

Disminución del tiempo hasta el primer tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide

Daniel Clemente^a, César Hernández-García^a, Lydia Abásolo^a, Virginia Villaverde^b, Cristina Lajas^a, Estíbaliz Loza^a, Ruth López-González^a, Cristina Vadillo^a, Benjamín Fernández-Gutiérrez^a, Inmaculada Morado^a, Juan Ángel Jover^a, y el Grupo de Estudio emAR*

^aServicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

^bServicio de Reumatología. Hospital General de Móstoles. Móstoles. Madrid. España.

Objetivo: Analizar el cambio en el tiempo hasta el primer tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) desde el inicio de los síntomas en pacientes diagnosticados de artritis reumatoide (AR) a lo largo de dos décadas en España.

Pacientes y método: Revisión de historias clínicas de 865 pacientes diagnosticados de AR atendidos en centros de atención especializada del Sistema Nacional de Salud en España. La variable principal fue el tiempo desde el inicio de los síntomas de la AR hasta la fecha del inicio del primer tratamiento con algún FAME. Las diferencias por año desde el inicio de los síntomas o agrupaciones de 5 años se compararon mediante la prueba de la χ^2 , la t de Student y el análisis de la variancia.

Resultados: Las características clínicas y sociodemográficas se correspondieron con las típicas de una muestra de corte transversal de pacientes diagnosticados de AR. La mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas y el primer tratamiento con FAME fue de 14 (6-36) meses para el conjunto de la muestra. Se observó, sin embargo, una reducción significativa del tiempo hasta el primer FAME en las últimas dos décadas ($-4,59 \pm 0,2$ meses por año entre 1980 y 2000; $p < 0,0001$). Esta disminución se debió principalmente a una reducción en el tiempo hasta la primera visita con un especialista desde el inicio de los síntomas, con una reducción comparativamente menor en el tiempo entre la primera visita y la primera prescripción del FAME.

Conclusiones: Entre los años 1980 y 2000 se ha producido en España una disminución muy significativa en el tiempo que tardan los pacientes con AR en recibir su primer FAME, motivada principalmente por una reducción en el tiempo de acceso al especialista que prescribe estos tratamientos.

Palabras clave: Artritis reumatoide. Fármacos modificadores de la enfermedad. Tiempo hasta el primer FAME.

Reduction in Time Until First Treatment With Disease Modifying Treatment in Patients With Rheumatoid Arthritis

Objective: To analyze changes in the lag time to first disease modifying antirheumatic drug (DMARD) prescription since onset of symptoms of rheumatoid arthritis (RA) over the last 2 decades in Spain.

Patients and method: Review of medical records of 865 patients diagnosed with RA living in Spain and attended in specialty care settings of the National Health System. The principal variable was the lag time between the onset of symptoms of RA and the date of first DMARD therapy prescription. Analyses were performed by year and five-year periods and differences between groups were assessed by χ^2 test, Student *t* test and analysis of variance.

Results: Sociodemographic and clinical characteristics corresponded to a typical cross-sectional population of patients diagnosed with RA. The median lag time between symptom onset and first DMARD therapy was 14 months (6-36) for the whole group. However, a significant shortening of time to first DMARD was observed over the last two decades (-4.59 ± 0.2 months by year; $P < .001$). Shortening of time to first DMARD was mainly due to a shortening of time to first visit with

*Al final del artículo se incluye la lista de los integrantes del Grupo de Estudio emAR.

Financiado por la Sociedad Española de Reumatología y Novartis Farmacéutica de España.

Correspondencia: Dr. C. Hernández-García.
Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos.
Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: chernandez.hcsc@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 18-4-2007 y aceptado el 13-9-2007.

specialists since onset of symptoms with a smaller decrease in time from first visit to first prescription of a DMARD agent.

Conclusions: A significant shortening in the lag time to first DMARD therapy was observed over the last 2 decades in Spain, being a significant reduction in the time to first visit with a specialists its major cause.

Key words: Rheumatoid arthritis. Disease modifying antirheumatic drugs. Time to first DMARD.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica con una prevalencia en torno al 0,5% de la población general¹, de etiología no totalmente conocida que se asocia con altos grados de dolor, incapacidad funcional, tensión psicológica, incapacidad laboral y disminución de la expectativa de vida². El tratamiento de la AR se ha centrado durante años en el control de los síntomas³. Sin embargo, los esquemas tradicionales de tratamiento conservador han sido ampliamente rechazados por los grados inaceptablemente altos de discapacidad y progresión radiológica que presentan los pacientes que sufren un retraso en el inicio de tratamientos con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)⁴. Actualmente es un hecho que, en la mayoría de los casos, las consecuencias del retraso en el inicio de FAME son mucho más importantes para el paciente que la potencial toxicidad del tratamiento⁵. Además, los pacientes con AR que inician el tratamiento con cualquier FAME en las fases precoces de su enfermedad tienen una mayor probabilidad de alcanzar una respuesta clínica significativa que los pacientes que reciben los mismos fármacos pero en fases más tardías de su enfermedad⁶, lo que ha resultado en definirse como “ventana de oportunidad terapéutica” de la AR. Así, un tratamiento correcto durante esta fase inicial tendría mayor probabilidad de culminar en éxito que el mismo tratamiento aplicado una vez pasado este período⁷.

Aunque la precocidad en el inicio de los FAME se ha convertido en un paradigma para todos los reumatólogos⁸, no está claro que un mero cambio de actitud sea suficiente para garantizar que la mayoría o la totalidad de los pacientes con AR reciban tratamiento con FAME en los primeros 3 a 6 meses desde el inicio de los síntomas, tal y como se recomienda actualmente.

El objetivo de este trabajo es estudiar el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y el primer FAME en una amplia muestra de pacientes con AR tratados en España entre 1980 y 2000.

Pacientes y método

Diseño del estudio, muestra de pacientes y adquisición de datos. El Estudio sobre el Manejo de la Artritis Reumatoide en España (emAR) fue un estudio nacional, de corte transversal, diseñado para evaluar la variabilidad en el manejo de la AR en España⁹. En resumen, comprendía una muestra probabilística de historias clínicas (HC) de individuos mayores de 16 años diagnosticados de AR y atendidos en unidades de atención especializada de España. Con el objetivo de asegurar una muestra representativa de la población general, las HC se seleccionaron aleatoriamente mediante un muestreo estratificado por comunidades autónomas y hospitales. En primer lugar, se asignó a cada comunidad autónoma un número de HC a revisar proporcional a su población. A las comunidades con menos de 25 HC para revisar, según su población, se les asignó un número mínimo de 25 HC. A continuación, se obtuvo un listado de hospitales de cada comunidad a través del Índice Nacional de Hospitales; se excluyó a los que no tenían servicio de reumatología o medicina interna. A continuación, se seleccionaron aleatoriamente los hospitales de cada comunidad autónoma ajustando su probabilidad de ser elegidos por el tamaño de población atendida por cada uno de ellos. El número de hospitales seleccionados de cada comunidad autónoma se estimó para asegurar un tamaño muestral por comunidad cinco veces superior al asignado. Los hospitales que rehusaron a participar en el estudio se los reemplazó por el siguiente de la lista de aleatorización de cada comunidad autónoma. Se pidió entonces a cada hospital un listado de pacientes con AR atendidos en los últimos 2 años, con independencia del número de contactos con el hospital o si esos contactos habían sido ambulatorios o por hospitalización. Se realizó luego un muestreo sistemático con todos los pacientes residentes en cada comunidad autónoma. Las HC que no correspondieron a pacientes con AR, tras revisarlas se las sustituyó por la siguiente en la lista de aleatorización del mismo hospital, mientras que las historias no localizadas o incompletas no se las reemplazó. Todos los datos objetivos de los pacientes del estudio (incluida fecha de diagnóstico de la AR, basado en el momento en que se cumplían los criterios diagnósticos del American College of Rheumatology de 1987 para la AR) los obtuvieron investigadores de cada hospital de las HC. Para las HC incompletas o no localizadas se obtuvo un conjunto de datos mínimo para asegurar que no hubiera diferencias significativas con la población incluida en el estudio. Todos los datos se recogieron en cuestionarios estandarizados.

Se identificó un total de 9.299 HC de pacientes con AR en los hospitales seleccionados y de ellas se seleccionaron 1.550 para su revisión; 53 HC de 3 comunidades autónomas no se revisaron porque ningún hospital de esas comunidades accedió a participar en el

estudio y 188 HC más no se las localizó o estaban incompletas. Así, la muestra final del estudio emAR comprendió 1.379 HC de pacientes con AR distribuidas en 16 de las 19 comunidades españolas. Las HC no localizables o incompletas se distribuyeron homogéneamente en todas las comunidades sin sobrerrepresentación de ninguna de ellas. Para los propósitos del presente análisis, se estudió específicamente a 865 pacientes incluidos en la base de datos del estudio emAR cuyos síntomas de AR comenzaron entre 1980 y 1999 y que habían recibido al menos un FAME en el curso de su enfermedad.

Variables. La variable principal fue el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas de AR y la fecha de inicio del primer FAME. Además se recogieron las siguientes variables: *a)* variables sociodemográficas, como la edad al inicio de los síntomas, el sexo y el lugar de residencia (misma o distinta ciudad del hospital en el que se atendían los pacientes); *b)* fecha de inicio de los síntomas de la AR; *c)* fecha de la primera visita relacionada con la AR en atención especializada (ya fuera en reumatología o medicina interna); *d)* fecha de inicio del primer tratamiento con FAME, y *e)* primer FAME prescrito.

Análisis. Los resultados se muestran como mediana (percentiles 25-75) o media \pm desviación estándar. La fecha de inicio de los síntomas y la fecha del primer FAME se categorizaron por años y por períodos de 5 años (1980-1984, 1985-1989, 1990-1994 y 1995-1999). Para analizar las diferencias entre grupos se utilizó la prueba de la χ^2 , la de la t de Student y el análisis de la variancia; se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron con el programa Stata 7.0 (Stata Corporation, Colleague Station, TX).

Resultados

Las características sociodemográficas y clínicas de la muestra incluida en el estudio emAR han sido publicadas⁹, y se corresponden con las típicas de una muestra transversal de pacientes diagnosticados de AR, con un 72,1% de mujeres y una mediana de edad al inicio de los síntomas de 52 (42-62) años. El 54,4% de los pacientes vivían en la misma ciudad del hospital en el que se atendían y un reumatólogo era el médico principal en el 89,4% de los pacientes. No se observaron diferencias en las variables clínicas entre los pacientes estratificados por año de inicio de los síntomas de la AR.

Las sales de oro parenterales (32,9%), el metotrexato (31,5%) y los antipalúdicos (18,7%) fueron los FAME empleados como primer tratamiento con mayor frecuencia. Sin embargo, hubo grandes diferencias cuando

la fecha del primer FAME se categorizó en períodos de 5 años (tabla 1). Mientras las sales de oro parenterales fueron la primera terapia elegida en los primeros años analizados, el metotrexato se convirtió en la terapia de elección en la última década. Los antipalúdicos mostraron un leve incremento a lo largo de todo el período de estudio, mientras que otros FAME, como las sales de oro orales o la azatioprina, prácticamente han desaparecido del tratamiento de la AR. Es notable el escaso uso de la sulfasalazina como primer tratamiento de la AR en España.

La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y el primer FAME fue 14 (6-36) meses. Sin embargo, se observó una tendencia significativa a la disminución de este período cuando se analizó por año de inicio de los síntomas (fig. 1) o por períodos de 5 años (fig. 2). La magnitud de esta caída fue $-4,59 \pm 0,2$ meses por año transcurrido desde 1980 a 1999 ($p < 0,0001$) tras ajustar por sexo, edad al inicio de los síntomas y lugar de residencia. La mediana de tiempo hasta el primer FAME fue 62 (25-124) meses en los pacientes cuyos síntomas se iniciaron en el período 1980-1984 en comparación con 24 (10-45) meses en 1985-1989, 14 (6-29) meses en 1990-1994 y 8 (3-13) meses en 1995-1999 ($p < 0,0001$). Esta disminución de tiempo hasta el primer FAME durante estas dos décadas se debió principalmente a las disminuciones del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la primera visita con un especialista ($-4,18 \pm 0,2$ meses por año transcurrido desde 1980 a 1999; $p < 0,0001$), con una disminución más pequeña en el tiempo transcurrido desde la primera visita con el especialista y la primera prescripción de un FAME ($-1 \pm 0,1$ meses por año desde 1980 a 1999; $p < 0,02$) tras ajustar por sexo, edad al inicio de los síntomas y lugar de residencia con respecto al hospital en el que eran atendidos los pacientes. Por último, señalar que la me-

TABLA 1. Porcentaje de pacientes que iniciaron tratamiento con cada FAME en períodos de 5 años entre 1980 y 1999

	1980-1984	1985-1989	1990-1994	1995-1999
Oro parenteral	44,74	43,72	33,75	16,88
Metotrexato	16,67	14,07	31,25	53,59
Antipalúdicos ^a	12,28	14,07	17,81	24,05
Auranofina	18,42	20,10	9,69	1,69
Sulfasalazina	0,88	4,02	5,63	3,38
Azatioprina	2,63	1,51	0,31	0,42
D-penicilamina	3,51	2,51	1,25	0
Otros ^b	0,88	0	0,31	0

FAME: fármacos modificadores de la enfermedad.

^aIncluye cloroquina o hidroxiclороquina.

^bIncluye leflunomida, fármacos alquilantes (ciclofosfamida, clorambucilo) y ciclosporina A.

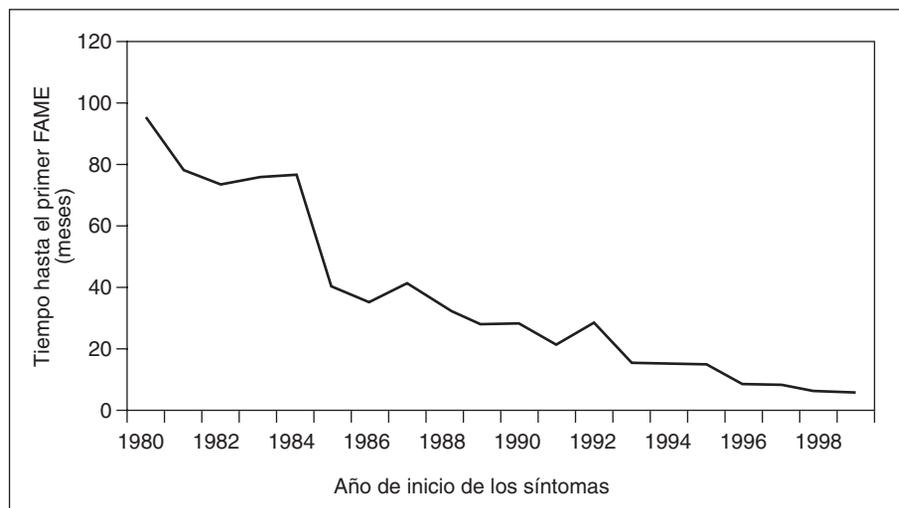


Figura 1. Tiempo medio (meses) desde el inicio de los síntomas de la artritis reumatoide hasta el primer tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) por año de inicio de los síntomas.

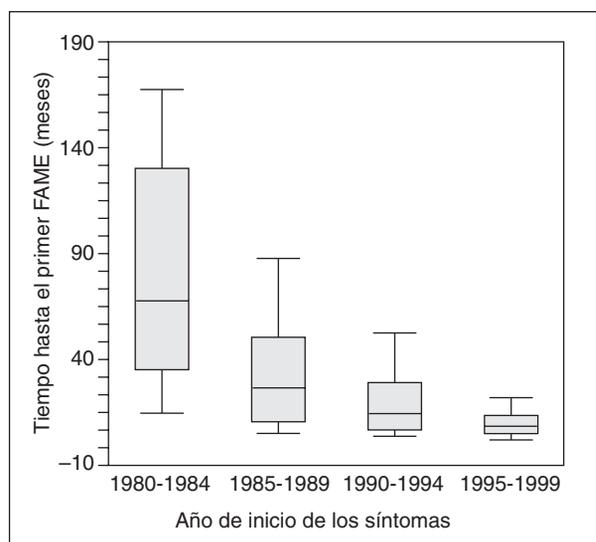


Figura 2. Mediana del tiempo (meses) desde el inicio de los síntomas de artritis reumatoide hasta el primer tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) por períodos de 5 años de inicio de los síntomas.

diana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del primer FAME fue 2 (0-15) meses.

Discusión

Las actuales directrices sobre el tratamiento de la AR recomiendan un inicio temprano de la terapia con FAME en el curso de la enfermedad y se han hecho notables esfuerzos para concienciar a los reumatólogos, los médicos de atención primaria y la población en general de la importancia de que los pacientes con AR accedan cuanto antes al tratamiento con FAME. En este

artículo mostramos que se ha producido una importante disminución en el tiempo hasta el tratamiento con un primer FAME en pacientes con AR entre 1980 y 1990 en España, si bien la mayor parte de este cambio es atribuible a un acceso más rápido de los pacientes a los puntos del sistema asistencial en el que es más probable que se prescriba un FAME.

El tiempo que transcurre desde que un paciente con AR inicia los síntomas de la enfermedad hasta que recibe su primer FAME puede estar influido por factores como las propias características del paciente, la gravedad de los síntomas, el reconocimiento y familiaridad de los médicos de atención primaria con la enfermedad, el acceso al sistema de atención especializada, la disponibilidad de diferentes opciones de tratamiento y las actitudes y/o interés de los especialistas en el manejo médico de la AR y las opciones farmacológicas disponibles. Los resultados observados en este estudio pueden deberse a cambios en todos o parte de estos factores.

En este trabajo hemos observado que la mayor parte de la disminución en el tiempo hasta el primer FAME durante estas dos décadas se debió a un acceso más precoz a la atención especializada, donde es más probable que se prescriba un FAME. El tiempo que tarda el paciente en consultar con un médico —generalmente con un médico de atención primaria—, el tiempo que éste tarda en referir al paciente a atención especializada y/o el tiempo hasta la primera visita con el especialista una vez que el médico de atención primaria refiere al paciente pueden influir en el acceso a la atención especializada. El intervalo hasta la primera visita con el especialista a su vez puede depender de la disponibilidad de éste, las listas de espera o aspectos de accesibilidad derivados del sistema de salud. Se ha descrito que la principal causa de retraso diagnóstico en la AR es el retraso médico en establecer este diagnóstico y no el retraso de los pacientes en la búsqueda de atención médica¹⁰. Hemos descrito

previamente que algunas características de los pacientes (la edad al inicio, el grado de apoyo familiar o el nivel de educación) y de la enfermedad (recuentos de articulaciones dolorosas y tumefactas más altos) se asociaban con un retraso menor en visitar a un reumatólogo¹¹. Entre 1980 y 1999, la disponibilidad de reumatólogos se ha incrementado también en el Sistema Nacional de Salud en España, que alcanza a la mayoría de los hospitales públicos¹². La Sociedad Española de Reumatología ha llevado a cabo campañas nacionales sobre la AR y su tratamiento dirigidas a médicos de atención primaria y a la población general. Independientemente de cuál de estos factores haya tenido un mayor peso, el hecho es que el tiempo hasta una primera visita con un especialista ha caído dramáticamente en nuestro país entre 1980 y 1999 y ello parece haber contribuido notablemente a disminuir el retraso en el inicio de los FAME en pacientes con AR.

Junto a ello, hemos observado una disminución menor, aunque consistente, en el tiempo desde la primera visita con el especialista y la primera prescripción de un FAME. Está claro que actualmente los reumatólogos ya no consideran más esta enfermedad como "benigna"¹³. Sin embargo, la disponibilidad de opciones diferentes de tratamiento para la AR también podría haber repercutido en una actitud más decidida entre los especialistas. Nuestros resultados muestran cambios significativos de los médicos en la elección del primer tratamiento con FAME, que de alguna manera siguen en paralelo a la disminución del tiempo hasta el primer tratamiento con FAME. Mientras que el metotrexato y los antipalúdicos se han convertido progresivamente en el tratamiento de elección como primera terapia, otros fármacos, como las sales de oro parenterales u orales, la D-penicilamina o la ciclofosfamida, han desaparecido o se han convertido en una elección marginal como primer FAME por su incomoda administración y/o perfil de toxicidad¹⁴. La disponibilidad y la popularización desde mediados de los años ochenta del metotrexato oral como fármaco fácil de administrar, capaz de inducir una respuesta a largo plazo en una mayoría de los pacientes y con un perfil de toxicidad aceptable¹⁵, junto con el uso de antipalúdicos en formas más leves de la enfermedad, también podrían haber facilitado a los reumatólogos comenzar con FAME más precozmente en el curso de la AR.

El resultado final de todos estos cambios ha sido una disminución significativa en el tiempo hasta el primer tratamiento con FAME, un resultado que es consistente con artículos previos¹⁰ y que puede considerarse como un éxito. Sin embargo, hay que llamar la atención sobre el hecho de que a la finalización del período de estudio todavía una cuarta parte de los pacientes diagnosticados de AR seguían comenzando su primer FAME más de un año más tarde del inicio de los síntomas. A la luz de los hechos que demuestran que el tra-

tamiento precoz con FAME mejora definitivamente el pronóstico a largo plazo de los pacientes con AR, hay que enfatizar de nuevo la necesidad de renovar esfuerzos para extender estos beneficios a toda la población de sujetos con AR.

Grupo de Estudio emAR (por orden alfabético)

Dr. Aragón (Talavera de la Reina), Dr. Arboleya (Gijón), Dra. Aznar (Tudela), Dr. Baixauli Rubio (Valencia), Dr. Barbeito (Alcoy), Dr. Belmonte (Castelló), Dr. Beltrán (Zaragoza), Dr. Cabezas (Logroño), Dr. Carreño (Madrid), Dr. Casado (Badalona), Dr. Ciria (Barcelona), Dr. Corral (Salamanca), Dr. de Agustín (Barcelona), Dra. de Paco (Mataró), Dr. del Rincón (Cáceres), Dr. Doña (Huelva), Dr. Espadaler (Palma de Mallorca), Dr. Fernández Campillo (Orihuela), Dr. Fernández Domínguez (Orense), Dr. Fiter (Barcelona), Dr. Fraiz (Baracaldo), Dr. García Aparicio (Salamanca), Dr. García Meijide (Santiago de Compostela), Dr. Giménez Ubeda (Zaragoza), Dr. Giralt (Barcelona), Dr. González (Madrid), Dr. González-Álvaro (Madrid), Dr. Gracia (Logroño), Dra. Grandal (Sevilla), Dra. Ibero (Elda), Dr. Inxausti (San Sebastián), Dra. Iovani (Elda), Dra. Jiménez Alfaro (Burgos), Dr. Jiménez Zorzo (Zaragoza), Dra. Larrosa (Girona), Dr. López Longo (Madrid), Dr. Macías (Cádiz), Dr. Manero (Zaragoza), Dr. Martín (Huelva), Dr. Mayol (Castelló), Dr. Monteagudo (Madrid), Dr. Navarro (Elche), Dra. Navío (Madrid), Dr. Ordás (Oviedo), Dr. Pascual (Málaga), Dr. Pecondón (Zaragoza), Dr. Peiró (Cuenca), Dr. Rodríguez de Castro (Mahón), Dr. Rodríguez Lozano (Las Palmas), Dr. Romero (Córdoba), Dr. Rosas (Las Palmas), Dr. Rosas (Villajoyosa), Dr. Saiz (Torrelavega), Dr. Salazar (Badajoz), Dra. Sampedro (Toledo), Dra. Sandoval (Tudela), Dr. Santos (Toledo), Dr. Senén (Gijón), Dr. Tamarit (Valencia), Dr. Tovar (Elche), Dra. Ureña (Málaga), Dr. Vargas (Huelva), Dr. Vargas Castrillón (Madrid), Dr. Zubeita (Toledo).

Agradecimientos

Los autores desean agradecer in memoriam al Dr. Armando Laffón Roca su decisiva contribución al desarrollo del estudio emAR tanto personal así como presidente de la Sociedad Española de Reumatología.

Bibliografía

1. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-García C, Ballina J, Gabriel R, Lafon A, the EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:88-95.
2. Wolfe F, Hawley DJ. The long term outcomes of rheumatoid arthritis: work disability a prospective 18 years study of 823 patients. *J Rheumatol*. 1998;25:2108-17.

3. Smyth CJ. Therapy of rheumatoid arthritis: a pyramidal plan. *Postgrad Med.* 1972;51:31-9.
4. Egsmose C, Lund B, Borg G, Petterson H, Berg E, Brodin U, et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early second line therapy: 5 year follow up of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol.* 1995;22:2208-13.
5. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis:2002 update. *Arthritis Rheum.* 2002;46:328-46.
6. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the important of disease duration. *Arthritis Rheum.* 2000;43:22-9.
7. Boers M. Understanding the window opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1771-4.
8. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2591-602.
9. González-Alvaro I, Hernández-García C, Villaverde García V, Vargas E, Ortiz AM. Variabilidad en el tratamiento de la artritis reumatoide en España. *Med Clin (Barc).* 2002;118:771-6.
10. Irvine S, Munro R, Porter D. Early referral, diagnosis, and treatment of rheumatoid arthritis: evidence for changing medical practice. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:510-3.
11. Hernández-García C, Vargas E, Abásolo L, Lajas C, Bellajdell B, Morado IC, et al. Lag time between onset of symptoms and access to Rheumatology and DMARD therapy in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27:2323-8.
12. Battle-Gualda E, Jovani Casano V, Ivorra Cortés J, Pascual Gómez E. Las enfermedades del aparato locomotor en España. Magnitud y recursos humanos especializados. *Rev Esp Reumatol.* 1998;25:91-105.
13. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Clinical and health status measures over time: prognosis and outcome assessment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;18:1290-7.
14. Mikuls TR, O'Dell J. The changing face of rheumatoid arthritis therapy: results of serial surveys. *Arthritis Rheum.* 2000;43:464-5.
15. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of a slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol.* 1990;17:994-1002.