiang X, Miyaguchi S, Sakata Y, Nakazawa T et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha with anti-diabetic agents. Diabetes Res Clin Pract 1999; 43(3):147-54.

Furst, 1994a
Furst DE. Predictors of worsening clinical variables and outcomes in rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1994; 20(2):309-319.

Furst, 1994b
Furst DE, Clements PJ. II. Pharmacologic approaches. In: Klippel JH, Dieppe P, editors. Rheumatology. London: Mosby, 1994.

Furst, 1995
Furst DE. Innovative treatment approaches for rheumatoid arthritis. Cyclosporin, leflunomide and nitrogen mustard. Baillieres Clin Rheumatol 1995; 9(4):711-729.

Furst, 1996
Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. Lupus 1996; 5 Suppl 1:S11-S15.

Furst, 2003
Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). J Rheumatol 2003; 30(12):2563-71.

Furst, 2005
Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. Ann Rheum Dis 2005; 64 Suppl 4:iv2-14.

Furtado, 2005
Furtado RN, Oliveira LM, Natour J. Polyarticular corticosteroid injection versus systemic administration in treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized controlled study. J Rheumatol 2005; 32(9):1691-8.

Gabriel, 1997
Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME, O'Fallon WM. Indirect and nonmedical costs among people with rheumatoid arthritis and osteoarthritis compared with nonarthritic controls. J Rheumatol 1997; 24(1):43-48.

Gabriel, 1999a
Gabriel SE, Crowson CS, Luthra HS, Wagner JL, O'Fallon WM. Modeling the lifetime costs of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1999; 26(6):1269-1274.

Gabriel, 1999b
Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. Arthritis Rheum 1999; 42(3):415-420.

Gabriel, 2001
Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2001; 27(2):269-281.

Gabriel, 2003
Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. Arthritis Rheum 2003; 48(1):54-58.

Garcia Rodriguez, 2004
Garcia Rodriguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, Gonzalez-Perez A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. Circulation 2004; 109(24):3000-6.

Garcia Rodriguez, 2005
Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. BMC Med 2005; 3:17.

Gaylis, 2003
Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. J Rheumatol 2003; 30(2):407-411.

Geborek, 2005
Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. Ann Rheum Dis 2005; 64(5):699-703.

Genovese, 2002
Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. Arthritis Rheum 2002; 46(6):1443-50.

Genovese, 2004
Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. Arthritis Rheum 2004; 50(5):1412-9.

Genovese, 2005
Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med 2005; 353(11):1114-23.

Genovese, 2005a
Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(7):1232-42.

George, 1990
George E, Kirwan JR. Corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis. Baillieres Clin Rheumatol 1990; 4(3):621-47.

Georgescu, 1997
Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. Semin Arthritis Rheum 1997; 26(6):794-804.

Georgescu, 1999
Georgescu L, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: what is the evidence of a link with methotrexate? Drug Saf 1999; 20(6):475-87.

Gerards, 2003
Gerards AH, Landewe RB, Prins AP, Bruyn GA, Goei The HS, Laan RF et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. Ann Rheum Dis 2003; 62(4):291-6.

Gignac, 2004
Gignac MA, Badley EM, Lacaille D, Cott CC, Adam P, Anis AH. Managing arthritis and employment: making arthritis-related work changes as a means of adaptation. Arthritis Rheum 2004; 51(6):909-916.

Gignac, 2006
Gignac MA, Sutton D, Badley EM. Reexamining the arthritis-employment interface: perceptions of arthritis-work spillover among employed adults. Arthritis Rheum 2006; 55(2):233-240.

Glave, 1994
Glave-Testino C, Cardiel MH, rce-Salinas A, arcon-Segovia D. Factors associated with disease severity in Mexican patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1994; 12(6):589-594.

GLOBOCAN, 2000
GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon: IARC Press, 2001.

Gluck, 2006
Gluck T. Vaccinate your immunocompromised patients! Rheumatology (Oxford) 2006; 45(1):9-10.

Goekoop-Ruiterman, 2005
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(11):3381-90.

Golden, 1995
Golden MR, Katz RS, Balk RA, Golden HE. The relationship of preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995; 22(6):1043-1047.

Goldman, 1980
Goldman JA, Chiapella J, Casey H, Bass N, Graham J, McClatchey W et al. Laser therapy of rheumatoid arthritis. Lasers Surg Med 1980; 1(1):93-101.

Goldman, 2005
Goldman M, Cloud GA, Wade KD, Reboli AC, Fichtenbaum CJ, Hafner R et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycoses Study Group Study 40. Clin Infect Dis 2005; 41(10):1473-1480.

Gomez-Reino, 2003
Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. Arthritis Rheum 2003; 48(8):2122-7.

Gonzalez-Alvaro, 2003
Gonzalez-Alvaro I, Carmona L, Balsa A, Sanmarti R, Belmonte MA, Tena X. Patterns of disease modifying antirheumatic drug use in a Spanish cohort of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003; 30(4):697-704.

Gonzalez-Gay, 2005a
Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. Semin Arthritis Rheum 2005; 35(1):8-17.

Gonzalez-Gay, 2005b
Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, Garcia-Porrua C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(7):1219-23.

Gonzalez-Juanatey, 2003
Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrua C, Gonzalez-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. Medicine (Baltimore) 2003; 82(6):407-13.

Gonzalez-Juanatey, 2004a
Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA. Rheumatoid arthritis and accelerated atherogenesis. Circulation 2004; 109(25):e328; author reply e328.

Gonzalez-Juanatey, 2004b
Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrua C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. Arthritis Rheum 2004; 51(3):447-50.

Goodman, 1994
Goodman TA, Polisson RP. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. Rheum Dis Clin North Am 1994; 20(2):513-528.

Goodson, 2002
Goodson N, Symmons D. Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. Ann Rheum Dis 2002; 61(11):955-6.

Goodson, 2002a
Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. Arthritis Rheum 2002; 46(8):2010-9.

Goodson, 2002b
Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2002; 14(2):115-20.

Goodson, 2004
Goodson NJ, Silman AJ, Pattison DJ, Lunt M, Bunn D, Luben R et al. Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis. Rheumatology (Oxford) 2004; 43(6):731-6.

Goodson, 2005
Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. Ann Rheum Dis 2005; 64(11):1595-601.

Goodson, 2005a
Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. Arthritis Rheum 2005; 52(8):2293-9.

Gordon, 1973
Gordon DA, Stein JL, Broder I. The extra-articular features of rheumatoid arthritis. A systematic analysis of 127 cases. Am J Med 1973; 54(4):445-452.

Gossec, 2006
Gossec L, Pavy S, Pham T, Constantin A, Poiraudeau S, Combe B et al. Nonpharmacological treatments in early rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. Joint Bone Spine 2006; 73(4):396-402.

Gottenberg, 2003
Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. Arthritis Rheum 2003; 48(7):2019-24.

Gotzsche, 1998
Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. BMJ 1998; 316(7134):811-18.

Gotzsche, 2000
Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000189.

Gourley, 1996
Gourley MF, Austin HA, III, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 125(7):549-557.

Grardel, 1997
Grardel B, Fauquert P, Hardouin P. Malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. J Rheumatol 1997; 24(4):805-6.

Green, 1999
Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Wakefield R, Proudman S, Conaghan P et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. Arthritis Rheum 1999; 42(10):2184-2188.

Greiner, 2005
Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci 2005; 1050:295-303.

Gridley, 1993
Gridley G, McLaughlin JK, Ekbom A, Klareskog L, Adami HO, Hacker DG et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. J Natl Cancer Inst 1993; 85(4):307-11.

Griffith, 2001
Griffith J, Carr A. What is the impact of early rheumatoid arthritis on the individual? Best Pract Res Clin Rheumatol 2001; 15(1):77-90.

Grigor, 2004
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(9430):263-269.

Grob, 1999
Grob D, Schutz U, Plotz G. Occipitocervical fusion in patients with rheumatoid arthritis. Clin Orthop Relat Res 1999;(366):46-53.

Grufferman, 1985
Grufferman S. Multiple primary malignancy as a model for the study of cancer occurrence in rheumatoid arthritis. Am J Med 1985; 78(1A):65-8.

Guillemin, 1989
Guillemin F, Aussedat R, Guerci A, Lederlin P, Trechot P, Pourel J. Fatal agranulocytosis in sulfasalazine treated rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1989; 16(8):1166-1167.

Guillemin, 1994
Guillemin F, Briancon S, Klein JM, Sauleau E, Pourel J. Low incidence of rheumatoid arthritis in France. Scand J Rheumatol 1994; 23(5):264-268.

Guillemin, 2005
Guillemin F, Billot L, Boini S, Gerard N, Odegaard S, Kvien TK. Reproducibility and sensitivity to change of 5 methods for scoring hand radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(5):778-786.

Gutierrez-Urena, 1996
Gutierrez-Urena S, Molina JF, Garcia CO, Cuellar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39(2):272-276.

Haagsma, 1999
Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PL, van't Hof MA, Giesendorf BA, van Oppenraaij-Emmerzaal D et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1999; 58(2):79-84.

Hachulla, 2002
Hachulla E, Grateau G. Diagnostic tools for amyloidosis. Joint Bone Spine 2002; 69(6):538-45.

Hainsworth, 2003
Hainsworth JD. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2003; 5 Suppl 4:S12-S16.

Hajeer, 1994
Hajeer AH, MacGregor AJ, Rigby AS, Ollier WE, Carthy D, Silman AJ. Influence of previous exposure to human parvovirus B19 infection in explaining susceptibility to rheumatoid arthritis: an analysis of disease discordant twin pairs. Ann Rheum Dis 1994; 53(2):137-9.

Hakala, 1993
Hakala M, Pollanen R, Nieminen P. The ARA 1987 revised criteria select patients with clinical rheumatoid arthritis from a population based cohort of subjects with chronic rheumatic diseases registered for drug reimbursement. J Rheumatol 1993; 20(10):1674-1678.

Hakkinen, 1999
Hakkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, Kautiainen H, Jappinen I, Laitinen L et al. Dynamic strength training in patients with early rheumatoid arthritis increases muscle strength but not bone mineral density. J Rheumatol 1999; 26(6):1257-1263.

Hakkinen, 2001
Hakkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, Hannonen P. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001; 44(3):515-522.

Hakkinen, 2004a
Hakkinen A. Effectiveness and safety of strength training in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2004; 16(2):132-137.

Hakkinen, 2004b
Hakkinen A, Sokka T, Kautiainen H, Kotaniemi A, Hannonen P. Sustained maintenance of exercise induced muscle strength gains and normal bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis: a 5 year follow up. Ann Rheum Dis 2004; 63(8):910-916.

Hall, 1987
Hall CL, Fothergill NJ, Blackwell MM, Harrison PR, MacKenzie JC, MacIver AG. The natural course of gold nephropathy: long term study of 21 patients. Br Med J (Clin Res Ed) 1987; 295(6601):745-748.

Hall, 1988a
Hall CL, Jawad S, Harrison PR, MacKenzie JC, Bacon PA, Klouda PT et al. Natural course of penicillamine nephropathy: a long term study of 33 patients. Br Med J (Clin Res Ed) 1988; 296(6629):1083-1086.

Hall, 1988b
Hall CL. Gold nephropathy. Nephron 1988; 50(4):265-272.

Hall, 1996
Hall J, Skevington SM, Maddison PJ, Chapman K. A randomized and controlled trial of hydrotherapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 1996; 9(3):206-215.

Halla, 1977
Halla JT, Hardin JG, Linn JE. Postinjection nonvasomotor reactions during chrysotherapy. Constitutional and rheumatic symptoms following injections of gold salts. Arthritis Rheum 1977; 20(6):1188-1191.

Halla, 1994
Halla JT, Hardin JG. Underrecognized postdosing reactions to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1994; 21(7):1224-1226.

Hamilton, 2003
Hamilton CD. Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologists need to know. Arthritis Rheum 2003; 48(8):2085-2091.

Hammond, 1999a
Hammond A, Lincoln N, Sutcliffe L. A crossover trial evaluating an educational-behavioural joint protection programme for people with rheumatoid arthritis. Patient Educ Couns 1999; 37(1):19-32.

Hammond, 1999b
Hammond A, Lincoln N. The effect of a joint protection education programme for people with rheumatoid arthritis. Clin Rehabil 1999; 13(5):392-400.

Hammond, 2001
Hammond A, Freeman K. One-year outcomes of a randomized controlled trial of an educational-behavioural joint protection programme for people with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2001; 40(9):1044-1051.

Hammond, 2004a
Hammond A, Freeman K. The long-term outcomes from a randomized controlled trial of an educational-behavioural joint protection programme for people with rheumatoid arthritis. Clin Rehabil 2004; 18(5):520-528.

Hammond, 2004b
Hammond A. What is the role of the occupational therapist? Best Pract Res Clin Rheumatol 2004; 18(4):491-505.

Hammond, 2007
Hammond A. Patient education in arthritis: helping people change. Musculoskeletal Care 2007; 1(2):84-97.

Han, 2004
Han A, Robinson V, Judd M, Taixiang W, Wells G, Tugwell P. Tai chi for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD004849.

Hand, 2005
Hand and upper extremity splinting. Principles and methods. 3 ed. St Louis: Elsevier Mosby, 2005.

Harris, 1983
Harris ED, Jr., Emkey RD, Nichols JE, Newberg A. Low dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: a double blind study. J Rheumatol 1983; 10(5):713-721.

Harrison, 1987
Harrison BJ, Symmons DP, Barrett EM, Silman AJ. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. American Rheumatism Association. J Rheumatol 1998; 25(12):2324-2330.

Harrison, 1996
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(11):1096-1100.

Harrison, 2000
Harrison BJ, Silman AJ, Symmons DP. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: a prospective study of outcome and prognostic factors. Rheumatology (Oxford) 2000; 39(1):112-113.

Haskett, 2004
Haskett S, Backman C, Porter B, Goyert J, Palejko G. A crossover trial of custom-made and commercially available wrist splints in adults with inflammatory arthritis. Arthritis Rheum 2004; 51(5):792-799.

Hass, 1997
Hass U, Brodin H, Andersson A, Persson J. Assistive technology selection: a study of participation of users with rheumatoid arthritis. IEEE Trans Rehabil Eng 1997; 5(3):263-275.

Hau, 2002
Hau M, Kneitz C, Tony HP, Keberle M, Jahns R, Jenett M. High resolution ultrasound detects a decrease in pannus vascularisation of small finger joints in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with soluble tumour necrosis factor alpha receptor (etanercept). Ann Rheum Dis 2002; 61(1):55-58.

Hayes, 2004a
Hayes I. Etanercept for rheumatoid arthritis. Lansdale, PA: HAYES, Inc 2004;16.

Hayes, 2004b
Hayes I. Infliximab for rheumatoid arthritis. Lansdale, PA: HAYES, Inc 2004;26.

Hazenberg, 2000
Hazenberg BP, van Rijswijk MH. Where has secondary amyloid gone? Ann Rheum Dis 2000; 59(8):577-9.

Hazes, 1994
Hazes J, Cats A. Rheumatology. London: Mosby, 1994.

Hazleman, 1985
Hazleman B. Incidence of neoplasms in patients with rheumatoid arthritis exposed to different treatment regimens. Am J Med 1985; 78(1A):39-43.

Heath, 1993
Heath CW. Rheumatoid arthritis, aspirin, and gastrointestinal cancer. J Natl Cancer Inst 1993; 85(4):258-9.

Helewa, 1991
Helewa A, Goldsmith CH, Lee P, Bombardier C, Hanes B, Smythe HA et al. Effects of occupational therapy home service on patients with rheumatoid arthritis. Lancet 1991; 337(8755):1453-1456.

Hellmich, 1999
Hellmich B, Schnabel A, Gross WL. Treatment of severe neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus erythematosus with granulocyte colony-stimulating factor. Semin Arthritis Rheum 1999; 29(2):82-99.

Hellmich, 2004
Hellmich B, Kausch I, Doehn C, Jocham D, Holl-Ulrich K, Gross WL. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: is it more than cyclophosphamide? Ann Rheum Dis 2004; 63(10):1183-1185.

Hernandez-Garcia, 2000
Hernandez-Garcia C, Vargas E, Abasolo L, Lajas C, Bellajdell B, Morado IC et al. Lag time between onset of symptoms and access to rheumatology care and DMARD therapy in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2000; 27(10):2323-2328.

Heuft-Dorenbosch, 2000
Heuft-Dorenbosch LL, de Vet HC, van der LS. Yttrium radiosynoviorthesis in the treatment of knee arthritis in rheumatoid arthritis: a systematic review. Ann Rheum Dis 2000; 59(8):583-586.

Hewitson, 2000
Hewitson PJ, Debroe S, McBride A, Milne R. Leflunomide and rheumatoid arthritis: a systematic review of effectiveness, safety and cost implications. J Clin Pharm Ther 2000; 25(4):295-302.

Hickling, 1998
Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR, Byron M, Watt I, Dieppe PA et al. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1998; 37(9):930-6.

Higashida, 2005
Higashida J, Wun T, Schmidt S, Naguwa SM, Tuscano JM. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. J Rheumatol 2005; 32(11):2109-2115.

Hill, 1997
Hill J. A practical guide to patient education and information giving. Baillieres Clin Rheumatol 1997; 11(1):109-127.

Ho, 1997
Ho M, Pullar T. Vasomotor reactions with gold. Br J Rheumatol 1997; 36(2):154-156.

Hochberg, 2001
Hochberg MC, Tracy JK, Flores RH. "Stepping-up" from methotrexate: a systematic review of randomised placebo controlled trials in patients with rheumatoid arthritis with an incomplete response to methotrexate. Ann Rheum Dis 2001; 60 Suppl 3:51-4.

Hochberg, 2003
Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62 Suppl 2:13-6.

Hoenig, 1993
Hoenig H, Groff G, Pratt K, Goldberg E, Franck W. A randomized controlled trial of home exercise on the rheumatoid hand. J Rheumatol 1993; 20(5):785-789.

Hoffman, 1992
Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992; 116(6):488-498.

Hoffmeyer, 2000
Hoffmeyer F, Hoeper MM, Spiekerkotter E, Harringer W, Haverich A, Fabel H et al. Azathioprine withdrawal in stable lung and heart/lung recipients receiving cyclosporine-based immunosuppression. Transplantation 2000; 70(3):522-525.

Holden, 1995
Holden RJ. The estrogen connection: the etiological relationship between diabetes, cancer, rheumatoid arthritis and psychiatric disorders. Med Hypotheses 1995; 45(2):169-89.

Holden, 2003
Holden WL, Juhaeri J, Dai W. Benefit-risk analysis: examples using quantitative methods. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2003; 12(8):693-7.

Holick, 2004
Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004; 80(6 Suppl):1678S-88S.

Holick, 2005a
Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. J Nutr 2005; 135(11):2739S-48S.

Holick, 2005b
Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. South Med J 2005; 98(10):1024-7.

Hu, 2001
Hu Y, Tu S, Liu P. A randomized, controlled, single-blind trial of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. J Tongji Med Univ 2001; 21(1):72-4.

Huizinga, 2002
Huizinga TW, Machold KP, Breedveld FC, Lipsky PE, Smolen JS. Criteria for early rheumatoid arthritis: from Bayes' law revisited to new thoughts on pathogenesis. Arthritis Rheum 2002; 46(5):1155-1159.

Hulsemann, 1995
Hulsemann JL, Zeidler H. Undifferentiated arthritis in an early synovitis out-patient clinic. Clin Exp Rheumatol 1995; 13(1):37-43.

Hulsmans, 2000
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(9):1927-1940.

Hunt, 1981
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(3 Pt 1):221-229.

Huong, 2002
Huong DL, Amoura Z, Duhaut P, Sbai A, Costedoat N, Wechsler B et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. J Rheumatol 2002; 29(12):2571-2576.

Hurlimann, 2002
Hurlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. Circulation 2002; 106(17):2184-7.

Huskisson, 1984
Huskisson EC. Azathioprine. Clin Rheum Dis 1984; 10(2):325-332.

Hutchinson, 2001
Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. Ann Rheum Dis 2001; 60(3):223-7.

Hyrich, 2006a
Hyrich KL, Silman AJ. Anti-tumor necrosis factor-alpha agents for rheumatoid arthritis: assessing longterm safety. J Rheumatol 2006; 33(5):831-833.

Hyrich, 2006b
Hyrich K, Symmons D, Watson K, Silman A. Baseline comorbidity levels in biologic and standard DMARD treated patients with rheumatoid arthritis: results from a national patient register. Ann Rheum Dis 2006; 65(7):895-898.

Hyrich, 2006
Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register. Arthritis Rheum 2006; 54(8):2701-2702.

Ibañez, 2005
Ibañez TC, Tayel MY, Criado AB, Mola EM. Safety and efficacy of leflunomide and infliximab versus methotrexate and infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2005; 44(11):1467-8.

Iglesias, 1993
Iglesias CG, Rodriguez Reguero JJ, Rojo Ortega JM. Restrictive cardiomyopathy caused by chloroquine. Br Heart J 1993; 69(5):451-452.

Imamura, 2002
Imamura R, Inoue H, Kato K, Kobayashi S, Tsukamoto H, Nagafuji K et al. Development of rheumatoid arthritis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2002; 30(8):527-9.

Imokawa, 2000
Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. Eur Respir J 2000; 15(2):373-381.

Imperato, 2004
Imperato AK, Bingham CO, Abramson SB. Overview of benefit/risk of biological agents. Clin Exp Rheumatol 2004; 22(5 Suppl 35):108-14.

Ippolito, 1993
Ippolito JA, Palmer L, Spector S, Kane PB, Gorevic PD. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1993; 23(1):70-8.

Isomaki, 1979
Isomaki H, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Lymphoma and rheumatoid arthritis. Lancet 1979; 1(8112):392.

Ito, 2004
Ito S, Sumida T. Interstitial lung disease associated with leflunomide. Intern Med 2004; 43(12):1103-1104.

Ivanoff, 2006
Ivanoff SD, Iwarsson S, Sonn U. Occupational therapy research on assistive technology and physical environmental issues: a literature review. Can J Occup Ther 2006; 73(2):109-119.

Iversen, 2006
Iversen MD, Petersson IF. Design issues and priorities in team and nonpharmacological arthritis care research. J Rheumatol 2006; 33(9):1904-1907.

Ivey, 1994
Ivey M, Johnston RV, Uchida T. Cryotherapy for postoperative pain relief following knee arthroplasty. J Arthroplasty 1994; 9(3):285-290.

Izomiaki, 1979
Izomiaki GA, Khakulinen T, Ioutsenlakhti U. [Increased risk of lymphoma, leukemia and myeloma in rheumatoid arthritis]. Ter Arkh 1979; 51(12):86-9.

Jacobs, 2006
Jacobs JW, Van Everdingen AA, Verstappen SM, Bijlsma JW. Followup radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. Arthritis Rheum 2006; 54(5):1422-8.

Jacobsson, 1993
Jacobsson LT, Knowler WC, Pillemer S, Hanson RL, Pettitt DJ, Nelson RG et al. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. Arthritis Rheum 1993; 36(8):1045-53.

Jacobsson, 2001
Jacobsson LT, Turesson C, Hanson RL, Pillemer S, Sievers ML, Pettitt DJ et al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians. Arthritis Rheum 2001; 44(5):1170-6.

Jacobsson, 2005
Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(7):1213-8.

Jadad, 1996
Jadad AR, McQuay HJ. Meta-analyses to evaluate analgesic interventions: a systematic qualitative review of their methodology. J Clin Epidemiol 1996; 49(2):235-243.

Jaffe, 1977
Jaffe IA. D-penicillamine. Bull Rheum Dis 1977; 28(6):948-952.

Jager, 1998
Jager PL, Hazenberg BP, Franssen EJ, Limburg PC, van Rijswijk MH, Piers DA. Kinetic studies with iodine-123-labeled serum amyloid P component in patients with systemic AA and AL amyloidosis and assessment of clinical value. J Nucl Med 1998; 39(4):699-706.

Jahangier, 2005
Jahangier ZN, Jacobs JW, Lafeber FP, Moolenburgh JD, Swen WA, Bruyn GA et al. Is radiation synovectomy for arthritis of the knee more effective than intraarticular treatment with glucocorticoids? Results of an eighteen-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Arthritis Rheum 2005; 52(11):3391-3402.

James, 2003
James WH. Oral contraceptives, rheumatoid arthritis, and androgens. Ann Rheum Dis 2003; 62(3):279.

Jansen, 2004
Jansen G, van der HJ, Oerlemans R, Lems WF, Ifergan I, Scheper RJ et al. Sulfasalazine is a potent inhibitor of the reduced folate carrier: implications for combination therapies with methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50(7):2130-2139.

Janssen, 2000
Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. Arch Intern Med 2000; 160(5):610-619.

Janssens, 2006
Janssens AC, Steyerberg EW, Jiang Y, Habbema JD, Van Duijn CM, Criswell LA. Value of the HLA-DRB1 Shared Epitope for Predicting Radiographic Damage in Rheumatoid Arthritis Depends on the Individual Patient Risk Profile. J Rheumatol 2006; 33(12):2383-9.

Jantti, 1999
Jantti J, Aho K, Kaarela K, Kautiainen H. Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis: a 20 year study. Rheumatology (Oxford) 1999; 38(11):1138-1141.

Jiang, 2000
Jiang Y, Genant HK, Watt I, Cobby M, Bresnihan B, Aitchison R et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo- controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of genant and larsen scores. Arthritis Rheum 2000; 43(5):1001-9.

Jiang, 2001
Jiang LD, Yu Q, Mei ZW. Efficacy in Active Rheumatoid Arthritis Treated by Leflunomide in Comp arison with Methotrexate: A Randomized and Controlled Trial. Clin Med J China 2001; 8(2):157-158.

Jiang, 2005
Jiang LD, Chen HY, Yu Q, Wang Z. A randomized, double-blind controlled trial of indigenous leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. Chin J EBM 2005; 5(10):743-746.

Jick, 2006
Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. Arthritis Rheum 2006; 55(1):19-26.

Jiménez-Palop, 2006
Jiménez-Palop M. Antipalúdicos: actualización de su uso en enfermedades reumáticas. Reumatol Clin 2006; 2(4):190-201.

Jobanputra, 2002
Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Burls A. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2002; 6(21):1-110.

Jobanputra, 2004
Jobanputra P, Wilson J, Douglas K, Burls A. A survey of British rheumatologists' DMARD preferences for rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2004; 43(2):206-210.

Jones, 1996
Jones M, Symmons D, Finn J, Wolfe F. Does exposure to immunosuppressive therapy increase the 10 year malignancy and mortality risks in rheumatoid arthritis? A matched cohort study. Br J Rheumatol 1996; 35(8):738-45.

Jones, 2003
Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. Rheumatology 2003; 42(1):6-13.

Jonsson, 1992
Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Rheumatoid factor isotypes and cancer prognosis. Cancer 1992; 69(8):2160-5.

Jurik, 1982
Jurik AG, Davidsen D, Graudal H. Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients. A radiological and clinical study. Scand J Rheumatol 1982; 11(4):217-24.

Kaarela, 1995
Kaarela K, Kauppi MJ, Lehtinen KE. The value of the ACR 1987 criteria in very early rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1995; 24(5):279-281.

Kahan, 1989
Kahan BD. Cyclosporine. N Engl J Med 1989; 321(25):1725-1738.

Kalden, 2003
Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H, Emery P, Deighton C, Rozman B et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. Arthritis Rheum 2003; 48(6):1513-1520.

Kalden, 2001
Kalden JR, Scott DL, Smolen JS, Schattenkirchner M, Rozman B, Williams BD et al. Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis--longterm treatment with leflunomide versus sulfasalazine. European Leflunomide Study Group. J Rheumatol 2001; 28(9):1983-91.

Kaltwasser, 2005
Kaltwasser JP, Behrens F. Leflunomide: long-term clinical experience and new uses. Expert Opin Pharmacother 2005; 6(5):787-801.

Kamel, 1995
Kamel OW, van de Rijn M, Hanasono MM, Warnke RA. Immunosuppression-associated lymphoproliferative disorders in rheumatic patients. Leuk Lymphoma 1995; 16(5-6):363-8.

Kaminska-Tchorzewska, 2001
Kaminska-Tchorzewska E, Sliwinska-Stanczyk P, Kubasiewicz E, Barylka-Morawska I, Jaworski J, Pazdur J. The evaluation of aggressive treatment (methotrexate + methylprednisolone) in patients with early rheumatoid arthritis. Reumatologia 2001; 39(4):326-34.

Kanik, 1997
Kanik KS, Cash JM. Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy? Rheum Dis Clin North Am 1997; 23(4):955-967.

Kapetanovic, 2006
Kapetanovic MC, Saxne T, Sjoholm A, Truedsson L, Jonsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(1):106-11.

Karam, 1994
Karam NE, Roger L, Hankins LL, Reveille JD. Rheumatoid nodulosis of the meninges. J Rheumatol 1994; 21(10):1960-1963.

Karlson, 2004
Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. Arthritis Rheum 2004; 50(11):3458-3467.

Katusic, 1985
Katusic S, Beard CM, Kurland LT, Weis JW, Bergstralh E. Occurrence of malignant neoplasms in the Rochester, Minnesota, rheumatoid arthritis cohort. Am J Med 1985; 78(1A):50-5.

Kauppi, 1996a
Kauppi M, Pukkala E, Isomaki H. Excess risk of lung cancer in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1996; 23(8):1484-5.

Kauppi, 1996b
Kauppi M, Pukkala E, Isomaki H. Low incidence of colorectal cancer in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1996; 14(5):551-3.

Kauppi, 1997
Kauppi M, Pukkala E, Isomaki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjogren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). Cancer Causes Control 1997; 8(2):201-4.

Kavanaugh, 2004
Kavanaugh A, Antoni C, Brown R, Tandon N. Cost Effectiveness of TNF Inhibitors in Early Rheumatoid Arthritis (RA); Analysis of Infliximab Plus Methotrexate (MTX) Compared with Etanercept Monotherapy. ACR-Abstract 2004.

Kavanaugh, 2000
Kavanaugh A, St Clair EW, McCune WJ, Braakman T, Lipsky P. Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. J Rheumatol 2000; 27(4):841-50.

Kaye, 1987
Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Jr., Brooks RH, Pincus T. Rheumatoid arthritis: explanatory power of specific radiographic findings for patient clinical status. Radiology 1987; 165(3):753-758.

Kelly, 1990
Kelly C, Sykes H. Rheumatoid arthritis, malignancy, and paraproteins. Ann Rheum Dis 1990; 49(9):657-9.

Kelly, 1993
Kelly CA. Rheumatoid arthritis: classical rheumatoid lung disease. Baillieres Clin Rheumatol 1993; 7(1):1-16.

Kerstens, 1992
Kerstens PJ, Boerbooms AM, Jeurissen ME, Fast JH, Assmann KJ, van de Putte LB. Accelerated nodulosis during low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. An analysis of ten cases. J Rheumatol 1992; 19(6):867-871.

Kerstens, 2000
Kerstens PJ, Boerbooms AM, Jeurissen ME, de Graaf R, Mulder J, van de Putte LB. Radiological and clinical results of longterm treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and azathioprine. J Rheumatol 2000; 27(5):1148-55.

Kettunen, 2004
Kettunen JA, Kujala UM. Exercise therapy for people with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Scand J Med Sci Sports 2004; 14(3):138-142.

Keystone, 2004a
Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. Arthritis Rheum 2004; 50(5):1400-11.

Keystone, 2004b
Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2004; 50(2):353-63.

Khera, 2006
Khera A, de Lemos JA, Peshock RM, Lo HS, Stanek HG, Murphy SA et al. Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. Circulation 2006; 113(1):38-43.

Kiely, 2002
Kiely PD, Johnson DM. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. Rheumatology (Oxford) 2002; 41(6):631-7.

Kim, 2000
Kim JM, Weisman MH. When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? Arthritis Rheum 2000; 43(3):473-484.

Kim, 2006
Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. Curr Opin Pulm Med 2006; 12(5):346-353.

Kinder, 2005
Kinder AJ, Hassell AB, Brand J, Brownfield A, Grove M, Shadforth MF. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. Rheumatology (Oxford) 2005; 44(1):61-66.

Kinlen, 1985
Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. Am J Med 1985; 78(1A):44-9.

Kirk, 1968
Kirk JA, Kersley GD. Heat and cold in the physical treatment of rheumatoid arthritis of the knee. A controlled clinical trial. Ann Phys Med 1968; 9(7):270-274.

Kirsteins, 1991
Kirsteins AE, Dietz F, Hwang SM. Evaluating the safety and potential use of a weight-bearing exercise, Tai-Chi Chuan, for rheumatoid arthritis patients. Am J Phys Med Rehabil 1991; 70(3):136-141.

Kirwan, 2001
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 2001; 40(3):297-301.

Kirwan, 1995
Kirwan JR, Byron M, Dieppe P, Eastmond C, Halsey J, Hickling P et al. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. N Eng J Med 1995; 333(3):142-6.

Kirwan, 1996
Kirwan JR, Lim KKT. Low dose corticosteroids in early rheumatoid arthritis: can these drugs slow disease progression?. Drugs Aging 1996; 8(3):157-61.

Kirwan, 1998
Kirwan JR, Russell AS. Systemic glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis - a debate. Scand J Rheumatol 1998; 27(4):247-51.

Kirwan, 2004
Kirwan JR, Hallgren R, Mielants H, Wollheim F, Bjorck E, Persson T et al. A randomised placebo controlled 12 week trial of budesonide and prednisolone in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63(6):688-95.

Kitas, 2003
Kitas GD, Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2003; 42(5):607-13.

Klareskog, 2001
Klareskog L, Nordmark B, Lindblad S. On the organization of an early arthritis clinic. Best Pract Res Clin Rheumatol 2001; 15(1):1-15.

Klareskog, 2004a
Klareskog L, Hamsten A. Statins in rheumatoid arthritis--two birds with one stone? Lancet 2004; 363(9426):2011-2.

Klareskog, 2004b
Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. Lancet 2004; 363(9410):675-81.

Klareskog, 2006
Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. Arthritis Rheum 2006; 54(1):38-46.

Klinkhoff, 2005
Klinkhoff A. An editorial is a golden opportunity. J Rheumatol 2005; 32(6):978-979.

Klinkhoff, 1995
Klinkhoff AV, Teufel A. How low can you go? Use of very low dosage of gold in patients with mucocutaneous reactions. J Rheumatol 1995; 22(9):1657-1659.

Knekt, 2002
Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, Rissanen H, Heliovaara M, Reunanen A et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. Am J Clin Nutr 2002; 76(3):560-8.

Knight, 2004
Knight A, Askling J, Granath F, Sparen P, Ekbom A. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. Ann Rheum Dis 2004; 63(10):1307-1311.

Kobayashi, 1996
Kobayashi H, Tada S, Fuchigami T, Okuda Y, Takasugi K, Matsumoto T et al. Secondary amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis: diagnostic and prognostic value of gastroduodenal biopsy. Br J Rheumatol 1996; 35(1):44-9.

Kosinski, 2002
Kosinski M, Kujawski SC, Martin R. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. Am J Manag Care 2002; 8(3):231-40.

Kotha, 1998
Kotha P, McGreevy MJ, Kotha A, Look M, Weisman MH. Early deaths with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in corticosteroid-dependent rheumatoid arthritis. Clin Cardiol 1998; 21(11):853-6.

Kozora, 1996
Kozora E, Thompson LL, West SG, Kotzin BL. Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. Arthritis Rheum 1996; 39(12):2035-2045.

Kozora, 1998
Kozora E, West SG, Kotzin BL, Julian L, Porter S, Bigler E. Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. Arthritis Rheum 1998; 41(1):41-47.

Kraaimaat, 1995
Kraaimaat FW, Van Dam-Baggen RM, Bijlsma JW. Association of social support and the spouse's reaction with psychological distress in male and female patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995; 22(4):644-648.

Kraan, 1998
Kraan MC, Versendaal H, Jonker M, Bresnihan B, Post WJ, Hart BA et al. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. Arthritis Rheum 1998; 41(8):1481-1488.

Krause, 2000
Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43(1):14-21.

Kremer, 1992
Kremer JM, Koff R. A debate: should patients with rheumatoid arthritis on methotrexate undergo liver biopsies? Semin Arthritis Rheum 1992; 21(6):376-386.

Kremer, 1994
Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW, Jr., Willkens RF, Furst DE, Williams HJ et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. Arthritis Rheum 1994; 37(3):316-328.

Kremer, 1995
Kremer JM, Kaye GI, Kaye NW, Ishak KG, Axiotis CA. Light and electron microscopic analysis of sequential liver biopsy samples from rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. Followup over long treatment intervals and correlation with clinical and laboratory variables. Arthritis Rheum 1995; 38(9):1194-1203.

Kremer, 1996
Kremer JM, Furst DE, Weinblatt ME, Blotner SD. Significant changes in serum AST across hepatic histological biopsy grades: prospective analysis of 3 cohorts receiving methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1996; 23(3):459-461.

Kremer, 1997
Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME, Kaymakcian MV, Macaluso M, Cannon GW et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. Arthritis Rheum 1997; 40(10):1829-1837.

Kremer, 2002
Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2002; 137(9):726-33.

Kremer, 2003
Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. N Engl J Med 2003; 349(20):1907-15.

Kremer, 2004
Kremer J, Genovese M, Cannon GW, Caldwell J, Cush J, Furst DE et al. Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. J Rheumatol 2004; 31(8):1521-31.

Kremer, 2005
Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005; 52(8):2263-71.

Kremer, 2006
Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, bud-Mendoza C et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 144(12):865-876.

Kremers, 2004
Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50(11):3450-7.

Krishnan, 2004
Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. Circulation 2004; 110(13):1774-9.

Kroot, 2000
Kroot EJ, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Prevoo ML, Van 't Hof MA, van de Putte LB et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. Ann Rheum Dis 2000; 59(12):954-8.

Kroot, 2001
Kroot EJ, van Gestel AM, Swinkels HL, Albers MM, van de Putte LB, van Riel PL. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study. J Rheumatol 2001; 28(7):1511-7.

Kruger, 2005
Kruger K, Bolten W. The use of leflunomide in rheumatoid arthritis. Zeitschrift Rheumatol 2005; 64(2):96-101.

Kruger, 2002
Kruger K. Two year follow-up data of controlled studies leflunomide vs. Methotrexate and leflunomide vs. Sulfasalazine. Zeitschrift Rheumatol 2002; 61(3):308-10.

Kruger, 2003
Kruger K. Combination treatment with leflunomide and methotrexate in RA- a controlled study. Zeitschrift Rheumatol 2003; 62(3):296-8.

Kulkarni, 2006
Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. Am Heart J 2006; 151(1):185-91.

Kuller, 2006
Kuller LH, Arnold AM, Psaty BM, Robbins JA, O'Leary DH, Tracy RP et al. 10-year follow-up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med 2006; 166(1):71-8.

Kvalvik, 2000
Kvalvik AG, Jones MA, Symmons DP. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992. Scand J Rheumatol 2000; 29(1):29-37.

Laakso, 1986
Laakso M, Mutru O, Isomaki H, Koota K. Cancer mortality in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1986; 13(3):522-6.

Lajas, 2001
Lajas C, Bellajdel B, Abasolo Le T, Sanda M, Heurkens AH, Fernandez B et al. El coste anual de la artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol 2001; 27(5):206.

Lajas, 2003
Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernandez-Garcia C, Carmona L, Vargas E et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. Arthritis Rheum 2003; 49(1):64-70.

Lamas, 2005
Lamas S. Cellular mechanisms of vascular injury mediated by calcineurin inhibitors. Kidney Int 2005; 68(2):898-907.

Lambert, 1998
Lambert CM, Hurst NP, Forbes JF, Lochhead A, Macleod M, Nuki G. Is day care equivalent to inpatient care for active rheumatoid arthritis? Randomised controlled clinical and economic evaluation. BMJ 1998; 316(7136):965-969.

Lambert, 2004
Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2004; 50(2):364-71.

Lan, 2004
Lan JL, Chou SJ, Chen DY, Chen YH, Hsieh TY, Young M. A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Formos Med Assoc 2004; 103(8):618-23.

Landewe, 1994
Landewe RB, Goei The HS, van Rijthoven AW, Rietveld JR, Breedveld FC, Dijkmans BA. Cyclosporine in common clinical practice: an estimation of the benefit/risk ratio in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1994; 21(9):1631-1636.

Landewe, 2002
Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. Arthritis Rheum 2002; 46(2):347-56.

Landewe, 2006
Landewe R, van der HD, van der LS, 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(5):637-641.

Langley, 1984a
Langley GB, Sheppeard H. Problems associated with pain measurement in arthritis: comparison of the visual analogue and verbal rating scales. Clin Exp Rheumatol 1984; 2(3):231-234.

Langley, 1984b
Langley GB, Sheppeard H, Johnson M, Wigley RD. The analgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation and placebo in chronic pain patients. A double-blind non-crossover comparison. Rheumatol Int 1984; 4(3):119-123.

Langman, 1999
Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. JAMA 1999; 282(20):1929-1933.

Lao, 2001
Lao ZY NLZZZJeal. Leflunomide in treating rheumatoid arthritis: a double-blind study. Chin J New Drugs Clin Remedies 2001; 20(4):94-97.

Larsen, 1995
Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies. J Rheumatol 1995; 22(10):1974-1975.

Larsen, 1977
Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. Acta Radiol Diagn (Stockh) 1977; 18(4):481-491.

Larsen, 2001
Larsen A, Kvien TK, Schattenkirchner M, Rau R, Scott DL, Smolen JS et al. Slowing of disease progression in rheumatoid arthritis patients during long-term treatment with leflunomide or sulfasalazine. Scand J Rheumatol 2001; 30(3):135-42.

Laszlo, 1978
Laszlo J, Jones R, Silberman HR, Banks PM. Splenectomy for Felty's syndrome. Clinicopathological study of 27 patients. Arch Intern Med 1978; 138(4):597-602.

Lazzerini, 2003
Lazzerini PE, Capecchi PL, Bisogno S, Galeazzi M, Marcolongo R, Pasini FL. Reduction in plasma homocysteine level in patients with rheumatoid arthritis given pulsed glucocorticoid treatment. Ann Rheum Dis 2003; 62(7):694-5.

Lazzerini, 2005
Lebwohl M, Blum R, Berkowitz E, Kim D, Zitnik R, Osteen C et al. No evidence for increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept for up to 5 years. Arch Dermatol 2005; 141(7):861-4.

Ledingham, 2005
Ledingham J, Wilkinson C, Deighton C. British Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing risk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF-{alpha} treatments. Rheumatology (Oxford) 2005; 44(10):1205-1206.

Lee, 1974
Lee P, Kennedy AC, Anderson J, Buchanan WW. Benefits of hospitalization in rheumatoid arthritis. Q J Med 1974; 43(170):205-214.

Lehman, 2005
Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, Grant E, Fitzgerald A, Canvin J. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study. Arthritis Rheum 2005; 52(5):1360-70.

Lehuede, 2002
Lehuede G, Toussirot E, Despaux J, Michel F, Wendling D. Yellow nail syndrome associated with thiol compound therapy for rheumatoid arthritis. Two case reports. Joint Bone Spine 2002; 69(4):406-408.

LeMense, 1994
LeMense GP, Sahn SA. Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150(1):258-260.

Lengua, 1998
Lengua LJ, West SG, Sandler IN. Temperament as a predictor of symptomatology in children: addressing contamination of measures. Child Dev 1998; 69(1):164-181.

Lennard, 1989
Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. Clin Pharmacol Ther 1989; 46(2):149-154.

Levin, 1996
Levin RW, Park J, Ostrov B, Reginato A, Baker DG, Bomalaski JS et al. Clinical assessment of the 1987 American College of Rheumatology criteria for rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1996; 25(5):277-281.

Levine, 1986
Levine EG, Bloomfield CD. Secondary myelodysplastic syndromes and leukaemias. Clin Haematol 1986; 15(4):1037-80.

Li, 2004
Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Ther 2004; 26(4):447-459.

Li, 2005
Li LC, Iversen MD. Outcomes of patients with rheumatoid arthritis receiving rehabilitation. Curr Opin Rheumatol 2005; 17(2):172-176.

Li, 2006a
Li LC, Davis AM, Lineker SC, Coyte PC, Bombardier C. Effectiveness of the primary therapist model for rheumatoid arthritis rehabilitation: a randomized controlled trial. Arthritis Rheum 2006; 55(1):42-52.

Li, 2006b
Li LC, Maetzel A, Davis AM, Lineker SC, Bombardier C, Coyte PC. Primary therapist model for patients referred for rheumatoid arthritis rehabilitation: a cost-effectiveness analysis. Arthritis Rheum 2006; 55(3):402-410.

Lichtenstein, 2004
Lichtenstein GR. Use of laboratory testing to guide 6-mercaptopurine/azathioprine therapy. Gastroenterology 2004; 127(5):1558-1564.

Lila; 1997
Lila AM, Mazurov VI, Novik AA. [Rheumatoid arthritis and multiple myeloma--the risk of a combination of the 2 diseases]. Ter Arkh 1997; 69(2):50-2.

Lim, 2005
Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. Rheumatology (Oxford) 2005; 44(8):1051-1055.

Lindahl, 1994
Lindahl BI, Johansson LA. Multiple cause-of-death data as a tool for detecting artificial trends in the underlying cause statistics: a methodological study. Scand J Soc Med 1994; 22(2):145-58.

Lindqvist, 1999
Lindqvist E, Eberhardt K. Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s. Ann Rheum Dis 1999; 58(1):11-4.

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

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

Lisbona, 2006
Lisbona MP, Maymó J, Pérez C, Almirall M, Calvet J, Balsa A et al. Algoritmo diagnóstico para AR de reciente comienzo. Validez Diagnóstica. Resultados preliminares. Reumatol Clin 2006; 2(Espec Congr):85.

Listing, 2005
Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von HU, Stoyanova-Scholz M et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. Arthritis Rheum 2005; 52(11):3403-3412.

Li-Tsang, 2002
Li-Tsang CW, Chu MM. Evidence-based practice in splinting the injured hand. Hand Surg 2002; 7(2):215-218.

Lockie, 1985
Lockie LM, Smith DM. Forty-seven years experience with gold therapy in 1,019 rheumatoid arthritis patients. Semin Arthritis Rheum 1985; 14(4):238-246.

Lorenz, 2000
Lorenz HM, Grunke M, Hieronymus T, Antoni C, Nusslein H, Schaible TF et al. In vivo blockade of tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis: longterm effects after repeated infusion of chimeric monoclonal antibody CA2. J Rheumatol 2000; 27(2):304-10.

Lorig, 1989
Lorig K, Seleznick M, Lubeck D, Ung E, Chastain RL, Holman HR. The beneficial outcomes of the arthritis self-management course are not adequately explained by behavior change. Arthritis Rheum 1989; 32(1):91-95.

Losek, 1981
Losek JD, Werlin SL. Sulfasalazine hepatotoxicity. Am J Dis Child 1981; 135(11):1070-1072.

Lovy, 1996
Lovy MR, Starkebaum G, Uberoi S. Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations: a mimic of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1996; 23(6):979-83.

Lund, 1983
Lund HI, Nielsen M. Penicillamine-induced dermatomyositis. A case history. Scand J Rheumatol 1983; 12(4):350-352.

Lynch, 1997
Lynch JP, III, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155(2):395-420.

Lyngberg, 1994
Lyngberg KK, Harreby M, Bentzen H, Frost B, nneskiold-Samsoe B. Elderly rheumatoid arthritis patients on steroid treatment tolerate physical training without an increase in disease activity. Arch Phys Med Rehabil 1994; 75(11):1189-1195.

Macfarlane, 1996
Macfarlane GJ, Black RJ. Rheumatoid arthritis and lymphatic cancer. Eur J Cancer 1996; 32A(10):1630-2.

Machein, 2002
Machein U, Buss B, Spiller I, Braun J, Rudwaleit M, Faerber L et al. Effective treatment of early rheumatoid arthritis with a combination of methotrexate, prednisolone and cyclosporin. Rheumatology (Oxford) 2002; 41(1):110-1.

Maezawa, 1994
Maezawa A, Hiromura K, Mitsuhashi H, Tsukada Y, Kanai H, Yano S et al. Combined treatment with cyclophosphamide and prednisolone can induce remission of nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis, associated with rheumatoid arthritis. Clin Nephrol 1994; 42(1):30-2.

Maillefert, 2002
Maillefert JF, Muller G, Falgarone G, Bour JB, Ratovohery D, Dougados M et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002; 61(7):635-7.

Maini, 1999
Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet 1999; 354(9194):1932-9.

Maini, 1998
Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998; 41(9):1552-63.

Maini, 2004
Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. Arthritis Rheum 2004; 50(4):1051-65.

Maisiak, 1996
Maisiak R, Austin JS, West SG, Heck L. The effect of person-centered counseling on the psychological status of persons with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Arthritis Care Res 1996; 9(1):60-66.

Makinen, 2005
Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 2005; 64(10):1410-1413.

Malcus, 2005
Malcus-Johnson P, Carlqvist C, Sturesson AL, Eberhardt K. Occupational therapy during the first 10 years of rheumatoid arthritis. Scand J Occup Ther 2005; 12(3):128-135.

Manger, 2006
Manger K, Wildt L, Kalden JR, Manger B. Prevention of gonadal toxicity and preservation of gonadal function and fertility in young women with systemic lupus erythematosus treated by cyclophosphamide: the PREGO-Study. Autoimmun Rev 2006; 5(4):269-272.

Mannerkorpi, 1994
Mannerkorpi K, Burckhardt CS, Bjelle A. Physical performance characteristics of women with fibromyalgia. Arthritis Care Res 1994; 7(3):123-129.

Mannheimer, 1978
Mannheimer C, Lund S, Carlsson CA. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TNS) on joint pain in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1978; 7(1):13-16.

Maradit-Kremers, 2005a
Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Arthritis Rheum 2005; 52(2):402-11.

Maradit-Kremers, 2005b
Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum 2005; 52(3):722-32.

Maradit-Kremers, 2006
Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Patient, disease, and therapy-related factors that influence discontinuation of disease-modifying antirheumatic drugs: a population-based incidence cohort of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33(2):248-55.

Marchesoni, 2002
Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M, Pellerito R, Cagnoli M, Prudente P et al. Step-down approach using either cyclosporin A or methotrexate as maintenance therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 47(1):59-66.

Marchesoni, 2003
Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M, Panni B, Gallazzi M, Tosi S. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone. Rheumatology (Oxford) 2003; 42(12):1545-9.

Marchesoni, 2005
Marchesoni A, Sarzi Puttini P, Gorla R, Caporali R, Arnoldi C, Atzeni F et al. Cyclosporine in addition to infliximab and methotrexate in refractory rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(6):916-7.

Mariette, 2002
Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawki J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. Blood 2002; 99(11):3909-3915.

Marinos, 1992
Marinos G, Riley J, Painter DM, McCaughan GW. Sulfasalazine-induced fulminant hepatic failure. J Clin Gastroenterol 1992; 14(2):132-135.

Marmor, 2002
Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2002; 109(7):1377-1382.

Marra, 2002
Marra CA, Esdaile JM, Anis AH. Practical pharmacogenetics: the cost effectiveness of screening for thiopurine s-methyltransferase polymorphisms in patients with rheumatological conditions treated with azathioprine. J Rheumatol 2002; 29(12):2507-2512.

Masa, 2004
Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jimenez-Ruiz CA, Fernandez-Fau L, Viejo JL et al. [Costs of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. Estimation from a population-based study]. Arch Bronconeumol 2004; 40(2):72-79.

Masala, 1997
Masala A, Faedda R, Alagna S, Satta A, Chiarelli G, Rovasio PP et al. Use of testosterone to prevent cyclophosphamide-induced azoospermia. Ann Intern Med 1997; 126(4):292-295.

Masdottir, 2000
Masdottir B, Jonsson T, Manfredsdottir V, Vikingsson A, Brekkan A, Valdimarsson H. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2000; 39(11):1202-5.

Mata, 2002
Mata M, Antonanzas F, Tafalla M, Sanz P. [The cost of type 2 diabetes in Spain: the CODE-2 study]. Gac Sanit 2002; 16(6):511-520.

Mathias, 2000
Mathias SD, Colwell HH, Miller DP, Moreland LW, Buatti M, Wanke L. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. Clin Ther 2000; 22(1):128-39.

Matsui, 2006
Matsui T, Shimada K, Ozawa N, Hayakawa H, Hagiwara F, Nakayama H et al. Diagnostic Utility of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies for Very Early Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 2006.

Matteson, 1991
Matteson EL, Hickey AR, Maguire L, Tilson HH, Urowitz MB. Occurrence of neoplasia in patients with rheumatoid arthritis enrolled in a DMARD Registry. Rheumatoid Arthritis Azathioprine Registry Steering Committee. J Rheumatol 1991; 18(6):809-14.

Matthews, 1984
Matthews IP, Rogers K. Malignancies induced by low dose ionizing radiation: consequences for diagnostic radiology. Radiography 1984; 50(594):277-80.

Mattiuzzo, 2003
Mattiuzzo M, Biscaro R, Scapinello A, Ferraccioli GF. Familial adenomatous polyposis coli associated arthritis and vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(6):800.

May, 1996
May KP, Mercill D, McDermott MT, West SG. The effect of methotrexate on mouse bone cells in culture. Arthritis Rheum 1996; 39(3):489-494.

McAdams, 1997
McAdams DP, West SG. Introduction: personality psychology and the case study. J Pers 1997; 65(4):757-783.

McCarey, 2004
McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 363(9426):2015-21.

McDermott, 1996
McDermott EM, Powell RJ. Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. Ann Rheum Dis 1996; 55(4):224-229.

McDermott, 2006
McDermott AY, Mernitz H. Exercise and older patients: prescribing guidelines. Am Fam Physician 2006; 74(3):437-444.

McEntegart, 2001
McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2001; 40(6):640-4.

McInnes, 2004
McInnes IB, McCarey DW, Sattar N. Do statins offer therapeutic potential in inflammatory arthritis? Ann Rheum Dis 2004; 63(12):1535-7.

McKendry, 1989
McKendry RJ, Cyr M. Toxicity of methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A case-control study of 131 patients. Arch Intern Med 1989; 149(3):685-689.

McKendry, 1997
McKendry RJ. The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. Rheum Dis Clin North Am 1997; 23(4):939-954.

McMeeken, 1999
McMeeken J, Stillman B, Story I, Kent P, Smith J. The effects of knee extensor and flexor muscle training on the timed-up-and-go test in individuals with rheumatoid arthritis. Physiother Res Int 1999; 4(1):55-67.

McQueen, 2001
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(9):859-868.

Mellemgaard, 1992
Mellemgaard A, Moller H, Jensen OM, Halberg P, Olsen JH. Risk of kidney cancer in analgesics users. J Clin Epidemiol 1992; 45(9):1021-4.

Mellemkjaer, 1996
Mellemkjaer L, Linet MS, Gridley G, Frisch M, Moller H, Olsen JH. Rheumatoid arthritis and cancer risk. Eur J Cancer 1996; 32A(10):1753-7.

Mellemkjaer, 1998
Mellemkjaer L, Linet MS, Gridley G, Frisch M, Moller H, Olsen JH. [Rheumatoid arthritis and risk of cancer]. Ugeskr Laeger 1998; 160(21):3069-73.

Mercuriali, 1996
Mercuriali F. Epoetin alfa for autologous blood donation in patients with rheumatoid arthritis and concomitant anemia. Semin Hematol 1996; 33(2 Suppl 2):18-20.

Mercuriali, 1997
Mercuriali F, Inghilleri G, Biffi E, Colotti MT, Vinci A, Sinigaglia L et al. Comparison between intravenous and subcutaneous recombinant human erythropoietin (Epoetin alfa) administration in presurgical autologous blood donation in anemic rheumatoid arthritis patients undergoing major orthopedic surgery. Vox Sang 1997; 72(2):93-100.

Merlino, 2003
Merlino LA, Cerhan JR, Criswell LA, Mikuls TR, Saag KG. Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women. Semin Arthritis Rheum 2003; 33(2):72-82.

Merrill, 1997
Merrill JT, Shen C, Schreibman D, Coffey D, Zakharenko O, Fisher R et al. Adenosine A1 receptor promotion of multinucleated giant cell formation by human monocytes: a mechanism for methotrexate-induced nodulosis in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1997; 40(7):1308-1315.

Michaud, 2005
Michaud K, Wolfe F. Reduced Mortality among RA Patients Treated with Anti-TNF Therapy and Methotrexate. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 2005 Annual Scientific Meeting; November 13-17, 2005; San Diego, California. Abstract 296.

Michel, 2005
Michel F, Navellou JC, Ferraud D, Toussirot E, Wendling D. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2005; 72(1):82-85.

Mikuls, 2002
Mikuls TR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Kaslow RA, Shelton BJ et al. Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women: results from the Iowa Women's Health Study. Ann Rheum Dis 2002; 61(11):994-9.

Mikuls, 2003
Mikuls TR, Weaver AL. Lessons learned in the use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep 2003; 5(4):270-7.

Mills, 1971
Mills JA, Pinals RS, Ropes MW, Short CL, Sutcliffe J. Value of bed rest in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1971; 284(9):453-458.

Minor, 1989
Minor MA, Hewett JE, Webel RR, Anderson SK, Kay DR. Efficacy of physical conditioning exercise in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Arthritis Rheum 1989; 32(11):1396-1405.

Minor, 1995
Minor MA, Hewett JE. Physical fitness and work capacity in women with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 1995; 8(3):146-154.

Miranda, 2004
Miranda JM, Alvarez-Nemegyei J, Saavedra MA, Teran L, Galvan-Villegas F, Garcia-Figueroa J et al. A randomized, double-blind, multicenter, controlled clinical trial of cyclosporine plus chloroquine vs. cyclosporine plus placebo in early-onset rheumatoid arthritis. Arch Med Res 2004; 35(1):36-42.

Mladenovic, 1995
Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, Jajic I, Mihajlovic D, Dordevic J et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. Arthritis Rheum 1995; 38(11):1595-1603.

Mok, 1998
Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. Arthritis Rheum 1998; 41(5):831-837.
Mok, 2000
Mok MY, Ng WL, Yuen MF, Wong RW, Lau CS. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. Clin Exp Rheumatol 2000; 18(3):363-368.

Molenaar, 2004
Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezemer PD, Boers M, Dijkmans BA. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. Arthritis Rheum 2004; 50(1):36-42.

Moore, 2994
Moore J, Ma D, Will R, Cannell P, Handel M, Milliken S. A phase II study of Rituximab in rheumatoid arthritis patients with recurrent disease following haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2004; 34(3):241-7.

Moreland, 1999
Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999; 130(6):478-86.

Moreland, 2002
Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29y eighty-five days after the first infusion. Arthritis Rheum 2002; 46(6):1470-9.

Moreland, 2006
Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, Kremer JM, Martin RW, Schiff MH et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. J Rheumatol 2006; 33(5):854-861.

Morgan, 1986
Morgan J, Furst DE. Implications of drug therapy in the elderly. Clin Rheum Dis 1986; 12(1):227-244.

Morgan, 1993
Morgan SL, Baggott JE, Alarcon GS. Methotrexate and sulfasalazine combination therapy: is it worth the risk? Arthritis Rheum 1993; 36(2):281-282.

Morgan, 1998
Morgan SL, Baggott JE, Lee JY, Alarcon GS. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. J Rheumatol 1998; 25(3):441-6.

Moritomo, 1995
Moritomo H, Ueda T, Hiyama T, Hosono N, Mori S, Komatsubara Y. The risk of cancer in rheumatoid patients in Japan. Scand J Rheumatol 1995; 24(3):157-9.

Mottonen, 1999
Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. Lancet 1999; 353(9164):1568-1573.

Mottonen, 2002
Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46(4):894-898.

Mowat, 1980
Mowat AG, Nichols PJ, Hollings EM, Haworth RJ, Aitken LC. A comparison of follow-up regimes in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1980; 39(1):12-17.

Munneke, 2001
Munneke M, de JZ, Zwinderman AH, Tijhuis GJ, Hazes JM, Vliet Vlieland TP. The value of a continuous ambulatory activity monitor to quantify the amount and intensity of daily activity in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001; 28(4):745-750.

Munneke, 2002
Munneke M, de JZ, Zwinderman AH, Vliet Vlieland TP, Hazes JM. Effect of dynamic strength training on functional capacity in rheumatoid arthritis: comment on the article by Hakkinen et al. Arthritis Rheum 2002; 46(1):274-276.

Munneke, 2004
Munneke M, de JZ, Zwinderman AH, Ronday HK, van den Ende CH, Vliet Vlieland TP et al. High intensity exercise or conventional exercise for patients with rheumatoid arthritis? Outcome expectations of patients, rheumatologists, and physiotherapists. Ann Rheum Dis 2004; 63(7):804-808.

Munneke, 2005
Munneke M, de JZ, Zwinderman AH, Ronday HK, van SD, Dijkmans BA et al. Effect of a high-intensity weight-bearing exercise program on radiologic damage progression of the large joints in subgroups of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2005; 53(3):410-417.

Munro, 1997
Munro R, Capell HA. Penicillamine. Br J Rheumatol 1997; 36(1):104-109.

Munro, 1997
Munro R, Morrison E, McDonald AG, Hunter JA, Madhok R, Capell HA. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1997; 56(6):374-7.

Murphy, 1994
Murphy EA, Bell AL, Wojtulewski J, Brzeski M, Madhok R, Capell HA. Study of erythropoietin in treatment of anaemia in patients with rheumatoid arthritis. BMJ 1994; 309(6965):1337-8.

Mutru, 1989
Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. Cardiology 1989; 76(1):71-7.

Myllykangas, 1995a
Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Isomaki H. Mortality from cancer in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1995; 24(2):76-8.

Myllykangas, 1995b
Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomaki H. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995; 22(6):1065-7.

Myllykangas, 1995c
Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomaki H. Shortening of life span and causes of excess mortality in a population-based series of subjects with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1995; 13(2):149-53.

Myllykangas, 1995d
Myllykangas-Luosujarvi RA, Aho K, Isomaki HA. Mortality in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1995; 25(3):193-202.

Nagashima, 2006
Nagashima T, Okazaki H, Yudoh K, Matsuno H, Minota S. Apoptosis of rheumatoid synovial cells by statins through the blocking of protein geranylgeranylation: a potential therapeutic approach to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(2):579-86.

Naides, 1995
Naides SJ. Acute parvovirus B19-induced pancytopenia in the setting of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38(7):1023.

Nakamura, 1994
Nakamura H, Ohishi A, Asano K, Hirose H, Hayakawa M, Iwai F et al. Partial splenic embolization for Felty's syndrome: a 10-year followup. J Rheumatol 1994; 21(10):1964-6.

Naranjo, 2004
Naranjo A, Carmona L, Gavrila D, Balsa A, Belmonte MA, Tena X et al. Prevalence and associated factors of anterior atlantoaxial luxation in a nation-wide sample of rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Rheumatol 2004; 22(4):427-432.

Naredo, 2005
Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson 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(3):375-381.

Naredo, 2005
Naredo E, Gamero F, Bonilla G, Uson 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(6):881-884.

NICE, 2003
National Institute for Clinical Excellence. Anakinra for rheumatoid arthritis. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2003;19.

Navarro-Sarabia, 2005
Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD005113.

Nell, 2004
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(7):906-914.

Neugebauer, 2004
Neugebauer A, Katz PP. Impact of social support on valued activity disability and depressive symptoms in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 51(4):586-592.

Nicaise, 2005
Nicaise P, Dos Santos M, Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel P.et al. Continuous Follow-Up of Anti-CCP Antibody Titres in Early Rheumatoid Arthritis (RA): Clinical and Radiographical Prognostic Value. ACR- Abstract 2005.

Nicholas, 1988
Nicholas NS, Panayi GS. Rheumatoid arthritis and pregnancy. Clin Exp Rheumatol 1988; 6(2):179-182.

Nicola, 2005
Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. Arthritis Rheum 2005; 52(2):412-20.

Niedobitek, 2000
Niedobitek G, Lisner R, Swoboda B, Rooney N, Fassbender HG, Kirchner T et al. Lack of evidence for an involvement of Epstein-Barr virus infection of synovial membranes in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43(1):151-4.

Nielen, 2004a
Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, Twisk JW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE et al. Increased levels of C-reactive protein in serum from blood donors before the onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50(8):2423-7.

Nielen, 2004b
Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. Arthritis Rheum 2004; 50(2):380-6.

Nielen, 2006
Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, Twisk JW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE et al. Simultaneous development of acute phase response and autoantibodies in preclinical rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65(4):535-7.

Nixon, 2006
Nixon J, Pande I. Gold, nitritoid reactions and angiotensin-converting enzyme inhibitors. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(1):118-119.

Nordemar, 1981
Nordemar R, Ekblom B, Zachrisson L, Lundqvist K. Physical training in rheumatoid arthritis: a controlled long-term study. I. Scand J Rheumatol 1981; 10(1):17-23.

Nordenskiold, 1996
Nordenskiold U, Grimby G, Hedberg M, Wright B, Linacre JM. The structure of an instrument for assessing the effects of assistive devices and altered working methods in women with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 1996; 9(5):358-367.

Nordstrom, 1997
Nordstrom D, Lindroth Y, Marsal L, Hafstrom I, Henrich C, Rantapaa-Dahlqvist S et al. Availability of iron and degree of inflammation modifies the response to recombinant human erythropoietin when treating anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1997; 17(2):67-73.

Noreau, 1995
Noreau L, Martineau H, Roy L, Belzile M. Effects of a modified dance-based exercise on cardiorespiratory fitness, psychological state and health status of persons with rheumatoid arthritis. Am J Phys Med Rehabil 1995; 74(1):19-27.

Ntoso, 1986
Ntoso KA, Tomaszewski JE, Jimenez SA, Neilson EG. Penicillamine-induced rapidly progressive glomerulonephritis in patients with progressive systemic sclerosis: successful treatment of two patients and a review of the literature. Am J Kidney Dis 1986; 8(3):159-163.

Nuki, 2002
Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2002; 46(11):2838-46.

O'Brien, 2006
O'Brien AV, Jones P, Mullis R, Mulherin D, Dziedzic K. Conservative hand therapy treatments in rheumatoid arthritis--a randomized controlled trial. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(5):577-583.

O'Callaghan, 1986
O'Callaghan JW, Brooks PM. Disease-modifying agents and immunosuppressive drugs in the elderly. Clin Rheum Dis 1986; 12(1):275-289.

O'Dell, 1977
O'Dell JR. Methotrexate use in rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1997; 23(4):779-796.

O'Dell, 1996
O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. N Engl J Med 1996; 334(20):1287-1291.

O'Dell, 2002
O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2002; 46(5):1164-70.

O'Dell, 2004
O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004; 350(25):2591-2602.

Okuda, 1994
Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, Onuma M, Oyama H. [Amyloidosis in rheumatoid arthritis--clinical study of 124 histologically proven cases]. Ryumachi 1994; 34(6):939-46.

Okuda, 1997
Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, Oyama H, Nanba S, Miyamoto T. Intractable diarrhoea associated with secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1997; 56(9):535-41.

Okuda, 1999
Okuda Y, Yamada T, Takasugi K, Takeda M, Nanba S, Onishi M et al. [Serum amyloid A (SAA) 1, SAA 2 and apolipoprotein E isotype frequencies in rheumatoid arthritis patients with AA amyloidosis]. Ryumachi 1999; 39(1):3-10.

Oldham, 1989
Oldham JA, Stanley JK. Rehabilitation of atrophied muscle in the rheumatoid arthritic hand: a comparison of two methods of electrical stimulation. J Hand Surg [Br] 1989; 14(3):294-297.

Olech, 2003
Olech E, Yocum DE. Use of Portable In-Office Magnetic Resonance Imaging in Assessing Hands and Feet Erosions in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. ACR-Abstract 2003.

Oliver, 2006
Oliver JE, Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2006; 35(3):169-174.

Olsen, 2002
Olsen NJ, Kovacs WJ. Hormones, pregnancy, and rheumatoid arthritis. J Gend Specif Med 2002; 5(4):28-37.

OMERACT, 1993
OMERACT. Conference on Outcomes measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Proceedings. Maastricht, The Netherlands, Aprol 29-May 3, 1992. J Rheumatol 1993; 20(3):527-591.

OMERACT, 1994
OMERACT. Reduced joint counts in rheumatoid arthritis clinical trials. American College of Rheumatology Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Arthritis Rheum 1994; 37(4):463-464.

Ortiz, 1998
Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol 1998; 25(1):36-43.

Ortmann, 2000
Ortmann RA, Klippel JH. Update on cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 2000; 26(2):363-75, vii.

Osiri, 2003a
Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol 2003; 30(6):1182-90.

Osiri, 2003b
Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2003;(1):CD002047.

O'Sullivan, 1996
O'Sullivan DJ, Walker SA, West SG, Klaenhammer TR. Development of an expression strategy using a lytic phage to trigger explosive plasmid amplification and gene expression. Biotechnology (N Y) 1996; 14(1):82-87.

Ottawa, 2004
Ottawa Panel. Ottawa Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Electrotherapy and Thermotherapy Interventions in the Management of Rheumatoid Arthritis in Adults. Phys Ther 2004; 84(11):1016-1043.

Padyukov, 2004
Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50(10):3085-92.

Pagnotta, 2005
Pagnotta A, Korner-Bitensky N, Mazer B, Baron M, Wood-Dauphinee S. Static wrist splint use in the performance of daily activities by individuals with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(11):2136-2143.

Paimela, 1992
Paimela L. The radiographic criterion in the 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis. Reassessment in a prospective study of early disease. Arthritis Rheum 1992; 35(3):255-258.

Palchik, 1990
Palchik NS, Mitchell DM, Gilbert NL, Schulz AJ, Dedrick RF, Palella TD. Nonsurgical management of the boutonniere deformity. Arthritis Care and Research 1990; 3:227-232.

Paleolog, 2005
Paleolog E. It's all in the blood: circulating endothelial progenitor cells link synovial vascularity with cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis? Arthritis Res Ther 2005; 7(6):270-2.

Palmer, 2000
Palmer K, Walker-Bone K, Linaker C, Reading I, Kellingray S, Coggon D et al. The Southampton examination schedule for the diagnosis of musculoskeletal disorders of the upper limb. Ann Rheum Dis 2000; 59(1):5-11.

Panayi, 1994
Panayi GS, Tugwell P. The use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis: conclusions of an international review. Br J Rheumatol 1994; 33(10):967-969.

Panayi, 1997
Panayi GS, Tugwell P. The use of cyclosporin A microemulsion in rheumatoid arthritis: conclusions of an international review. Br J Rheumatol 1997; 36(7):808-811.

Pandya, 2002
Pandya S, Aggarwal A, Misra R. Methotrexate twice weekly vs once weekly in rheumatoid arthritis: a pilot double-blind, controlled study. Rheumatol Int 2002; 22(1):1-4.

Park, 1999
Park YB, Lee SK, Lee WK, Suh CH, Lee CW, Lee CH et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1999; 26(8):1701-4.

Park, 2002
Park YB, Choi HK, Kim MY, Lee WK, Song J, Kim DK et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Am J Med 2002; 113(3):188-93.

Parke, 2004
Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. Arthritis Rheum 2004; 51(5):800-4.

Paulus, 1999
Paulus HE, Ramos B, Wong WK, Ahmed A, Bulpitt K, Park G et al. Equivalence of the acute phase reactants C-reactive protein, plasma viscosity, and Westergren erythrocyte sedimentation rate when used to calculate American College of Rheumatology 20% improvement criteria or the Disease Activity Score in patients with early rheumatoid arthritis. Western Consortium of Practicing Rheumatologists. J Rheumatol 1999; 26(11):2324-2331.

Paulus, 2000
Paulus HE, Di Primeo D, Sanda M, Lynch JM, Schwartz BA, Sharp JT et al. Progression of radiographic joint erosion during low dose corticosteroid treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2000; 27(7):1632-7.

Pears, 1989
Pears JS, Morley KD. Fatal hypersensitivity reaction to sulphasalazine. Br J Rheumatol 1989; 28(3):274-275.

Pease, 1999
Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: a prospective study of outcome and prognostic factors. Rheumatology (Oxford) 1999; 38(3):228-234.

Pedersen, 2006a
Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. Arthritis Res Ther 2006; 8(4):R133.

Pedersen, 2006b
Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. Scand J Med Sci Sports 2006; 16 Suppl 1:3-63.

Peeters, 1996
Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Vreugdenhil G, Swaak AJ. Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease: a randomised placebo controlled double blind 52 weeks clinical trial. Ann Rheum Dis 1996; 55(10):739-44.

Peeters, 1999
Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Bakker CH, Vreugdenhil G, Breedveld FC, Swaak AJ. Recombinant human erythropoietin improves health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease; utility measures correlate strongly with disease activity measures. Rheumatol Int 1999; 18(5-6):201-6.

Pelland, 2002
Pelland LU BLCLRVTPWGE. Electrical stimulation for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2002; ;(2):CD003687.

Pelton, 1988
Pelton BK, North M, Palmer RG, Hylton W, Smith-Burchnell C, Sinclair AL et al. A search for retrovirus infection in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1988; 47(3):206-9.

Peterson, 2003
Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. Ann Rheum Dis 2003; 62(11):1078-82.

Pettersson, 1993
Pettersson T, Rosenlof K, Friman C, Mickos A, Teppo AM, Fyhrquist F. Successful treatment of the anemia of rheumatoid arthritis with subcutaneously administered recombinant human erythropoietin. Slower response in patients with more severe inflammation. Scand J Rheumatol 1993; 22(4):188-93.

Pfeilschifter, 2000
Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. J Clin Oncol 2000; 18(7):1570-1593.

Philips, 1989
Philips CA. Rehabilitation of the patient with rheumatoid hand involvement. Phys Ther 1989; 69(12):1091-1098.

Pinals, 1981
Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1981; 24(10):1308-1315.

Pincus, 1983
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(11):1346-1353.

Pincus, 1985
Pincus T, Callahan LF. Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. J Chronic Dis 1985; 38(12):973-984.

Pincus, 1986
Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously--predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. J Rheumatol 1986; 13(5):841-5.

Pincus, 1990
Pincus T, Olsen NJ, Russell IJ, Wolfe F, Harris ER, Schnitzer TJ et al. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. Am J Med 1990; 89(2):161-8.

Pincus, 1993
Pincus T, Callahan LF. The 'side effects' of rheumatoid arthritis: joint destruction, disability and early mortality. Br J Rheumatol 1993; 32 Suppl 1:28-37.

Pincus, 1995
Pincus T, Callahan LF, Fuchs HA, Larsen A, Kaye J. Quantitative analysis of hand radiographs in rheumatoid arthritis: time course of radiographic changes, relation to joint examination measures, and comparison of different scoring methods. J Rheumatol 1995; 22(10):1983-1989.

Pincus, 1996
Pincus T. Documenting quality management in rheumatic disease: are patient questionnaires the best (and only) method? Arthritis Care Res 1996; 9(5):339-348.

Pincus, 2001
Pincus T, Sokka T. Quantitative target values of predictors of mortality in rheumatoid arthritis as possible goals for therapeutic interventions: an alternative approach to remission or ACR20 responses? J Rheumatol 2001; 28(7):1723-1734.

Pincus, 2002
Pincus T, Sokka T, Stein CM. Are long-term very low doses of prednisone for patients with rheumatoid arthritis as helpful as high doses are harmful?. Ann Intern Med 2002; 136(1):76-8.

Pincus, 2006a
Pincus T, Segurado OG. Most visits of most patients with rheumatoid arthritis to most rheumatologists do not include a formal quantitative joint count. Ann Rheum Dis 2006; 65(6):820-822.

Pincus, 2006b
Pincus T, Yazici Y, Bergman M. Saving time and improving care with a multidimensional health assessment questionnaire: 10 practical considerations. J Rheumatol 2006; 33(3):448-454.

Plosker, 2005
Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 2005; 65(13):1825-1849.

Polednak, 1995
Polednak AP. Pre-eclampsia, autoimmune diseases and breast cancer etiology. Med Hypotheses 1995; 44(5):414-8.

Poor, 2004
Poor G, Strand V. Efficacy and safety of leflunomide 10 mg versus 20 mg once daily in patients with active rheumatoid arthritis: multinational double-blind, randomized trial. Rheumatology (Oxford) 2004; 43(6):744-9.

Popa, 2005a
Popa C, Netea MG, Radstake T, van der Meer JW, Stalenhoef AF, van Riel PL et al. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(2):303-5.

Popa, 2005b
Popa C, Barrea P, Netea MG, Stalenhoef AF, van der Meer JW. Anti-TNF therapy and plasma HDL cholesterol concentration. Atherosclerosis 2005; 182(2):375; author reply 377.

Popa, 2005c
Popa C, Netea MG, Barrera P, Radstake TR, van Riel PL, Kullberg BJ et al. Cytokine production of stimulated whole blood cultures in rheumatoid arthritis patients receiving short-term infliximab therapy. Cytokine 2005; 30(2):72-7.

Popa, 2005d
Popa C, Netea MG, Radstake TR, van Riel PL, Barrera P, van der Meer JW. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(8):1195-8.

Pope, 2002
Pope JE, Joneja M, Hong P. Anti-androgen treatment of prostatic carcinoma may be a risk factor for development of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002; 29(11):2459-62.

Poskitt, 1985
Poskitt TR, Poskitt PK. Lack of association of rheumatoid factor with either circulating immune complexes or tumor burden in cancer patients. Cancer 1985; 55(7):1507-9.

Prevoo, 1995
Prevoo ML, Van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38(1):44-48.

Prevoo, 1996
Prevoo ML, van Gestel AM, van THM, van Rijswijk MH, van de Putte LB, 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(11):1101-1105.

Prior, 1984
Prior P, Symmons DP, Hawkins CF, Scott DL, Brown R. Cancer morbidity in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1984; 43(2):128-31.

Prior, 1984
Prior P, Symmons DP, Scott DL, Brown R, Hawkins CF. Cause of death in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1984; 23(2):92-9.

Prior, 1985
Prior P. Cancer and rheumatoid arthritis: epidemiologic considerations. Am J Med 1985; 78(1A):15-21.

Proudman, 2000
Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C, Griffiths B, Green MJ, McGonagle D et al. Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. Arthritis Rheum 2000; 43(8):1809-19.

Pryor, 1996
Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1996; 39(9):1475-1482.

Puolakka, 2004
Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Julkunen H et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized followup trial. Arthritis Rheum 2004; 50(1):55-62.

Quinn, 2001
Quinn MA, Green MJ, Conaghan P, Emery P. How do you diagnose rheumatoid arthritis early? Best Pract Res Clin Rheumatol 2001; 15(1):49-66.

Quinn, 2001a
Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? Rheumatology (Oxford) 2001; 40(11):1211-20.

Quinn, 2003
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(5 Suppl 31):S154-S157.

Quinn, 2005a
Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005; 52(1):27-35.

Quinn, 2005b
Quinn MA, Emery P. Are early arthritis clinics necessary? Best Pract Res Clin Rheumatol 2005; 19(1):1-17.

Quinn, 2005c
Quinn MA, Emery P. Potential for altering rheumatoid arthritis outcome. Rheum Dis Clin North Am 2005; 31(4):763-772.

Quinn, 2006
Quinn MA, Gough AK, Green MJ, Devlin J, Hensor EM, Greenstein A et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(4):478-480.

Radis, 1995
Radis CD, Kahl LE, Baker GL, Wasko MC, Cash JM, Gallatin A et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. Arthritis Rheum 1995; 38(8):1120-7.

Rantapaa, 2003
Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003; 48(10):2741-2749.

Rastetter, 2004
Rastetter W, Molina A, White CA. Rituximab: expanding role in therapy for lymphomas and autoimmune diseases. Annu Rev Med 2004; 55:477-503.

Ratliff, 1987
Ratliff NB, Estes ML, Myles JL, Shirey EK, McMahon JT. Diagnosis of chloroquine cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. N Engl J Med 1987; 316(4):191-193.

Rau, 2002
Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one-year double-blind study in 174 patients. Rheumatology (Oxford) 2002; 41(2):196-204.

Rau, 2000
Rau R, Wassenberg S, Zeidler H. Low dose prednisolone therapy (LDTP) retards radiographically detectable destruction in early rheumatoid arthritis - preliminary results of a multicenter, randomized, parallel, double blind study. Z Rheumatol 2000; 59(Suppl 2):II90-II96.

Rau, 2004
Rau R, Simianer S, van Riel PL, van de Putte LB, Kruger K, Schattenkirchner M et al. Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate. Scand J Rheumatol 2004; 33(3):145-53.

Ray, 1993
Ray LD, Ritchie JA. Caring for chronically ill children at home: factors that influence parents' coping. J Pediatr Nurs 1993; 8(4):217-225.

Raynauld, 1997
Raynauld JP. Cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis: how harmful are corticosteroids? J Rheumatol 1997; 24(3):415-6.

Raza, 2006
Raza K, Buckley CE, Salmon M, Buckley CD. Treating very early rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20(5):849-863.

Redelmeier, 1998
Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. N Engl J Med 1998; 338(21):1516-20.

Rees, 1991
Rees JH, Woodhead MA, Sheppard MN, du Bois RM. Rheumatoid arthritis and cryptogenic organising pneumonitis. Respir Med 1991; 85(3):243-6.

Reilly, 1990
Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ, Rasker JJ, Silman AJ. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. Ann Rheum Dis 1990; 49(6):363-9.

Reinhold, 2000
Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de GK, Rudert H, Nolle B et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. Arthritis Rheum 2000; 43(5):1021-1032.

Reisine, 1998
Reisine S, Fifield J, Winkelman DK. Employment patterns and their effect on health outcomes among women with rheumatoid arthritis followed for 7 years. J Rheumatol 1998; 25(10):1908-1916.

Rembe, 1970
Rembe EC. Use of cryotherapy on the postsurgical rheumatoid hand. Phys Ther 1970; 50(1):19-23.

Reneses, 2001
Reneses S, Pestana L. Systematic review of clinical trials on the treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor alpha (TNFa) inhibitors. Med Clin (Barc) 2001; 116(16):620-8.

Renier, 1978
Renier JC, Bregeon C, Bonnette C, Boasson M, Bernat M, Basle M et al. [Evolution of patients with rheumatoid arthritis treated with immunosuppressive agents between 1965 and 1973]. Rev Rhum Mal Osteoartic 1978; 45(7-9):453-61.

Rennie, 1996
Rennie HJ. Evaluation of the effectiveness of a metacarpophalangeal ulnar deviation orthosis. J Hand Ther 1996; 9(4):371-377.

Ribeiro, 2005
Ribeiro J, Leao A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. J Clin Periodontol 2005; 32(4):412-6.

Riemsma, 1998
Riemsma RP, Rasker JJ, Taal E, Griep EN, Wouters JM, Wiegman O. Fatigue in rheumatoid arthritis: the role of self-efficacy and problematic social support. Br J Rheumatol 1998; 37(10):1042-1046.
Riemsma, 1997
Riemsma RP, Taal E, Brus HL, Rasker JJ, Wiegman O. Coordinated individual education with an arthritis passport for patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 1997; 10(4):238-249.

Riemsma, 2002
Riemsma RP, Taal E, Kirwan JR, Rasker JJ. Patient education programmes for adults with rheumatoid arthritis. BMJ 2002; 325(7364):558-559.

Riemsma, 2003a
Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker JJ. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2003;(2):CD003688.

Riemsma, 2003b
Riemsma RP, Taal E, Rasker JJ. Group education for patients with rheumatoid arthritis and their partners. Arthritis Rheum 2003; 49(4):556-566.

Riemsma, 2004
Riemsma RP, Taal E, Kirwan JR, Rasker JJ. Systematic review of rheumatoid arthritis patient education. Arthritis Rheum 2004; 51(6):1045-1059.

Riise, 2001
Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, Haga HJ, Arnesen E. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. Clin Rheumatol 2001; 20(2):123-7.

Rivkees, 1988
Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. JAMA 1988; 259(14):2123-2125.

Robbins, 1980
Robbins G, McIllmurray MB. Acute renal failure due to gold. Postgrad Med J 1980; 56(655):366-367.

Robinson, 2002
Robinson V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Wells G et al. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2002;(2):CD002826.

Rodríguez, 1997
Rodríguez A, Postigo JL, Armas C, Grupo Multicéntrico de Estudio Español. Sulfasalazina (SF) en artritis reumatoide (AR) de inicio temprano: estudio controlado contra placebo (PBO) de un año de duración. Rev Esp Reumatol 1997; 24(5):146.

Rodriguez-Valverde, 2004
Rodriguez-Valverde V A-GJAJ. Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la Artritis Reumatoide. Rev Esp Reumatol 2004; 31(6):394-401.

Rogers, 1992
Rogers JC, Holm MB. Assistive technology device use in patients with rheumatic disease: a literature review. Am J Occup Ther 1992; 46(2):120-127.

Ronda, 1994
Ronda E, Ruiz MT, Pascual E, Gibson T. Differences between Spanish and British patients in the severity of rheumatoid arthritis: comment on the article by Drosos et al. Arthritis Rheum 1994; 37(1):147-148.

Ros, 2002
Ros S, Juanola X, Condom E, Canas C, Riera J, Guardiola J et al. Light and electron microscopic analysis of liver biopsy samples from rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. Scand J Rheumatol 2002; 31(6):330-336.
Rosenow, 1992
Rosenow EC, III, Myers JL, Swensen SJ, Pisani RJ. Drug-induced pulmonary disease. An update. Chest 1992; 102(1):239-250.

Ross, 1999
Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340(2):115-26.

Rozin, 2003
Rozin AP. Is methotrexate osteopathy a form of bone idiosyncrasy? Ann Rheum Dis 2003; 62(11):1123.

Ruggenenti, 1993
Ruggenenti P, Perico N, Mosconi L, Gaspari F, Benigni A, Amuchastegui CS et al. Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. Kidney Int 1993; 43(3):706-711.

Russell, 1986
Russell ML, Gladman DD, Mintz S. Rheumatoid pleural effusion: lack of response to intrapleural corticosteroid. J Rheumatol 1986; 13(2):412-5.

Ryan, 2006
Ryan S, Hassell AB, Lewis M, Farrell A. Impact of a rheumatology expert nurse on the wellbeing of patients attending a drug monitoring clinic. J Adv Nurs 2006; 53(3):277-286.

Saag, 1996a
Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. Arthritis Rheum 1996; 39(10):1711-9.

Saag, 1996b
Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of their moderate-term effectiveness. Arthritis Rheum 1996; 39(11):1818-25.

Saag, 1997
Saag KG. Low-dose corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: balancing the evidence. Am J Med 1997; 103(6A):31S-39S.

Saal, 1999
Saal JG, Krimmel M, Steidle M, Gerneth F, Wagner S, Fritz P et al. Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope. Arthritis Rheum 1999; 42(7):1485-96.

Salaffi, 2005
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(5 Suppl 39):S31-S42.

Salido, 2003
Salido M, Macarron P, Hernandez-Garcia C, D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2003; 12(8):636-639.

Sanders, 2000
Sanders M. A review of controlled clinical trials examining the effects of antimalarial compounds and gold compounds on radiographic progression in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2000; 27(2):523-9.

Sanmarti, 2004
Sanmarti R, Gomez-Casanovas E, Sole M, Canete J, Gratacos J, Carmona L et al. Prevalence of silent amyloidosis in RA and its clinical significance. J Rheumatol 2004; 31(5):1013-4.

Saraux, 2001
Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le HC, Thorel JB, Hoang S et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. Arthritis Rheum 2001; 44(11):2485-2491.

Saravanan, 2004
Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2004; 43(2):143-147.

Saravanan, 2006
Saravanan V, Kelly C. Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(7):787-789.

Sarzi-Puttini, 2005
Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Shoenfeld Y, Ferraccioli G. TNF-alpha, rheumatoid arthritis, and heart failure: a rheumatological dilemma. Autoimmun Rev 2005; 4(3):153-61.

Sarzi-Puttini, 2006
Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Scholmerich J, Cutolo M, Straub RH. Anti-TNF antibody treatment improves glucocorticoid induced insulin-like growth factor 1 (IGF1) resistance without influencing myoglobin and IGF1 binding proteins 1 and 3. Ann Rheum Dis 2006; 65(3):301-5.

Sattar, 2003
Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation 2003; 108(24):2957-63.

Schaufler, 1978
Schaufler J, Sverdlik SS, Baker A, Krewer SE. "Hand gym" for patients with arthritic hand disabilities: preliminary report. Arch Phys Med Rehabil 1978; 59(5):221-226.

Scheel, 2006
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 resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. Ann Rheum Dis 2006; 65(5):595-600.

Schiff, 2004
Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J, Fleischmann R, Schechtman J, Hartman S et al. The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions. Arthritis Rheum 2004; 50(6):1752-60.

Schiff, 2006
Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65(7):889-894.

Schneider, 2005
Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics, and hemophilia. J Nucl Med 2005; 46 Suppl 1:48S-54S.

Schnitzer, 1999

Schnitzer TJ, Truitt K, Fleischmann R, Dalgin P, Block J, Zeng Q et al. The safety profile, tolerability, and effective dose range of rofecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. Phase II Rofecoxib Rheumatoid Arthritis Study Group. Clin Ther 1999; 21(10):1688-1702.

Schur, 1999
Schur PH, Helfgott SM. Evaluation and medical management of end-stage rheumatoid arthritis. UpToDate 1999 [CD-ROM], version 7.3.

Scott, 1992
Scott DL, Panayi GS, van Riel PL, Smolen J, van de Putte LB. Disease activity in rheumatoid arthritis: preliminary report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. Clin Exp Rheumatol 1992; 10(5):521-525.

Scott, 1993
Scott DL. A simple index to assess disease activity in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1993; 20(3):582-584.

Scott, 1997
Scott DL, Laasonen L, Priolo F, Houssien DA, Bacarini L, Cerase A et al. The radiological assessment of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1997; 15 Suppl 17:S53-S61.

Scott, 2000a
Scott DL, Pugner K, Kaarela K, Doyle DV, Woolf A, Holmes J et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2000; 39(2):122-132.

Scott, 2000b
Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2000; 39 Suppl 1:24-29.

Scott, 2001
Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, van de Putte LB, Larsen A, Kvien TK et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. Ann Rheum Dis 2001; 60(10):913-23.

Scott, 2002
Scott DL. The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria. Arthritis Rheum 2002; 46(2):286-290.

Scott, 2006
Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2006; 355(7):704-712.

Searles, 1987
Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. J Rheumatol 1987; 14(6):1164-1171.

Sebastian, 2003
Sebastian D, Nayiager S, York DY, Mody GM. Lack of association of Human T-cell lymphotrophic virus type 1(HTLV-1) infection and rheumatoid arthritis in an endemic area. Clin Rheumatol 2003; 22(1):30-2.

Segal, 2001
Segal NA, Toda Y, Huston J, Saeki Y, Shimizu M, Fuchs H et al. Two configurations of static magnetic fields for treating rheumatoid arthritis of the knee: a double-blind clinical trial. Arch Phys Med Rehabil 2001; 82(10):1453-1460.

Seidman, 2002
Seidman EG, Furst DE. Pharmacogenetics for the individualization of treatment of rheumatic disorders using azathioprine. J Rheumatol 2002; 29(12):2484-2487.

SER, 2005

Sociedad Española de Reumatología. Estándares de Tiempos y Calidad asistencial. Madrid, 2005.

Serra-Batlles, 1998
Serra-Batlles J, Plaza V, Morejon E, Comella A, Brugues J. Costs of asthma according to the degree of severity. Eur Respir J 1998; 12(6):1322-1326.

Setoguchi, 2006
Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ et al. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(9):2757-2764.

Sharp, 1971
Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. Arthritis Rheum 1971; 14(6):706-720.

Sharp, 1985
Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 1985; 28(12):1326-1335.

Sharp, 1995
Sharp JT. Assessment of radiographic abnormalities in rheumatoid arthritis: what have we accomplished and where should we go from here? J Rheumatol 1995; 22(9):1787-1791.

Sharp, 2000
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(3):495-505.

Sheets, 1996
Sheets V, Sandler I, West SG. Appraisals of negative events by preadolescent children of divorce. Child Dev 1996; 67(5):2166-2182.

Sheehy, 2006
Sheehy C, Murphy E, Barry M. Depression in rheumatoid arthritis--underscoring the problem. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(11):1325-1327.

Sherrer, 1986
Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Young DY, Fries JF. The development of disability in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1986; 29(4):494-500.

Sherwood, 1997
Sherwood A, Girdler SS, Bragdon EE, West SG, Brownley KA, Hinderliter AL et al. Ten-year stability of cardiovascular responses to laboratory stressors. Psychophysiology 1997; 34(2):185-191.

Shigham, 2003
Shigham I PSJ. Rheumatoid arthritis : hand function, activities of daily living, grip strength and essential assistive devices. Curationis 2003;(26):98-106.

Shinozawa, 1998

Shinozawa T, Kameda H, Hama N, Yoshida T, Ohosone Y, Ichikawa Y. The efficacy of combination therapy with prednisolone (psl) and methotrexate (mtx) on radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis (ra). Ryumachi 1998; 38(1):14-22.

Shojania, 1999
Shojania K, Koehler BE, Elliott T. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a type II diabetic treated for polyarthritis. J Rheumatol 1999; 26(1):195-196.

Shrader, 1999
Shrader JA. Nonsurgical management of the foot and ankle affected by rheumatoid arthritis. J Orthop Sports Phys Ther 1999; 29(12):703-717.

Shupak, 2006
Shupak NM, McKay JC, Nielson WR, Rollman GB, Prato FS, Thomas AW. Exposure to a specific pulsed low-frequency magnetic field: a double-blind placebo-controlled study of effects on pain ratings in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. Pain Res Manag 2006; 11(2):85-90.

Sibilia, 2002a
Sibilia J, Maillefert JF. Vaccination and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002; 61(7):575-6.

Sibilia, 2002b
Sibilia J, Mariette X. Methotrexate treatment and mortality in rheumatoid arthritis. Lancet 2002; 360(9339):1096-7.

Sicras, 2005
Sicras A, Rejas J, Arco S, Flores E, Ortega G, Esparcia A et al. Prevalence, resource utilization and costs of vascular dementia compared to Alzheimer's dementia in a population setting. Dement Geriatr Cogn Disord 2005; 19(5-6):305-315.

Silman, 1988
Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, Evans SJ. Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 year follow up study. Ann Rheum Dis 1988; 47(12):988-92.

Silman, 1996
Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. Arthritis Rheum 1996; 39(5):732-5.

Silman, 2002a
Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2002; 4 Suppl 3:S265-S272.

Silman, 2002b
Silman AJ. Contraceptives, pregnancy, and RA. Ann Rheum Dis 2002; 61(5):383.

Simon, 1999
Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. JAMA 1999; 282(20):1921-1928.

Singh, 1989
Singh G, Fries JF, Spitz P, Williams CA. Toxic effects of azathioprine in rheumatoid arthritis. A national post-marketing perspective. Arthritis Rheum 1989; 32(7):837-843.

Singh, 1991
Singh G, Fries JF, Williams CA, Zatarain E, Spitz P, Bloch DA. Toxicity profiles of disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1991; 18(2):188-194.

Slater, 1999
Slater CA, Liang MH, McCune JW, Christman GM, Laufer MR. Preserving ovarian function in patients receiving cyclophosphamide. Lupus 1999; 8(1):3-10.

Smedby, 2006
Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. J Natl Cancer Inst 2006; 98(1):51-60.

Smolen, 1999
Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. Lancet 1999; 353(9149):259-266.

Smolen, 2003
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(2):244-257.

Smolen, 2004
Smolen JS, Emery P, Kalden JR, van Riel PL, Dougados M, Strand CV et al. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. J Rheumatol Suppl 2004; 71:13-20.

Smolen, 2005a
Smolen JS, Chenglong H, Mohan B, van der Heijde D, Emery P, Bathon JM. Infliximab Consistently Induces Clinical Remission in Patients with Early Active Rheumatoid Arthritis Regardless of Remission Criteria. ACR-Abstract 2005.

Smolen, 2005b
Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, van der Heijde D et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. Arthritis Rheum 2005; 52(4):1020-30.

Smolen, 2006a
Smolen JS, Han C, van der Heijde D, Emery P, Bathon JM, Keystone E et al. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(3):716-22.

Smolen, 2006b
Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. Arthritis Rheum 2006; 54(3):702-10.

SER_2000a
Sociedad Española de Reumatología, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Instituto de Salud Carlos III DGdFyPS. Uso racional de coxibs. Revista Española Reumatología 2000; 27:398-400.

Sokka, 1999
Sokka T, Mottonen T, Hannonen P. Mortality in early "sawtooth" treated rheumatoid arthritis patients during the first 8-14 years. Scand J Rheumatol 1999; 28(5):282-7.

Sokoll, 2001
Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. J Rheumatol 2001; 28(8):1842-1846.

Solomon, 2004
Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, Karlson EW. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50(11):3444-3449.

Solomon, 2003
Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. Circulation 2003; 107(9):1303-1307.

Somers, 2005
Somers EC, Marder W, Christman GM, Ognenovski V, McCune WJ. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. Arthritis Rheum 2005; 52(9):2761-2767.

Songsiridej, 1990
Songsiridej N, Furst DE. Methotrexate--the rapidly acting drug. Baillieres Clin Rheumatol 1990; 4(3):575-593.

Sontheimer, 2000
Sontheimer RD. Questions answered and a $1 million question raised concerning lupus erythematosus tumidus: is routine laboratory surveillance testing during treatment with hydroxychloroquine for skin disease really necessary. Arch Dermatol 2000; 136(8):1044-1049.

Sorbera, 2001
Sorbera LA, Rabasseda X, Castaner RM. Adalimumab. Antiarthritic treatment of IBD. Drugs of the Future 2001; 26(7):639-46.

Sowden, 2004
Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention. BMC Infect Dis 2004; 4:42.

Spector, 1990
Spector TD. Rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1990; 16(3):513-537.

St Clair, 2001a
St Clair EW, Wilkinson WE, Pisetsky DS, Sexton DJ, Drew R, Kraus VB et al. The effects of intravenous doxycycline therapy for rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2001; 44(5):1043-7.

St Clair, 2001b
St Clair EW. Radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: a community-based perspective. Arthritis Rheum 2001; 44(6):1231-3.

St Clair, 2002
St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2002; 46(6):1451-9.

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

Stanworth, 1998
Stanworth SJ, Bhavnani M, Chattopadhya C, Miller H, Swinson DR. Treatment of Felty's syndrome with the haemopoietic growth factor granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). QJM 1998; 91(1):49-56.

Starkebaum, 2001
Starkebaum G. Rheumatoid arthritis, methotrexate, and lymphoma: risk substitution, or cat and mouse with Epstein-Barr virus? J Rheumatol 2001; 28(12):2573-5.

Stavem, 2000
Stavem K, Lossius MI, Kvien TK, Guldvog B. The health-related quality of life of patients with epilepsy compared with angina pectoris, rheumatoid arthritis, asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Qual Life Res 2000; 9(7):865-871.

Stein, 1968
Stein DG, Brink JJ, Patterson A. Magnesium pemoline: facilitation of maze learning when administered in pure dimethylsulfoxide. Life Sci II 1968; 7(4):147-153.

Stein, 1972
Stein M, James PM, Jr., Kelly J, Brown D, Shircliffe AC, Patterson WE. Renal protection during aortic cross-clamping. Am Surg 1972; 38(12):681-689.

Stein, 1980
Stein HB, Patterson AC, Offer RC, Atkins CJ, Teufel A, Robinson HS. Adverse effects of D-penicillamine in rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1980; 92(1):24-29.

Stein, 2000
Stein M, Bell MJ, Ang LC. Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. J Rheumatol 2000; 27(12):2927-2931.

Stenstrom, 1994
Stenstrom CH. Therapeutic exercise in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 1994; 7(4):190-197.

Stenstrom, 2003
Stenstrom CH, Minor MA. Evidence for the benefit of aerobic and strengthening exercise in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003; 49(3):428-434.

Steultjens, 2002
Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, van SD, van Kuyk MA, van den Ende CH. Occupational therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. Arthritis Rheum 2002; 47(6):672-685.

Steultjens, 2005
Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, Leemrijse CJ, van den Ende CH. Evidence of the efficacy of occupational therapy in different conditions: an overview of systematic reviews. Clin Rehabil 2005; 19(3):247-254.

Stolt, 2003
Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. Ann Rheum Dis 2003; 62(9):835-41.

Strand, 1999
Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med 1999; 159(21):2542-2550.

Strand, 2005
Strand V, Scott DL, Emery P, Kalden JR, Smolen JS, Cannon GW et al. Physical function and health related quality of life: analysis of 2-year data from randomized, controlled studies of leflunomide, sulfasalazine, or methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(4):590-601.

Strand, 2003
Strand V, Simon LS. Low dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(5 Suppl 31):186-90.

Street, 2004
Street SL. Splinting, orthotics and lifestyle factors. In: Walker JM HA, editor. Physical rehabilitation in arthritis. St Louis: Saunders, 2004: 285-310.

Stucki, 2004
Stucki G, Cieza A, Geyh S, Battistella L, Lloyd J, Symmons D et al. ICF Core Sets for rheumatoid arthritis. J Rehabil Med 2004;(44 Suppl):87-93.

Stucki, 2004
Stucki G, Cieza A. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) Core Sets for rheumatoid arthritis: a way to specify functioning. Ann Rheum Dis 2004; 63 Suppl 2:ii40-ii45.

Stummvoll, 2001
Stummvoll GH, Aringer M, Machold KP, Smolen JS, Raderer M. Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. Report of two cases and review of the literature. Scand J Rheumatol 2001; 30(1):40-4.

Suarez-Almazor, 2000a
Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000;(4):CD000959.

Suarez-Almazor, 2000b
Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000;(4):CD001157.

Suarez-Almazor, 2000c
Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000957.

Suarez-Almazor, 2000d
Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000958.

Suarez-Almazor, 2000e
Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000;(4):CD001461.

Suarez-Almazor, 2000f
Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Penicillamine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000;(4):CD001460.

Suarez-Almazor, 2000g
Suarez-Almazor ME, Spooner CH, Belseck E, Shea B. Auranofin versus placebo in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD002048.

Summers, 2005
Summers KM, Kockler DR. Rituximab treatment of refractory rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother 2005; 39(12):2091-5.

Superio-Cabuslay, 1996
Superio-Cabuslay E, Ward MM, Lorig KR. Patient education interventions in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analytic comparison with nonsteroidal antiinflammatory drug treatment. Arthritis Care Res 1996; 9(4):292-301.

Suponitskaia, 2004
Suponitskaia EV, Smirnov AV, Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. [Effect of small-dose glucocorticoids on the course of early rheumatic arthritis]. Klin Med (Mosk) 2004; 82(9):39-42.

Suurmeijer, 2001
Suurmeijer TP, Waltz M, Moum T, Guillemin F, van Sonderen FL, Briancon S et al. Quality of life profiles in the first years of rheumatoid arthritis: results from the EURIDISS longitudinal study. Arthritis Rheum 2001; 45(2):111-121.

Suzuki, 1994
Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, Mita S, Matsuoka Y, Irimajiri S et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1994; 21(1):33-6.

Svensson, 2003
Svensson B, Ahlmen M, Forslind K. Treatment of early RA in clinical practice: a comparative study of two different DMARD/corticosteroid options. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(3):327-32.

Svensson, 2005
Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der HD, Keller C, Hafstrom I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. Arthritis Rheum 2005; 52(11):3360-3370.

Symmons, 1985
Symmons DP. Neoplasms of the immune system in rheumatoid arthritis. Am J Med 1985; 78(1A):22-8.

Symmons, 1998
Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. J Rheumatol 1998; 25(6):1072-7.

Symmons, 2002
Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16(5):707-722.

Symmons, 2004
Symmons DP, Silman AJ. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis: no clear answer. Arthritis Rheum 2004; 50(6):1703-6.

Symmons, 2005a
Symmons DP. Looking back: rheumatoid arthritis--aetiology, occurrence and mortality. Rheumatology (Oxford) 2005; 44 Suppl 4:iv14-iv17.

Symmons, 2005b
Symmons D, Tricker K, Roberts C, Davies L, Dawes P, Scott DL. The British Rheumatoid Outcome Study Group (BROSG) randomised controlled trial to compare the effectiveness and cost-effectiveness of aggressive versus symptomatic therapy in established rheumatoid arthritis. Health Technol Assess 2005; 9(34):iii-53.

Szkudlarek, 2001
Szkudlarek M, Court-Payen, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. Arthritis Rheum 2001; 44(9):2018-2023.

Sznol, 1987
Sznol M, Ohnuma T, Holland JF. Hepatic toxicity of drugs used for hematologic neoplasia. Semin Liver Dis 1987; 7(3):237-256.

Takayanagi, 2003
Takayanagi M, Haraoka H, Kikuchi H, Hirohata S. Myocardial infarction caused by rheumatoid vasculitis: histological evidence of the involvement of T lymphocytes. Rheumatol Int 2003; 23(6):315-8.

Talar-Williams, 1996
Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 1996; 124(5):477-484.

Tanaka, 2004
Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. Radiology 2004; 232(1):81-91.

Tanoue, 1998
Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. Clin Chest Med 1998; 19(4):667-85.

Tascioglu, 2003
Tascioglu F, Oner C, Armagan O. Comparison of low dose methotrexate and combination therapy with methotrexate and sulphasalazine in the treatment of early rheumatoid arthritis. J Rheumatol Med Rehabil 2003; 14(3):142-9.

Tavani, 2000
Tavani A, La Vecchia C, Franceschi S, Serraino D, Carbone A. Medical history and risk of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. Eur J Cancer Prev 2000; 9(1):59-64.

Taylor, 1991
Taylor HG, Dawes PT. The utility of the 1987 revised ARA criteria for rheumatoid arthritis in early synovitis. Br J Rheumatol 1991; 30(4):319.

Taylor, 2006
Taylor PC, Steuer A, Gruber J, McClinton C, Cosgrove DO, Blomley MJ et al. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(1):47-53.

Taylor, 1981
Taylor PJ, Cumming DC, Corenblum B. Successful treatment of D-penicillamine-induced breast gigantism with danazol. Br Med J (Clin Res Ed) 1981; 282(6261):362-363.

Tennis, 1993
Tennis P, Andrews E, Bombardier C, Wang Y, Strand L, West R et al. Record linkage to conduct an epidemiologic study on the association of rheumatoid arthritis and lymphoma in the Province of Saskatchewan, Canada. J Clin Epidemiol 1993; 46(7):685-95.

Ter, 2000
Ter Scheggget MJ, Knipping AA. A study comparing use and effects of custom-made versus prefabricated splints for swan neck deformity in patients with rheumatoid arthritis. Brritish Journal Hand Therapy 2000; 5:101-107.

Tesser, 2004
Tesser J, Fleischmann R, Dore R, Bennett R, Solinger A, Joh T et al. Concomitant medication use in a large, international, multicenter, placebo controlled trial of anakinra, a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004; 31(4):649-54.

NCCHTA
The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA). Clinical effectiveness and cost effectiveness of tumour necrosis factor alpha (TNF alfa) inhibitors - adalimumab, etanercept, infliximab for the treatment of adult rheumatoid arthritis (update of NICE Guidance No. 36). 2006.

Thiebaud, 1996
Thiebaud D, Krieg MA, Gillard-Berguer D, Jacquet AF, Goy JJ, Burckhardt P. Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. Eur J Clin Invest 1996; 26(7):549-555.

Thomas, 2000a
Thomas DW, Newcombe RG, Osborne GR. Risk factors in the development of cyclosporine-induced gingival overgrowth. Transplantation 2000; 69(4):522-526.

Thomas, 2000b
Thomas E, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. Int J Cancer 2000; 88(3):497-502.

Thyberg, 2004
Thyberg I, Hass UA, Nordenskiold U, Skogh T. Survey of the use and effect of assistive devices in patients with early rheumatoid arthritis: a two-year followup of women and men. Arthritis Rheum 2004; 51(3):413-421.

Tijhuis, 2001
Tijhuis 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(10):1112-1119.

Tijhuis, 2002
Tijhuis GJ, Zwinderman AH, Hazes JM, Van Den Hout WB, Breedveld FC, Vliet Vlieland TP. A randomized comparison of care provided by a clinical nurse specialist, an inpatient team, and a day patient team in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 47(5):525-531.

Tikiz, 2005
Tikiz C, Utuk O, Pirildar T, Bayturan O, Bayindir P, Taneli F et al. Effects of Angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with longterm rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(11):2095-101.

Tilson, 1985
Tilson HH, Whisnant J. Pharmaco-epidemiology--drugs, arthritis, and neoplasms: industry contribution to the data. Am J Med 1985; 78(1A):69-76.

Tomioka, 1997
Tomioka R, King TE, Jr. Gold-induced pulmonary disease: clinical features, outcome, and differentiation from rheumatoid lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155(3):1011-1020.

Toovey, 1981
Toovey S, Hudson E, Hendry WF, Levi AJ. Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism. Gut 1981; 22(6):445-451.

Torikai, 2006
Torikai E, Kageyama Y, Takahashi M, Suzuki M, Ichikawa T, Nagafusa T et al. The effect of infliximab on bone metabolism markers in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(6):761-4.

Torrance, 2004
Torrance GW, Tugwell P, Amorosi S, Chartash E, Sengupta N. Improvement in health utility among patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab (a human anti-TNF monoclonal antibody) plus methotrexate. Rheumatology (Oxford) 2004; 43(6):712-8.

Torre-Cisneros, 2005
Torre-Cisneros J, Del Castillo M, Caston JJ, Castro MC, Perez V, Collantes E. Infliximab does not activate replication of lymphotropic herpesviruses in patients with refractory rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2005; 44(9):1132-5.

Townsend, 2004
Townsend HB, Saag KG. Glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: benefits, mechanisms, and risks. Clin Exp Rheumatol 2004; 22(5 Suppl. 35):S77-S82.

Treharne, 2005
Treharne GJ, Kitas GD, Lyons AC, Booth DA. Well-being in rheumatoid arthritis: the effects of disease duration and psychosocial factors. J Health Psychol 2005; 10(3):457-474.

Tsakonas, 2000
Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Seffar A et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. J Rheumatol 2000; 27(3):623-9.

Tsang, 1977
Tsang IK, Patterson CA, Stein HB, Robinson HS, Ford DK. D-penicillamine in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1977; 20(2):666-670.

Tugwell, 1993
Tugwell P, Boers M. Developing consensus on preliminary core efficacy endpoints for rheumatoid arthritis clinical trials. OMERACT Committee. J Rheumatol 1993; 20(3):555-556.

Turesson, 1999
Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. Rheumatology (Oxford) 1999; 38(7):668-74.

Turesson, 2004
Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. Ann Rheum Dis 2004; 63(8):952-5.

Tutuncu, 2006
Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? Ann Rheum Dis 2006; 65(9):1226-1229.

Uhlig, 2000
Uhlig T, Smedstad LM, Vaglum P, Moum T, Gerard N, Kvien TK. The course of rheumatoid arthritis and predictors of psychological, physical and radiographic outcome after 5 years of follow-up. Rheumatology (Oxford) 2000; 39(7):732-741.

Urowitz, 1990
Urowitz MB, Lee P. The risks of antimalarial retinopathy, azathioprine lymphoma and methotrexate hepatotoxicity during the treatment of rheumatoid arthritis. Baillieres Clin Rheumatol 1990; 4(2):193-206.

van Albada-Kuipers, 1988
van Albada-Kuipers GA, Linthorst J, Peeters EA, Breedveld FC, Dijkmans BA, Hermans J et al. Frequency of infection among patients with rheumatoid arthritis versus patients with osteoarthritis or soft tissue rheumatism. Arthritis Rheum 1988; 31(5):667-71.

van de Putte, 2003
van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, van Riel PL et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. Ann Rheum Dis 2003; 62(12):1168-77.

van de Putte, 2004
van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. Ann Rheum Dis 2004; 63(5):508-16.

van den Borne, 1998
van den Borne BE, Landewe RB, Houkes I, Schild F, van der Heyden PC, Hazes JM et al. No increased risk of malignancies and mortality in cyclosporin A-treated patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998; 41(11):1930-7.

van den Ende, 1996
van den Ende CH, Hazes JM, le CS, Mulder WJ, Belfor DG, Breedveld FC et al. Comparison of high and low intensity training in well controlled rheumatoid arthritis. Results of a randomised clinical trial. Ann Rheum Dis 1996; 55(11):798-805.

van den Ende, 1998
van den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Munneke M, Hazes JM. Dynamic exercise therapy in rheumatoid arthritis: a systematic review. Br J Rheumatol 1998; 37(6):677-687.

van den Ende, 2000
van den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Munneke M, Hazes JM. Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000322.

van den Ende, 2006
van den Ende CH, Steultjens EM, Bouter LM, Dekker J. Clinical heterogeneity was a common problem in Cochrane reviews of physiotherapy and occupational therapy. J Clin Epidemiol 2006; 59(9):914-919.

Van der, 1993
van der HA, Jacobs JW, van Albada-Kuipers GA, Kraaimaat FW, Geenen R, Bijlsma JW. Self report functional disability scores and the use of devices: two distinct aspects of physical function in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1993; 52(7):497-502.

Van der, 1994
van der HA, Jacobs JW, van Albada-Kuipers GA, Kraaimaat FW, Geenen R, Bijlsma JW. Physical disability and psychological well being in recent onset rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1994; 21(1):28-32.

Van der, 1996
van der HA, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van D, V et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124(8):699-707.

Van der, 1999
van der HD, Boonen A, Boers M, Kostense P, van der LS. Reading radiographs in chronological order, in pairs or as single films has important implications for the discriminative power of rheumatoid arthritis clinical trials. Rheumatology (Oxford) 1999; 38(12):1213-1220.

Van der, 2003
Van der EM, Heijmans M, Dekker J. Factors contributing to possession and use of walking aids among persons with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Arthritis Rheum 2003; 49(6):838-842.

Van der, 2005
van der HD, 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(11):1582-1587.

van der Heijde, 1990
Van Der Heijde DM, Van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. Ann Rheum Dis 1990; 49(11):916-920.

van der Heijde, 1992a
van der Heijde D, van't Hof MA, van Riel PL, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1992; 51(2):177-181.

van der Heijde, 1992b
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(1):26-34.

van der Heijde, 1995
Van Der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1995; 34 Suppl 2:74-78.

van der Heijde, 2005a
van der Heijde D, Emery P, Bathon JM, Ravinder M, Maini, Durez P. Reduction in Radiographic Progression in the Hands and Feet of Patients with Early Rheumatoid Arthritis after Receiving Infliximab in Combination with Methotrexate. ACR-Abstract 2005.

van der Heijde, 2005b
van der Heijde D, Emery P, Keystone EC, Ravinder N, Maini N, Durez P. Effect of Infliximab and Methotrexate on Radiographic Progression in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. ACR-Abstract 2005.

van der Heijde, 2005c
van der Heijde D, Landewe R, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Settas L, Pedersen R et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials: experience from the TEMPO study. Arthritis Rheum 2005; 52(1):49-60.

van der Heijde, 2006
van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Codreanu C et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. Ann Rheum Dis 2006; 65(3):328-34.

van der Helm, 2006
van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Huizinga TW, Toes RE, de Vries RR. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(4):1117-1121.

Van, 1987
Van DJ, Harlowe D. The efficacy of the ROM Dance Program for adults with rheumatoid arthritis. Am J Occup Ther 1987; 41(2):90-95.

Van Doornum, 2002
Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 2002; 46(4):862-73.

Van Doornum, 2004
Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63(12):1571-5.

van Ede, 2001
van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2001; 44(7):1515-1524.

Van Everdingen, 2002
Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med 2002; 136(1):1-12.

Van Everdingen, 2004
Van Everdingen AA, Siewertsz van Reesema DR, Jacobs JW, Bijlsma JW. The clinical effect of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis may be masked by decreased use of additional therapies. Arthritis Rheum 2004; 51(2):233-8.

van Gestel, 1995
van Gestel AM, Laan RF, Haagsma CJ, van de Putte LB, van Riel PL. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. Br J Rheumatol 1995; 34(4):347-351.

van Gestel, 1996
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(1):34-40.

van Gestel, 1998
van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. Arthritis Rheum 1998; 41(10):1845-1850.

Van Haarlem, 2000
Van Haarlem SW, Verpalen MC, Van Gorp JM, Hoekstra JB, Van Den Bosch JM. An Epstein-Barr virus-associated pulmonary lymphoproliferative disorder as complication of immunosuppression. Neth J Med 2000; 57(4):165-8.

van Halm, 2006
van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, van Schaardenburg D, Reesink HW, Voskuyl AE et al. Lipids and inflammation - Serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006.

van Jaarsveld, 2000a
van Jaarsveld CH, Jacobs JW, van der Veen MJ, Blaauw AA, Kruize AA, Hofman DM et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. On behalf of the Rheumatic Research Foundation Utrecht, The Netherlands. Ann Rheum Dis 2000; 59(6):468-77.

van Jaarsveld, 2000b
van Jaarsveld CH, Jahangier ZN, Jacobs JW, Blaauw AA, van Albada-Kuipers GA, ter Borg EJ et al. Toxicity of anti-rheumatic drugs in a randomized clinical trial of early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2000; 39(12):1374-1382.

van Leeuwen, 1993
van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Van Der Heijde DM, Te Meerman GJ, van Riel PL, Houtman PM et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. Br J Rheumatol 1993; 32 Suppl 3:9-13.

van Leeuwen, 1997
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(1):20-27.

van Riel, 1992
van Riel PL. Provisional guidelines for measuring disease activity in clinical trials on rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1992; 31(12):793-794.

van Riel, 2000
van Riel PL, van Gestel AM. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2000; 59 Suppl 1:i28-i31.

van Riel, 2004
van Riel PL, Smolen JS, Emery P, Kalden JR, Dougados M, Strand CV et al. Leflunomide: a manageable safety profile. J Rheumatol Suppl 2004; 71:21-24.

van Roon, 2004
van Roon EN, Jansen TL, Houtman NM, Spoelstra P, Brouwers JR. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: incidence and severity of hepatotoxicity. Drug Saf 2004; 27(5):345-352.

van Roon, 2005
van Roon EN, van de Laar MA, Janssen M, Kruijsen MW, Jansen TL, Brouwers JR. Parenteral gold preparations. Efficacy and safety of therapy after switching from aurothioglucose to aurothiomalate. J Rheumatol 2005; 32(6):1026-1030.

van Schaardenburg, 1993
van Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, Zwinderman AH, Meijers KA, Breedveld FC. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. J Rheumatol 1993; 20(1):45-52.

van Schaardenburg, 1995
van Schaardenburg D, Valkema R, Dijkmans BAC, Papapoulos S, Zwinderman AH, Han KH et al. Prednisone treatment of elderly-onset rheumatoid arthritis: disease activity and bone mass in comparison with chloroquine treatment. Arthritis Rheum 1995; 38(3):334-42.

Van, 2002
van TA, Hidding A. Spa and exercise treatment in ankylosing spondylitis: fact or fancy? Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16(4):653-666.

van Venrooij, 2004
van Venrooij WJ, Vossenaar ER, Zendman AJ. Anti-CCP antibodies: the new rheumatoid factor in the serology of rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2004; 3 Suppl 1:S17-S19.

van Vollenhoven, 2004
van Vollenhoven RF. Benefits and risks of biological agents: lymphomas. Clin Exp Rheumatol 2004; 22(5 Suppl 35):122-5.

van, 1992
van ZD, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, van D, V, Breedveld FC. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. Ann Rheum Dis 1992; 51(9):1029-1035.

Vasquez, 1992
Vasquez S, Kavanaugh AF, Schneider NR, Wacholtz MC, Lipsky PE. Acute nonlymphocytic leukemia after treatment of systemic lupus erythematosus with immunosuppressive agents. J Rheumatol 1992; 19(10):1625-1627.

Vazquez-Del, 2002
Vazquez-Del MM, Munoz-Valle JF, Santos A, Bernard-Medina AG, Martinez-Bonilla G, Paczka JA et al. Evaluation of lipid profile, macular toxicity and clinical manifestations according to APO E genotype in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients treated with chloroquine. Scand J Rheumatol 2002; 31(1):32-7.

Veehof, 2006
Veehof M, Taal E, Rasker J, Lohmann J, van de LM. Possession of assistive devices is related to improved psychological well-being in patients with rheumatic conditions. J Rheumatol 2006; 33(8):1679-1683.

Veinot, 1998
Veinot JP, Mai KT, Zarychanski R. Chloroquine related cardiac toxicity. J Rheumatol 1998; 25(6):1221-5.

Verhagen, 2003
Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Cardoso JR, de Bie RA, Boers M, de Vet HC. Balneotherapy for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD000518.

Verstappen, 2005
Verstappen SM, van Albada-Kuipers GA, Bijlsma JW, Blaauw AA, Schenk Y, Haanen HC et al. A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up. Ann Rheum Dis 2005; 64(1):38-43.

Villaverde, 2003
Villaverde V, Hernandez C, González-Alvaro I, Vargas E, Abásolo L, Morado IC et al. Evaluacion clínica de los pacientes con artritis reumatoide en España. Rev Esp Reumatol 2003; 30:110-118.

vina-Zubieta, 1995
vina-Zubieta JA, Johnson ES, Suarez-Almazor ME, Russell AS. Incidence of myopathy in patients treated with antimalarials. A report of three cases and a review of the literature. Br J Rheumatol 1995; 34(2):166-170.

Visser, 2002
Visser H, le CS, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46(2):357-365.

Visser, 2005
Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2005; 19(1):55-72.

Vital, 2006
Vital EM, Emery P. Abatacept. Drugs Today (Barc) 2006; 42(2):87-93.

Vlajinac, 2003
Vlajinac HD, Pekmezovic TD, Adanja BJ, Marinkovic JM, Kanazir MS, Suvajdzic ND et al. Case-control study of multiple myeloma with special reference to diet as risk factor. Neoplasma 2003; 50(1):79-83.

Vliet Vlieland, 2003
Vliet Vlieland TP. Rehabilitation of people with rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003; 17(5):847-861.

Vogelgesang, 1996
Vogelgesang SA, Heyes MP, West SG, Salazar AM, Sfikakis PP, Lipnick RN et al. Quinolinic acid in patients with systemic lupus erythematosus and neuropsychiatric manifestations. J Rheumatol 1996; 23(5):850-855.

von dem Borne, 1986
von dem Borne AE, Pegels JG, van der Stadt RJ, van der Plas-van Dalen CM, Helmerhorst FM. Thrombocytopenia associated with gold therapy: a drug-induced autoimmune disease? Br J Haematol 1986; 63(3):509-516.

Voskuyl, 1996
Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. The mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39(2):266-71.

Vuorela, 2003
Vuorela J, Sokka T, Pukkala E, Hannonen P. Does yttrium radiosynovectomy increase the risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 2003; 62(3):251-3.

Vyse, 1992
Vyse T, So AK. Sulphasalazine induced autoimmune syndrome. Br J Rheumatol 1992; 31(2):115-116.

Wakefield, 2004
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 disease. Ann Rheum Dis 2004; 63(4):382-385.

Waldman, 1998
Waldman BJ, Figgie MP. Indications, technique, and results of total shoulder arthroplasty in rheumatoid arthritis. Orthop Clin North Am 1998; 29(3):435-444.

Waldron, 1983
Waldron I. Sex differences in illness incidence, prognosis and mortality: issues and evidence. Soc Sci Med 1983; 17(16):1107-23.

Walker, 1993
Walker AM, Funch D, Dreyer NA, Tolman KG, Kremer JM, Alarcon GS et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1993; 36(3):329-335.

Wallace, 1994
Wallace DJ. Antimalarial agents and lupus. Rheum Dis Clin North Am 1994; 20(1):243-263.

Wallberg, 1997
Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. J Rheumatol 1997; 24(3):445-51.

Wallberg, 1999
Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. J Rheumatol 1999; 26(12):2562-71.

Walther, 2001
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(2):331-338.

Wang, 1995
Wang CL, Wang F, Bosco JJ. Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. Lupus 1995; 4(1):11-14.

Ware, 1992
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(6):473-483.

Warne, 1973
Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, Martin FI. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. N Engl J Med 1973; 289(22):1159-1162.

Warrington, 2005
Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, Lymp JF, Kopecky SL, Goronzy JJ et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. Arthritis Res Ther 2005; 7(5):984-91.

Wassenberg, 2005
Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005; 52(11):3371-80.

Watson, 1985
Watson AR, Rance CP, Bain J. Long term effects of cyclophosphamide on testicular function. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 291(6507):1457-1460.

Weinblatt, 1986
Weinblatt ME, Fraser P. Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. Arthritis Rheum 1989; 32(12):1592-1596.

Weinblatt, 1996
Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: toxicity issues. Br J Rheumatol 1996; 35(5):403-405.

Weinblatt, 1999
Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1999; 42(7):1322-1328.

Weinblatt, 2003
Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum 2003; 48(1):35-45.

Weinblatt, 2005
Weinblatt ME, Genovese MC, Moreland LW, Bathon JM, Kremer JM, Feischmann RM. Efficacy and Safety of Over 8 years of Etanercept (Enbrel (R)) Therapy in North American Patients with Early and Long-Standing Rheumatoid Arthitis. ACR-Abstract 2005.

Weinblatt, 2006a
Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. Ann Rheum Dis 2006; 65(6):753-759.

Weinblatt, 2006b
Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2006; 54(9):2807-2816.

Weisman, 2002
Weisman MH. What are the risks of biologic therapy in rheumatoid arthritis? An update on safety. J Rheumatol Suppl 2002; 65:33-38.

Weisman, 2003
Weisman MH, Moreland LW, Furst DE, Weinblatt ME, Keystone EC, Paulus HE et al. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. Clin Ther 2003; 25(6):1700-21.

Weisman, 2005
Weisman MH, Breedveld FC, Cifaldi MA, Sterz R, Dietz BM, Spencer-Green GT. Improvements in Quality of Life Measures from Adalimumab (HUMIRA (R)) Plus Methotrexate (MTX) Translate into Improved Physical Function and Less Fatigue in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. ACR-Abstract 2005.

Wells, 2000
Wells G, Haguenauer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell P. Cyclosporine for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001083.

Welsing, 2005
Welsing PM, Fransen J, van Riel PL. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2005; 52(9):2616-2624.

Wessel, 2004
Wessel J. The effectiveness of hand exercises for persons with rheumatoid arthritis: a systematic review. J Hand Ther 2004; 17(2):174-180.

West, 1995
West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. Am J Med 1995; 99(2):153-163.

West, 1996a
West SG, Aiken LS, Krull JL. Experimental personality designs: analyzing categorical by continuous variable interactions. J Pers 1996; 64(1):1-48.

West, 1996b
West SG. Lupus and the central nervous system. Curr Opin Rheumatol 1996; 8(5):408-414.

West, 1997
West SG. Methotrexate hepatotoxicity. Rheum Dis Clin North Am 1997; 23(4):883-915.

Westby, 2001
Westby MD. A health professional's guide to exercise prescription for people with arthritis: a review of aerobic fitness activities. Arthritis Rheum 2001; 45(6):501-511.

Weyand, 2006
Weyand CM, Goronzy JJ, Kurtin PJ. Lymphoma in rheumatoid arthritis: an immune system set up for failure. Arthritis Rheum 2006; 54(3):685-689.

Whalley, 1997
Whalley D, McKenna SP, de JZ, van der HD. Quality of life in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1997; 36(8):884-888.

Wijdicks, 1995
Wijdicks EF, Wiesner RH, Krom RA. Neurotoxicity in liver transplant recipients with cyclosporine immunosuppression. Neurology 1995; 45(11):1962-1964.

Wilkins, 2003
Wilkins S, Jung B, Wishart L, Edwards M, Norton SG. The effectiveness of community-based occupational therapy education and functional training programs for older adults: a critical literature review. Can J Occup Ther 2003; 70(4):214-225.

Williams, 1988
Williams HJ, Ward JR, Dahl SL, Clegg DO, Willkens RF, Oglesby T et al. A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate, and placebo in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31(6):702-713.

Wilson, 2004
Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Am J Med 2004; 116(Suppl 7A):50S-57S.

Wolfe, 1985
Wolfe F, Hawley DJ. Remission in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1985; 12(2):245-252.
Wolfe, 1991a
Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK. The latex test revisited. Rheumatoid factor testing in 8,287 rheumatic disease patients. Arthritis Rheum 1991; 34(8):951-960.

Wolfe, 1991b
Wolfe F, Cathey MA. The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1991; 18(9):1298-1306.

Wolfe, 1994
Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994; 37(4):481-94.

Wolfe, 1997
Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997; 24(8):1477-85.

Wolfe, 1998a
Wolfe F. A comparison of IgM rheumatoid factor by nephelometry and latex methods: clinical and laboratory significance. Arthritis Care Res 1998; 11(2):89-93.

Wolfe, 1998b
Wolfe F, Hawley DJ. The longterm outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: a prospective 18 year study of 823 patients. J Rheumatol 1998; 25(11):2108-2117.

Wolfe, 1999a
Wolfe F, Pincus T. Listening to the patient: a practical guide to self-report questionnaires in clinical care. Arthritis Rheum 1999; 42(9):1797-1808.

Wolfe, 1999b
Wolfe F, Lassere M, van der HD, Stucki G, Suarez-Almazor M, Pincus T et al. Preliminary core set of domains and reporting requirements for longitudinal observational studies in rheumatology. J Rheumatol 1999; 26(2):484-489.

Wolfe, 2000
Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2000; 27(3):630-7.

Wolfe, 2002
Wolfe F. Low rates of serious liver toxicity to leflunomide(LEF) and methotrexate (MTX): a longitudinal surveillance study of 14.997 LEF and MTX exposures in RA. Arthritis Rheum 46[9], S375. 2002.

Wolfe, 2003
Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003; 30(1):36-40.

Wolfe, 2004a
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(10):3296-3305.

Wolfe, 2004b
Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. Arthritis Rheum 2004; 50(6):1740-51.

Wolfe, 2004c
Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. Am J Med 2004; 116(5):305-11.

Wolfe, 2004d
Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. Arthritis Rheum 2004; 50(2):372-9.

Wong, 2002
Wong JB, Singh G, Kavanaugh A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. Am J Med 2002; 113(5):400-8.

Woodson, 1982
Woodson LC, Dunnette JH, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of human thiopurine methyltransferase: kidney-erythrocyte correlation and immunotitration studies. J Pharmacol Exp Ther 1982; 222(1):174-181.

Wooley, 1980
Wooley PH, Griffin J, Panayi GS, Batchelor JR, Welsh KI, Gibson TJ. HLA-DR antigens and toxic reaction to sodium aurothiomalate and D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1980; 303(6):300-302.

Woutersz, 1991
Woutersz TB. Benefits of oral contraception: thirty years' experience. Int J Fertil 1991; 36 Suppl 3:26-31.

Yan, 1990
Yan A, Davis P. Gold induced marrow suppression: a review of 10 cases. J Rheumatol 1990; 17(1):47-51.

Young, 2000
Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). Rheumatology (Oxford) 2000; 39(6):603-611.

Yousem, 1985
Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. Am Rev Respir Dis 1985; 131(5):770-7.

Yuh, 1995
Yuh DD, Gandy KL, Morris RE, Hoyt G, Gutierrez J, Reitz BA et al. Leflunomide prolongs pulmonary allograft and xenograft survival. J Heart Lung Transplant 1995; 14(6 Pt 1):1136-1144.

Yun, 2002
Yun JE, Lee SW, Kim TH, Jun JB, Jung S, Bae SC et al. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. Clin Exp Rheumatol 2002; 20(2):127-32.

Zein, 2005
Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Hepatol 2005; 42(3):315-322.

Zendman, 2006
Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(1):20-25.

Zijlstra, 2004
Zijlstra TR, Heijnsdijk-Rouwenhorst L, Rasker JJ. Silver ring splints improve dexterity in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 51(6):947-951.

Zintzaras, 2005
Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. Arch Intern Med 2005; 165(20):2337-44.

Referencias bibliográficas de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia

1. Revisiones sistemáticas

RS1. Suarez Almazor ME, Spooner CH, Belseck E, Shea B. Auranofin versus placebo in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD002048.

RS2. Suarez Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001461.

RS3. Suarez Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Cyclophosphamide for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001157.

RS4. Wells G, Haguenauer D, Shea B, Suarez Almazor ME, Welch VA, Tugwell P. Cyclosporine for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001083.

RS5. Suarez Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Penicillamine for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001460.

RS6. Suarez Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000959.

RS7. Suarez Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000957.

RS8. Clark P, Tugwell P, Bennet K, Bombardier C, Shea B, Wells G, Suarez Almazor ME. Injectable gold for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000520.

RS9. Suarez Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000958.

2. Artículos de ensayos clínicos referenciados en las tablas de evidencia (tablas 22, y 23)

1. Currey HL, Harris J, Mason RM, Woodland J, Beveridge T, Roberts CJ, et al. Comparison of azathioprine, cyclophosphamide, and gold in treatment of rheumatoid arthritis. BMJ 1974; 3(5934): 763-6.

2. Rao URK, Naidu MUR, Kumar TR, Shobha U, Askar MA, Ahmed N, et al. Comparison of phenytoin with auranofin and chloroquine in rheumatoid arthritis: a double blind study. J Rheumatol 1995; 22(7): 1235-40.

3. Dwosh IL, Stein HB, Urowitz MB, Smythe HA, Hunter T, Ogryzlo MA. Azathioprine in early rheumatoid arthritis: comparison with gold and chloroquine. Arthritis Rheum 1977; 20(2): 685-92.

4. Forre O, Bjerkhoel F, Salvesen CF, Berg KJ, Rugstad HE, Saelid G, et al. An open, controlled, randomized comparison of cyclosporine and azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary report. Arthritis Rheum 1987; 30(1): 88-92.

5. Landewé RBM, Goei-Thè HS, Rijthoven AWAM, Breedveld FC, Dijkmans BAC. A randomized, double-blind, 24-week controlled study of low-dose cyclosporine versus chloroquine for early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994; 37(5): 637-43.

6. Drosos AA, Voulgari PV, Katsaraki A, Zikou AK. Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective study. Rheumatol Int 2000; 19(3):113-8.

7. Hochberg MC. Auranofin or D-penicillamine in the treatment of rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1986; 105(4): 528-35.

8. Berry H, Liyanage SP, Durance RA, Barnes CG, Berger LA, Evans S. Azathioprine and penicillamine in treatment of rheumatoid arthritis: a controlled trial. BMJ 1976; 1(6017): 1052-4.

9. Paulus HE, Williams HJ, Ward JR, Reading JC, Egger MJ. Coleman ML, et al. Azathioprine versus D-penicillamine in rheumatoid arthritis patients who have been treated unsuccessfully with gold. Arthritis Rheum 1984; 27(7): 721-7.

10. Halberg P, Bentzon MW, Crohn O, Gad I, Halskov O, Heyn J, et al. Double-blind trial of levamisole, penicillamine and azathioprine in rheumatoid arthritis: clinical, biochemical, radiological and scintigraphic studies. Dan Med Bull 1984; 31(5): 403-9.

11. Gibson T, Emery P, Armstrong RD, Crisip AJ, Panayi GS. Combined D-penicillamine and chloroquine treatment of rheumatoid arthritis: a comparative study. Br J Rheumatol 1987; 26(4): 279-84.

12. Rijthoven AWAM, Dijkmans BAC, Goei Thè HS, Meijers KAE, Montnor-Beckers ZLBM, Moolenburgh JD, et al. Comparison of cyclosporine and D-penicillamine for rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, multicenter study. J Rheumatol 1991; 18(6): 815-20.

13. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999; 130: 478-86.

14. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. N Engl J Med 1997; 337(3): 41-7.

15. Bird HA, Le Gallez P, Dixon JS, Surrall KE, Cole DS, Goldman MH, et al. A single-blind comparative study of auranofin and hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 1984; 3(supl. 1): 57-66.

16. Bunch TW, O'Duffy JD, Tompkins RB, O'Fallon WM. Controlled trial of hydroxychloroquine and D-penicillamine singly and in combination in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1984; 27(3): 267-76.

17. Scott DL, Greenwood A, Davies J, Maddison PJ, Maddison MC, Hall ND. Radiological progression in rheumatoid arthritis: do d-penicillamine and hydroxychloroquine have different effects? Br J Rheumatol 1990; 29(2): 126-7.

18. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Ramdomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alfa (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet 1994; 34: 1105-10.

19. Smolen JS. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial: European Leflunomide Study Group. Lancet 1999; 353(9149): 259-66.

20. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Arch Intern Med 1999; 159(21): 2542-50.

21. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, Jajic I, Mihajlovic D, Dordevic J, et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. Arthritis Rheum 1995; 38(11): 1595-1603.

22. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, Merriman RC, Solomon SD, et al. Low-dose methotrexate compared with auranofin in adult rheumatoid arthritis: a thirty-six-week, double-blind trial. Arthritis Rheum 1990; 33(3): 330-8.

23. Williams HJ, Ward JR, Reading JC, Brooks RH, Clegg DO, Skosey JL, et al. Comparison of auranofin, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial. Arthritis Rheum 1992; 35(3): 259-69.

24. Hamdy H, McKendry RJR, Mierins E, Liver JA. Low-dose methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis: a twenty-four-week controlled clinical trial. Arthritis Rheum 1987; 30(4): 361-8.

25. Jeurissen MEC, Boerbooms AMT, Van de Putte LBA, Doesburg WH, Mulder J, Rasker JJ, et al. Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis: a forty-eight-week randomized, double-blind trial. Arthritis Rheum 1991; 34(8): 961-72.

26. Willkens RF, Sharp JT, Stablein D, Marks C, Wortmann R. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of the two in the treatment of rheumatoid arthritis: a forty-eight-week controlled clinical trial with radiologic outcome assessment. Arthritis Rheum 1995; 38(12): 1799-1806.

27. Arnold MH, O'Callaghan J, McCredie M, Beller EM, Kelly DE, Brooks PM. Comparative controlled trial of low-dose weekly methotrexate versus azathioprine in rheumatoid arthritis: 3-year prospective study. Br J Rheumatol 1990; 29: 120-5.

28. Drosos AA, Voulgari PV, Papadopoulos IA, Politi EN, Georgiou PE, Zikou AK. Cyclosporine A in the treatment of early rheumatoid arthritis: a prospective, randomized 24-month study. Clin Exp Rheumatol 1998; 16(6): 695-701.

29. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis actor alfa monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998; 41(9): 1552-63.

30. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000; 39: 655-65.

31. Bao C, Chen S, Gu Y et al. Leflunomide, a new disease-modifying drug for treating active rheumatoid arthritis in methotrexate-controlled phase II clinical trial. Chin Med J (Engl) 2003; 116(8):1228-34.

32. Cohen S, Cannon GW, Schiff M et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. Arthritis Rheum 2001; 44(9):1984-92.

33. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2000; 39(6):655-65.

34. Kalden JR, Scott DL, Smolen JS et al. Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis--longterm treatment with leflunomide versus sulfasalazine. European Leflunomide Study Group. J Rheumatol 2001; 28(9):1983-91.

35. Larsen A, Kvien TK, Schattenkirchner M et al. Slowing of disease progression in rheumatoid arthritis patients during long-term treatment with leflunomide or sulfasalazine. Scand J Rheumatol 2001; 30(3):135-42.

36. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. Ann Rheum Dis 2001; 60(10):913-23.

37. Ward JR, Williams HJ, Egger MJ, Reading JC, Boyce E, Altz-Smith M, et al. Comparison of auranofin, gold sodium thiomalate, and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial. Arthritis Rheum 1983; 26(11): 1303-15.

38. Prete PE, Zane J, Krailo M, Bulanowski M. Randomized trial of switching rheumatoid arthritis patients in remission with injectable gold to auranofin. Clin Rheumatol 1994; 13(1): 60-9.

39. Smith PR, Brown GMM, Meyers OL. An open comparative study of auranofin versus gold sodium thiomalate. J Rheumatol Suppl 1982; 8: 190-6.

40. Harth M, Davis P, Thompson JM, Menard H, Beaudet F. Comparison between sodium aurothiomalate and auranofin in rheumatoid arthritis: results of a two-year open randomized study. Scand J Rheumatol 1987; 16(3): 177-84.

41. Hull RG, Morgan SH, Parke AL, Childs L, Goldman M, Hughes GRV. A double-blind study comparing sodium aurothiomalate and auranofin in patients with rheumatoid arthritis previously stabilized on sodium aurothiomalate. Int J Clin Pharmacol Res 1984; 4(6): 395-401.

42. Rau R, Schattenkirchner M, Müller-Fass-Bender H, Kaik B, Zeidelr H. A three year comparative multicenter study of auranofin (AF) and gold sodium thiomalate (GST) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). Clin Rheumatol 1987; 6(suppl. 2): 43-52.

43. Yamamoto S, Mitomo T, Saito T, Inoue K, Uchida S, Namiki O, et al. Randomized comparative study in early rheumatoid arthritis with gold sodium thiomalate versus auranofin. Jpn J Rheumatol 1992; 4(1): 33-53.

44. Van Riel PL, Van de Putte LBA, Gribnau FWJ, Macrae KD. Comparison of auranofin and aurothioglucose in the treatment of rheumatoid arthritis: a single blind study. Clin Rheumatol 1984; 3(suppl. 1): 51-6.

45. Lewis D, Capell HA. Oral gold: a comparison with placebo and with intramuscular sodium aurothiomalate. Clin Rheumatol 1984; 3(suppl. 1): 83-96.

46. Rau R, Schattenkirchner M, Muller-Fassbender H, Kaik B, Zeidler H, Missler B. A three year comparative study of auranofin and gold sodium thiomalate in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 1990; 9(4): 461-74.

47. Zeidler HK, Kvien TK, Hannonen P, Wollheim FA, Forre O, Geidel H, et al. Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 8 months of treatment: comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold. Br J Rheumatol 1998; 37: 874-82.

48. Huskisson EC, Gibson TJ, Balme HW, Berry H, Burry HC, Grahame R, et al. Trial comparing D-penicillamine and gold in rheumatoid arthritis: preliminary report. Ann Rheum Dis 1974; 33(6): 532-5.

49. Mäkisara P, Nissilä M, Kajander A, Martio J, Essen R, Anttila P, et al. Comparison of penicillamine and gold treatment in early rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1978; 7(3): 166-70.

50. Thomas MH, Rothermich NO, Philips VK, Bergen W, Hedrick SW. Gold versus D-penicillamine double-blind study and followup. J Rheumatol 1984; 11(6): 764-7.

51. Suarez Almazor ME, Fitzgerald A, Grace M, Russell AS. A randomized controlled trial of parenteral methotrexate compared with sodium aurothiomalate (Myochrysine registered) in the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1988; 15(5): 753-6.

52. Rau R, Herborn G, Karger T, Menninger H, Elhardt D, Schmitt J. A double-blind comparison of parenteral methotrexate and parenteral gold in the treatment of early erosive rheumatoid arthritis: an interim report on 102 patients after 12 months. Semin Arthritis Rheum 1991; 21(2), supl. 1: 13-20.

53. Rau R, Herborn G, Karger T, Menninger H, Elhardt D, Schmitt J. A double blind randomized parallel trial of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in early erosive rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1991; 18(3): 328-33.

54. Menninger H, Herborn G, Sander O, Blechschmidt J, Rau R. A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1998; 37: 1060-8.

55. Morassut P, Goldstein R, Cyr M, Karsh J, McKendry RJ. Gold sodium thiomalate compared to low dose methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a randomized, double blind 26-week trial. J Rheumatol 1989; 16(3): 302-6.

56. McEntegart A, Porter D, Capell HA, Thomson EA. Sulphasalazine has a better efficacy/toxicity profile than auranofin: evidence from a 5 year prospective, randomized trial. J Rheumatol 1996; 23(11): 1887-90.

57. Capell HA, Maiden N, Madhok R, Hampson R, Thomson EA. Intention to treat analysis of 200 patients with rheumatoid arthritis 12 years after random allocation to either sulfasalazine or penicillamine. J Rheumatol 1998; 25(10): 1880-6.

58. Carroll GJ, Will RK, Breidahl PD, Tinsley LM. Sulphasalazine versus penicillamine in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1989; 8(6): 251-5.

59. Nuver-Zwart IH, Van Riel PLCM, Van de Putte LBA, Grignau FWJ. A double blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: evidence of an earlier effect of sulphasalazine. Ann Rheum Dis 1989; 48(5): 389-95.

603. Faarvang KL, Egsmose Ch, Kryger P, Podenphant J, Ingeman-Nielsen M, Hansen TM. Hydroxychloroquine and sulphasalazine alone and in combination in rheumatoid arthritis: a randomised double blind trial. Ann Rheum Dis 1993; 52(10): 711-5.

61. Haagsma CJ, Van Riel PLCM, De Jong AJL, Van de Putte LBA. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind 52 week clinical trial. Br J Rheumatol 1997; 36: 1082-8.

62. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. Ann Rheum Dis 1999; 58: 220-5.

63. Peltomaa R, Paimela L, Helve T, Leirisalo-Repo M. Comparison of intramuscular gold and sulphasalazine in the treatment of early rheumatoid arthritis: a one year prospective study. Scand J Rheumatol 1995; 24(6): 330-5.

64. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1994; 343(22): 1586-93.

65. Trnavsky K, Gatterová J, Linduskova M, Pelisková Z. Combination therapy with hydroxychloroquine and methotrexate in rheumatoid arthritis. Z Rheumatol 1993; 52(5): 292-6.

66. Ferraz MB, Pinheiro GRC, Helfenstein M, Albuquerque E, Rezende C, Roimicher L, et al. Combination therapy with methotrexate and chloroquine in rheumatoid arthritis: a multicenter randomized placebo-controlled trials. Scand J Rheumatol 1994; 23: 231-6.

67. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1995; 333(3): 137-41.

68. Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M, Panni B, Gallazzi M, Tosi S. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone. Rheumatology (Oxford) 2003; 42(12):1545-9.

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

70. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. N Engl J Med 1996; 334(20): 1287-91.

71. Lipsky PE, Van der Heijde DMFM, St. Clair W, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1994; 343(22): 1594-1602.

72. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2002; 137(9):726-33.

73. Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, Grant E, Fitzgerald A, Canvin J. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study. Arthritis Rheum 2005; 52(5):1360-70.

74. Dougados M, Emery P, Lemmel EM, Zerbini CA, Brin S, van Riel P. When a DMARD fails, should patients switch to sulfasalazine or add sulfasalazine to continuing leflunomide? Ann Rheum Dis 2005; 64(1):44-51.

75. Bendix G, Bjelle A. Adding low-dose cyclosporin A to parenteral gold therapy in rheumatoid arthritis: a double-blind placebo-controlled study. Br J Rheumatol 1996; 35: 1142-9.

76. Scott DL, Dawes PT, Tunn E, Fowler PD, Shadforth MF, Fisher J, et al. Combination therapy with gold and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Br J Rheumatol 1989; 28(2): 128-33.

77. Porter DR, Capell HA, Hunter J. Combination therapy in rheumatoid arthritis: no benefit of addition of hydroxychloroquine to patients with a suoptimal response to intramuscular gold therapy. J Rheumatol 1993; 20(4): 645-9.

78. Gerards AH, Landewe RB, Prins AP et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. Ann Rheum Dis 2003; 62(4):291-6.

79. Sarzi-Puttini P, D'Ingianna E, Fumagalli M et al.. An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2005;25(1):15-22.

80. Miranda JM, Alvarez-Nemegyei J, Saavedra MA et al. A randomized, double-blind, multicenter, controlled clinical trial of cyclosporine plus chloroquine vs. cyclosporine plus placebo in early-onset rheumatoid arthritis. Arch Med Res 2004; 35(1):36-42.

81. Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C et al. Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. Arthritis Rheum 2000; 43(8):1809-19.

82. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2002; 46(5):1164-70.

83. Choy EH, Scott DL, Kingsley GH et al. Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage: a randomised double blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium. Clin Exp Rheumatol 2002; 20(3):351-8.

3. Artículos complementarios de alguno de los artículos de ensayos clínicos (tablas 22, y 23)

Complementario del 22

C1. Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD, Sosman JL, Aliabadi P, Baker N, et al. The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis: results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin. Arthritis Rheum 1993; 36(5): 613-9.

Complementario del 23

C2. Lopez-Mendez A, Daniel WW, Reading JC, Ward JR, Alarcon GS. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients enrolled in the cooperative systematic studies of the rheumatic diseases program randomized clinical trial of methotrexate, auranofin, or a combination of the two. Arthritis Rheum 1993; 36(10): 1364-9.

Complementario del 37

C3. Ward JR, Williams HJ, Boyce E, Egger MJ, Reading JC, Samuelson CO. Comparison of auranofin, gold sodium thiomalate, and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis: subsets of responses. Am J Med 1983; 75(6A): 133-7.

Complementario del 40

C4. Davis P, Menard H, Thompson J, Harth M, Beaudet F. One-year comparative study of gold sodium thiomalate and auranofin in the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1985; 12(1): 60-7.

Complementario del 44

C5. Van Riel PLCM, Larsen A, Van de Putte LBA, Gribnau FWJ. Effects of aurothioglucose and auranofin on radiographic progression in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 1986; 5(3): 359-64.

Complementario del 46

C6. Schattenkirchner M, Kaik B, Muller-Fassbender H, Rau R, Zeidler H. Auranofin and sodium aurothiomalate in the treatment of rheumatoid arthritis: a double-blind, comparative multicenter study. J Rheumatol Suppl 1982; 8: 184-9.

Complementarios del 54

C7. Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Progression in early erosive rheumatoid arthritis: 12 month results from a randomized controlled trial comparing methotrexate and gold sodium thiomalate. Br J Rheumatol 1998; 37(11): 1220-6.

C8. Rau R, Herborn G, Menninger H, Blechschmidt J. Comparison of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early erosive rheumatoid arthritis: 12 month data of a double-blind parallel study of 174 patients. Br J Rheumatol 1997; 36(3): 342-52.

Complementarios del 56

C9. Porter D, Madhok R, Hunter JA, Capell HA. Prospective trial comparing the use of sulphasalazine and auranofin as second line drugs in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1992; 51(4): 461-4.

Complementarios del 57

C10. Capell HA, Marabani M, Madhok R, Torley H, Hunter JA. Degree and extent of response to sulphasalazine or penicillamine therapy for rheumatoid arthritis: results from a routine clinical environment over a two-year period. Q J Med 1990; 75(276): 335-44.

Complementarios del 59

C.11. Heijde DM, Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. Lancet 1989; 1(8646): 1036-8.

C12. Van der Heijde DM, Van Riel PLCM, Van de Putte LBA. Sensitivity of a Dutch Health Assessment Questionnaire in a trial comparing hydroxychloroquine vs sulphasalazine. Scand J Rheumatol 1990; 19(6): 407-12.

4. Artículos redundantes de alguno de los artículos de ensayos clínicos (tablas 22, y 23)

Redundante del 1

R1. Woodland J, Mason RM, Harris J, Dixon AS, Currey HL, Brownjohn AM, et al. Trial of azathioprine, cyclophosphamide, and gold in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1974; 33(4): 399-401.

Redundante del 7

R2. Berry H, Liyanage S, Durance R, Barnes CG, Berger L. Trial comparing azathioprine and penicillamine in treatment of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1976; 35(6): 542-3.

Redundante del 19

R3. Strand V, Tugwell P, Bombardier C, Maetzel A, Crawford B, Dorrier C, et al. Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1999; 42(9): 1870-8.

Redundantes del 25

R4. Jeurissen MEC, Boerbooms AMT, Van de Putte LBA, Doesburg WH, Lemmens AM. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind study. Arch Intern Med 1991; 114: 999-1004.

R5. Kerstens PJSM, Boerbooms AMT, Jeurissen MEC, Westgeest TAA, Van Erp A, Mulder J, et al. Antiperinuclear factor and disease activity in rheumatoid arthritis: longitudinal evaluation during methotrexate and azathioprine therapy. J Rheumatol 1994; 21(12): 2190-4.

Redundantes del 26

R6. Willkens RF, Stablein D. Combination treatment of rheumatoid arthritis using azathioprine and methotrexate: a 48-week controlled clinical trial. J Rheumatol 1996; 23(supl. 44): 64-8.

R7. Willkens RF, Urowitz MB, Stablein DM, McKendry RJR, Berger RG, Box JH, et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial. Arthritis Rheum 1992; 35(8): 849-56.

Redundantes del 37

R8. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Samuelson CO, Altz-Smith M, et al. Auranofin, gold sodium thiomalate, and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis: cooperative systematic studies of rheumatic diseases. Clin Rheumatol 1984; 3(suppl.1): 39-50.

R9. Williams HJ, Ward JR. Comparison of oral and parenteral gold therapy and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol Suppl 1983; 51: 92-9.

Redundante del 46

R10. Schattenkirchner M, Bröll H, Kaik B, Müller-Fassbender H, Rau R, Zeidler H. Auranofin and gold sodium thiomalate in the treatment of rheumatoid arthritis: a one-year, double-blind, comparative multicenter study. Klin Wochenschr 1988; 66(4): 167-74.

Redundante del 48

R11. Huskisson EC, Gibson TJ, Wykeham Balme H, Berry H, Burry HC, Grahame R, Dudley Hart F, et al. Penicillamine or gold for rheumatoid arthritis?: multicentre trial using 'blind' observers: the first six months. Ann Rheum Dis 1974; 33(4): 399.

Redundante del 59

R12. Van der Heijde DMFM, Van Riel PLCM, Nuwer-Zwart IH, Van de Putte LBA. Alternative methods for analysis of radiographic damage in a randomized, double blind, parallel group clinical trial comparing hydroxychloroquine and sulfasalazine. J Rheumatol 2000; 27(2): 535-8.

Redundante del 71

R13. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet 1999; 354(9194): 1932-9.