



Revisión

Factores asociados a remisión sostenida en pacientes con artritis reumatoide



María Victoria Martire*, Lucila Marino Claverie, Vanesa Duarte, Anastasia Secco y Marta Mammani

Servicio de Reumatología, Hospital Bernardino Rivadavia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de abril de 2014

Aceptado el 5 de septiembre de 2014

On-line el 16 de diciembre de 2014

Palabras clave:

Artritis
Reumatoide
Remisión

R E S U M E N

Objetivo: Hallar factores presentes en el momento del diagnóstico de artritis reumatoide, que se asocian a remisión sostenida medida por DAS28 y criterios *booleanos* ACR/EULAR.

Materiales y métodos: Se revisaron historias clínicas de pacientes con artritis reumatoide en remisión sostenida según DAS28. Se compararon con pacientes que no alcanzaron valores de DAS 28 < 2,6 en ninguna visita durante los 3 primeros años desde el diagnóstico. También fueron evaluados si cumplían los criterios ACR/EULAR *booleanos*. Variables analizadas: sexo, edad al inicio de los síntomas, tabaquismo, comorbilidades, factor reumatoide, anti-CCP, VSG, PCR, erosiones, HAQ, DAS28, manifestaciones extraarticulares, tiempo en iniciar el tratamiento, compromiso de grandes articulaciones, número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones tumefactas, tratamiento farmacológico.

Resultados: Cuarenta y cinco pacientes que habían alcanzado la remisión sostenida se compararon con 44 controles. Las variables que se asociaron de manera significativa con remisión sostenida por DAS28 fueron: menores valores de DAS28, HAQ, VSG, número de articulaciones dolorosas y número de articulaciones tumefactas, PCR negativa, ausencia de erosiones, sexo masculino y ausencia de compromiso de grandes articulaciones. Solo un 24,71% de los pacientes alcanzaron los criterios *booleanos*. Las variables que se asociaron a remisión sostenida por estos criterios fueron: menores valores de DAS28, HAQ, VSG, número de articulaciones dolorosas y número de articulaciones tumefactas, PCR negativa y ausencia de erosiones.

Conclusión: Los factores asociados a remisión sostenida fueron la menor actividad inflamatoria basal, el bajo grado de discapacidad funcional y el menor compromiso articular. Consideramos relevante reconocer estos factores para optimizar el tratamiento.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Factors associated with sustained remission in patients with rheumatoid arthritis

A B S T R A C T

Objective: To find out the factors that are associated with sustained remission measured by DAS28 and *boolean* ACR/EULAR 2011 criteria at the time of diagnosis of rheumatoid arthritis.

Materials and methods: Medical records of patients with rheumatoid arthritis in sustained remission according to DAS28 were reviewed. They were compared with patients who did not achieved values of DAS28 < 2.6 in any visit during the first 3 years after diagnosis. We also evaluated if patients achieved the *boolean* ACR/EULAR criteria. Variables analyzed: sex, age, smoking, comorbidities, rheumatoid factor, anti-CCP, ESR, CRP, erosions, HAQ, DAS28, extra-articular manifestations, time to initiation of treatment, involvement of large joints, number of tender joints, number of swollen joints, pharmacological treatment.

Results: Forty five patients that achieved sustained remission were compared with 44 controls. The variables present at diagnosis that significantly were associated with remission by DAS28 were: lower values of DAS28, HAQ, ESR, NTJ, NSJ, negative CRP, absence of erosions, male sex and absence of involvement of large joints. Only 24.71% achieved the *boolean* criteria. The variables associated with sustained remission

Keywords:

Rheumatoid
Arthritis
Remission

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: vicmartire@hotmail.com, martirevictoria@gmail.com (M.V. Martire).

by these criteria were: lower values of DAS28, HAQ, ESR, number of tender joints and number of swollen joints, negative CRP and absence of erosions.

Conclusion: The factors associated with sustained remission were the lower baseline disease activity, the low degree of functional disability and lower joint involvement. We consider it important to recognize these factors to optimize treatment.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica que genera serias consecuencias, como discapacidad laboral y alta mortalidad. Los factores predictores (FP) son datos sociodemográficos, clínicos, analíticos y/o radiológicos que proporcionan información acerca de la posible evolución del paciente. Esto es útil para poder guiar las decisiones terapéuticas¹. Actualmente uno de los principales objetivos del tratamiento es lograr que el paciente alcance la remisión. Esta se define como la ausencia de actividad de la enfermedad y se mide con diferentes sets de criterios, siendo el más comúnmente usado el DAS28. En los últimos años se ha criticado a esta herramienta de medición ya que pacientes aún debajo de los valores determinados permanecen con articulaciones inflamadas. Por esto, se han planteado valores de corte más bajos y nuevos instrumentos de medición². La ACR junto a EULAR y OMERACT han propuesto utilizar criterios más estrictos como el Simplified disease activity index, el Clinical disease activity index y los criterios ACR EULAR *booleanos*³. A pesar de los avances en la terapéutica de esta enfermedad hay subgrupos de pacientes que no alcanzan los valores asignados actualmente para remisión⁴.

El objetivo en este trabajo fue evaluar qué factores en el momento del diagnóstico de AR se asocian a remisión sostenida medida por DAS28 y por los nuevos criterios *booleanos* ACR EULAR.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, analítico, observacional, de casos y controles, que se desarrolló durante el periodo de mayo de 2012 hasta mayo de 2013. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de AR según criterios ACR/EULAR 2010. Este estudio se realizó con la base de pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital Bernardino Rivadavia de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se revisaron historias clínicas de pacientes que habían conseguido la remisión sostenida medida por DAS28. Se consideró remisión sostenida a la presencia de valores de DAS28 < 2,6 durante seis meses, en tres mediciones trimestrales consecutivas, siendo una basal, otra a los tres meses y otra a los seis meses, en los primeros tres años del diagnóstico. Luego se seleccionaron historias clínicas de pacientes que durante el mismo periodo de tiempo nunca habían alcanzado valores de DAS28 < 2,6. Así mismo fueron evaluados los pacientes que cumplían los nuevos criterios ACR/EULAR *booleanos*. Los pacientes incluidos son pacientes que se presentaron a demanda espontánea del Hospital Bernardino Rivadavia donde fueron evaluados por un médico generalista. La estrategia de tratamiento utilizada fue, una vez constatada la poliartritis simétrica, iniciar prednisona, 5 mg por día, y antiinflamatorios en dosis máximas en todos los pacientes. En esa misma consulta se solicitó laboratorio de rutina, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), factor reumatoide (FR) y anti-CCP. Al mes de esta consulta y con estos resultados de laboratorio, el paciente era derivado al Servicio de Reumatología de este hospital y si el paciente cumplía criterios de AR ACR EULAR 2010, se realizó DAS28 basal, HAQ basal, recuento de número de articulaciones dolorosas (NAD) y número de articulaciones tumefactas (NAT) los cuales se consideraron,

junto con sexo, edad, tabaquismo, comorbilidades, erosiones, manifestaciones extraarticulares, tiempo en iniciar el tratamiento, compromiso de grandes articulaciones, y la estrategia decidida por el médico una vez realizado el diagnóstico de AR, como variables basales para la evaluación de la asociación con remisión sostenida. En esta primera consulta al sector de enfermedades autoinmunes se inicia en todos los pacientes la administración de metotrexate, 15 mg semanales, asociado a ácido fólico, 5 mg por semana.

Fueron excluidos los pacientes con otras enfermedades del tejido conectivo como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, miopatías inflamatorias, vasculitis sistémicas y espondiloartritis y aquellos pacientes en tratamiento con corticoides mayores a 5 mg de prednisona o dosis equivalentes.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Bernardino Rivadavia y se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki.

Las variables que a continuación se enumeran fueron evaluadas y comparadas entre el grupo de pacientes que había alcanzado la remisión sostenida y el grupo control. Se realizó el mismo análisis comparando a los pacientes que habían alcanzado remisión sostenida por criterios *booleanos* con aquellos que no lo habían logrado.

Se analizaron los siguientes datos en el momento del diagnóstico (primer control en Servicio de Reumatología): datos demográficos (género y edad); datos clínicos: NAD, NAT, compromiso de grandes articulaciones (artritis observada por médico de al menos una gran articulación como rodillas, caderas, hombros y tobillos), DAS28; perfil inmunológico: FR y anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado (anti-CCP); valores de VSG y PCR, presencia de manifestaciones extraarticulares (nódulos reumatoides, vasculitis reumatoide, derrame pleural, nódulos pulmonares aislados o síndrome de Caplan, enfermedad pulmonar intersticial, episcleritis, escleritis y síndrome sicca); tiempo de evolución de la artritis al inicio del tratamiento: medida en cantidad de meses desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de la administración de la primera droga modificadora de la enfermedad (metotrexate, sulfasalazina, hidroxiquina, leflunomida); erosiones radiológicas (presencia de al menos una erosión evaluada por ecografía, radiografía o resonancia magnética de manos y pies); grados de discapacidad evaluada por HAQ, presencia de comorbilidades (tabaquismo presente o pasado, hipotiroidismo, hipertensión arterial, asma); tratamiento instaurado al momento del diagnóstico: uso de corticoides, drogas modificadoras de la enfermedad (metotrexate, leflunomida, sulfasalazina, hidroxiquina) y uso de drogas biológicas (etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab, golimumab, certolizumab pegol, rituximab) en los tres meses previos a alcanzar la remisión.

Análisis estadístico

Para las variables continuas se utilizó t test o Mann Whitney test según distribución y tamaño muestral. Para las variables categóricas se utilizó Chi cuadrado o test exacto de Fisher según tabla esperada de distribución de frecuencias. Por ser un estudio de casos y controles se calculó el OR y el intervalo de confianza del 95%. Se consideró significativa una *p* menor a 0,05. Para evaluar

Tabla 1
Resultados de pacientes evaluados por DAS28

Variable	Pacientes que alcanzaron remisión sostenida (n = 45)	Pacientes que no alcanzaron remisión (n = 44)	OR	p	IC
DAS28 basal m (RIC)	2,5 (1,97-3,55)	4,72 (3,8-5,7)	0,44	< 0,01	0,31-0,63
HAQ basal m (RIC)	0,37 (0,125-1)	1 (0,5-1,61)	0,21	< 0,01	0,02-1,19
FR positivo n (%)	38 (84,44)	41 (93,18)	0,40	0,17	0,2-1,92
Anti-CCP positivo n (%)	30 (75)	36 (90)	0,33	0,07	0,07-1,32
PCR negativa n (%)	23 (51,11)	7 (15,91)	5,53	< 0,01	1,8-17,53
VSG m (RIC)	15 (10-23)	26,5 (20,5-45)	0,97	< 0,01	0,95-0,99
Ausencia de erosiones n (%)	27 (60)	15 (34,09)	2,9	< 0,01	1,13-7,54
Tiempo al inicio de tratamiento en meses m (RIC)	12,5 (6-27)	12 (6-24)	0,99	0,46	0,989-1,01
Dmard monoterapia n (%)	40 (88,89)	38 (88,37)	1,05	0,94	0,22-4,97
Biológicos n (%)	7 (15,56)	3 (6,82)	2,52	0,19	0,52-16
Edad comienzo de síntomas m (RIC)	44 (31-52)	38,5 (26,5-51,5)	1,02	0,32	0,99-1,05
Sexo femenino n (%)	32 (71,11)	40 (90,91)	0,25	0,016	0,05-0,91
Tabaquismo n (%)	15 (33,33)	15 (34,88)	0,93	0,88	0,35-2,47
Comorbilidades n (%)	13 (28,89)	9 (20,45)	1,58	0,36	0,54-4,78
Ausencia manifestaciones extraarticulares n (%)	35 (77,78)	30 (68,18)	1,63	0,31	0,57-4,75
Nad m (rango)	0 (0-1)	4,5 (2-11)	0,03	< 0,01	0,005-1,22
Nat m (rango)	0 (0-1)	4 (2-8)	0,02	< 0,01	0,002-0,1
Ausencia compromiso grandes articulaciones n (%)	17 (37,78)	7 (16,67)	3,04	0,028	1,008-9,82

Anti-CCP: anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados; Dmard: drogas modificadoras de la enfermedad no biológicas; FR: factor reumatoideo; IC: intervalo de confianza; m: mediana; n: número de observaciones; Nad: número de articulaciones dolorosas; Nat: número de articulaciones tumefactas; OR: odds ratio; PCR: proteína C reactiva; RIC: rango intercuartil; VSG: velocidad de sedimentación globular.

la independencia de asociación de las variables, se realizó análisis multivariado de regresión logística, tomando a la remisión sostenida como variable dependiente. Se incluyeron de forma escalonada todas las variables en las que se obtuvo una $p < 0,2$ en el análisis univariado.

Resultados

Se analizaron 89 historias clínicas de pacientes con AR de los cuales 45 habían logrado la remisión sostenida y 44 pacientes que en los tres primeros años de seguimiento no habían alcanzado en ningún momento valores de DAS28 $< 2,6$. De los pacientes evaluados 80,90% eran de sexo femenino y 19,10% de sexo masculino. La mediana de edad al comienzo de la artritis del total de los pacientes incluidos en el estudio fue 41 (RIQ: 30-52) y la mediana de edad al alcanzar la remisión de los casos fue: 47 (RIQ: 33-54).

Al comparar los grupos, las variables que se asociaron de manera significativa a remisión sostenida por DAS28 fueron: menores valores iniciales de DAS28, HAQ, VSG, PCR negativa, ausencia de erosiones, sexo masculino, menor NAD, menor NAT y ausencia de compromiso de grandes articulaciones. (tabla 1) En el análisis multivariado se encontró asociación significativa e independiente con las siguientes variables: DAS28 $< 3,2$ (OR 12,2; IC 3,65- 41,17, $p > 0,001$); PCR negativa (OR 4,35, IC 1,22- 15,42, $p 0,023$); ausencia de erosiones (OR 4,34, IC 1,32-14,21, $p 0,015$); y sexo masculino (OR 0,16, IC 0,03-0,79, $p 0,025$).

De los 89 pacientes evaluados, solo un 24,71% alcanzó los criterios *booleanos* de remisión ($n = 22$). Las variables en el momento del diagnóstico, que se asociaron de manera significativa a remisión sostenida fueron menores valores de DAS28, HAQ, VSG, PCR negativa, ausencia de erosiones: menor NAD y NAT (tabla 2).

Discusión

Se han buscado en diferentes estudios características de los pacientes que podrían determinar mejor o peor pronóstico en la evolución de su enfermedad y factores que serían predictores de remisión⁵. La importancia clínica de la búsqueda de estas variables es poder identificar a aquellos pacientes con factores de mal pronóstico, quienes serían candidatos a terapias más agresivas para conseguir la remisión de la enfermedad y evitar el daño irreversible y la discapacidad. Además existen divergencias en la literatura

sobre el tiempo durante el cual deben permanecer como mínimo en ese estado para considerarlos en remisión. En este trabajo elegimos usar la definición de remisión sostenida que se consensuó en las últimas guías de EULAR para el tratamiento de AR. Aquella se define como un mínimo de seis meses con valores de DAS $< 2,6$ en tres mediciones consecutivas⁶. La decisión de elegir los pacientes con remisión sostenida en el tiempo tiene sus ventajas y desventajas. Por un lado, y como limitante, es menor la cantidad de pacientes que logran mantener remisión de la enfermedad en tal período de tiempo, lo que nos conduce a un menor número de pacientes en la muestra. Sin embargo, el hecho de evaluar pacientes que lograron mantener remisión sostenida durante más de una evaluación, otorgaría mayor relevancia a los resultados obtenidos especialmente al considerar la decisión de una reducción en el esquema de tratamiento.

Con respecto a los FP de remisión podemos dividirlos en dos grandes grupos. Por un lado aquellas características modificables, como los niveles de reactantes de fase aguda, valores de DAS28, HAQ y el tratamiento¹.

Y por otro, el grupo de factores no modificables como el género y la edad del paciente, la positividad del FR, anti-CCP y epítipo compartido.

Con respecto a los factores sociodemográficos, en nuestro trabajo el sexo masculino se asoció de manera independiente a remisión sostenida evaluada por DAS28 pero no para los criterios *booleanos*. En algunos estudios esta asociación no fue tan clara⁷ pero sí lo fue en el estudio TEMPO en pacientes en tratamiento con Etanercept⁸ y en el estudio ReAct en pacientes en tratamiento con adalimumab⁹.

Otros factores que no resultaron significativos en nuestro trabajo pero sí en otros estudios fueron la edad avanzada del paciente y el tabaquismo¹⁰⁻¹¹.

Al igual que lo demuestran nuestros resultados, el estado funcional medido con el HAQ en el momento del diagnóstico, es inversamente proporcional a la posibilidad de alcanzar remisión clínica persistente⁹. En un reciente estudio también se halló que mayores grados de discapacidad se relacionaron directamente con la imposibilidad de alcanzar la remisión por criterios *booleanos* en pacientes tratados con tocilizumab¹².

La ausencia del anti-CCP-ccp y del FR no se asoció a remisión sostenida DAS28 ni por criterios *booleanos* en nuestra evaluación. En cambio, sí sucedió con los marcadores de inflamación.

Tabla 2
Resultados de pacientes evaluados por criterios *booleanos* ACR EULAR

Variable	Pacientes que alcanzaron remisión sostenida (n = 22)	Pacientes que no alcanzaron remisión (n = 77)	p
DAS28 basal m (RIC)	2,23 (1,91-3,55)	4,08 (2,72-5,25)	< 0,01
HAQ basal m (RIC)	0,31 (0,125-1)	0,75 (0,35-1,37)	0,047
FR positivo n (%)	21 (95,45)	56 (87,50)	0,27
Anti-CCP positivo n (%)	14 (73,68)	50 (86,21)	0,21
PCR negativa n (%)	12 (54,55)	18 (28,13)	0,03
VSG m (RIC)	12,5 (10-22)	23,5 (15-43,5)	< 0,01
Ausencia de erosiones n (%)	12 (54,55)	29 (43,31)	0,045
Tiempo al inicio de tratamiento en meses m (RIC)	12,5 (10-24)	12 (6-24)	6,64
Dmard monoterapia n (%)	20 (90,91)	56 (87,50)	0,5
Biológicos n (%)	4 (18,18)	6 (9,38)	0,23
Edad comienzo de síntomas m (RIC)	44 (33-53)	39 (27,5-51)	0,18
Sexo femenino n (%)	16 (72,73)	54 (84,38)	0,23
Tabaquismo n (%)	7 (31,82)	23 (36,51)	0,69
Comorbilidades n (%)	8 (36,36)	13 (20,31)	0,13
Ausencia manifestaciones extraarticulares n (%)	16 (72,73)	47 (73,44)	0,95
Nad m (rango)	0 (rango 0-1)	2 (0-7)	< 0,01
Nat m (rango)	0 (rango 0-1)	2 (0-6,5)	< 0,01
Ausencia compromiso grandes articulaciones n (%)	8 (36,36)	15 (23,44)	0,24

Anti-CCP: anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados; Dmard: drogas modificadoras de la enfermedad no biológicas; FR: factor reumatoideo; m: mediana; n: número de observaciones; Nad: número de articulaciones dolorosas; Nat: número de articulaciones tumefactas; PCR: proteína C reactiva; RIC: rango intercuartil; VSG: velocidad de sedimentación globular.

La negatividad de la PCR tanto en el análisis univariado como en el multivariado se asoció de manera significativa a remisión sostenida medida por DAS28 y en el análisis univariado para criterios *booleanos*. En estudios previos también los niveles tuvieron importancia, ya que pacientes con valores de PCR mayores o iguales a 20 mg/l tienen menor probabilidad de lograr la remisión⁹.

Otros marcadores no utilizados en la práctica clínica en nuestro medio pero que resultaron predictores independientes de remisión en algunos estudios son la IL-2¹³ y niveles bajos de RankL basal¹⁴.

En cuanto al compromiso radiológico, según Gossec et al. la puntuación de Sharp <4 es un predictor independiente de remisión ajustado a otras variables¹⁵. En nuestro estudio observamos que la ausencia de erosiones en el momento del diagnóstico se asoció de manera significativa e independiente con remisión sostenida medida por DAS28 y esto también se vio en el análisis univariado para criterios *booleanos* ACR EULAR.

El tratamiento también cumple un rol importante en la posibilidad de alcanzar la remisión, los pacientes que reciben tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad, anti-TNF o su combinación en forma precoz, tienen mayor posibilidad de alcanzar la remisión. Lo mismo ocurre con el retraso en el inicio del tratamiento. En el estudio Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy, se reportó que la utilización de combinación de drogas modificadoras de la enfermedad logran mayores tasas de remisión en pacientes con AR de menos de dos años de evolución, en comparación con la monoterapia¹⁶. En el seguimiento de este estudio se vio que el retraso de 4 meses en iniciar el tratamiento produjo una disminución en la frecuencia de remisión en el tratamiento con monoterapia, pero esto no se observó al postergar las terapias combinadas¹⁷. Kristensen et al. buscaron predictores de remisión en pacientes tratados con anti-TNF, y encontraron que el uso concomitante de metotrexate se asoció significativamente con remisión al igual que el bajo valor de HAQ basal¹⁸. En nuestro estudio no se encontró asociación con el tratamiento previamente recibido, seguramente por el pequeño número de pacientes, y por la situación económica local que retrasa la implementación de terapias biológicas tempranas.

Creemos relevante conocer estos factores predictores de remisión sostenida ya que esta estrategia ha demostrado ser costo efectiva¹⁹ y con buenos resultados a largo plazo como se demostró en un reciente reporte de la cohorte ESPOIR la cual demostró que los pacientes con AR muy temprana que

persisten con actividad moderada durante el primer año tienen peores resultados en cuanto a funcionalidad, posibilidad de mantener la remisión y discapacidad en comparación con aquellos que consiguen remisión sostenida durante el primer año²⁰. Además, en nuestro trabajo decidimos conocer los factores asociados a remisión sostenida no solo por DAS28 sino también por los nuevos criterios *booleanos* propuestos por ACR EULAR en 2011. En estudios recientes se ha demostrado que los pacientes que consiguen estos criterios de remisión presentan menos power doppler en ecografía²¹ y mejores resultados en cuanto a progresión, radiología y funcionalidad²². Sin embargo presentan ciertas limitaciones como la dificultad de alcanzarlos por muchos pacientes, siendo la principal limitante la evaluación global del paciente²³.

Consideramos que este estudio tiene limitaciones, en parte relacionadas con el tamaño muestral, lo que implica un amplio margen de incertidumbre para muchos de los resultados, especialmente los obtenidos en el análisis multivariado. También creemos que contar con el registro en nuestra base de datos del primer contacto del paciente con el médico generalista que realiza la primera evaluación daría mayor peso a nuestros resultados. Pero consideramos que esto es subsanado por el esquema de bajas dosis de corticoides y/o AINES que se instaura en ese primer contacto y el corto tiempo que transcurre desde la primer consulta al sector de enfermedades autoinmunes de nuestro centro.

Creemos relevante tener en cuenta en la práctica clínica si el paciente presenta factores asociados a remisión, y así seleccionar la terapéutica adecuada. De esta manera llegaríamos a nuestro principal objetivo que es remisión, principalmente en forma sostenida ya que es la que ha mostrado los mejores resultados en cuanto a funcionalidad, progresión radiológica y calidad de vida.

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 y que todos los pacientes incluidos en el

estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

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

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Robustillo Villarino M, Rodríguez Moreno J. ¿Son útiles los factores pronóstico en la artritis reumatoide? *Reumatol Clin.* 2011;07:339–42.
- Sheehy C, Evans V, Hasthorpe H, Mukhtyar C. Revising DAS28 scores for remission in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014;33:269–72.
- Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al., American College of Rheumatology; European League Against Rheumatism. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63:573–86.
- Prince FH, Bykerk VP, Shadick NA, Lu B, Cui J, Frits M, et al. Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R68.
- Katchamart W, Johnson S, Lin HJL, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1128–43.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492–509.
- Mäkinen H, Hannonen P, Sokka T. Sex: a major predictor of remission as measured by 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1052–3.
- Van der Heijde DMFM, Klareskog L, Landewé R, Bruyn GAW, Cantagrel A, Durez P, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3928–39.
- Burmester GR, Ferraccioli G, Flipo RM, Monteagudo-Sáez I, Unnebrink K, Kary S, et al. Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. *Arthritis Rheum.* 2008;15:32–41.
- Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: A prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:228–34.
- Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP, British Society for Rheumatology Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1558–65.
- Hoshi D, Nakajima A, Shidara K, Seto Y, Tanaka E, Taniguchi A, et al. Disability is the major negative predictor for achievement of Boolean-based remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2013;23:1205–10.
- Kuuliala A, Leirisalo-Repo M, Möttönen T, Hannonen P, Nissilä M, Kautiainen H, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor predicts early remission in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with a single disease-modifying antirheumatic drug. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;23:243–6.
- González-Alvaro I, Ortiz AM, Tomero EG, Tomero EG, Balsa A, Orte J, et al. Baseline serum RANKL levels may serve to predict remission in rheumatoid arthritis patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1675–8.
- Gossec L, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Sibilia J, Meyer O, et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:675–80.
- Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, et al., FIN-RACo trial group. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:1568–73.
- Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Nissilä M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:894–8.
- Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Söderlin M, Saxne T, Geborek P, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:495–9.
- Vermeer M, Kievit W, Kuper HH, Braakman-Jansen LM, Moens HJB, Zijlstra TR, et al. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:350.
- Combe B, Logeart I, Belkacemi MC, Dadoun S, Schaevebeke T, Daurès JP, et al. Comparison of the long-term outcome for patients with rheumatoid arthritis with persistent moderate disease activity or disease remission during the first year after diagnosis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014. p. annrheumdis-2013-204178.
- Yoshimi R, Hama M, Minegishi K, Kishimoto D, Watanabe T, Kamiyama R, et al. Ultrasonography predicts achievement of Boolean remission after DAS28-based clinical remission of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013;0:1–9.
- Zhang B, Combe B, Rincheval N, Felson DT. Validation of ACR/EULAR definition of remission in rheumatoid arthritis from RA practice: the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R156.
- Studenic P1, Smolen JS, Aletaha D. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1702–5.