



Original

Ajuste en la práctica clínica de las directrices *treat-to-target* para la artritis reumatoide: resultados del estudio ToARCan



Antonio Naranjo^{a,*}, Laura Cáceres^a, José Ángel Hernández-Beriaín^b, Félix Francisco^a, Soledad Ojeda^a, Sigrid Talaverano^c, Javier Nóvoa-Medina^b, José Adán Martín^c, Esmeralda Delgado^d, Elisa Trujillo^d, Fátima Álvarez^e, Laura Magdalena^e y Carlos Rodríguez-Lozano^a

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Gran Canaria, España. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria, España

^b Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular de Gran Canaria, Gran Canaria, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital Dr. Molina Orosa, Lanzarote, España

^d Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de diciembre de 2014

Aceptado el 2 de marzo de 2015

On-line el 11 de abril de 2015

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Treat-to-target

Calidad asistencial

Cumplimiento

DAS28

Indicadores de calidad

R E S U M E N

Objetivo: Analizar el cumplimiento de las directrices t2t en la práctica clínica.

Métodos: Estudio observacional transversal en pacientes consecutivos con artritis reumatoide (AR) de 5 hospitales canarios. Los pacientes cumplieron escalas de actividad, el HAQ y respondieron si el médico les había explicado el objetivo del tratamiento. El médico recogió además: visitas en el último año, empleo de índices y HAQ, DAS28 de la visita actual y fecha de la siguiente consulta. Se analizó el porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones t2t (R) 1, 3, 5-7 y 10.

Resultados: Se reclutó a 343 pacientes, 77% mujeres, con edad promedio de 57 años y duración de la AR de 10 años. La mediana de visitas en el último año fue de 3 y el promedio de meses entre la visita anterior y la actual de 5,6. El 93% estaba en tratamiento con FAME y el 44% en remisión por DAS (R1). Se había realizado recuento articular en la visita previa al 85%, HAQ al 19%, EVA actividad del paciente al 41% y DAS28 al 35% (R6). La siguiente visita se programó en un promedio entre uno y 3 meses (R5) al 64% de los pacientes con DAS28 > 3,2. El 96% de los pacientes dijo haber sido informado del objetivo del tratamiento (R10). La variabilidad entre centros era moderada, pero existía. El único factor que determinaba la realización de un DAS28 en la última consulta era el centro de procedencia del paciente.

Conclusiones: Los centros canarios estudiados logran altas cotas de remisión y baja actividad en sus pacientes; la realización de índices compuestos y la frecuencia de seguimiento recomendado por el t2t se cumplen, aunque hay oportunidad de mejora.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Adjustment in the clinical practice of *treat-to-target* guidelines for rheumatoid arthritis: Results of the ToARCan study

A B S T R A C T

Objective: To analyze compliance with t2t clinical practice guidelines.

Methods: Cross-sectional observational study in consecutive patients with rheumatoid arthritis (RA) in 5 hospitals in the Canary Islands. Patients filled out activity scales, HAQ and answered the question of whether the doctor had explained the treatment target. The rheumatologist also collected: visits in the past year, use of activity indices and HAQ, DAS28 of current visit and date of the next visit. The percentage of compliance to indicators based on the t2t recommendations (R) 1, 3, 5-7 and 10 was analyzed.

Results: A total of 343 patients were recruited, 77% female, mean age 57, RA duration of 10 years. Median visits in the last year were 3 and mean time between last and current visit was 5.6 months. A total of 93% of the patients were treated with DMARDs and 44% were in remission by DAS (R1). In the previous visit,

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Treat-to-target

Health care quality

Adherence

DAS28

quality indicators

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anarher@gobiernodecanarias.org (A. Naranjo).

documented joint count was present in 85%, a HAQ in 19%, patient VAS in 41%, and a DAS28 in 35% of the patients (R6). The next visit was scheduled at an average of 4.3 months (R5). In 64% of patients with DAS28 > 3.2 a visit between one and 3 months was scheduled (R5). A total of 96% of patients said they had been informed of the treatment target (R10). Variability between centers existed but was moderate. The only factor determining the performance of a DAS28 in the last visit was the patient's center of origin.

Conclusions: The Canary Island centers studied achieved high levels of remission and low activity in their patients. The performance of composite indices and follow-up frequency recommended by the t2t are met, although there is room for improvement.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica de curso crónico que condiciona dolor y deterioro progresivo de la capacidad funcional de los pacientes si no se trata adecuadamente. En los últimos años, además de disponer de nuevas terapias para la enfermedad, se ha comprobado que un diagnóstico temprano junto a un seguimiento estrecho del paciente consigue mayores tasas de remisión o baja actividad de la enfermedad^{1–3}.

La estrategia *treat-to-target* o t2t, que podría traducirse por «tratamiento por objetivos», es una ambiciosa iniciativa promovida y consensuada por la comunidad reumatológica a nivel internacional⁴. El «tratamiento por objetivos» se basa en tratar a los enfermos con AR para alcanzar un objetivo terapéutico concreto, que idealmente se considera la remisión clínica o, en su defecto, el mantenimiento de la enfermedad con una actividad lo más baja posible. Además, recomienda citar al paciente frecuentemente hasta alcanzar el objetivo, emplear índices de actividad y cuantificar la capacidad funcional y el daño estructural. Tras la publicación de las recomendaciones del t2t en 2010⁴, la información acerca del modo en que se están implementando en los Servicios de Reumatología es escasa^{5,6} y se discute que la implantación no es sencilla^{7,8}. Sin embargo, sabiendo que se trata de una estrategia con resultados comprobados^{2,3,9,10}, el objetivo como comunidad sería el de su máxima realización. Conocer el modo en que se están siguiendo los pacientes con AR en la práctica real debe servir como auditoría a fin de detectar las deficiencias y servirnos de base para discutir cómo aplicar el «tratamiento por objetivos» de manera eficiente en nuestro medio. El objetivo final sería el poder ofrecer a todos los pacientes un control estrecho de la enfermedad para mejorar la calidad de vida y prevenir la incapacidad a largo plazo.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar la aplicación del «tratamiento por objetivos» en las Islas Canarias mediante un estudio multicéntrico y describir el cumplimiento por características de los pacientes, como que tuvieran un comienzo reciente o estuvieran en tratamiento con terapias biológicas.

Métodos

El estudio ToARCan fue un estudio observacional transversal realizado en 5 hospitales de las Islas Canarias entre marzo de 2013 y marzo de 2014.

Pacientes

Se incluyó a pacientes consecutivos atendidos en consultas externas de Reumatología de los centros participantes. Los pacientes debían cumplir criterios de AR (ACR 1987 o ACR 2010) y ser mayores de 18 años de ambos sexos. Se excluyó a aquellos en los que no fuera posible obtener cuestionarios fiables por desconocer el idioma, y pacientes con seguimiento en Reumatología menor de 6 meses.

El estudio fue aprobado por el CEIC del HUGC Dr. Negrín y los pacientes dieron el consentimiento por escrito.

Mediciones y recogida de datos

La recogida de datos se realizó en una única visita. Por un lado, se cumplimentaron datos médicos y, por otro, el cuestionario del paciente. El paciente cumplimentó la escala de dolor y actividad de la enfermedad, así como el HAQ y una pregunta relativa a si el médico le había explicado el objetivo que se pretendía alcanzar con el tratamiento de la AR. El médico recogió los siguientes datos de la historia clínica: edad del paciente, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, factor reumatoide, anticuerpos anti-CCP, manifestaciones extraarticulares, hábito tabáquico, tratamientos previos, visitas en el último año con los parámetros de actividad recogidos (escalas de médico y paciente, NAD, NAT, VSG, PCR, DAS, SDAI, HAQ) y la realización de radiografía de manos y pies en los últimos 5 años. En dicha visita se recogieron los siguientes datos para el estudio: parámetros necesarios para calcular el DAS28, tratamientos activos (incluye glucocorticoides, FAME y biológicos) y fecha aproximada de la siguiente consulta.

Las medidas de desenlace del estudio fueron el cumplimiento de las recomendaciones t2t, algunas de las cuales fueron adaptadas para el estudio a modo de indicadores tal y como se especifica en la [tabla 1](#). Los indicadores fueron cumplimentados por el equipo investigador a partir de las hojas de recogida de datos y sin conocimiento del hospital del que provenían.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo para el total de pacientes, por sexos y centro hospitalario, así como duración de la AR (<3 años) y si estaban o no en tratamiento con terapias biológicas. Se estimó el porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones de la [tabla 1](#) con intervalo de confianza del 95%. Para comparar los resultados entre grupos se empleó el método de chi cuadrado para variables cualitativas y el análisis de la varianza para variables continuas. Se estudiaron los factores asociados a la realización del DAS28 en la última consulta, como exponente más claro del cumplimiento de la estrategia t2t, mediante regresión logística, siendo la variable dependiente el empleo de DAS28 sí/no y las variables estudiadas: el centro, la edad y sexo del paciente, número de FAME, número de biológicos, FR y anti-CCP y tiempo de evolución de la enfermedad. Se utilizó el software estadístico Stata v.11 y la significación estadística se situó en $p < 0,05$. La muestra era suficiente para estimar porcentajes de cumplimiento de cualquier recomendación inferior al 10% y para el análisis multivariable.

Resultados

Se incluyó a 343 pacientes, 77% mujeres, con una edad media de 57 años y una media de duración de la AR de 10 años. En la [tabla 2](#) se exponen las características de los pacientes incluidos.

Tabla 1
Medidas del cumplimiento a la estrategia t2t

	Recomendación de t2t	Medida del cumplimiento en Toarcan	Valor (%)
1	El objetivo primario para el tratamiento de la AR debe ser un estado de «remisión» de la artritis	de pacientes en remisión de la AR por los índices DAS28-VSG (<2,6) y SDAI (<= 3,3)	66
3	Un nivel bajo de actividad de la enfermedad puede ser una alternativa aceptable como blanco terapéutico en AR establecida	de pacientes en baja actividad de la AR por los índices DAS28 VSG (<3,2) y SDAI (<= 11)	83
5	La medición de la actividad de la enfermedad debe ser obtenida y documentada regularmente; 1-3 meses en pacientes con alta o moderada actividad de la enfermedad y cada 3-6 meses en pacientes con baja actividad de la enfermedad	de pacientes con AR activa definida por un DAS28-VSG >= 3,2 que son citados para una próxima visita en un plazo no superior a 3 meses. de pacientes con AR en baja actividad definida por un DAS28 VSG <3,2 que son citados para una próxima visita en un plazo no superior a 6 meses	77
6	El uso de los índices validados de medición de actividad de la enfermedad, lo que incluye contajes articulares, es necesario en la práctica clínica rutinaria para guiar las decisiones de tratamiento	de pacientes en los que en la visita previa se documenta la realización de NAD, NAT, EVA paciente, EVA médico y DAS	51 ^a 93 ^a
7	Los cambios estructurales y el daño funcional y radiológico deberían ser tenidos en cuenta cuando se tomen decisiones clínicas, además del uso de los índices de actividad o estado de la enfermedad	de pacientes a los que se les pasó el cuestionario HAQ en algún momento en el último año	22 ^a
10	El paciente tiene que ser apropiadamente informado acerca del objetivo específico de tratamiento y de la estrategia planeada para alcanzarlo bajo la supervisión del reumatólogo	de pacientes a los que se ha realizado radiografía de manos y pies en los últimos 5 años. de pacientes que respondieron afirmativamente a la pregunta «¿Le ha explicado su médico especialista qué objetivo se espera alcanzar con el tratamiento?»	82 ^a 96 ^a

^a La diferencia entre centros es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Tabla 2
Características de los pacientes incluidos en el estudio Toarcan (2013-2014)

Características	Valor para la muestra reclutada N = 343	n efectiva
Mujeres, n (%)	266 (77,6)	343
Edad promedio en años, media (DE)	56,8 (13,0)	342
Duración media de la enfermedad en años, media (DE)	10,7 (8,2)	331
Menos de 3 años de artritis, n (%)	51 (15,4)	331
Artritis erosiva, n (%)	166 (52,0)	319
Puntuación en el HAQ, media (DE)	0,82 (0,68)	336
Factor reumatoide positivo, n (%)	281 (82,2)	342
Anticuerpos anti-CCP positivos, n (%)	203 (77,3)	277
Manifestaciones extra-articulares ^a , n (%)	34 (10,5)	324
Hábito tabáquico, n (%)		
Fumadores	74 (22,9)	338
Exfumadores	61 (18,0)	
Nunca fumaron	203 (60,0)	
Tratamiento con FAME ^b , n (%)	319 (93,0)	337
Tratamiento con terapias biológicas ^c , n (%)	101 (30,0)	337
Tratamiento con corticoides, n (%)	161 (47,8)	337
DAS28 ^d en la visita actual, media (DE)	2,9 (1,3)	304
Status según DAS28, n (%)		
< 2,6 remisión	136 (44,7)	304
< 3,2 baja actividad	188 (61,8)	
≥ 3,2 actividad	116 (38,1)	

DE: desviación estándar; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad.

^a El paciente presenta o ha presentado en algún momento de la evolución alguna de las siguientes: fibrosis pulmonar, vasculitis, síndrome de Sjögren o nódulos reumatoides.

^b Un total de 38 pacientes recibían 2 o 3 FAME.

^c Un 9% en el caso de pacientes con AR de ≤3 años de evolución.

^d Fórmula con VSG.

La **tabla 1** muestra los resultados globales para los indicadores basados en las recomendaciones t2t. Los porcentajes de remisión y de baja actividad eran muy elevados y sin diferencias significativas entre hospitales. Los tiempos recomendables entre visitas eran apropiados para pacientes con actividad alta en general, pero existían diferencias entre hospitales en cuanto al porcentaje de

pacientes sin actividad vistos antes de 6 meses, que oscilaban entre el 34,8 y el 77,8%. El porcentaje de realización de medidas de la actividad es muy alto también, aunque existen diferencias entre centros; no obstante el centro con menor proporción de medidas de algún tipo era del 78,4% de todos los pacientes. Menos frecuente era el porcentaje de pacientes con alguna medida de la función, con variaciones entre hospitales entre el 0 y el 37,8% ($p < 0,001$). La mayoría de los pacientes tenían una radiografía de pies o manos de los últimos 5 años, aunque solo el 14,6% en el último año ($p = 0,008$ entre hospitales) y habían sido convenientemente informados por su médico sobre los objetivos del tratamiento (rango: 77 a 100%; $p < 0,001$).

La mediana de visitas en el último año, incluyendo la visita actual, fue de 3 (rango intercuartílico [RIQ]: 2-4). El promedio de tiempo transcurrido entre la visita anterior y la actual fue de $5,5 \pm 2,3$ meses (media \pm desviación estándar [DE]), siendo menor en los pacientes con AR de 3 o menos años de evolución ($4,9 \pm 2,4$) y en aquellos que realizaban tratamiento con fármacos biológicos ($4,9 \pm 2,5$). La **tabla 3** muestra la adecuación disgregada por tiempo de evolución de la enfermedad y por uso de terapias biológicas en la actualidad.

El DAS28 se había realizado en la visita anterior en 218 (63,6%) pacientes, 25 (49,0%) en pacientes con AR de 3 años o menos de evolución y 68 (67,3%) en pacientes que recibían terapia biológica. El análisis multivariable de los factores que determinaban la realización del DAS28 en la última visita mostró una ausencia de asociación con factores del paciente y una clara relación con el centro (en un centro el *odds ratio* frente al hospital usado como referencia de que se midiera el DAS28 era de 2,15 y en otro de 0,4, ambos con $p < 0,05$).

Discusión

Hemos podido comprobar cuál era el cumplimiento de las recomendaciones de la estrategia t2t en las Islas Canarias. En general, podemos decir que existe un elevado cumplimiento, aun con moderada variabilidad entre centros.

Tabla 3

Cumplimiento de recomendaciones T2T seleccionadas según el tiempo de evolución del paciente y el uso actual de terapias biológicas

Criterio T2T	Cumplimiento de la recomendación % (intervalo de confianza del 95%)		
	Todos los pacientes (n = 343)	≤ 3 años de evolución (n = 54)	En terapia biológica (n = 101)
R1: Remisión clínica por DAS28-VSG o SDAI	66 (61-71)	74 (62-87)	57 (48-87)
R3: Baja actividad por DAS28-VSG o SDAI	83 (79-87)	94 (87-100)	79 (71-87)
R5: AR activa (DAS28-VSG >= 3,2) citada en un plazo no superior a 3 meses	77 (65-88)	NE	81 (63-99)
R5: AR en baja actividad (DAS28-VSG <3,2) citada para una próxima visita en un plazo no superior a 6 meses	51 (45-57)	63 (48-77)	60 (49-71)

NE: no evaluable, solo 3 pacientes cumplen la condición.

Nuestra auditoría refleja, en una muestra claramente representativa de pacientes con AR procedentes de 5 hospitales, cuál es la práctica clínica en nuestra área: los pacientes acuden a los Servicios de Reumatología de Canarias un promedio de 3 veces al año y, aunque los recuentos articulares se realizan en más del 80% de los pacientes, las escalas del paciente y el DAS se documentan en la historia en algo menos de la mitad. En los casos de AR en actividad, dos tercios de los pacientes son citados en el plazo aconsejado de 1-3 meses.

La filosofía t2t proclama que lo importante es la estrategia más que el agente específico empleado, evidenciando que con FAME no biológicos en combinación se puede conseguir baja actividad o remisión igual que con terapias biológicas en muchos pacientes³. El hecho de analizar el seguimiento de las recomendaciones t2t con su valioso *feed-back* debe contribuir a un mejor control de la actividad de la enfermedad y sus comorbilidades por parte del reumatólogo. El tratamiento por objetivos no significa necesariamente la aplicación de terapia más costosa; de hecho, se ha publicado que el seguimiento estrecho puede asociarse a una menor utilización de terapia biológica mediante el empleo juicioso de las terapias convencionales¹¹.

Los estudios t2t han mostrado claras ventajas en artritis de reciente comienzo¹². Los pacientes con control estricto mejoran más y antes que los que se tratan de la manera convencional, siendo la diferencia promedio de hasta un punto del DAS28. Faltan estudios, no obstante, para determinar si la estrategia tiene claras ventajas en la AR establecida¹³. También se echan en falta estudios de costes de la estrategia intensiva en comparación con la asistencia habitual¹². En este sentido, la falta de apoyo de las t2t en la AR establecida queda reflejada en la variabilidad existente en nuestro estudio entre centros cuando se tienen en cuenta todos los pacientes, que se reduce cuando solo se tienen en cuenta los pacientes con AR de comienzo más reciente.

Kaneko et al. publicaron una encuesta a 300 reumatólogos japoneses sobre los obstáculos para implementar el t2t⁸, en la que se ve que el grado de acuerdo con los t2t es en general muy alto en Japón si bien hay ciertas barreras a su aplicación. Entre estas, se ve que solo el 45% emplea índices compuestos, solo el 44% monitoriza a sus pacientes con radiología y solo el 14% con el HAQ. Es más, los reumatólogos japoneses solo discuten el tratamiento con los pacientes en el 56% de los casos, y la mitad de los que no discuten lo achacan a que el paciente no está capacitado o no puede tomar decisiones. En Italia, Caporali et al. realizaron una encuesta a 100 reumatólogos a fin de detectar el grado de aceptación y aplicabilidad de los criterios t2t¹⁴. Observan que el grado de acuerdo con las directrices es alto, sin embargo es complicado mantener la diana de tratamiento a lo largo del seguimiento del paciente o curso de la enfermedad. Haraoui et al. realizan una encuesta similar en Canadá y muestran no llegar a un acuerdo grande (6,92 sobre 10) en cuanto a la frecuencia de mediciones de actividad (recomendación 5), ni en cuanto a la medición de índices compuestos.

Sin embargo, para el resto de las recomendaciones el acuerdo sí es alto¹⁵. Nuestro estudio basado en datos del paciente muestra, por las actuaciones de los reumatólogos, que en general la aceptación es alta, salvo quizás en lo que respecta a la frecuencia de las visitas y de las mediciones. Eso a pesar de que está demostrado que el aumento de la medición mejora los resultados y cambia las decisiones terapéuticas¹⁶, pero aún existen reticencias, sobre todo debidas a la creencia de que aumentan el tiempo de consulta.

Se han publicado varios estudios sobre las barreras del paciente al t2t. El paciente con actividad moderada puede no desear un tratamiento intensivo porque se encuentra satisfecho; ello a pesar de que dos tercios partes de los pacientes satisfechos están en actividad moderada o alta¹⁷. Esto demuestra que el grado de actividad de la AR es valorado a veces de manera diferente por el médico y por el paciente, lo cual está demostrado, al menos en lo que respecta al dolor y los recuentos articulares¹⁸. Los pacientes pueden asumir que la mejoría que han obtenido es relevante y no estar convencidos de que un cambio pueda conseguir mayores ventajas, además de las molestias por visitas frecuentes y análisis y el miedo a efectos adversos de los medicamentos. La paradoja es que, si se hace partícipe al paciente del objetivo, como recomiendan claramente las guías, los indicadores de la estrategia t2t pueden no salir bien parados. De Wit et al. han publicado una versión entendible por el paciente de estas recomendaciones, para que llegado el caso se pueda utilizar en consulta y se disminuya la discrepancia¹⁹.

Otras barreras para aplicar al 100% la estrategia t2t pueden venir de otras características del paciente. Por ejemplo, un porcentaje de pacientes con AR no recibe FAME, en nuestro caso casi un 10%, por motivos varios como pueden ser enfermedad leve, comorbilidad o toxicidad. En otras ocasiones puede no haber acceso a un reumatólogo o que este no sea fácil, lo cual puede tener repercusión en el número de visitas que se puedan realizar también. Hay que entender que las frecuentes visitas y evaluaciones del t2t requieren una infraestructura a veces no permitida para entornos asistenciales muy masificados. Es obvio que en cada departamento o servicio debiera hacerse una adaptación para seguir las recomendaciones t2t, incluyendo una enfermera de Reumatología, material informativo t2t adaptado para pacientes, y un seguimiento protocolizado de la AR, entre otras opciones. Por otra parte, en algunos entornos existen limitaciones para el acceso a todos los fármacos disponibles en una escalada rápida t2t, por parte de las administraciones o mediante variedades de copago.

En conclusión, los pacientes con AR de Canarias tienen niveles altos de remisión y baja actividad y las recomendaciones t2t se siguen de forma generalizada aunque variable. Las recomendaciones con menor seguimiento son aquellas referidas a la medición y a la frecuencia de visitas. Es importante hacer un esfuerzo por adaptar la práctica clínica al conocimiento y a la circunstancia, siguiendo unos criterios de equidad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

El estudio TOARCAN fue promovido por Antonio Naranjo, apoyado por la Sociedad Canaria de Reumatología y patrocinado por una beca de AbbVie (ACA-SPAI-12-17). AbbVie no ha participado en la redacción del artículo ni en la decisión de enviarlo.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a los investigadores Beatriz Rodríguez-Lozano, Juan Carlos Quevedo, Sergio Machín y Vanesa Hernández y a Carmen Alonso por su trabajo en la base de datos.

Bibliografía

1. Van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TW, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AH. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:861–70.
2. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas DT, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: Results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:638–43.
3. Pincus T, Castrejon I. Evidence that the strategy is more important than the agent to treat rheumatoid arthritis Data from clinical trials of combinations of non-biologic DMARDs, with protocol-driven intensification of therapy for tight control or treat-to-target. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013;71 Suppl: S33–40.
4. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631–7.
5. Vermeer M, Kuper HH, Bernelot Moens HJ, Hoekstra M, Posthumus MD, van Riel PL, et al. Adherence to a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: Results of the DREAM remission induction cohort. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R254.
6. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, Haagsma CJ, Posthumus MD, Brus HL, et al. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2865–72.
7. Jacobs JW, Ten Cate DF, van Laar JM. Monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in individual patients: Still a hurdle when implementing the treat-to-target principle in daily clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2014, pii: keu334. [Epub ahead of print].
8. Kaneko Y, Koike T, Oda H, Yamamoto K, Miyasaka N, Harigai M, et al. Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan. *Mod Rheumatol.* 2014;1–7.
9. Hetland ML, Horslev-Petersen K. The CIMESTRA study: Intra-articular glucocorticosteroids and synthetic DMARDs in a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30 4 Suppl 73:S44–9.
10. Jurgens MS, Welsing PM, Jacobs JW. Overview and analysis of treat-to-target trials in rheumatoid arthritis reporting on remission. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30 4 Suppl 73:S56–63.
11. Schipper LG, van Hulst LT, Grol R, van Riel PL, Hulscher ME, Fransen J. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: Protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:2154–64.
12. Solomon DH, Bitton A, Katz JN, Radner H, Brown EM, Fraenkel L. Review: Treat to target in rheumatoid arthritis: Fact, fiction, or hypothesis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:775–82.
13. Cardiel MH. Treat to target strategy in rheumatoid arthritis: Real benefits. *Reumatol Clin.* 2013;9:101–5.
14. Caporali R, Conti F, Covelli M, Govoni M, Salaffi F, Ventriglia G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: An Italian rheumatologists' survey on the acceptance of the treat-to-target recommendations. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:471–6.
15. Haraoui B, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, Codreanu C, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: Multinational recommendations assessment questionnaire. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1999–2002.
16. Pope J, Thorne C, Cividino A, Lucas K. Effect of rheumatologist education on systematic measurements and treatment decisions in rheumatoid arthritis: The Metrix study. *J Rheumatol.* 2012;39:2247–52.
17. Wolfe F, Michaud K. Resistance of rheumatoid arthritis patients to changing therapy: Discordance between disease activity and patients' treatment choices. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2135–42.
18. Studenic P, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Discrepancies between patients and physicians in their perceptions of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2814–23.
19. De Wit MP, Smolen JS, Gossec L, van der Heijde DM. Treating rheumatoid arthritis to target: The patient version of the international recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:891–5.