

Annals of the Rheumatic Diseases

SEPARATA

Recomendaciones del EULAR basadas en datos científicos para el control del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria (parte I) y Tratamiento de la artritis reumatoide hasta alcanzar el objetivo: recomendaciones de un grupo de trabajo internacional (parte II)

M.J.L. Peters, D. P. M. Symmons, D. McCarey, B.A.C. Dijkmans, P. Nicola, T.K. Kvien, I.B. McInnes, H. Haentzschel, M.A. Gonzalez-Gay, S. Provan, A. Semb, P. Sidiropoulos, G. Kitis, Y.M. Smulders, M. Soubrier, Z. Szekanecz, N. Sattar, M.T. Nurmohamed (parte I) y Josef S Smolen, Daniel Aletaha, Johannes W J Bijlsma, Ferdinand C Breedveld, Dimitrios Boumpas, Gerd Burmester, Bernard Combe, Maurizio Cutolo, Maarten de Wit, Maxime Dougados, Paul Emery, Alan Gibofsky, Juan Jesus Gomez-Reino, Boulos Haraoui, Joachim Kalden, Edward C Keystone, Tore K Kvien, Iain McInnes, Emilio Martin-Mola, Carlomaurizio Montecucco, Monika Schoels, Desirée van der Heijde para el Comité de expertos T2T (parte II)

Reproducido de *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-311
& *Ann Rheum Dis* (2010). doi:10.1136/ard.2009.123919



www.annrheumdis.com

The EULAR Journal

BMJ
Journals



Recomendaciones del EULAR basadas en datos científicos para el control del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria

M J L Peters¹, D P M Symmons², D McCarey³, B A C Dijkmans^{1,4}, P Nicola⁵, T K Kvien⁶, I B McInnes⁷, H Haentzschel⁸, M A Gonzalez-Gay⁹, S Provan⁶, A Semb⁶, P Sidiropoulos¹⁰, G Kitas¹¹, Y M Smulders¹², M Soubrier¹³, Z Szekanecz¹⁴, N Sattar¹⁵, M T Nurmohamed^{1,4,13}

► Hay tablas adicionales publicadas en línea solamente en <http://ard.bmj.com/content/vol69/issue2>.

¹Departamento de Reumatología, Centro Médico Universitario VU, Amsterdam, Países Bajos;

²University of Manchester, Manchester, Reino Unido;

³Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, Reino Unido;

⁴Departamento de Reumatología, Instituto Jan van Breemen, Amsterdam, Países Bajos;

⁵Departamento de Medicina Preventiva, Facultad de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal;

⁶Departamento de Reumatología, Hospital Diakonhjemmet, Oslo, Noruega;

⁷Centre for Rheumatic Diseases, University of Glasgow, Reino Unido;

⁸Rheumazentrum am Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Alemania;

⁹Reumatología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, España;

¹⁰Departamento de Reumatología, Inmunología Clínica y Alergia, Facultad de Medicina de la Universidad de Creta, Heraklion, Grecia;

¹¹Dudley Group of Hospitals NHS Trust Russells Hall Hospital, Dudley, Reino Unido;

¹²Departamento de Medicina Interna, Centro Médico Universitario VU, Amsterdam, Países Bajos;

¹³Hôpital Gabriel Montpied, Service de Rhumatologie, Clermont-Ferrand, Francia;

¹⁴Departamento de Reumatología, Universidad de Debrecen, Debrecen, Hungría;

¹⁵BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

Dirección para la correspondencia Dr M T Nurmohamed, VU University Medical Center, Departments of Internal Medicine and Rheumatology, P.O. Box 7057, 1007 MB Amsterdam, The Netherlands; mt.nurmohamed@vumc.nl

Aceptado el 3 de septiembre de 2009

Publicado primero en línea el 22 de septiembre de 2009

RESUMEN

Objetivos: Formular recomendaciones EULAR basadas en datos científicos para el control del riesgo cardiovascular (CV) en pacientes con artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA) y artritis psoriásica (APs).

Métodos: Se creó un comité multidisciplinar de expertos (con reumatólogos, cardiólogos, internistas y epidemiólogos) como grupo de trabajo del ESCCA (EULAR Standing Committee for Clinical Affairs), formado por 18 miembros representantes de 9 países europeos. Se identificaron los aspectos problemáticos y las palabras clave relacionadas para una búsqueda bibliográfica sistemática. Dicha búsqueda se realizó empleando MedLine, Embase y la biblioteca Cochrane hasta mayo de 2008. A partir de esta revisión bibliográfica y con arreglo a los procedimientos normalizados de trabajo de la EULAR, el comité directivo multidisciplinar formuló recomendaciones basadas en la opinión de los expertos y los datos científicos para la detección y el control del riesgo CV en los pacientes con artritis inflamatoria.

Resultados: Se recomienda realizar una evaluación anual del riesgo CV según las pautas nacionales en todos los pacientes con AR y considerarla en todos los pacientes con EA y APs. Todos los factores de riesgo CV identificados deben tratarse siguiendo las directrices locales. A falta de directrices locales, el riesgo CV debe controlarse según la función SCORE. Además de un control apropiado del riesgo CV, se recomienda la supresión radical del proceso inflamatorio para reducir aún más el riesgo CV.

Conclusiones: Se hicieron diez recomendaciones para el control del riesgo CV en pacientes con AR, EA y APs. La solidez de las recomendaciones varió para la AR, por una parte, y para la EA y APs por la otra, ya que los indicios de aumento del riesgo CV son más evidentes en el caso de la AR.

La formulación de recomendaciones para vigilar, controlar y tratar los trastornos osteomusculares es uno de los objetivos del EULAR Standing Committee for Clinical Affairs (ESCCA).¹ Es evidente que el control de los pacientes con artritis inflamatoria no se centra únicamente en la morbimortalidad cardiovascular (CV). No obstante, las razones de mortalidad estandarizadas (RME) son elevadas y la mayoría de las muertes prematuras pueden atribuirse a la enfermedad CV.²⁻⁴ También

aumenta la morbilidad CV, al igual que la prevalencia de aterogenia en todos sus estadios, desde la disfunción endotelial, hasta el engrosamiento y la formación de placas en las arterias carótidas, y la incidencia de infartos cerebrales y de miocardio mortales y no mortales.⁵⁻¹⁰ Además, el exceso de carga CV persiste tras el ajuste respecto a los factores de riesgo CV tradicionales.¹¹⁻¹² Las pruebas mejor documentadas corresponden a la artritis reumatoide (AR), pero los pacientes con espondilitis anquilosante (EA) y artritis psoriásica (APs) también parecen tener un riesgo CV elevado. Por tanto, los datos disponibles apoyan la clasificación de la artritis inflamatoria como un factor de riesgo CV independiente y exigen la detección y el tratamiento del riesgo CV.

Se han desarrollado estrategias de detección y control del riesgo CV para la población general. Estas estrategias se basan en instrumentos de cálculo de la puntuación del riesgo CV, como la puntuación de Framingham, utilizada con frecuencia en los Estados Unidos, y el modelo SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*, Evaluación sistemática del riesgo coronario), utilizado con frecuencia en Europa.¹³⁻¹⁴ Los factores de riesgo tradicionales integrados en estos modelos son los siguientes: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial y concentraciones de lípidos (colesterol y colesterol de lipoproteínas de alta densidad [C-HDL]). Los cálculos del riesgo se basan en la información de la población general, pero la exactitud de estos modelos no se ha evaluado adecuadamente en artritis inflamatorias, como la AR, la EA y la APs.¹⁵ Por tanto, resumimos y evaluamos las publicaciones disponibles en la actualidad, siguiendo los procedimientos normalizados de trabajo de la EULAR, para formular recomendaciones EULAR basadas en datos científicos para el control del riesgo CV en pacientes con artritis inflamatoria.

Participantes y objetivos

El ESCCA constituyó un comité multidisciplinar para el desarrollo de las directrices. El comité de dirección estuvo formado por 18 miembros, que incluían reumatólogos, cardiólogos, internistas y epidemiólogos, y representaban a 9 países europeos. Los objetivos eran: (a) identificar y evaluar de forma crítica las pruebas científicas de intervenciones CV

específicas destinadas a reducir el riesgo CV en la AR, (b) formular recomendaciones EULAR basadas en la búsqueda bibliográfica presentada para la evaluación del riesgo CV en pacientes con AR, EA y APs, y (c) determinar objetivos de investigación futuros.

Búsqueda bibliográfica sistemática

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de los artículos publicados entre enero de 1966 y mayo de 2008, utilizando las bases de datos Medline, Embase y la biblioteca Cochrane (Apéndice 1, archivo en Internet complementario). La búsqueda consistió en dos o tres componentes: (a) la enfermedad reumática en los MeSH (*Medical Subject Headings*, títulos del tema médico) o en los términos del resumen del título, y (b) los MeSH o los términos del resumen del título para cada factor de riesgo CV tradicional: edad, sexo, colesterol, presión arterial y tabaquismo; (c) con el fin de aumentar la especificidad, se añadió el término MeSH o del resumen del título *cardiovascular disease* a la búsqueda por edad y sexo. Solo incluimos los artículos fundamentales que apoyaban las recomendaciones publicadas. Dos investigadores (MP y MN) examinaron la elegibilidad de los artículos.

Consenso de los expertos

Tras finalizar la búsqueda bibliográfica, se formularon diez recomendaciones conceptuales. Estas recomendaciones se debatieron en el comité de dirección hasta alcanzar un consenso.

Clasificación de los datos

La graduación de las recomendaciones se basó en la solidez metodológica de las publicaciones correspondientes, que se valoró según las directrices habituales (tablas en Internet complementarias). Evidentemente, el grado de comprobación científica es mucho mayor para la AR que para la EA y la APs, y en consecuencia, la solidez de las recomendaciones es mayor para los pacientes con AR. Por tanto, nuestras recomendaciones para

los pacientes con EA y APs deben tomarse como puntos que hay que considerar más que como recomendaciones definitivas.

RESULTADOS

Recomendaciones

La Tabla 1 presenta las recomendaciones para el control CV en la AR, la APs y la EA.

1. La AR debe considerarse una afección asociada a un alto riesgo de enfermedad CV. Esto puede aplicarse también a la EA y a la APs, aunque las pruebas científicas de ello son más escasas. El aumento en el riesgo parece deberse tanto a una mayor prevalencia de los factores de riesgo tradicionales como a la carga inflamatoria

La RME global para la AR es de 2 aproximadamente y numerosos informes han demostrado que el exceso de mortalidad se debe principalmente a la enfermedad CV.^{1 2} No está claro si la supervivencia de los pacientes con AR ha mejorado en los últimos años, ya que las observaciones publicadas son contradictorias.¹⁶⁻¹⁹ El riesgo absoluto de muerte de origen CV es máximo en los varones de edad avanzada con AR, mientras que el riesgo relativo es máximo en las mujeres jóvenes con AR.^{20 21} La morbilidad CV también es superior y la magnitud del riesgo CV en la AR puede equipararse al riesgo CV en pacientes con diabetes de tipo 2.²² Los factores de riesgo CV tradicionales, es decir, hipertensión, dislipidemia y tabaquismo, son probablemente más frecuentes, pero los datos no son uniformes y no hay estudios adecuados.²³⁻²⁷ No obstante, los factores de riesgo CV tradicionales solo son parcialmente responsables del exceso de riesgo CV. La característica esencial que explica el mayor riesgo CV parece ser la inflamación, ya que, por una parte, tiene un papel importante en las diferentes fases de la aterosclerosis y, por la otra, acentúa los factores de riesgo CV establecidos.³⁰⁻³³ Además, hay pruebas convincentes de que los marcadores inflamatorios crónicos se asocian de manera independiente a la morbimortalidad CV en la AR.³¹⁻³⁵ La información sobre las tasas de mortalidad en la EA o la APs, en comparación con las de la población general es limitada, pero las

Tabla 1 Las diez recomendaciones para el control del riesgo cardiovascular (CV) en la artritis reumatoide (AR), la artritis psoriásica (APs) y la espondilitis anquilosante (EA)

Recomendaciones	Grado de comprobación científica	Solidez de las recomendaciones
1. La AR debe considerarse una afección asociada a un alto riesgo de enfermedad CV. Esto puede aplicarse también a la EA y a la APs, aunque los datos científicos son más escasos. El aumento del riesgo parece deberse tanto a una mayor prevalencia de los factores de riesgo tradicionales como a la carga inflamatoria.	2b-3	B
2. Es necesario controlar adecuadamente la actividad de la enfermedad para reducir el riesgo CV.	2b-3	B
3. Se recomienda realizar una evaluación anual del riesgo CV según las guías nacionales en todos los pacientes con AR y considerarla en todos los pacientes con EA y APs. La evaluación del riesgo debe repetirse siempre que se modifique el tratamiento antirreumático.	3-4	C
4. Los modelos de puntuación del riesgo deben adaptarse para los pacientes con AR, introduciendo un factor de multiplicación de 1,5. Este factor debe utilizarse cuando el paciente con AR cumple 2 de los 3 criterios siguientes: – Duración de la enfermedad superior a 10 años. – Resultados positivos para el FR o anti-PCC. – Presencia de ciertas manifestaciones extrarticulares.	3-4	C
5. Cuando se utiliza el modelo SCORE, debe utilizarse el cociente CT/C_HDL.	3	C
6. La intervención debe llevarse a cabo con arreglo a las guías nacionales.	3	C
7. Las estatinas, los IECA y los ARA son las opciones de tratamiento preferidas.	2a-3	C-D
8. La implicación de los coxibs y de la mayoría de los AINE en el riesgo CV no está bien establecido y necesita investigarse con más detalle. Por tanto, hay que tener mucho cuidado al prescribirlos, en particular en pacientes con enfermedad CV documentada o en presencia de factores de riesgo CV.	2a-3	C
9. Corticoesteroides: hay que utilizar la dosis más baja posible.	3	C
10. Recomendación de dejar de fumar	3	C

IECA, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.; anti-PCC, antipéptido citrulinado cíclico; ARA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II; coxibs, inhibidores de la ciclooxigenasa 2; HDL, lipoproteínas de alta densidad; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; FR, factor reumatoide; SCORE, Evaluación sistemática del riesgo coronario; CT, colesterol total.

RME están aumentadas y oscilan entre 1,5 y 1,9, y al igual que en el caso de la AR, el exceso de mortalidad se debe principalmente a la enfermedad CV.⁴ Se están obteniendo datos que demuestran un riesgo CV elevado en estos pacientes, por lo que la EA y la APs deben considerarse también como factores de riesgo CV.

2. Es necesario un control adecuado de la actividad de la enfermedad para reducir el riesgo CV (los mejores datos son para el tratamiento contra el factor de necrosis tumoral y con metotrexato)
Los estudios sobre la asociación entre la inflamación y la aterosclerosis, utilizando marcadores indirectos de la enfermedad CV, como el grosor de la íntima-media, confirman el papel importante de la inflamación en la aceleración de la aterosclerosis.³⁶⁻³⁸ Estos resultados ponen de manifiesto la interrelación entre la inflamación y la aterosclerosis en la artritis inflamatoria y subrayan la importancia de una estrategia más intensiva para el tratamiento de la artritis inflamatoria. Se ha demostrado que el tratamiento antirreumático precoz y eficaz, como el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) y metotrexato (MTX), se asocia independientemente a un menor riesgo CV.³⁹⁻⁴⁵ Un tratamiento eficaz también puede mejorar la actividad física, lo que reduciría el riesgo de hipertensión, obesidad y diabetes, todos ellos determinantes importantes de la enfermedad CV. Por otra parte, MTX puede inducir hiperhomocisteinemia mediante una disminución de las concentraciones de ácido fólico.⁵⁰ La hiperhomocisteinemia tiene efectos tóxicos en el endotelio, es procoagulante y, por tanto, es un factor de riesgo CV.⁴⁷⁻⁴⁹ Por ello, se recomienda el uso de ácido fólico, ya que previene la hiperhomocisteinemia inducida por MTX, aunque se desconoce su efecto esencial en el riesgo CV en la AR.^{50 51}

3. Se recomienda realizar una evaluación anual del riesgo CV según las guías nacionales para todos los pacientes con AR y considerarla para todos los pacientes con EA y APs. La evaluación del riesgo debe repetirse cuando se modifique el tratamiento antirreumático (a falta de guías nacionales, se recomienda utilizar el modelo de función SCORE)

Como se ha indicado anteriormente, se recomienda realizar una evaluación del riesgo CV en todos los pacientes con AR y considerarla en todos los pacientes con EA y APs. En este sentido, para garantizar una evaluación suficiente del riesgo CV, hemos recomendado que todos los pacientes se sometan a una evaluación anual del riesgo CV, aunque reconocemos que los pacientes con un riesgo CV bajo y enfermedad inactiva podría adoptarse una frecuencia de evaluación menor, por ejemplo cada 2 ó 3 años. Asimismo, la evaluación del riesgo CV debe reconsiderarse durante la evolución de la enfermedad, ya que tanto la inflamación como el tratamiento antirreumático pueden alterar los factores de riesgo CV; sin embargo, como se ha señalado antes, esto solo es necesario en los pacientes que ya tienen un riesgo CV elevado. Por tanto, el plan de tratamiento y seguimiento deben determinarse de forma individualizada y teniendo en cuenta el perfil de riesgo, la morbilidad, la comorbilidad y las preferencias del paciente. También es importante señalar que la evaluación del riesgo CV puede incorporarse fácilmente a una consulta periódica para controlar la AR mediante la adición de la determinación de lípidos sin estar en ayunas (colesterol y C-HDL) a las pruebas analíticas habituales y la medición de la presión arterial.

4. Los modelos de puntuación del riesgo deben adaptarse para los pacientes con AR introduciendo un factor de multiplicación de 1,5. Este factor debe utilizarse cuando el paciente con AR cumple 2 de los 3 criterios siguientes:

- ▶ Duración de la enfermedad superior a 10 años
- ▶ Resultados positivos para FR o anti-PCC
- ▶ Presencia de ciertas manifestaciones extrarticulares

Puesto que los factores de riesgo CV tradicionales ya están incluidos en los modelos de puntuación del riesgo CV existentes, es importante identificar otros factores asociados al aumento de dicho riesgo en la AR. Un factor de predicción importante es la duración de la enfermedad, lo cual se demuestra en un gran número de informes que indican que el exceso de mortalidad aumenta al aumentar la duración de la enfermedad.^{16 52} Un metanálisis reveló una RME media de 1,2 en cohortes de inicio (duración de la enfermedad < 2 años) en comparación con una RME media de 1,9 en los pacientes con enfermedad establecida.⁵³ Otros marcadores que pronostican la enfermedad CV son los resultados positivos para el factor reumatoide (FR) o el antipéptido citrulinado cíclico positivo (anti-PCC).^{33 54-58} Por último, los pacientes con enfermedad grave (como los que presentan manifestaciones extrarticulares) tienen mayor riesgo de enfermedad CV.^{56 58-60} Por tanto, se recomienda multiplicar la estimación del riesgo CV obtenida por 1,5 en presencia de al menos dos de los criterios siguientes: duración de la enfermedad superior a 10 años, resultados positivos para el FR o anti-PCC y presencia de manifestaciones extrarticulares graves.⁶¹ Como en los estudios comparativos disponibles no se ajustó adecuadamente respecto a importantes factores de confusión (clase social, actividad física y otros) y como, además, prácticamente en ninguno se ajustó respecto a todos los factores de riesgo CV establecidos utilizando datos continuos, es posible que el exceso de riesgo CV en la artritis inflamatoria, aparte de los factores de riesgo tradicionales, se haya sobrevalorado. En consecuencia, se eligió un enfoque conservador, con un factor de multiplicación de 1,5 en lugar de 2,0, a partir de los datos científicos de los estudios de observación en los que se comunica la RME y de la opinión de los expertos. En la actualidad, este factor de multiplicación solo debe utilizarse para los pacientes con AR.

5. Cuando se utiliza el modelo SCORE, debe emplearse el cociente colesterol total/colesterol HDL

La dislipidemia, en particular las concentraciones bajas de C-HDL y las concentraciones elevadas de colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y triglicéridos (TG), se asocia a un mayor riesgo CV en la población general.⁶²⁻⁶⁴ En especial, el cociente CT/C-HDL es un indicador pronóstico importante de la enfermedad CV futura.⁶⁴ Los pacientes con artritis inflamatoria, en particular los que presentan enfermedad activa, tienen valores bajos de C-HDL que dan lugar a un cociente CT/C-HDL mayor, es decir, desfavorable, y concentraciones elevadas de TG.⁷³⁻⁷⁵ Además, parece que estos cambios desfavorables en los lípidos pueden estar presentes al menos 10 años antes de la aparición de la AR.⁶⁸ Por tanto, un perfil lipídico adverso puede contribuir al aumento del riesgo CV en los pacientes con artritis inflamatoria. En cambio, los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), incluidos los corticoesteroides iniciales, parecen tener efectos beneficiosos en el perfil lipídico en pacientes con AR activa incipiente, es decir, producen un aumento del CT, pero también un incremento más pronunciado de los valores de C-HDL, lo que da como resultado un cociente CT/C-HDL más bajo (más favorable).⁶⁹⁻⁷¹ Los antagonistas del factor de necrosis tumoral también producen un aumento transitorio del CT y del C-HDL, acompañado principalmente de una mejoría del cociente CT/C-HDL, durante los primeros meses de tratamiento.⁷²⁻⁷⁴ Posteriormente, los resultados se vuelven divergentes, lo que podría deberse a diferencias en la actividad de la enfermedad, cambios en

la medicación concomitante, en particular en el uso de corticosteroides, la ingesta alimentaria y la actividad física.⁷⁵⁻⁷⁷ Por tanto, los estudios futuros deberán abordar de forma adecuada estos posibles factores de confusión para poder llegar a conclusiones válidas. Mientras tanto, parece que el cociente CT/C-HDL es el marcador más estable del riesgo asociado a los lípidos en la AR.

6. La intervención debe llevarse a cabo con arreglo a las guías nacionales

La evaluación del riesgo CV varía de un país a otro. En algunos países se utiliza el modelo SCORE, mientras que en otros se utiliza el modelo de Framingham o no se emplea ningún modelo. Además, los factores de riesgo incluidos en los modelos, así como los umbrales de tratamiento para iniciar el uso de fármacos cardioprotectores o los objetivos terapéuticos también pueden variar. Como no hay datos que apoyen el uso de un modelo frente a otro (al igual que ocurre con los umbrales de tratamiento), la evaluación y el control del riesgo deben llevarse a cabo con arreglo a las guías nacionales. A falta de guías locales sobre el modelo de riesgo que debe utilizarse, se recomienda el uso de SCORE (véase el ejemplo). Los umbrales de tratamiento utilizados habitualmente son una presión sistólica de 140 mm Hg y una concentración de C-LDL de 2,5 mmol/l.

Debido a la carencia de datos científicos que describan el efecto de los fármacos cardioprotectores sobre los criterios de valoración CV en la artritis inflamatoria, es necesario extrapolar los datos de la población general con el fin de orientar a los médicos en su decisión de utilizar estos medicamentos en la artritis inflamatoria. Esto significa que la modificación o una intervención específica, como el uso de antihipertensivos o estatinas, debe ser igual que en la población general e iniciarse según las guías nacionales. Esta afirmación se basa en un gran número de estudios de observación así como en el consenso de expertos.

7. Las estatinas, los IECA o los antagonistas de la angiotensina II son las opciones de tratamiento preferidas debido a sus posibles efectos antiinflamatorios

Hasta el momento, no se han publicado ensayos de intervención con estatinas o antihipertensivos y criterios de valoración CV en la AR. Sin embargo, es muy improbable que se atenúe el efecto de las estatinas o los antihipertensivos. De hecho, el efecto podría ser más pronunciado, ya que las estatinas y los IECA tienen posibles propiedades antiinflamatorias, lo que podría ser clínicamente importante en el contexto de los trastornos inflamatorios. En un estudio aleatorizado y controlado de atorvastatina en la AR se demostró,⁷⁸ además de una disminución moderada en la actividad de la enfermedad, una reducción significativa de las concentraciones de CT y C-LDL en los pacientes con AR tratados con la estatina. Los cambios observados fueron, como mínimo, equivalentes a las reducciones previstas del CT y el C-LDL en personas sin AR tratadas con atorvastatina.⁷⁹ Como la disminución del C-LDL es el mejor factor de predicción individual de la reducción del riesgo CV, es previsible que se logre al menos una disminución equivalente del riesgo.⁸⁰⁻⁸⁴ A semejanza de las estatinas, los IECA y los antagonistas de la angiotensina II (ARA) pueden tener también un efecto favorable sobre los marcadores de la inflamación y la función endotelial en la AR.⁸³⁻⁸⁵⁻⁸⁷ Por tanto, se da preferencia al uso de estos medicamentos cuando está indicado el uso de antihipertensivos. No obstante, se necesitan más estudios con criterios de valoración CV para examinar estas cuestiones con mayor profundidad.

8. La implicación de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 y de la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos en el riesgo CV no

Cuadro 1. PLAN DE INVESTIGACIÓN

- ▶ No hay información sobre los efectos de los fármacos hipolipemiantes y antihipertensivos sobre el riesgo CV en la artritis inflamatoria. Se necesitan estudios aleatorizados y controlados que aborden esta cuestión y en la actualidad se están llevando a cabo algunos ensayos clínicos a largo plazo. Se necesita más información sobre el número necesario para un efecto adverso y el número que es necesario tratar en relación con la interacción entre los hipolipemiantes o los antihipertensivos y los antirreumáticos en la artritis inflamatoria.
- ▶ La estrategia de búsqueda no incluyó información sobre la modificación de los hábitos de vida (p. ej., control del peso y actividad física). El modo de vida debe considerarse como uno de los principales factores de riesgo CV. Una pérdida moderada de peso o un aumento de la actividad física pueden reducir de forma significativa el riesgo CV. Por tanto, debe aconsejarse la modificación de los hábitos de vida a todos los pacientes. En pocas palabras, dejar de fumar, adelgazar y hacer ejercicio son fundamentales (la evaluación del efecto de la modificación del modo de vida sobre el riesgo CV en la artritis inflamatoria se añadió al plan de investigaciones futuras).
- ▶ En la actualidad se desconoce la contribución de otros factores de riesgo CV, como el estrés, el nivel de estudios y el contexto social, sobre el exceso de enfermedad CV en las afecciones reumáticas inflamatorias, y es un aspecto que debe investigarse.
- ▶ La valoración precisa del riesgo CV puede ser más difícil en la artritis inflamatoria, ya que no se conoce con claridad la implicación relativa de los factores de riesgo tradicionales que contribuyen al aumento del riesgo CV. Por tanto, se necesitan estudios que evalúen la eficacia y la idoneidad de las diferentes puntuaciones del riesgo CV en la artritis inflamatoria.
- ▶ Es probable que los modelos de puntuación existentes subestimen el riesgo en las mujeres. Esto puede ser importante, especialmente en el contexto de la artritis reumatoide, en la que hay una preponderancia del sexo femenino, y justifica una investigación más detallada.
- ▶ A medida que se vayan obteniendo datos de la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica, revisaremos las guías en un plazo de 3 años.
- ▶ Nuestra recomendación de un factor de multiplicación de 1,5 procede principalmente de las razones de mortalidad estandarizadas relevantes, ya que se carece de información de estudios prospectivos de cohortes a gran escala. Evidentemente, este valor deberá revisarse en el futuro, cuando se disponga de mejores datos.

está bien establecida y necesita investigarse con más detalle. Por tanto, hay que tener mucho cuidado al prescribirlos, en particular en pacientes con enfermedad CV documentada o en presencia de factores de riesgo CV

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (coxibs) aumentan el riesgo CV.⁸⁸⁻⁸⁹ Los efectos globales de los AINE y los coxibs sobre el riesgo CV son difíciles de evaluar ya que, por una parte, la mayoría, aunque no todos, tienen efectos protrombóticos debido a la inhibición de la ciclooxigenasa 2 y, por otra, estos medicamentos aumentan la

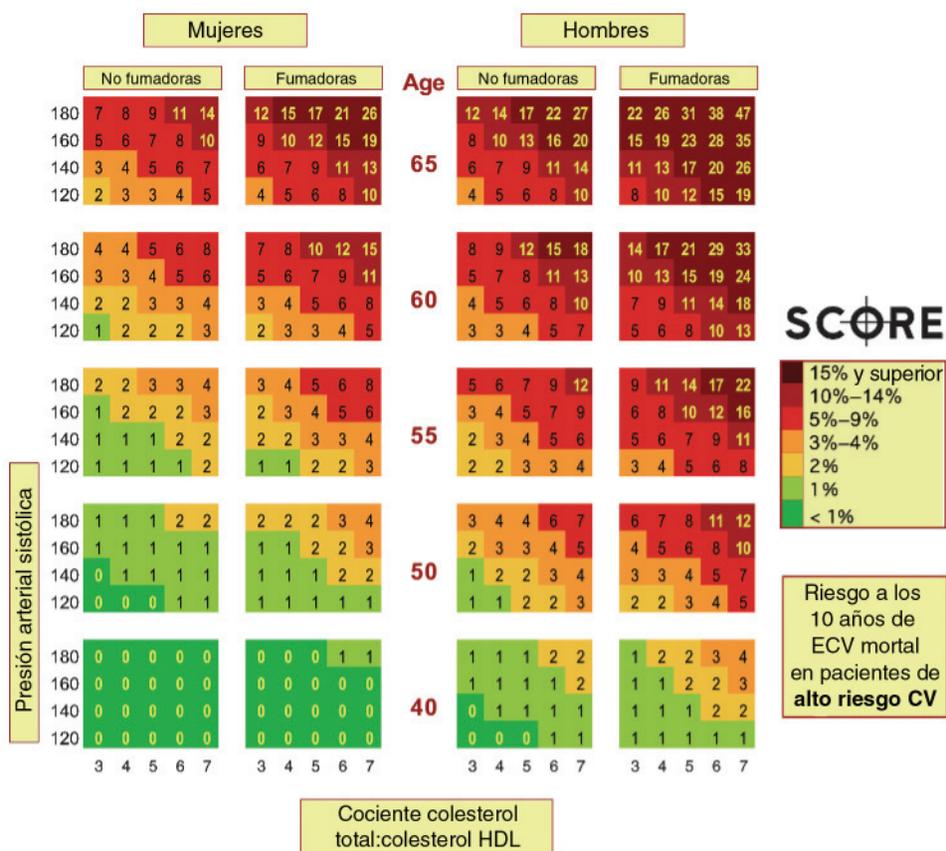


Figura 1 Riesgo a los 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) mortal en pacientes de alto riesgo CV. Tabla basada en el cociente colesterol total:colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Reproducido de Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987–1003, por autorización de Oxford University Press.

movilidad de los pacientes con AR, lo que podría contrarrestar los efectos protrombóticos.⁹⁰⁻⁹¹ Además, se ha descrito una posible interacción entre algunos AINE y el ácido acetilsalicílico, y determinados AINE podrían reducir la función antiagregante plaquetaria del ácido acetilsalicílico.⁹²⁻⁹⁶ Aún no se dispone de datos concluyentes y, por tanto, hay que tener en cuenta el posible riesgo aterotrombótico de cualquier AINE o coxib al prescribir estos fármacos según las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos, especialmente en pacientes con enfermedad CV documentada o en presencia de factores de riesgo CV.

9. Corticoesteroides: hay que utilizar la dosis más baja posible

Los corticoesteroides se utilizan con frecuencia en los pacientes reumáticos y pueden influir en el riesgo CV de dos formas opuestas. Por una parte, pueden aumentar el riesgo CV debido a sus efectos potencialmente perjudiciales sobre los lípidos, la tolerancia a la glucosa, la producción y la resistencia a la insulina, la presión arterial y la obesidad.⁹⁵⁻⁹⁷ Por otra, pueden, de hecho, reducir el riesgo de aterosclerosis y enfermedad CV al suprimir la inflamación, lo que paradójicamente podría mejorar la intolerancia a la glucosa y la dislipidemia.⁹⁸⁻⁹⁹ Debido a estos efectos opuestos de los corticoesteroides sobre el riesgo CV, es importante tener en cuenta las características de la enfermedad reumática así como los factores de riesgo CV tradicionales al considerar sus efectos netos sobre el riesgo CV.¹⁰⁰ Además, el riesgo CV es mayor en los pacientes tratados durante periodos con dosis elevadas a largo plazo que en los que reciben dosis bajas.¹⁰¹

Teniendo en cuenta todo lo anterior, no hay pruebas evidentes de que los corticoesteroides en dosis bajas contribuyan de forma significativa a aumentar el riesgo CV en la artritis inflamatoria, a

diferencia de lo que ocurre con los corticoesteroides en dosis elevadas. Estos medicamentos suprimen de forma rápida y eficaz la inflamación en la AR y su uso puede estar justificado para el tratamiento a corto plazo, por ejemplo, como «tratamiento de transición» en el periodo entre el inicio y la respuesta a un tratamiento con FARME, aunque el debate no parece haber finalizado. Por tanto, se eligió un enfoque conservador, recomendando el uso de la dosis más baja durante el menor tiempo posible.

10. Recomendación de dejar de fumar

En la actualidad, aunque no hay pruebas concluyentes de que el tabaquismo tenga un papel esencial en el exceso de riesgo CV en la AR, es evidente que contribuye a un mayor riesgo absoluto en el paciente individual. Por este motivo, se recomienda especialmente a los reumatólogos que aconsejen y ayuden a sus pacientes a dejar de fumar utilizando, siempre que sea posible, los mejores métodos basados en datos científicos.

PLAN DE INVESTIGACIÓN

El comité elaboró un plan de investigación para optimizar el control del riesgo CV (Cuadro 1). A medida que se vayan obteniendo datos de la EA y la APs, nuestra intención es volver a evaluarlos en un plazo de 2 años y revisar las guías en un plazo de 3 años. Reconocemos que nuestras recomendaciones respecto al factor de multiplicación de 1,5 proceden principalmente de las RME relevantes, lo que no representa la situación ideal. Sin embargo, hay pocas cohortes prospectivas que permitan utilizar el enfoque más habitual para definir factores de multiplicación. Por tanto, se ha elegido el umbral arbitrario, pero conservador, de

1,5. Es interesante señalar que los datos de un estudio con médicos de familia en el Reino Unido proporcionan apoyo adicional al uso de un factor de multiplicación de alrededor de 1,5.¹⁰² Evidentemente, este valor podrá revisarse en el futuro, cuando se disponga de mejores datos.

IMPlicACIONES CLíNICAS Y APLICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Esta guía está dirigida principalmente a los reumatólogos, pero también a una amplia variedad de otros profesionales sanitarios y representan la «práctica recomendada» para los pacientes con artritis inflamatoria.

Aunque se reconoce cada vez más el aumento del riesgo CV, se suele prestar poca atención a la detección y el control de enfermedades CV concomitantes, como la hipertensión y la dislipidemia. La identificación precoz, el control adecuado del riesgo CV y la vigilancia continua de los factores de riesgo son obligatorios para reducir el (exceso de) riesgo CV. El primer principio para el control es evaluar y controlar todos los componentes del riesgo CV total. Esto incluye recomendaciones apropiadas, basadas en datos científicos, sobre el tabaquismo, la actividad física, la nutrición, el peso y la presión arterial. El tratamiento cardioprotector debe iniciarse cuando el riesgo CV estimado a los 10 años esté por encima del umbral de riesgo en cada país, sea del 10% o del 20%. Por último, la clara relación entre la actividad de la enfermedad y la enfermedad CV subraya la importancia de un control estricto del proceso. En general, este documento proporciona recomendaciones basadas en datos científicos y en la opinión de expertos sobre los pasos que deben seguirse para reducir el riesgo CV en pacientes con artritis inflamatoria.

EJEMPLO

La figura 1 muestra el riesgo a los 10 años de enfermedad cardiovascular mortal en pacientes de alto riesgo. Consideremos una mujer de 63 años, fumadora, con AR, colesterol total de 7,5 mmol/l y C-HDL de 1,5 mmol/l, y presión arterial sistólica de 165 mm Hg. En este caso, según el modelo SCORE, el riesgo CV a los 10 años es de un 7% de enfermedad CV mortal en los 10 años siguientes. Si esta paciente es positiva para IgM-RF y la duración de su enfermedad es superior a 10 años, este riesgo debe multiplicarse por 1,5, lo que da como resultado una probabilidad del 10,5% de presentar una enfermedad CV mortal en los 10 años siguientes. Según las guías «holandesas» actuales, el tratamiento con estatinas, antihipertensivos o ambos se ha de iniciar cuando la puntuación de riesgo CV sea superior al 10%, siempre que la presión sistólica sea de 140 mm Hg o superior, o el C-LDL sea de 2,5 mmol/l o superior. Por tanto, se iniciará un tratamiento con una estatina y un antihipertensivo.

Agradecimientos: Agradecemos a Hans Ket, especialista en información médica (Centro Médico Universitario VU) su contribución a la búsqueda bibliográfica sistemática.

Financiación: Este proyecto fue subvencionado económicamente por la European League Against Rheumatism (EULAR).

Conflictos de intereses: Hans Bijlsma fue el editor de gestión de este artículo.

Procedencia y revisión externa: no encargado; con revisión externa.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Dougados M**, Betteridge N, Burmester GR, Euller-Ziegler L, Guillemin F, Hirvonen J *et al*. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:1172-76.
2. **Avina-Zubieta JA**, Choi HK, Sadatsafavi M, Etrinan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;**59**:1690-1697.

3. **Van Doornum S**, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;**46**:862-73.
4. **Peters MJ**, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;**34**:585-92.
5. **Han C**, Robinson DWJ, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;**33**:2167-72.
6. **Roman MJ**, Devereux RB, Schwartz JE, Lockshin MD, Paget SA, Davis A *et al*. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension* 2005;**46**:194-99.
7. **Roman MJ**, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD *et al*. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;**144**:249-56.
8. **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**:1303-7.
9. **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**:952-55.
10. **Vaudo G**, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D *et al*. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2004;**63**:31-35.
11. **del Rincón I**, 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**:2737-45.
12. **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**:402-11.
13. **Conroy RM**, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De BG *et al*. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;**24**:987-1003.
14. **Wilson PW**, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;**97**:1837-47.
15. **Chung CP**, Deser A, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P *et al*. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;**8**:R186.
16. **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**:54-58.
17. **Gonzalez A**, Maradit KH, Crowson CS, Nicola PJ, Davis JM, III, Therneau TM *et al*. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* 2007;**56**:3583-87.
18. **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**:1774-79.
19. **Bjornadal L**, Baecklund E, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekborn A. Decreasing mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from a large population based cohort in Sweden, 1964-95. *J Rheumatol* 2002;**29**:906-12.
20. **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**:29-37.
21. **Solomon DH**, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S *et al*. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;**65**:1608-12.
22. **van Halm VP**, Peters Voskuyl, *et al*. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:1395-400.
23. **Panoulas VF**, Douglas KMJ, Milionis HJ, Stavropoulos-Kalinglou A, Nightingale P, Kita MD *et al*. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;**46**:1477-82.
24. **Solomon DH**, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, Karlson EW. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:3444-49.
25. **Gonzalez A**, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ *et al*. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008;**67**:64-69.
26. **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**:731-36.
27. **Crowson CS**, Nicola PJ, Kremers HM, O'Fallon WM, Therneau TM, Jacobsen SJ *et al*. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum* 2005;**52**:3039-44.
28. **Sattar N**, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;**108**:2957-63.

29. **Ross R.** Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;**340**:115-26.
30. **Aubry MC,** Maradit-Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, Edwards WD, Gabriel SE. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;**34**:937-42.
31. **Maradit-Kremers H,** Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:722-32.
32. **Gonzalez-Gay MA,** Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Filloy JA *et al.* HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;**57**:125-32.
33. **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**:2293-99.
34. **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**:1170-1176.
35. **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**:2562-71.
36. **Hannawi S,** Haluska B, Marwick TH, Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther* 2007;**9**:R116.
37. **Wong M,** Toh L, Wilson A, Rowley K, Karschikus C, Prior D *et al.* Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:81-89.
38. **Nagata-Sakurai M,** Inaba M, Goto H, Kumeda Y, Furumitsu Y, Inui K *et al.* Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:3061-67.
39. **Choi HK,** Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;**359**:1173-77.
40. **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**:1213-18.
41. **van Halm VP,** Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006;**8**:R151.
42. **Carmona L,** Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T *et al.* All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis is not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;**66**:880-885.
43. **Naranjo A,** Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alen J, Horslev-Petersen K, Luukkainen RK *et al.* Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008;**10**:R30.
44. **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**:1072-77.
45. **Dixon WG,** Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;**56**:2905-12.
46. **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**:79-84.
47. **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**:1149-55.
48. **van Ede AE,** Laan RFJM, Blom HJ, Boers GHJ, Haagsma CJ, Thomas CMG *et al.* Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;**41**:658-65.
49. **Woolf K,** Manore MM. Elevated plasma homocysteine and low vitamin B-6 status in nonsupplementing older women with rheumatoid arthritis. *J Am Diet Assoc* 2008;**108**:443-53.
50. **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**:441-46.
51. **Whittle SL,** Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology (Oxford)* 2004;**43**:267-71.
52. **Naz SM,** Farragher TM, Bunn DK, Symmons DPM, Bruce IN. The influence of age at symptom onset and length of followup on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:985-89.
53. **Ward MM.** Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study designs? *Arthritis Rheum* 2001;**44**:1467-69.
54. **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**:1045-53.
55. **Young A,** Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S *et al.* Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;**46**:350-357.
56. **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**:412-20.
57. **Wolfe F,** Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA *et al.* The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;**37**:481-94.
58. **Farragher TM,** Goodson NJ, Naseem H, Silman AJ, Thomson W, Symmons D *et al.* Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:359-69.
59. **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**:54-58.
60. **Turesson C,** McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;**66**:70-75.61. **Turesson C,** O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;**29**:62-67.
62. **Castelli WP,** Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;**256**:2835-38.
63. **Manninen V,** Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P *et al.* Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988;**260**:641-51.
64. **Kinosian B,** Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994;**121**:641-47.
65. **Choi HK,** Seeger JD. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Rheumatol* 2005;**32**:2311-16.
66. **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**:1701-4.
67. **Yoo WH.** Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles. *J Rheumatol* 2004;**31**:1746-53.
68. **van Halm VP,** Nielen MMJ, 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* 2007;**66**:184-88.
69. **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**:374-77.
70. **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**:188-93.
71. **Boers M,** Nurmohamed MT, Doelman CJA, Lard LR, Verhoeven AC, Voskuyl AE *et al.* Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;**62**:842-45.
72. **Vis M,** Nurmohamed MT, Wolbink G, Voskuyl AE, de Koning M, van de Stadt R *et al.* Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;**32**:252-55.
73. **Spanakis E,** Sidiropoulos P, Papadakis J, Ganotakis E, Katsikas G, Karvounaris S *et al.* Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol* 2006;**33**:2440-2446.
74. **Popa C,** Netea MG, Radstake T, Van der Meer JW, Stalenhoef AFH, van Riel PLCM *et al.* Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:303-5.
75. **Georgiadis AN,** Papavasiliou EC, Lourida ES, Alamanos Y, Kostara C, Tselepis AD *et al.* Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment—a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther* 2006;**8**:R82.
76. **Popa C,** van den Hoogen FHJ, Radstake TRDJ, Netea MG, Eijsbouts AE, den Heijer M *et al.* Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;**66**:1503-7.
77. **Peters MJL,** Vis M, van Halm VP, Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF *et al.* Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;**66**:958-61.
78. **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**:2015-21.

Recommendations

79. **Baigent C**, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C *et al*. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;**366**:1267-78.
80. **bud-Mendoza C**, de la Fuente H, Cuevas-Orta E, Baranda L, Cruz-Rizo J, Gonzalez-Amaro R. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus* 2003;**12**:607-11.
81. **Okamoto H**, Koizumi K, Kamitsuji S, Inoue E, Hara M, Tomatsu T *et al*. Beneficial action of statins in patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol* 2007;**34**:964-68.
82. **Maki-Petaja KM**, Booth AD, Hall FC, Wallace SML, Brown J, McEniery CM *et al*. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:852-58.
83. **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**:2095-101.
84. **van Denderen JC**, Peters MJ, van H. V, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Statin therapy might be beneficial for patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;**65**:695-96.
85. **Flammer AJ**, Sudano I, Hermann F, Gay S, Forster A, Neidhart M *et al*. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2008;**117**:2262-69.
86. **Dagenais NJ**, Jamali F. Protective effects of angiotensin II interruption: evidence for antiinflammatory actions. *Pharmacotherapy* 2005;**25**:1213-29.
87. **Martin MF**, Surrall KE, McKenna F, Dixon JS, Bird HA, Wright V. Captopril: a new treatment for rheumatoid arthritis? *Lancet* 1984;**1**:1325-28.
88. **Bolten WW**. Problem of the atherothrombotic potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2006;**65**:7-13.
89. **Garner SE**, Fidan DD, Frankish RR, *et al*. Rofecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD003685.
90. **Goodson NJ**, Brookhart MA, Symmons DP, Silman AJ, Solomon DH. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: Results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**:367-72.
91. **Scheiman JM**, Fendrick AM. Practical approaches to minimizing gastrointestinal and cardiovascular safety concerns with COX-2 inhibitors and NSAIDs. *Arthritis Res Ther* 2005;**7** (Suppl 4):S23-S29.
92. **Crofford LJ**, Breyer MD, Strand CV, Rushitzka F, Brune K, Farkouh ME *et al*. Cardiovascular effects of selective COX-2 inhibition: is there a class effect? The International COX-2 Study Group. *J Rheumatol* 2006;**33**:1403-8.
93. **Hudson M**, Baron M, Rahme E, Pilote L. Ibuprofen may abrogate the benefits of aspirin when used for secondary prevention of myocardial infarction. *J Rheumatol*. 2005;**32**:1589-93.
94. **Greenberg JD**, Bingham CO, Abramson SB, Reed G, Sebaldt RJ, Kremer J. Effect of cardiovascular comorbidities and concomitant aspirin use on selection of cyclooxygenase inhibitor among rheumatologists. *Arthritis Rheum* 2005;**53**:12-17.
95. **Da Silva JAP**, Jacobs JWG, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Ines LBS *et al*. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;**65**:285-93.
96. **Dessein PH**, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;**31**:867-74.
97. **Panoulas VF**, Douglas KMJ, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Nightingale P, Kita MD *et al*. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;**47**:72-75.
98. **Hallgren R**, Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand* 1983;**213**:351-55.
99. **Boers M**, Nurmohamed MT, Doelman CJA, Lard LR, Verhoeven AC, Voskuyl AE *et al*. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;**62**:842-45.
100. **Bijlsma JWW**, Boers M, Saag KG, Furst DE. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis* 2003;**62**:1033-37.
101. **Wei L**, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;**141**:764-70.
102. **Hippisley-Cox J**, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A *et al*. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;**336**:1475-82.

Tratamiento de la artritis reumatoide hasta alcanzar el objetivo: recomendaciones de un grupo de trabajo internacional

Josef S Smolen,^{1,2} Daniel Aletaha,¹ Johannes W J Bijlsma,³ Ferdinand C Breedveld,⁴ Dimitrios Boumpas,⁵ Gerd Burmester,⁶ Bernard Combe,⁷ Maurizio Cutolo,⁸ Maarten de Wit,⁹ Maxime Dougados,¹⁰ Paul Emery,¹¹ Alan Gibofsky,¹² Juan Jesús Gómez-Reino,¹³ Boulos Haraoui,¹⁴ Joachim Kalden,¹⁵ Edward C Keystone,¹⁶ Tore K Kvien,¹⁷ Iain McInnes,¹⁸ Emilio Martín-Mola,¹⁹ Carlomaurizio Montecucco,²⁰ Monika Schoels,² Desirée van der Heijde⁴ en nombre del Comité de expertos T2T

Véanse al final del artículo las filiaciones numeradas

Dirección para la correspondencia:
Dr Josef S Smolen, Department of Internal Medicine 3, Division of Rheumatology, Medical University of Vienna, Waehringer Guertel 18-20, A-1090 Vienna, Austria; josef.smolen@wienkav.at

Aceptado el 12 de enero de 2010

RESUMEN

Generalidades El establecimiento de objetivos terapéuticos ha reducido el riesgo de fracaso orgánico en muchas enfermedades, como la diabetes o la hipertensión. En el caso de la artritis reumatoide (AR) no se han definido estos objetivos.

Objetivo Formular recomendaciones para obtener resultados terapéuticos óptimos en la AR.

Métodos Un grupo de trabajo formado por reumatólogos y un paciente desarrolló un conjunto de recomendaciones basadas en datos científicos obtenidos mediante una revisión bibliográfica sistemática y la opinión de especialistas. Dichas recomendaciones se comentaron, se modificaron y se sometieron a votación por más de 60 especialistas de distintas regiones del mundo en un procedimiento de tipo Delphi. De este proceso se derivaron los grados de comprobación científica, la solidez de las recomendaciones y los niveles de coincidencia.

Resultados La actividad de *Treat-to-Target* (tratamiento hasta alcanzar el objetivo) dio lugar a 10 recomendaciones. El objetivo del tratamiento se definió como la remisión y, como objetivo alternativo en pacientes con enfermedad de larga duración, se estableció una baja actividad de la enfermedad. Se recomendó un seguimiento periódico (cada 1–3 meses durante la fase activa de la enfermedad) con una adaptación terapéutica adecuada para alcanzar el estado deseado en un plazo de 3 meses a 6 meses como máximo. En las exploraciones de seguimiento deben emplearse mediciones compuestas de actividad de la enfermedad que incluyan recuentos de articulaciones. Otros puntos proporcionan información adicional sobre aspectos particulares de la enfermedad. Los niveles de coincidencia fueron muy elevados para muchas de estas recomendaciones ($\geq 9/10$).

Conclusión Las 10 recomendaciones están destinadas a informar a los pacientes, reumatólogos y otras personas interesadas sobre las estrategias para obtener resultados óptimos en la AR a partir de los datos científicos y la opinión de especialistas.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de los últimos 15 años, los reumatólogos han desarrollado y han sido testigos de muchos cambios paradigmáticos en el tratamiento de la

artritis reumatoide (AR). Sin embargo, estos conocimientos aún no se han formulado con claridad. Como resultado, muchos de estos cambios no se han puesto en práctica en la mayoría de los países europeos ni en otras partes del mundo.

En otros muchos campos de la medicina se han definido objetivos para mejorar los resultados, lo que se tradujo en una reducción del riesgo de daño orgánico.^{1–7} En el tratamiento de los pacientes con diabetes, hiperlipidemia e hipertensión, estos aspectos han sido ampliamente aceptados y aplicados en la práctica; los médicos piden pruebas de laboratorio para determinar las concentraciones de colesterol, triglicéridos, glucosa en sangre y HbA1c, controlan la presión arterial y adaptan el tratamiento según corresponda; los pacientes conocen estos valores y son conscientes de los objetivos del tratamiento.

En la AR, el daño articular y la discapacidad física son las principales consecuencias adversas asociadas a la reducción en la calidad de vida y a la mortalidad prematura.^{8–11} A su vez, la actividad de la enfermedad, manifestada por el recuento de articulaciones inflamadas, las concentraciones de reactantes de la fase aguda o los índices compuestos de actividad de la enfermedad, es un buen factor de predicción del daño y la discapacidad física.^{12–20}

Los cambios paradigmáticos mencionados antes están relacionados con varios factores. En primer lugar, se ha demostrado que la reducción del daño articular y la mejoría de la función física son una consecuencia inequívoca del inicio precoz del tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), en comparación con un inicio tardío.^{21–22} En segundo lugar, la definición de las variables fundamentales y el desarrollo de índices compuestos para evaluar la AR ha permitido evaluar de forma fiable la actividad de la enfermedad.^{23–26} En tercer lugar, los nuevos medicamentos aprobados, en particular los fármacos biológicos, han permitido obtener resultados sin precedentes.^{23–27} En cuarto lugar, el control estructurado de los pacientes con un objetivo de tratamiento, que suele ser una baja actividad de la enfermedad (BAE), produce mejores resultados que los medios de seguimiento tradicionales.^{28–30}

Por último, la remisión es, en la actualidad, un objetivo factible en muchos pacientes en los ensayos

clínicos y en la práctica clínica,³¹⁻³⁴ y la consecución rápida de la remisión puede detener el daño articular, con independencia del tipo de FARME utilizado: sintético o biológico.²⁰ No obstante, los pacientes incluidos en estudios clínicos recientes han recibido con frecuencia solo un número muy reducido de FARME, a pesar de la larga duración de su enfermedad,³⁵⁻³⁷ lo que indica un tratamiento insuficiente, si bien los reumatólogos parecen estar bien informados de los avances recientes en el tratamiento de la AR.³⁸

El objetivo del grupo de trabajo era llegar a un consenso sobre una serie de recomendaciones destinadas a mejorar el tratamiento de la AR en la práctica clínica y a servir de guía para el tratamiento hasta alcanzar el objetivo (*treatment-to-target*, "T2T"). La búsqueda de consenso se basó en datos científicos obtenidos mediante una revisión bibliográfica sistemática, que reveló mejores resultados con el uso de enfoques terapéuticos estratégicos.³⁹

MÉTODOS

Esta actividad se realizó en varios etapas. En primer lugar, se formó, en 2008, un comité directivo formado por reumatólogos y un paciente con AR (los autores), identificados en función de su experiencia en el tratamiento de la AR, su participación en ensayos clínicos, el desarrollo de declaraciones de consenso y su distribución regional en Europa y Norteamérica.

El Comité Directivo consideró la revisión bibliográfica sistemática un paso inicial obligatorio como base para el consenso en la definición de los objetivos de tratamiento. Después de definir las preguntas que se incluirían en la búsqueda, una persona del grupo (MS) llevó a cabo la revisión bibliográfica, que se ha publicado de forma detallada como artículo adjunto.³⁹ Sobre esta base, el Comité Directivo formuló un conjunto provisional de recomendaciones en línea con los procedimientos normalizados de trabajo de la European League Against Rheumatism (EULAR)⁴⁰ en una segunda reunión.

En marzo de 2009 se presentaron estas recomendaciones provisionales para su discusión, modificación y voto a más de 60 especialistas europeos, estadounidenses, latinoamericanos, japoneses y australianos, y a cinco representantes de los pacientes. Se determinaron el grado de comprobación científica y la solidez de cada recomendación,^{41 42} y las recomendaciones se clasificaron de la A (categoría más alta) a la D (categoría más baja) basándose en la revisión bibliográfica sistemática³⁹ ratificada por el Comité Directivo.

Las discusiones tuvieron lugar en sesiones de trabajo de grupo y plenarias en la cumbre de especialistas, y las decisiones se tomaron utilizando una técnica de Delphi modificada.⁴³ A continuación, se votó cada declaración de forma anónima, utilizando un sistema digital. Se aceptaron las declaraciones apoyadas por $\geq 75\%$ de los votos y se rechazaron aquellas con $\leq 25\%$ de votos. El resto se sometió a una nueva discusión y votación, siendo necesario $\geq 67\%$ de apoyo o bien, una tercera ronda con una mayoría $\geq 50\%$, para aprobarlo. Después, el grupo votó sobre el nivel de coincidencia con cada uno de los puntos derivados, utilizando una escala de valoración numérica de 10 puntos (1 = desacuerdo total, 10 = acuerdo total).

Las declaraciones se distribuyeron por correo electrónico para recabar comentarios finales. Solo se consideraron las sugerencias de mejora de la claridad del texto o la eliminación de redundancias. No se aceptaron los cambios de significado propuestos, aunque se incluirán en su mayoría en los comentarios a cada punto.

RESULTADOS

Enfoque basado en datos científicos

La etapa final de la revisión bibliográfica sistemática incluyó únicamente 19 artículos completos y 5 resúmenes recientes que

tenían como base de la investigación el tratamiento hasta alcanzar el objetivo. Los resultados se han publicado de forma detallada en un artículo adjunto.³⁹

Declaraciones

El cuadro 1 muestra las declaraciones que recibieron un voto mayoritario del Comité de expertos en la última ronda de votación. Estas declaraciones se comentan con detalle a continuación.

Principios globales

El Comité consideró que ciertos aspectos relacionados con el tratamiento de la AR constituyen una plataforma sobre la que pueden basarse recomendaciones específicas. Estos puntos se consideraron principios globales, aunque también se sometieron a discusión y a votación.

(A) *El tratamiento de la artritis reumatoide debe basarse en una decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo.* El paciente no solo debe ser informado de las opciones terapéuticas y los motivos para recomendar un tratamiento específico sopesando el beneficio y el riesgo, sino que debe participar en la decisión sobre el tratamiento que debe aplicarse. Este punto se aceptó de forma unánime.

(B) *El objetivo principal del tratamiento de un paciente con artritis reumatoide es aumentar al máximo la calidad de vida relacionada con la salud a largo plazo, mediante el control de los síntomas, la prevención del daño estructural, la normalización de la función y la participación social.* Esta declaración general se refiere a todos los aspectos de los procedimientos terapéuticos, incluida la selección de fármacos, la aplicación de estrategias de tratamiento y el seguimiento de la AR ((81,6% de aceptación).

(C) *La supresión de la inflamación es la forma más importante para conseguir estos objetivos.* Este principio se basa en el hecho de que la respuesta inflamatoria subyacente a la AR es la responsable de los signos y síntomas de la enfermedad, y se asocia a consecuencias adversas en todos los aspectos mencionados en (B)^{12 13 19 44 45} (72,9% de aceptación en la segunda ronda de votación). Se discutió si el término supresión podría traducirse fácilmente a otros idiomas; en este sentido, se propuso utilizar sinónimos como abolición, corrección, suspensión, detención o inhibición, pero se concluyó que supresión deja menos margen para otras interpretaciones que la mayoría de los otros términos.

(D) *Tratamiento hasta alcanzar el objetivo, midiendo la actividad de la enfermedad y ajustando el tratamiento según corresponda para optimizar los resultados en la artritis reumatoide.* A pesar de que se hizo un esfuerzo por centrarse en puntos individuales relacionados con el tema del T2T, el Comité de expertos estaba tan convencido de la naturaleza principal y la verdad de esta declaración que el 91,8% de los especialistas la aceptó.

Recomendaciones

Los principios globales van seguidos por el conjunto final de 10 recomendaciones, tal como las formuló el Comité de expertos. La secuencia sigue un orden jerárquico y lógico; por ejemplo, la primera declaración se considera la más importante, aunque las demás también tienen importancia. El peso de cada punto se refleja en el grado de comprobación científica, la solidez de la recomendación y el nivel de coincidencia, indicado en la Tabla 1.

(1) *El objetivo principal del tratamiento de la artritis reumatoide debe ser un estado de remisión clínica.* El grado de comprobación científica que apoya esta declaración es bajo (categoría III o IV), ya que los ensayos estratégicos han intentado conseguir una BAE²⁸⁻³⁰ y no hay estudios formales que comparen una estrategia de tratamiento de la AR con el objetivo 'remisión'

Cuadro 1. Recomendaciones

Principios globales

- (A) El tratamiento de la artritis reumatoide debe basarse en una decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo.
- (B) El objetivo principal del tratamiento de un paciente con artritis reumatoide es aumentar al máximo la calidad de vida relacionada con la salud a largo plazo, mediante el control de los síntomas, la prevención del daño estructural, la normalización de la función y la participación social.
- (C) La supresión de la inflamación es la forma más importante para alcanzar estos objetivos.
- (D) Tratamiento hasta alcanzar el objetivo, midiendo la actividad de la enfermedad y ajustando el tratamiento según corresponda para optimizar los resultados en la artritis reumatoide.

10 recomendaciones sobre el tratamiento de la artritis reumatoide hasta alcanzar el objetivo, basadas tanto en datos científicos como en la opinión de expertos:

- (1) El objetivo principal del tratamiento de la artritis reumatoide debe ser un estado de remisión clínica.
- (2) La remisión clínica se define como la ausencia de signos y síntomas de actividad significativa de la enfermedad inflamatoria.
- (3) Aunque la remisión debe ser un objetivo claro, basándose en los datos científicos disponibles, una baja actividad de la enfermedad puede ser un objetivo terapéutico alternativo aceptable, en particular en casos de enfermedad establecida de larga duración.
- (4) Hasta que se alcance el objetivo de tratamiento deseado, el tratamiento farmacológico debe ajustarse al menos cada 3 meses.
- (5) Los criterios de valoración de la actividad de la enfermedad deben obtenerse y documentarse regularmente, hasta una vez al mes en los pacientes con una actividad alta o moderada de la enfermedad, o con menos frecuencia (p. ej., cada 3–6 meses) en los pacientes con una baja actividad de la enfermedad mantenida o en remisión.
- (6) Es necesario utilizar en la práctica clínica habitual índices compuestos validados de actividad de la enfermedad, que incluyan valoraciones articulares, para guiar las decisiones de tratamiento.
- (7) Deben considerarse los cambios estructurales y el deterioro funcional al tomar decisiones clínicas, además de evaluar índices compuestos de actividad de la enfermedad.
- (8) El objetivo de tratamiento deseado debe mantenerse durante toda la evolución restante de la enfermedad.
- (9) La consideración de la comorbilidad, los factores particulares del paciente y los riesgos asociados a la medicación puede influir en la elección del índice (compuesto) de la actividad de la enfermedad y del nivel del valor objetivo.
- (10) El paciente debe estar adecuadamente informado sobre el objetivo del tratamiento y la estrategia prevista para conseguirlo bajo la supervisión del reumatólogo.

Tabla 1 Datos científicos, coincidencia y votos para cada una de las recomendaciones

Punto	Categoría de datos científicos	Solidez de la recomendación	Nivel de coincidencia	Porcentaje de votos en la última votación (número de votaciones*)
1	III	C	9,1	83 (1)
2	IV	D	7,8	76 (8)
3	Ib	A	8,6	77 (3)
4	Ib	A	8,7	77 (6)
5	IV	D	8,5	53 (3)
6	IV	D	9,0	93,4 (5)
7	IV	D	9,3	79,6 (9)
8	III	C	9,7	92,6 (1)
9	IV	D	9,5	74,5 (3)
10	IV	D	9,3	90,6 (4)

* En varios de estos puntos, el número de votos está relacionado con la redacción del texto, aunque la inclusión de la declaración se había aceptado en votaciones anteriores.

con otra estrategia. En algunos estudios se evaluaron las frecuencias de remisión con diferentes tratamientos⁴⁶ o la remisión fue el criterio de valoración principal^{32–46} pero excepto en un caso,⁴⁶ esto se investigó mediante un tratamiento estadístico y no mediante el cambio de estrategia. Por otra parte, los resultados funcionales y radiológicos de estos últimos estudios proporcionan datos importantes que apoyan esta declaración. Asimismo, los subanálisis de varios ensayos clínicos indican que los mejores resultados se logran cuando se alcanza la remisión, incluso cuando se comparan con una BAE.^{20–47} Además, es posible conseguir la remisión en una proporción significativa de pacientes,

en particular con AR incipiente. Por tanto, se consideró que era un objetivo fundamental para *todos* los pacientes (83% de apoyo; coincidencia media: 9,1/10). La importancia del mantenimiento de la remisión se aborda más adelante.

(2) *La remisión clínica se define como la ausencia de signos y síntomas de actividad significativa de la enfermedad inflamatoria.* Esta declaración se basa por completo en la opinión de los especialistas (categoría IV). Aunque hay muchas definiciones de remisión, como la del American College of Rheumatology (ACR) o las basadas en índices compuestos de actividad de la enfermedad,^{14–48–49} todas ellas incluidas en las recomendaciones de la EULAR/ACR para los informes de ensayos clínicos,^{50–51} es bien sabido que algunos criterios admiten un mayor grado de actividad residual de la enfermedad que otros.^{14–52–53} Además, incluso cuando no es posible detectar clínicamente la inflamación, puede que siga presente de forma subclínica.^{54–55} La mayoría de los expertos coincidió en que la definición de remisión no debería admitir actividad residual de la enfermedad clínica. Por otra parte, se aceptó que cierto dolor articular residual o una sola articulación inflamada en un paciente con enfermedad prolongada podría ser compatible con un estado de remisión. Así pues, se acuñó el término remisión de la ‘actividad de la enfermedad inflamatoria’, dado que la inflamación articular y la proteína C-reactiva (PCR), pero no la sensibilidad ni el dolor aislados, se asocian a la progresión del daño articular.¹³ El término ‘significativa’ deja claro que un grado superior a muy pequeño de actividad inflamatoria residual no es aceptable, en concordancia con los resultados de la encuesta.⁵⁶ En este sentido, también es necesario tener en cuenta los reactantes de la fase aguda, como la PCR, ya que su aumento refleja actividad de la enfermedad inflamatoria (véase también la declaración 9). La votación final logró la

aprobación por el 76% de los expertos. En la actualidad, hay una iniciativa en curso de la ACR/EULAR para definir la remisión.

(3) *Aunque la remisión debe ser un objetivo claro, basándose en los datos científicos disponibles, una baja actividad de la enfermedad puede ser un objetivo terapéutico alternativo aceptable, en particular en casos de enfermedad establecida de larga duración.* Esta declaración confirma que la remisión es el objetivo terapéutico definitivo. No obstante, como todos los ensayos clínicos estratégicos se han centrado en la BAE,²⁸⁻³⁰ el objetivo con el mejor grado de comprobación científica es un estado de BAE, según los puntos de corte establecidos para los distintos índices compuestos (categoría Ib). En pacientes con una enfermedad de larga duración, daño articular considerable y varios fracasos de tratamientos previos, es posible que la remisión no sea realista y que una BAE sea el mejor estado alcanzable. De hecho, muchos pacientes con AR establecida pueden preferir un 'estado de BAE' antes que intentar forzar una remisión a toda costa. Es importante señalar, sin embargo, que la BAE debe ser el objetivo mínimo al que se puede aspirar (una 'alternativa aceptable a la remisión'), y que obviamente los pacientes no deben permanecer en un estado moderado o elevado de actividad de la enfermedad. Por último, cuando se utiliza la BAE como objetivo alternativo, es importante que se mantenga (tal como se indicó para la remisión; véase también el punto 8).

(4) *Hasta que se alcance el objetivo de tratamiento deseado, el tratamiento farmacológico debe ajustarse al menos cada 3 meses.* Los ensayos clínicos indican que el máximo beneficio clínico no suele alcanzarse antes de 3 meses de tratamiento. En los ensayos estratégicos se realizó con éxito un cambio de tratamiento de FARME cada 1-3 meses.²⁸⁻³⁰ Por tanto, si los pacientes no alcanzan al menos un estado de BAE en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento, éste debe modificarse (categoría Ib). Esto no implica necesariamente un cambio de fármacos, ya que debe tenerse en cuenta el grado de variación de la actividad de la enfermedad con respecto al estado basal de cada paciente, en especial en aquellos con una gran actividad de la enfermedad al inicio del tratamiento. Un ajuste de la dosis de la medicación existente puede ser suficiente para producir un beneficio adicional, que debe evaluarse durante los 1-3 meses siguientes. Por otra parte, en los pacientes cuya actividad de la enfermedad no haya mejorado de forma importante en 3 meses, se debe considerar el cambio del régimen farmacológico a partir de ese momento temprano. Los estudios respectivos apoyan la elección de este punto temporal.^{28-30 47 57}

(5) *Los índices de valoración de la actividad de la enfermedad deben obtenerse y documentarse regularmente, hasta una vez al mes en los pacientes con una actividad alta o moderada de la enfermedad, o con menos frecuencia (p. ej., cada 3-6 meses) en los pacientes con una baja actividad de la enfermedad mantenida o en remisión.* La progresión del daño articular se puede detectar al cabo de pocas semanas en pacientes con gran actividad de la enfermedad.⁵⁸ Por lo tanto, en pacientes con gran actividad de la enfermedad es necesario evaluar con frecuencia (a la larga, incluso mensualmente) el estado de la enfermedad para adaptar el tratamiento según corresponda (categoría Ib). Una vez que los pacientes alcanzan la remisión (o el objetivo alternativo de BAE si tienen AR de larga duración) y se mantienen en este estado, puede ser suficiente evaluarlos con menos frecuencia. La clave en este caso es el término 'mantener', que indica que incluso si se alcanza el estado deseado, inicialmente se necesitan exploraciones de control más frecuentes para asegurarse de que el estado no cambia rápidamente (recidiva). El primer ejemplo para los pacientes con gran actividad de la enfermedad, 'hasta una vez al mes', se basa en los ensayos estratégicos, en los que se evaluó a los

pacientes con gran actividad de la enfermedad cada 1-3 meses.^{28 30} El otro ejemplo, 'por ejemplo, cada 3-6 meses' fue un acuerdo al llegaron los especialistas, ya que algunos reumatólogos temían la reactivación a corto plazo de la AR que podría detectarse precozmente con exploraciones cada 3 meses. En los pacientes que han logrado la remisión y están informados adecuadamente sobre la necesidad de acudir antes al reumatólogo si su estado cambia, puede ser suficiente con exploraciones de control anuales.

(6) *Es necesario utilizar en la práctica clínica habitual índices compuestos validados de actividad de la enfermedad, que incluyan valoraciones articulares, para guiar las decisiones de tratamiento.* El comité estaba convencido de que el uso de índices compuestos de actividad de la enfermedad constituye la mejor forma de evaluar la actividad del proceso y la respuesta al tratamiento, aunque esta es una opinión de los especialistas (categoría IV). La AR es heterogénea y las valoraciones compuestas son las que mejor captan esta heterogeneidad.^{59 60} Hay varios índices compuestos validados de actividad de la enfermedad, que incluyen la valoración articular.⁶¹ Un aspecto importante es que la gran mayoría de los especialistas consideraron que estos índices debían incluir valoraciones articulares, ya que las articulaciones constituyen el 'órgano' afectado en la AR y el uso de criterios que no incluyeran el recuento de articulaciones podría carecer de validez o ser inexacto (influido por factores no relacionados con la enfermedad). De hecho, este punto, tal como está planteado, obtuvo uno de los mayores niveles de coincidencia (9,0). Las pautas recientes de la EULAR/ACR para los informes de los ensayos clínicos mencionan índices compuestos validados que incluyen el recuento de articulaciones realizado por un reumatólogo u otro profesional sanitario, como la puntuación de actividad de la enfermedad (*Disease Activity Score*, DAS) o la DAS con recuentos de 28 articulaciones (DAS28), el índice simplificado de actividad de la enfermedad (SDAI) y el índice clínico de actividad de la enfermedad (CDAI)^{50 51}; estos instrumentos también son útiles en la práctica clínica. Para dar al médico la posibilidad de elegir, se utilizó el término neutro 'índices compuestos de actividad de la enfermedad'.

(7) *Deben considerarse los cambios estructurales y el deterioro funcional al tomar decisiones clínicas, además de evaluar los índices compuestos de actividad de la enfermedad.* Este punto reitera la importancia de utilizar criterios compuestos de la actividad de la enfermedad, pero indica que también hay que tener en cuenta otros aspectos, como el deterioro funcional y el daño articular, que dependen del grado de actividad de la enfermedad. Sin embargo, a corto plazo, la mayoría de los pacientes (incluso aquéllos con gran actividad de la enfermedad) no muestran progresión de la destrucción articular.⁶² Por tanto, el efecto de la actividad de la enfermedad sobre el daño radiológico varía de un paciente a otro. El comité consideró que debían hacerse radiografías una vez al año y estimar (sin puntuar) la posible progresión del daño articular. Si el daño articular parece progresar a pesar de haber alcanzado el objetivo deseado (p. ej., una BAE), puede ser necesario intensificar el tratamiento (categoría IV). Sin embargo, es posible que haya que considerar el tiempo de demora de la progresión radiológica.⁶³ Este punto no menciona las radiografías, lo que indica que hay otros instrumentos conocidos (y validados) que también pueden utilizarse para conocer el daño articular, en particular la RM y la ecografía. Es importante recordar que las valoraciones deben estar a cargo de personas con suficiente experiencia en la interpretación de estas imágenes. Además del daño articular, el deterioro continuo de la función física a pesar de haber alcanzado el nivel deseado de actividad de la enfermedad también puede requerir un cambio de tratamiento (categoría IV). Sin embargo, en algunos pacientes, es posible que

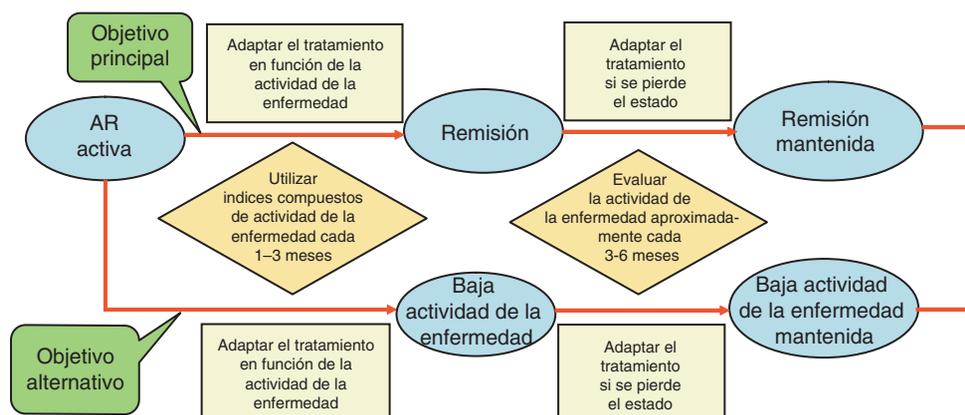


Figura 1 Algoritmo para tratar la artritis reumatoide (AR) hasta alcanzar el objetivo basándose en las recomendaciones indicadas en el cuadro 1 y comentadas con más detalle en las notas explicativas. El objetivo principal (remisión y mantenimiento de la remisión) y el objetivo alternativo (baja actividad de la enfermedad en pacientes con enfermedad de larga duración) se indican en vías separadas, pero las estrategias para lograr los objetivos son básicamente idénticas. La adaptación del tratamiento debe hacerse por lo general mediante exploraciones de control con una frecuencia adecuada y utilizando índices compuestos de actividad de la enfermedad que incluyan el recuento de articulaciones.

los criterios de valoración funcional no capten suficientemente el deterioro funcional, especialmente en personas con determinadas profesiones que experimentan una reducción de la función y de la capacidad laboral personal debido a la afectación de una articulación concreta, y requieren un cambio de tratamiento aunque tengan una BAE según los demás criterios. Por lo tanto, pueden necesitarse opciones especiales para el tratamiento óptimo de determinados pacientes.

(8) *El objetivo de tratamiento deseado debe mantenerse durante toda la evolución restante de la enfermedad.* Una vez que la actividad de la enfermedad se ha reducido al objetivo terapéutico deseado (p. ej., la remisión), este estado debe mantenerse de forma continua (categoría III). En primer lugar, solo la remisión sostenida y persistente detendrá el daño;^{20 63} en segundo lugar, cualquier aumento de la actividad de la enfermedad puede reactivar el proceso destructivo.⁶⁴ Hay que tener precaución al tomar la decisión de reducir la dosis o la frecuencia de administración de los FARME sintéticos o biológicos, y sobre todo, al tomar la decisión de suspenderlos. La suspensión del tratamiento con FARME sintéticos en pacientes con remisión dio como resultado el doble de recidivas y dificultades para volver a alcanzar la remisión.⁶⁵ No existen estudios similares sobre los fármacos biológicos.

(9) *La consideración de la comorbilidad, los factores particulares del paciente y los riesgos asociados a la medicación puede influir en la elección del índice (compuesto) de la actividad de la enfermedad y del nivel del valor objetivo.* Los índices de valoración de la actividad de la enfermedad, como DAS, DAS28, SDAI, CDAI, comprenden varias variables y algunas de ellas pueden resultar afectadas por la comorbilidad o por otros factores del paciente que invaliden parcialmente el resultado obtenido (categoría IV). Por ejemplo, las articulaciones dolorosas y la valoración de la enfermedad por el paciente pueden verse exageradas con ciertas enfermedades concomitantes, como la fibromialgia; o bien, cuando se utiliza la velocidad de sedimentación globular (VSG), las enfermedades con alteraciones de la VSG pueden afectar a la puntuación. Entonces es necesario interpretar los componentes individuales de los índices compuestos. De la misma forma, puede ser necesario flexibilizar el valor objetivo en pacientes con ciertas comorbilidades (o que utilicen ciertos medicamentos conjuntamente), como infecciones crónicas, insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca congestiva y otras enfermedades.

(10) *El paciente debe estar adecuadamente informado sobre el objetivo del tratamiento y la estrategia prevista para conseguirlo bajo la supervisión del reumatólogo.* Esta declaración es un punto aparte para recordar a todos los profesionales sanitarios que tratan a pacientes con AR que es extremadamente importante comentar con ellos los motivos para intentar alcanzar el objetivo seleccionado, las opciones terapéuticas disponibles y las estrategias previstas para conseguirlo (categoría IV). Asimismo, es esencial que el reumatólogo defina el objetivo junto con el paciente, dirija la estrategia elegida y haga un seguimiento del paciente a lo largo del tiempo, ya que otros profesionales no están tan bien informados sobre la propia enfermedad, los beneficios y riesgos de cada medicamento para tratar la AR, y el riesgo de comorbilidades. En este sentido, puede ser difícil informar a los pacientes con AR incipiente de la necesidad de un tratamiento farmacológico intensivo o a los pacientes con síntomas relativamente leves de la necesidad de ajustar el tratamiento. Por tanto, este punto también resalta la importancia de los programas de formación específicamente estructurados para los pacientes y del diseño de programas que ayuden a los profesionales sanitarios a tratar los problemas apropiados con los pacientes.

Datos científicos y coincidencia

Para todas las declaraciones, la categoría de los datos y la solidez de las recomendaciones se determinaron en función de la revisión bibliográfica sistemática³⁹ y se muestran en la Tabla 1. Además, se indica el nivel de coincidencia alcanzado durante la votación final en la reunión del Comité de expertos (Tabla 1). Por motivos de transparencia, también mostramos el número de votaciones necesarias para la formulación definitiva de las declaraciones, así como el porcentaje de participantes que votaron por dicha formulación. El nivel de coincidencia osciló entre 7,8 y 9,7 en una escala de 10 puntos.

DISCUSIÓN

Las recomendaciones presentadas se basan en la combinación de una revisión bibliográfica sistemática y la opinión de expertos.

El proceso se inició con un Comité Directivo que siguió los procedimientos normalizados de trabajo de la EULAR para formular las recomendaciones,⁴⁰ y finalizó tras los debates entre más de 60 especialistas de todo el mundo. Es importante señalar que entre estos especialistas había cinco pacientes. También cabe destacar el elevado nivel de coincidencia en la mayoría de las

declaraciones y, teniendo en cuenta que el grupo de expertos procedía de tantos países y regiones del mundo, esta coincidencia implica un amplio reconocimiento y consenso internacional.

Las recomendaciones se formularon teniendo en mente el resultado óptimo para la AR. No tienen en cuenta las posibles limitaciones económicas o de acceso a determinados tratamientos, ya que la atención no se centró en un tipo particular de tratamiento, sino en el objetivo terapéutico que es necesario alcanzar, independientemente de la accesibilidad. No obstante, al variar la accesibilidad, variará la proporción de pacientes que pueda alcanzar el objetivo deseado, aunque se ha demostrado que el seguimiento de las estrategias de tratamiento puede mejorar los resultados de forma significativa, incluso cuando se utilizan tratamientos asequibles y fácilmente accesibles.²⁸⁻³⁰

Como conclusión principal, el Comité de expertos aceptó de forma prácticamente unánime que la remisión debería ser el objetivo terapéutico final en la AR. Sin embargo, puesto que este enfoque no se ha investigado en ningún ensayo terapéutico (por ejemplo, comparándolo con el objetivo de alcanzar una BAE), esta recomendación se basa en la opinión de los especialistas, aunque está corroborada por una gran cantidad de datos circunstanciales. Existen pruebas reales del efecto beneficioso de tratar de forma estructurada la AR hasta lograr un objetivo de BAE, en comparación con un tratamiento no estructurado.²⁸⁻²⁹ Sin embargo, el Comité de expertos consideró que, aunque éste puede ser un paso importante y el principal objetivo alternativo, la consecución de una BAE solo puede aplicarse a pacientes con AR de larga duración que se haya vuelto resistente a la intervención terapéutica. En cambio, en la AR incipiente, la BAE debe ser únicamente un paso intermedio en el camino hacia la remisión. En la Figura 1 se resume de forma simplificada todo el enfoque terapéutico por objetivos.

Aunque hay varios puntos que proporcionan orientación adicional en relación a las declaraciones principales (1) y (3), hay tres recomendaciones adicionales que destacan en el contexto de la práctica actual: los números (4), (5) y (6). La recomendación (6) tuvo una de las votaciones y nivel de coincidencia más altos, y señala la necesidad de utilizar índices compuestos para valorar la actividad de la enfermedad, que incluyan recuentos de articulaciones, en el seguimiento de los pacientes con AR. El 93,4% de los especialistas votó en favor de incluir las evaluaciones articulares. Los puntos (4) y (5) recomiendan ajustar el tratamiento al menos cada 3 meses si no se alcanza el objetivo terapéutico y evaluar a los pacientes con estados más altos de actividad de la enfermedad con intervalos más cortos, hasta 1 vez al mes, para poder adaptar a tiempo el tratamiento.

Estas recomendaciones llegan en un momento en el que tanto la remisión como la BAE son objetivos factibles con los recursos terapéuticos actuales.³¹⁻³² Estas recomendaciones tienen por objeto servir de guía para alcanzar este objetivo, según la opinión de los especialistas. Están dirigidas a todas las partes interesadas: a los pacientes, a los que estas declaraciones indican las estrategias óptimas para prevenir o contener el daño y la discapacidad; a los reumatólogos y otros profesionales sanitarios, que están interesados en hacer lo mejor para los pacientes; y también a los organismos oficiales, como los gobiernos o los pagadores, que pueden utilizar este documento como referencia para evaluar el éxito del tratamiento de los pacientes con AR en su entorno.

En el pasado se han formulado muchos grupos de recomendaciones para tratar la AR incipiente y establecida.⁶⁶⁻⁶⁸ Sin embargo, ninguno de ellos incluía los aspectos importantes de definir específicamente el objetivo de tratamiento para la AR ni detallaba las estrategias para conseguirlo. Esto es lo que ofrece el presente conjunto de recomendaciones. Su aplicación prevendrá

la progresión del daño articular y corregirá la discapacidad física, un objetivo fundamental para el nuevo decenio.

Recomendaciones como las que se presentan aquí suelen dar origen a varias cuestiones de investigación. Este programa de investigación está implícitamente indicado por el contenido de todas las declaraciones con datos de categoría IV; sería importante realizar estudios que investigaran las pruebas científicas que respaldan estas opiniones de los expertos. Por otra parte, muchas de estas recomendaciones de categoría IV se basan en una gran cantidad de datos indirectos, por lo que sería interesante investigar la posibilidad de mejorar la base de datos científicos en esos términos y circunstancias, asignando niveles especiales.

Filiaciones de los autores: ¹Departamento de Medicina interna 3, División de reumatología, Universidad Médica de Viena, Viena, Austria

²2º Departamento de Medicina, Centro de Enfermedades Reumáticas, Hospital Hietzing, Viena, Austria

³Centro Médico Universitario de Utrecht, Departamento de Reumatología e Inmunología clínica, Utrecht, Países Bajos

⁴Centro Médico de la Universidad de Leiden, Departamento de Reumatología, Leiden, Países Bajos

⁵Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Creta, Creta, Grecia

⁶Universidad Humboldt, Departamento de Reumatología e Inmunología Clínica, Hospital Charité, Berlín, Alemania

⁷Service d'Immuno-Rhumatologie, Universidad de Montpellier, Hospital Lapeyronie, Montpellier, Francia

⁸Laboratorio de Investigación y Unidad Clínica Docente de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Génova, Génova, Italia

⁹Comité permanente de la EULAR de personas con artritis/reumatismo en Europa, Zurich, Suiza

¹⁰Universidad René Descartes, Hospital Cochin, Servicio de Reumatología B, París, Francia

¹¹Academic Unit of Musculoskeletal Disease, University of , Leeds, RU

¹²Weill Medical College, Cornell University Hospital for Special Surgery, Nueva York, EE. UU.

¹³Hospital Clínico de la Universidad de Santiago, Laboratorio NEIRID, Santiago de Compostela, España

¹⁴Institut de rhumatologie de Montréal, Montréal, QC, Canadá

¹⁵Centro Fiebiger, Universidad Friedrich-Alexander, Erlangen, Alemania

¹⁶University of Toronto, Toronto, Canadá

¹⁷Servicio de Reumatología, Hospital Diakonhjemmet, Oslo, Noruega

¹⁸University of Glasgow, Glasgow, RU

¹⁹Hospital La Paz, Madrid, España

²⁰Departamento de Reumatología, Universidad de Pavia, IRCCS Policlinico S Matteo, Pavia, Italia

Miembros adicionales del Comité de expertos T2T: José Luis Andreu (España), Martin Bergman (EE. UU.), Harald Burkhardt (Alemania), Vivian Bykerk (Canadá), Mario Cardiel (México), Filip Codruta (Rumanía), Hector Corominas (España), Alexandros Drosos (Grecia), Patrick Durez (Bélgica), Hani ElGabalawy (Canadá), Cristina Estrach (Reino Unido), Bruno Fautrel (Francia), Gianfranco Ferracioli (Italia), Roy Fleischman (EE. UU.), Joao Eurico Fonseca (Portugal), Cem Gabay (Suiza), Clara Gjesdal (Noruega), Laure Gossec (Francia), Winfried Graninger (Austria), Espen Haavardsholm (Noruega), Sesilie Halland (Noruega), Pekka Hannonen (Finlandia), Jamie Henderson (Canadá), Jonathan Kay (EE. UU.), Wenche Koldingsnes (Noruega), Marios Kouloumas (Chipre), Ieda Maria Laurindo (Brasil), Marjatta Leirisalo-Repo (Finlandia), Carlomaurizio Montecucco (Italia), Peter Nash (Australia), Mikkel Ostergaard (Dinamarca), Andrew Ostor (Reino Unido), Karel Pavelka (República Checa), José Peirera da Silva (Portugal), Kim Horslev Peterson (Dinamarca), Duncan Porter (Reino Unido), Enid Quest (Reino Unido), Evangelos Romas (Australia), Marieke Scholte (Países Bajos), Luigi Sinigaglia (Italia), Tuulikki Sokka (Finlandia), Ewa Stanislawska (Polonia), Tsutomu Takeuchi (Japón), Guillermo Tate (Argentina), Athanasios Tzioufas (Grecia), Peter Villiger (Suiza).

Conflicto de intereses. Este trabajo se subvencionó con una beca docente ilimitada de Abbott Immunology. No participaron afiliados a Abbott en el programa ni en ninguna de las votaciones. Al finalizar el proceso de votación, se pidió al Comité de expertos que votaran de forma anónima si consideraban que habían sido influidos por el patrocinio de Abbott. Esta votación mostró un acuerdo de 8,7/10 en que el hecho de que Abbott estuviera subvencionando el programa no generaba un sesgo. El editor de gestión fue F Berenbaum.

Procedencia y revisión externa No encargada; con revisión externa.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Rachmani R**, Slavacheski I, Berla M, *et al*. Treatment of high-risk patients with diabetes: motivation and teaching intervention: a randomized, prospective 8-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005;**16**(Suppl 1):S22-6.

2. **Eeg-Olofsson K**, Cederholm J, Nilsson PM, *et al*. Glycemic and risk factor control in type 1 diabetes: results from 13,612 patients in a national diabetes register. *Diabetes Care* 2007;**30**:496–502.
3. **Patel A**, MacMahon S, Chalmers J, *et al*. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**370**:829–40.
4. **Egan BM**, Lackland DT, Cutler NE. Awareness, knowledge, and attitudes of older americans about high blood pressure: implications for health care policy, education, and research. *Arch Intern Med* 2003;**163**:681–7.
5. **Pearson TA**. The epidemiologic basis for population-wide cholesterol reduction in the primary prevention of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;**94**:4F–8F.
6. **Ridker PM**, Danielson E, Fonseca FA, *et al*. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;**359**:2195–207.
7. **Mora S**, Musunuru K, Blumenthal RS. The clinical utility of high-sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease and the potential implication of JUPITER on current practice guidelines. *Clin Chem* 2009;**55**:219–28.
8. **Mitchell DM**, Spitz PW, Young DY, *et al*. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;**29**:706–14.
9. **Pincus T**, Callahan LF, Sale WG, *et al*. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;**27**:864–72.
10. **Wolfe F**, Michaud K, Gefeller O, *et al*. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:1530–42.
11. **Yelin E**, Trupin L, Wong B, *et al*. The impact of functional status and change in functional status on mortality over 18 years among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;**29**:1851–7.
12. **Dawes PT**, Fowler PD, Clarke S, *et al*. Rheumatoid arthritis: treatment which controls the C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate reduces radiological progression. *Br J Rheumatol* 1986;**25**:44–9.
13. **van Leeuwen MA**, van der Heijde DM, van Rijswijk MH, *et al*. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *J Rheumatol* 1994;**21**:425–9.
14. **Aletaha D**, Ward MM, Machold KP, *et al*. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:2625–36.
15. **Smolen JS**, Van Der Heijde DM, St Clair EW, *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**:702–10.
16. **van der Heijde DM**, van Riel PL, van Leeuwen MA, *et al*. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992;**31**:519–25.
17. **Combe B**, Cantagrel A, Goupille P, *et al*. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;**30**:2344–9.
18. **Welsing PM**, Landewé RB, van Riel PL, *et al*. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:2082–93.
19. **Drossaers-Bakker KW**, de Buck M, van Zeben D, *et al*. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum* 1999;**42**:1854–60.
20. **Smolen JS**, Han C, van der Heijde DM, *et al*. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:823–7.
21. **Lard LR**, Visser H, Speyer I, *et al*. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;**111**:446–51.
22. **Nell VP**, Machold KP, Eberl G, *et al*. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;**43**:906–14.
23. **Smolen JS**, Aletaha D, Koeller M, *et al*. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;**370**:1861–74.
24. **Felson DT**, Anderson JJ, Boers M, *et al*. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993;**36**:729–40.
25. **van der Heijde DM**, van 't Hof M, van Riel PL, *et al*. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993;**20**:579–81.
26. **Smolen JS**, Breedveld FC, Schiff MH, *et al*. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003;**42**:244–57.
27. **Feldmann M**, Maini RN. Lasker Clinical Medical Research Award. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Med* 2003;**9**:1245–50.
28. **Grigor C**, Capell H, Stirling A, *et al*. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;**364**:263–9.
29. **Verstappen SM**, Jacobs JW, van der Veen MJ, *et al*. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;**66**:1443–9.
30. **Goekoop-Ruiterman YP**, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, *et al*. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;**146**:406–15.
31. **Mierau M**, Schoels M, Gonda G, *et al*. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2007;**46**:975–9.
32. **Emery P**, Breedveld FC, Hall S, *et al*. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;**372**:375–82.
33. **Emery P**, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis* 1995;**54**:944–7.
34. **Sokka T**, Hetland ML, Mäkinen H, *et al*. Remission and rheumatoid arthritis: Data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:2642–51.
35. **Emery P**, Keystone E, Tony HP, *et al*. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;**67**:1516–23.
36. **Smolen JS**, Landewé RB, Mease P, *et al*. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:797–804.
37. **Sokka T**, Kautiainen H, Pincus T, *et al*. Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST-RA database. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:1666–72.
38. **Schoels M**, Aletaha D, Smolen JS, *et al*. Follow-up standards and treatment targets in Rheumatoid Arthritis (RA): results of a questionnaire at the EULAR 2008. *Ann Rheum Dis* 2010;**69**:575–8.
39. **Schoels M**, Wong J, Scott DL, *et al*. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis* 2010; in press.
40. **Dougados M**, Betteridge N, Burmester GR, *et al*. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:1172–6.
41. **Shekelle PG**, Woolf SH, Eccles M, *et al*. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;**318**:593–6.
42. **The AGREE Collaboration**. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Safe Health Care* 2003;**12**:18–23.
43. **Visser K**, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:1094–9.
44. **Welsing PM**, van Gestel AM, Swinkels HL, *et al*. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;**44**:2009–17.
45. **Aletaha D**, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: Identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:2784–92.
46. **Möttönen T**, Hannonen P, Leirisalo-Repo 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**:1568–73.
47. **Aletaha D**, Funovits J, Smolen JS. The importance of reporting disease activity states in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:2622–31.
48. **Pinals RS**, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;**24**:1308–15.
49. **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**:1252–5.
50. **Aletaha D**, Landewe R, Karonitsch T, *et al*. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis* 2008;**67**:1360–4.
51. **Aletaha D**, Landewe R, Karonitsch T, *et al*. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Arthritis Rheum* 2008;**59**:1371–7.
52. **van der Heijde D**, Klareskog L, Boers M, *et al*. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:1582–7.
53. **Mäkinen H**, Kautiainen H, Hannonen P, *et al*. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:1410–13.
54. **Brown AK**, Conaghan PG, Karim Z, *et al*. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:2958–67.

Recommendations

55. **Brown AK**, Quinn MA, Karim Z, *et al*. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:3761–73.
56. **Aletaha D**, Machold KP, Nell VP, *et al*. The perception of rheumatoid arthritis core set measures by rheumatologists. Results of a survey. *Rheumatology (Oxford)* 2006;**45**:1133–9.
57. **Soubrier M**, Puéchal X, Sibilia J, *et al*. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford)* 2009;**48**:1429–34.
58. **Bruynesteyn K**, Landewé R, van der Linden S, *et al*. Radiography as primary outcome in rheumatoid arthritis: acceptable sample sizes for trials with 3 months' follow up. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:1413–8.
59. **Goldsmith CH**, Smythe HA, Helewa A. Interpretation and power of a pooled index. *J Rheumatol* 1993;**20**:575–8.
60. **van der Heijde DM**, van't Hof MA, van Riel PL, *et al*. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;**51**:177–81.
61. **Aletaha D**, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;**32**:9–44, vii.
62. **van der Heijde D**, Landewé R, Klareskog L, *et al*. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials: experience from the TEMPO study. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:49–60.
63. **Aletaha D**, Funovits J, Breedveld FC, *et al*. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum* 2009;**60**:1242–9.
64. **Molenaar ET**, Voskuyl AE, Dinant HJ, *et al*. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:36–42.
65. **ten Wolde S**, Breedveld FC, Hermans J, *et al*. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996;**347**:347–52.
66. **Combe B**, Landewe R, Lukas C, *et al*. Eular recommendations for the management of early arthritis: Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;**66**:34–45.
67. **Saag KG**, Teng GG, Patkar NM, *et al*. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;**59**:762–84.
68. **National Collaborating Centre for Chronic Conditions**. *Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults*. London: Royal College of Physicians, February 2009.





BMJ^{Group}

BMA House, Tavistock Square, London WC1H 9JR. Tel. 020 7383 6305. fax. 020 7383 6699

© 2008 Quedan reservados todos los derechos de reproducción de esta separata en todos los países del mundo.

Impreso en Reino Unido por Latimer Trend & Company Ltd, Plymouth PL6 7PY

ARD/98/10/TRANS

