



Universidad
Rey Juan Carlos

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA
E INMUNOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA MÉDICAS

**LA UTILIDAD DE UNIDADES DE ARTRITIS PRECOZ
PARA EL ESTUDIO DE LA INCIDENCIA Y EL PRONÓSTICO
DE LA ARTRITIS REUMATOIDE DE RECIENTE COMIENZO**

TESIS DOCTORAL
MIGUEL ÁNGEL DESCALZO GALLEGO

MADRID, 2012

DÑA. LORETO CARMONA ORTELLS, DOCTORA EN MEDICINA,
PROFESORA DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DE LA UNIVERSIDAD CAMILO JOSÉ CELA

CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado **“LA UTILIDAD DE UNIDADES DE ARTRITIS PRECOZ PARA EL ESTUDIO DE LA INCIDENCIA Y EL PRONÓSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE DE RECIENTE COMIENZO”** ha sido realizado bajo mi dirección por el licenciado en Ciencias y Técnicas Estadísticas Don Miguel Ángel Descalzo Gallego y que reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid a 25 de mayo de dos mil doce.

Dña. Loreto Carmona Ortells

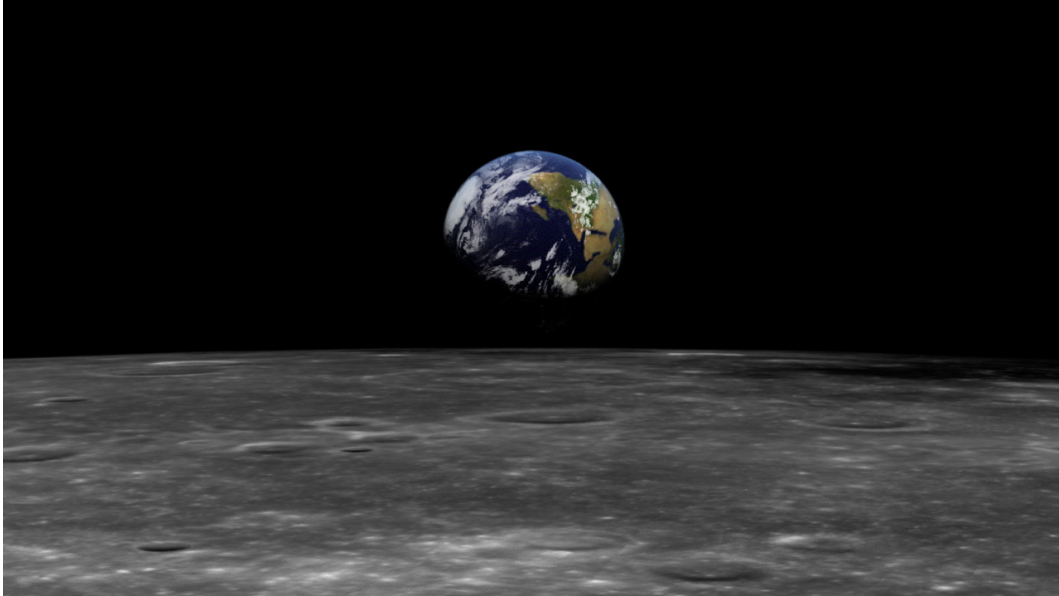
D. RODRIGO JIMÉNEZ GARCÍA, PROFESOR TITULAR DE MEDICINA PREVENTIVA
Y SALUD PÚBLICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA
UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS

CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado ***“LA UTILIDAD DE UNIDADES DE ARTRITIS PRECOZ PARA EL ESTUDIO DE LA INCIDENCIA Y EL PRONÓSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE DE RECIENTE COMIENZO”*** ha sido realizado bajo mi dirección por el licenciado en Ciencias y Técnicas Estadísticas Don Miguel Ángel Descalzo Gallego y que reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid a 25 de mayo de dos mil doce.

Don. Rodrigo Jiménez García



LA TIERRA VISTA DESDE EL APOLLO 17

Cortesía de Marit Jentoft-Nilsen, NASA/GSFC Visualization and Analysis Lab

“Porque el mundo está enfermo y fuera de control. Pero podemos ayudar, podemos curarlo con nuestra ayuda. Con nuestro amor, nuestra compasión y nuestra fuerza...
¡PODEMOS CURARLO!

Dejemos de lado nuestras diferencias y centrémonos en nuestras metas comunes. Hagámoslo por nuestros hijos. Enseñémosles de que somos capaces. Gracias a todos.”

N.E.S

A mis abuelos

“No podemos resolver problemas
usando el mismo tipo de pensamiento
que usamos cuando los creamos”

A.E.

Agradecimientos

A mis directores de tesis, pilares de este trabajo, sin ellos nunca hubiera visto su fruto.

A Loreto, por haber sido la mejor jefa que uno puede tener; por haberme enseñado tanto, por haberme ayudado tanto, por haberme contagiado tanta ilusión por este trabajo y sobre todo por ser la número uno.

A mi familia, por ser el apoyo más importante, y por ocuparse de las pequeñas cosas, las más importantes.

A mis amigos, porque cada uno de vosotros me ha ayudado a conseguir este reto.

A mis compañeros de la Sociedad Española de Reumatología y en especial a aquellos socios que creen en la investigación. A todos los que han participado o han puesto su granito de arena en el SERAP y en el resto de proyectos de la unidad, sin cuyo esfuerzo nada de esto sería posible.

A Jordi Carbonell, Armando Laffón, Isidoro González, Joan Maymó, Alejandro Balsa, Raimon Sanmartí, Javier Ballina y Loreto Carmona, creadores del SERAP. A la Sociedad Española de Reumatología por promover el proyecto y a Abbott Laboratories. S.A. por financiarlo.

En memoria de Armado Laffón Roca.

Muchas gracias a todos

Contenido

Resumen	15
Abreviaturas	19
Introducción	25
1.Artritis Reumatoide	27
1.1.Definición y etiología	27
1.2.Epidemiología	29
1.3.Clínica.....	33
1.4.Diagnóstico	35
1.5.Tratamiento	40
1.6.Evaluación inicial y de seguimiento de la artritis reumatoide	43
2.Unidades de Artritis Precoz.....	49
2.1.Estado actual de la atención sanitaria en artritis reumatoide	49
2.2.Definición de Unidad de Artritis Precoz	50
2.3.Derivacion de pacientes desde Atención Primaria a las Unidades de Artritis Precoz	52
2.4.Efectividad de las Unidades de Artritis Precoz	54
2.5.Problemas metodológicos para medir la efectividad de la intervención.....	56
2.6.Pérdidas de seguimiento y datos perdidos	57
2.7.Asignación no aleatoria de la intervención	59
Hipótesis	63
Objetivos	67
Objetivo General	69
Objetivo Estudio 1:	69
Objetivo Estudio 2:	70
Objetivo Estudio 3:	70
Objetivo Estudio 4:	70
Material y Métodos	71
Estudio 1: La Incidencia de la Artritis Reumatoide en España a partir de las Unidades de Artritis Precoz	73
Estudio 2: Estudiar los factores que mejoran la eficiencia de la derivación desde Atención Primaria hasta el Reumatólogo en Unidades de Artritis Precoz.....	79
Estudio 3: Efectividad de las Unidades de Artritis Precoz en la práctica clínica habitual de la Artritis Reumatoide de Reciente Comienzo	83

Estudio 4: Análisis de datos perdidos: Técnica de imputaciones múltiples comparada con modelos marginales estructurales y análisis de datos completos; a propósito del estudio longitudinal en Unidades de Artritis Precoz	89
Resultados	93
Resultados del estudio 1: La Incidencia de la Artritis Reumatoide en España a partir de las Unidades de Artritis Precoz	95
Resultados del estudio 2: Estudiar los factores que mejoran la eficiencia de la derivación desde Atención Primaria hasta el Reumatólogo en Unidades de Artritis Precoz	101
Resultados del estudio 3: Efectividad de las Unidades de Artritis Precoz en la práctica clínica habitual de la Artritis Reumatoide de Reciente Comienzo....	106
Resultados del estudio 4: Análisis de datos perdidos: técnica de imputaciones múltiples comparada con modelos marginales estructurales y análisis de datos completos; a propósito del estudio longitudinal en Unidades de Artritis Precoz....	116
Discusión	123
Discusión estudio 1: La Incidencia de la Artritis Reumatoide en España a partir de las Unidades de Artritis Precoz.....	125
Discusión estudio 2: Estudiar los factores que mejoran la eficiencia de la derivación desde Atención Primaria hasta el Reumatólogo en Unidades de Artritis Precoz.....	130
Discusión estudio 3: Efectividad de las Unidades de Artritis Precoz en la práctica clínica habitual de la Artritis Reumatoide de Reciente Comienzo....	133
Discusión estudio 4: Análisis de datos perdidos: técnica de imputaciones múltiples comparada con modelos marginales estructurales y análisis de datos completos; a propósito del estudio longitudinal en Unidades de Artritis Precoz....	139
Conclusiones	143
Bibliografía	147
Anexo	161
Cuestionario de recogida de datos del estudio SERAP	163
Informe del Comité Ético de Investigación Clínica	189
Consentimiento informado estudio SERAP	190

Índice de Tablas

Tabla 1. Criterios de Clasificación de la Artritis Reumatoide (ACR, 1987)	36
Tabla 2. Criterios de Clasificación de la Artritis Reumatoide (EULAR/ACR, 2010)	39
Tabla 3. Criterios de remisión clínica de la AR (ACR 1981).....	42
Tabla 4. Conjunto mínimo de parámetros recomendado para la evaluación de la AR (OMERACT 1993).....	44
Tabla 5. Recomendaciones de derivación de artritis de reciente comienzo a Atención Especializada	53
Tabla 6. Ítem de la encuesta realizada mediante entrevista personal en cada una de las UAP	81
Tabla 7. Estimación de la incidencia anual de AR en España, por edad y sexo, por cada 100.000 habitantes mayores de 16 años.....	96
Tabla 8. Características, por sexo, de los casos incidentes de AR reclutados en las Unidades de Artritis Precoz durante el año de estudio	97
Tabla 9. Diagnósticos de los pacientes que no cumplían criterios de artritis reumatoide a los 6 meses	98
Tabla 10. Características de los 1.063 pacientes con artritis de reciente comienzo a la entrada de las UAP, según el cumplimiento de los criterios de AR después de 6 meses.....	100
Tabla 11. Distribución de las estrategias acometidas por las UAP para su establecimiento según la derivación fuera finalmente aceptable o no	103
Tabla 12. Características basales de los pacientes con AR precoz en ambas cohortes	109
Tabla 13. Variables asociadas a la evolución del DAS28.....	111
Tabla 14. Variables asociadas a la evolución del HAQ.....	112
Tabla 15. Variables asociadas a la evolución de la puntuación total de Sharp.....	114
Tabla 16. Características basales de los pacientes con AR precoz y radiografías del proyecto SERAP.....	118
Tabla 17. Factores asociados con la progresión en la puntuación total de Sharp o con la progresión de la puntuación de erosión articular de Sharp, en pacientes con AR precoz y según tres diferentes técnicas para hacer frente al manejo de datos perdidos	121

Índice de Figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes con AR de reciente comienzo y las radiografías recibidas en el estudio SERAP y en el estudio PROAR a los 2 años de seguimiento	107
Figura 2. Diagrama de cajas del DAS28 en el tiempo (en meses) en la cohorte PROAR y en la cohorte SERAP	110
Figura 3. Diagrama de cajas del HAQ en el tiempo (en meses) en la cohorte PROAR y en la cohorte SERAP	113
Figura 4. Gráfico de probabilidad acumulada de la puntuación de erosiones articulares en las cohortes PROAR y SERAP al cabo de 1 año	115
Figura 5. Gráfico de probabilidad acumulada de la puntuación de erosiones articulares en las cohortes PROAR y SERAP al cabo de 2 años	115
Figura 6. Diagrama de flujo con el número de pacientes en cada visita y el patrón de información perdida para las radiografías de manos y pies y otra información relevante en el estudio SERAP	117

Resumen

ANTECEDENTES

En los últimos años, el manejo de la artritis reumatoide (AR) precoz se ha transformado substancialmente, gracias a la incorporación de nuevos fármacos que controlan la progresión de la enfermedad, y como consecuencia de la eficacia del tratamiento intensivo cuando se administra en una fase más temprana del proceso patológico. Como el pronóstico depende en gran medida de un tratamiento precoz, la derivación cuanto antes al especialista desde atención primaria, es fundamental para diferenciar cuanto antes la AR de otras formas de artritis con abordaje diferente. Surge así el concepto actual de unidades de artritis precoz (UAP); se trata de unidades especializadas destinadas a recibir, evaluar y protocolizar a los pacientes con síntomas o signos de corta duración sugestivos de artritis inflamatoria, con el fin de garantizar el acceso a un diagnóstico y tratamiento eficaz. La correcta puesta en marcha y funcionamiento de UAP en distintos centros hospitalarios, repartidos por todo el ámbito geográfico de España, podría mejorar la progresión radiológica, así como la capacidad funcional de pacientes con artritis precoz. El establecimiento de UAP permitirá paralelamente poder estimar la incidencia de AR, para poder determinar la carga de trabajo que tendrían las unidades de artritis precoz. Por otra parte, los datos perdidos en la investigación epidemiológica y clínica tienen la capacidad de quebrantar la validez de los resultados, sin embargo las imputaciones múltiples representan un gran potencial para mejorar la validez de la investigación médica.

OBJETIVOS

El propósito de este trabajo es estimar la verdadera incidencia de AR en España, así como la utilidad de las UAP para mejorar el pronóstico y tratamiento de estos pacientes, desarrollando a su vez métodos estadísticos para optimizar el análisis de datos epidemiológicos y clínicos.

METODOLOGÍA

En noviembre de 2004, se crearon 36 UAP en hospitales de referencia con servicios de reumatología por toda España. Durante el primer año se reclutaron todos los pacientes con diagnóstico de AR, que posteriormente pasaron a formar parte de la cohorte longitudinal que fue objeto de seguimiento durante dos años (2004-2006). La incidencia anual de AR en la población española se sitúa en 8,3 casos por cada 100.000 adultos mayores de 16 años (IC 95%: 7,5 - 9,2). La actividad de la enfermedad, evaluada a través del DAS28, mejora en los pacientes con derivación temprana, diagnóstico temprano y tratamiento precoz. Este estudio también pone de relieve el hecho de que la progresión radiológica es más rápida en los pacientes atendidos fuera de programas protocolizados, si se comparan los resultados con respecto a las UAP, por lo menos durante los dos primeros años. Además el método de imputaciones múltiples rinde mucho mejor que otras técnicas para el análisis de datos perdidos.

CONCLUSIONES

En conclusión, la instauración de unidades de artritis precoz por todo el territorio español, ha resultado útil y beneficiosa para los pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo, al menos durante los dos primeros años. Las imputaciones múltiples pueden ayudar a garantizar la validez de los resultados de investigación.

Abreviaturas

ACPA	Anticuerpos anti-péptido citrulinado
ACR	Colegio Americano de Reumatología
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
AP	Atención Primaria
AR	Artritis reumatoide
CAP	Centro de Atención Primaria
CC	Casos completos
DAS	Índice de actividad de la enfermedad
DE	Desviación estándar
DMCI	Diferencia mínima clínicamente importante
EE	Error Estándar
EEUU	Estados Unidos
EGP	Evaluación global de la salud efectuada por el paciente
EULAR	Liga Europea contra los Reumatismos
EVA	Escala visual analógica
FAME	Fármacos modificadores de la enfermedad
FEA	Facultativo Especialista de Área
FR	Factor reumatoide
GEE	Modelos de ecuaciones de estimación generalizadas
HAQ	Cuestionario de capacidad funcional
HLA	Antígenos de histocompatibilidad
IC	Intervalo de Confianza
IFP	Articulaciones interfalángicas proximales
IL	Interleucinas
IM	Imputaciones múltiples
IPCW	Inverso de la probabilidad de censura
IPTW	Inverso de la probabilidad haber recibido tratamiento
IR	Índice de Ritchie
LOCF	Valor obtenido en la última observación registrada como valor final
LSN	Límite superior normal
MAP	Médico de Atención Primaria

MAR	Pérdidas por azar
MCAR	Pérdidas completamente por azar
MCF	Articulaciones metacarpofalángicas
MTF	Articulaciones metatarsfalángicas
MNAR	Pérdidas no causadas por el azar
MTX	Metotrexato
NAD	Número de articulaciones dolorosas
NAT	Número de articulaciones tumefactas
NOAR	Registro de Artritis de Norfolk
OMERACT	Medidas de desenlace en ensayos clínicos de artritis reumatoide
OR	Razón de Odds
PCR	Proteína C reactiva
PEAS	Puntuación de erosión articular del índice modificado de Sharp / van der Heijde
PTS	Puntuación total del índice modificado de Sharp / van der Heijde
QIC	Criterio de información de cuasi-verosimilitud bajo el modelo de independencia
SER	Sociedad Española de Reumatología
TNF	Factor de necrosis tumoral
UAP	Unidades de Artritis Precoz
UI	Unidades internacionales
VSG	Velocidad de sedimentación globular
WEE	Modelos ponderados de ecuaciones de estimación generalizadas



LA PENÍNSULA IBÉRICA

Imagen cedida por William L. Stefanov, Jacobs Technology/ESCG at NASA-JSC

“La gente trabaja con pasión en las cosas que le interesan y le retan, permitamos que toda la gente tenga la oportunidad de participar en el reto más grande que uno pueda tener: mejorar nuestro mundo para todos.”

J.F.

Introducción

1. Artritis Reumatoide

1.1. Definición y etiología

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica caracterizada por una inflamación crónica que afecta predominantemente a las articulaciones, pero en la que además también pueden apreciarse manifestaciones extraarticulares y fenómenos sistémicos de tipo autoinmune (Harris 1990). La forma más típica de comienzo es una poliartritis simétrica, que con frecuencia ocasiona deterioro progresivo, deformidad, incapacidad funcional y pérdida de la calidad de vida de los pacientes (Scott, Smith *et al.* 2003; Scott, Smith *et al.* 2005). Su etiopatogenia es compleja y multifactorial y en la actualidad se desconoce la causa primera de la AR, si bien ha podido observarse que el sistema inmune es el principal implicado en su desarrollo y cronificación. En su etiología se combinan factores genéticos y no genéticos, que seguramente también determinen su inicio, expresión y progresión. Así pues, lo más probable es que no haya una sola causa, sino que la acción de uno o más estímulos primarios, sobre una población predispuesta por diferentes factores, desencadenaría un proceso inflamatorio agudo en la sinovial reumatoide, que posteriormente cronificaría y conduciría al origen de la lesión estructural a nivel articular y a los fenómenos inmunológicos que caracterizan la enfermedad, consecuencia de la persistencia de dicha actividad inflamatoria.

FACTORES GENÉTICOS

La existencia de factores genéticos en el inicio de la enfermedad está apoyada por estudios de agregación familiar. La concordancia en gemelos monocigóticos es aproximadamente del 15%, y es 5 veces superior que en gemelos dicigóticos. La probabilidad de que un familiar de primer grado de un paciente sea también diagnosticado de AR es de 2-10 veces la prevalencia de la enfermedad (John, Myerscough *et al.* 1998). El riesgo atribuible a estos factores genéticos es aproximadamente de un 20%-30% (Alarcon 1995), aunque en otros estudios se estima que la contribución genética podría ser aún mayor, sobre el 50% (MacGregor, Snieder *et al.* 2000). Cuando en una enfermedad la carga genética es el factor más importante, la enfermedad en hermanos suele aparecer a la misma edad, mientras que si el ambiente es el factor más importante, se suele presentar alrededor de un mismo año. Ninguna de estas dos situaciones parece suceder en la AR, lo que podría sugerir que ambos factores tendrían una importancia relativa similar (Balsa, Barrera *et al.* 2001). De entre todos los factores genéticos, los más estudiados son los genes que codifican los antígenos de histocompatibilidad (HLA) de clase II y el receptor de linfocitos T (Kirschmann, Duffin *et al.* 1995; Williams, Jacobsson *et al.* 1995). Todas las teorías que relacionan algún gen con el desarrollo y cronicidad de la AR, presentan problemas no resueltos, por lo que se induce a pensar que la AR es una enfermedad poligénica en la que tanto la susceptibilidad como la gravedad están influidas por múltiples genes que pueden ser operativos en diferentes situaciones.

FACTORES NO GENÉTICOS

La ausencia de una total concordancia en el desarrollo de la AR entre gemelos idénticos sugiere que también son importantes otros factores no genéticos. Sobre esta base genética, algún agente artritogénico iniciaría los mecanismos efectores que acabarían

produciendo la destrucción articular. Los principales candidatos son agentes infecciosos (Burmester 1991). Entre los virus, el virus linfotrofo humano de tipo I de la célula (HTLV-1), el virus de Epstein-Barr (Roudier, Petersen *et al.* 1989), virus herpes, rubéola y parvovirus. Entre las bacterias, podrían ser iniciadoras de la enfermedad: micoplasma, micobacterias (Lopez-Bote, Bernabeu *et al.* 1988) y algunos microorganismos entéricos como *Campylobacter*, *Yersinia* y *Salmonella*. Se ha demostrado que en personas con una secuencia específica en la región HLA denominada epítipo compartido, fumar puede incrementar el riesgo de desarrollar AR hasta ocho veces el de una persona normal, en especial si se trata de sujetos con una citrulinación de proteínas alterada (Klareskog, Stolt *et al.* 2006). Otros factores ambientales que pueden tener una influencia modesta son la masa corporal o los antecedentes de transfusiones (Symmons, Bankhead *et al.* 1997).

1.2. Epidemiología

PREVALENCIA

La distribución de la AR es universal, pese a que existen poblaciones específicas y determinantes como el sexo o la etnia, que se asocian con una prevalencia menor o mayor, sin conocer exactamente el motivo. Las estimaciones de la prevalencia de la AR la sitúan en un rango entre el 0,2% y 1% (Alamanos, Voulgari *et al.* 2006). Las prevalencias más bajas, corresponden a las encontradas en países africanos y asiáticos, y las más altas, se han estimado en algunas tribus de indígenas americanos (Beasley, Willkens *et al.* 1973; Boyer, Templin *et al.* 1991). La prevalencia de la AR entre las mujeres es mayor que entre los hombres, del orden de 3:1, de forma consistente (Alamanos, Voulgari *et al.* 2006). Algunos autores opinan que existe una menor prevalencia en los estudios más modernos, confirmando una tendencia de progresiva disminución en la incidencia de la AR, si bien es cierto que los criterios de definición de la enfermedad han ido cambiando a lo largo de estos años.

Entre los estudios más importantes sobre prevalencia de AR, se encuentra el realizado para todo EEUU en 1998 (Lawrence, Helmick *et al.* 1998), con una estimación del 1% de la población. Otros estudios realizados en Europa, concretamente en el entorno Mediterráneo muestran cifras similares entre ellos y ligeramente inferiores a las de EEUU. Por ejemplo, en el norte de Grecia se estimó la prevalencia de AR, en 1991, en el 0,2% de los hombres y el 0,5% de las mujeres (Drosos, Alamanos *et al.* 1997). En Francia, en un estudio nacional realizado en 2001, la prevalencia fue del 0,31% (Guillemin, Saraux *et al.* 2005) y en otro estudio realizado en la Bretaña Francesa fue de 0,62, siendo el 0,86% en mujeres y el 0,53% en hombres (Saraux, Guedes *et al.* 1999). En Italia, en el pueblo de Chiavari, la estimación fue del 0,33% (Cimmino, Parisi *et al.* 1998).

Cinco estudios han estimado la prevalencia de AR en España. El primero de todos fue llevado a cabo a principios de los años 80 sobre 950 sujetos que residían en un pueblo de la provincia de Ciudad Real, estimando una prevalencia del 1,5% según los criterios vigentes de la época (Paulino Tevar, Pinedo Sanchez *et al.* 1982). Más tarde en 1990, se realizó un estudio en 702 personas en Asturias seleccionadas por muestreo polietápico estratificado, estimado la prevalencia de AR en 0,71% (Ballina Garcia, Hernandez Mejia *et al.* 1994). Estos dos estudios no fueron específicos de AR y estaban dirigidos a estimar la prevalencia de AR entre otra serie de enfermedades. En 1997 se diseñó un estudio específico para hallar la prevalencia de AR en el área de Tudela (Ibáñez Bosch, Garcarena Ezquerro *et al.* 1998). En este estudio se seleccionaron 6.027 personas mayores de 16 años del censo de Tudela, enviándoles un cuestionario de criba por correo y examinando a los casos positivos. Sólo se consiguió un reclutamiento del 38% y la prevalencia de AR en el estudio fue del 0,37%. Más recientemente, se presentaron los resultados de un estudio de prevalencia de AR con resultado del 0,3% como en el estudio de Ibáñez. El estudio se realizó en un área rural de la provincia de Córdoba (Martínez Sánchez, González Domínguez *et al.* 2000).

Entre 1998-99 se llevó a cabo el estudio EPISER, sobre una muestra prevista de 2.998 personas mayores de 20 años seleccionadas aleatoriamente de los padrones de 20 municipios españoles, extraídos estos por muestreo polietápico estratificado (Carmona, Ballina *et al.* 2001). El reclutamiento fue del 73% con una muestra final de 2.192 personas. La prevalencia resultante fue de 0,5% (IC 95%: 0,2 - 0,8), según los criterios de la ACR de 1987 (ver más adelante). En total se estimaba que existían unas 150.504 personas con AR. En mujeres, la prevalencia ascendía al 0,6% (IC 95%: 0,2 - 1,2), mientras que en los hombres era menor del 0,2%. En este estudio se constató además una menor prevalencia de la AR en áreas rurales (0,25%) que en las urbanas (0,6%).

INCIDENCIA

La incidencia de cualquier enfermedad es mucho más difícil de medir que la prevalencia. En general implica el establecimiento de sistemas de registros de la enfermedad, para lo que es fundamental la coordinación entre todos los escalones del sistema de salud. Este tipo de registros es más fácil de instaurar en el caso de enfermedades infecciosas y cánceres, ya que existe un problema de salud pública aceptado por los implicados en el procedimiento. Sin embargo, las enfermedades crónicas suelen tener más problemas a la hora de reconocerse el impacto poblacional de su diagnóstico inicial.

La mayoría de registros de artritis existentes se han creado en zonas altamente desarrolladas y con infraestructura socio-sanitaria de alto nivel o, como en el caso de EEUU, aprovechando cohortes en áreas geográficas con acceso limitado a servicios públicos, esto es, un solo hospital para todo un condado, como por ejemplo en Rochester, Minnesota (Linos, Worthington *et al.* 1980). El ejemplo de registro más importante es el *Norfolk Arthritis Register*, que cubre un sector predominantemente rural de más de 400.000 personas en

el Reino Unido (Symmons, Barrett *et al.* 1994). Todos los pacientes que se presentan con inflamación articular en los centros concernidos, son evaluados y se les determina el FR. La incidencia anual, por este registro, es de 36/100.000 en mujeres y 14/100.000 en hombres, por debajo de 0,5 nuevos casos por 1000 personas-año. Dugowson *et al.*, analizaron entre 1987 y 1989 en un área de Seattle la incidencia anual de AR en mujeres, estimándola en 27,9 casos nuevos por cada 100.000 habitantes (Dugowson, Koepsell *et al.* 1991). Es rara en hombres por debajo de los 45 años, siendo las curvas de edad distintas entre hombres y mujeres. En Oslo, se estimó una incidencia anual a partir de los nuevos casos de AR registrados entre 1988 y 1993 de 25,7/100.000 habitantes-año: en mujeres, 36,7 y en hombres de 13,8 (Uhlig, Kvien *et al.* 1998). En países de nuestro entorno, esta incidencia no es muy diferente, por ejemplo, se ha estimado en 15-36/100.000 en Grecia (Drosos, Alamanos *et al.* 1997) y la incidencia de AR más baja la presenta Francia con apenas 8,8 casos nuevos por 100.000 habitantes y año (Guillemin, Briancon *et al.* 1994).

En general pese a la variabilidad entre poblaciones, la incidencia anual en poblaciones blancas europeas y americanas es de aproximadamente el 0,3/1000. Algunos autores hablan de una tendencia decreciente de la incidencia en EEUU y Europa, mientras que parece estar aumentando en África (Spector, Hart *et al.* 1993). En la cohorte de Rochester (Linos, Worthington *et al.* 1980) se descubrió una menor incidencia de AR a partir de los años 60, que pasó de una máxima de 64/100.000 habitantes a principios de los 60 hasta el 34/100.000 al inicio de la década de los años 70, y que afectaba únicamente a las mujeres, fenómeno que asociaron, hipotéticamente, a la introducción del uso general de anticonceptivos femeninos orales. Posteriormente, un meta-análisis, no encontró evidencias concluyentes de que existiera dicha asociación de los anticonceptivos orales con la aparición de la AR (Pladevall-Vila, Delclos *et al.* 1996). Además la tendencia decreciente de la incidencia de AR en mujeres también se ha manifestado en Japón, dónde el uso de anticonceptivos orales es extremadamente bajo (Shichikawa, Inoue *et al.* 1999).

1.3. Clínica

La AR suele iniciarse con manifestaciones solapadas de dolor y signos inflamatorios en varias articulaciones. Afecta de forma específica a varias articulaciones de manera simultánea o aditiva, preferentemente las de las muñecas, las articulaciones metacarpofalángicas (MCFs) e interfalángicas proximales (IFPs). También es habitual la localización en pies, rodillas, tobillos, codos y hombros (Fleming, Crown *et al.* 1976). La afectación poliarticular simétrica con rigidez y artromialgias, una localización bilateral en las manos, con dolor y tumefacción y la rigidez matinal de más de una hora de duración, son criterios de sensibilidad para el reconocimiento precoz de la AR, sobre todo si la enfermedad se localiza también en las muñecas. Esta forma de comienzo es la más típica y se presenta en la tres cuartas partes de los pacientes (Fleming, Crown *et al.* 1976); sin embargo alrededor del 25% de los casos tiene una forma diferente de comienzo: una afección biarticular y simétrica o monoarticular, de forma que la artritis permanece aislada en una sola articulación (rodilla, muñeca, hombro) durante semanas, meses o más de un año antes de que se generalice. Otras posibles formas de comienzo son las tendosinovitis, en especial de los flexores de los dedos, - que puede causar un síndrome del túnel carpiano-, la localización en articulaciones de una sola extremidad o en las grandes articulaciones proximales, el reumatismo palindrómico, las poliartralgias sin tumefacción articular evidente, las manifestaciones viscerales como pleuritis o pericarditis y los nódulos subcutáneos. En la mayoría de los casos, el comienzo es insidioso y lento y son habituales las manifestaciones generales inespecíficas como astenia, anorexia, pérdida de peso, febrícula vespertina, o la disfunción vascular de manos, con frialdad, sudación o eritema. Esta forma de comienzo plantea problemas de diagnóstico con otros tipos de artritis, como las infecciosas o las debidas al depósito de microcristales.

La AR es una enfermedad predominantemente articular, pero en cualquier momento de su evolución pueden aparecer manifestaciones extraarticulares: nódulos reumatoides, vasculitis, manifestaciones pleuropulmonares, alteraciones cardíacas, manifestaciones neurológicas, oculares, síndrome de Sjögren o síndrome de Felty (triada compuesta por AR, esplenomegalia y neutropenia). Sobre todo suelen observarse manifestaciones sistémicas en la AR seropositiva — con respecto al factor reumatoide (ver más adelante) — grave y de larga evolución. Pueden coincidir diferentes localizaciones extraarticulares en el mismo enfermo, como la presencia conjunta de nódulos reumatoides, escleritis o vasculitis.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Al comienzo de la enfermedad, el dato de laboratorio más frecuente es la elevación de los reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular (VSG) o la proteína C reactiva (PCR). Casi todos los pacientes presentan en algún momento, de forma intermitente o persistente, elevación de alguno o los dos reactantes de fase aguda. Su significación clínica radica en que permiten monitorizar la progresión de la enfermedad.

Los factores reumatoides son anticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos Fc de las inmunoglobulina G (Ig G). En el curso de la AR, los FR se detectan entre el 25% y 90% de los casos, dependiendo de las poblaciones estudiadas, y su valor diagnóstico aislado es limitado debido a su detección en otras enfermedades y en personas sanas (Wolfe, Cathey *et al.* 1991), si bien en presencia de otros síntomas o signos refuerza claramente el diagnóstico de AR. En los casos con nódulos, vasculitis, síndrome de Felty y otras manifestaciones extraarticulares es casi siempre positivo. La presencia de FR en la AR implica casi siempre peor pronóstico (Sokka, Abelson *et al.* 2008).

RADIOLOGÍA

El proceso destructivo articular, que suele comenzar con el inicio de la AR, se expresa en el pinzamiento simétrico del espacio articular, lo cual es un signo temprano de lesión irreversible. Suele coincidir o preceder a la manifestación radiológica más característica de la AR, la erosión ósea, la cual se considera irreversible en el momento actual. Estos hallazgos radiográficos tardíos son un reflejo de los cambios patológicos que acontecen en la AR (Matsuda, Yamanaka *et al.* 1998). En fases más precoces, la imagen de tumefacción de partes blandas en las articulaciones, tiene mejor interpretación clínica que radiológica y no suelen ser útiles para establecer un diagnóstico. Sin embargo, el estudio radiográfico de manos y pies pueden aportar datos característicos que son orientativos, tanto por la definición de las imágenes como por su tendencia a la bilateralidad. Las localizaciones iniciales de las erosiones suelen ser la apófisis estiloides del cúbito, también la del radio y las epífisis distales de las falanges.

El proceso inflamatorio prolongado, expresado como una elevación persistente de reactantes de fase aguda, predice la destrucción articular progresiva (Wolfe and Sharp 1998). Desafortunadamente, una remisión de la inflamación (por la propia evolución o por el efecto del tratamiento), no garantiza completamente que no evolucione el daño estructural articular (Molenaar, Voskuyl *et al.* 2004).

1.4. Diagnóstico

Ninguno de los síntomas y signos hallados en la exploración, ni las pruebas de laboratorio, ni las pruebas de imagen, expuestas en el apartado anterior, caracterizan y definen a la AR cuando se consideran de forma aislada. El diagnóstico de la AR se

basa en el juicio clínico y resulta de la valoración conjunta de todos los hallazgos. La AR, durante las primeras semanas de la enfermedad es esencialmente un diagnóstico de exclusión, aunque rasgos característicos tales como la sinovitis simétrica con FR positivo, marcada rigidez matutina y ausencia de datos de otra colagenopatía, sugiere fuertemente su diagnóstico. Con fines no diagnósticos, sino de clasificación y para la definición de poblaciones en estudios, la entonces *American Rheumatism Association* (actualmente el *American College of Rheumatology*) revisó en 1987 (Arnett, Edworthy *et al.* 1988) los criterios que existían de clasificación de la AR. Se considera AR probable cuando están presentes al menos 4 de los 7 criterios que componen la lista y además los puntos 1 al 4 deben estar presentes por lo menos durante 6 semanas (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de Clasificación de la Artritis Reumatoide (ACR, 1987)

Criterio	Descripción
1.- Rigidez matutina	Rigidez matutina articular que dura al menos 1 hora
2.- Artritis de 3 o más grupos articulares	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente
3.- Artritis de articulaciones de las manos	Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada.
4.- Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular en ambos lados del cuerpo
5.- Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-articulares
6.- Factor reumatoide en suero	Presencia de valores elevados de factor reumatoide
7.- Alteraciones radiológicas	Alteraciones radiológicas típicas de artritis reumatoide en radiografías posteroanteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en articulaciones afectadas

Estos criterios han sido bien acogidos durante años como punto de partida para la definición de la enfermedad, y para intentar discriminar pacientes con AR establecida de aquellos que padecían otra enfermedad reumática, demostrando una buena sensibilidad (entre el 75% - 95%) y especificidad (ente el 73% – 95%)(Hakala, Pollanen *et al.* 1993; Levin, Park *et al.* 1996). Sin embargo, cuando se han empleado con el ánimo de diagnosticar pacientes de reciente comienzo, se ha visto que aunque la sensibilidad de los criterios clínicos (1 a 4) es aceptable, su especificidad es baja, mientras que el resto de criterios (del 5 al 7) son poco sensibles aunque muy específicos (Harrison, Symmons *et al.* 1998; Saraux, Berthelot *et al.* 2001). Las características clínicas más importantes de la AR son la cronicidad y la presencia de erosiones en las articulaciones, y ambas necesitan algún tiempo para manifestarse (Caruso, Santandrea *et al.* 1990).

La AR en la etapa de comienzo es una enfermedad mal delimitada, persistente, con posibilidad de remisiones, la mayoría de las veces parciales, y con cambios anatómicos variables. En general se considera AR establecida después de 1-2 años de evolución, no por criterio puramente cronológico, sino porque es el tiempo que suele tardar la plena afirmación de todos los caracteres típicos de la enfermedad. Sin embargo, es posible que a pesar de una adecuada evaluación, haya pacientes con poliartritis en los que no sea posible establecer un diagnóstico definitivo.

Durante las fases iniciales de la enfermedad las pruebas biológicas de laboratorio podrían aportar valor en el diagnóstico precoz de la AR. Entre estas pruebas se encuentran: el análisis del líquido sinovial, los reactantes de fase aguda que ya hemos visto, VSG y PCR, el FR y los anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (ACPA).

En julio de 2010 se llevó a cabo una revisión de los criterios de clasificación de 1987 para la AR. La revisión se realizó conjuntamente por el ACR y por la *European*

League Against Rheumatism (EULAR), creando los nuevos Criterios de Clasificación EULAR/ACR de 2010 (Aletaha, Neogi *et al.* 2010). La conveniencia o no de adoptar nuevos criterios (diferentes a los ACR 1987) para el diagnóstico de la AR, no era algo novedoso y ya había sido puesta de manifiesto previamente (Scott 2002). Por un lado, la necesidad de disponer de criterios de AR en las fases iniciales, ya que los de 1987 no eran sensibles ni específicos para este propósito, y por otro, el poder dividir a los pacientes según su pronóstico para diseñar estrategias terapéuticas óptimas, eran dos puntos con bastante peso en favor de unos nuevos criterios. En contra de la creación de estos nuevos criterios se sitúa el hecho de que no todos los centros tienen la posibilidad de realizar pruebas de laboratorio más recientes y eficaces, como los ACPA, y además, el cambio de criterios dificultaría la comparación de los pacientes así diagnosticados, sobre todo con las series históricas que han utilizado los criterios de 1987.

La finalidad no era crear unos criterios diagnósticos o una herramienta de derivación para médicos generales, sino desarrollar unos nuevos criterios de clasificación que facilitasen el estudio de pacientes en estadios precoces de la enfermedad. Bajo estos nuevos criterios, se considera AR cuando se confirma la presencia de sinovitis en al menos una articulación, ausencia de un diagnóstico que explique mejor la sinovitis, y alcanzar una puntuación mayor o igual a 6 (de un total de 10) para las puntuaciones individuales en cuatro dominios (Tabla 2).

Nuevamente, son criterios de clasificación, no de diagnóstico, y el objetivo es poder discriminar de forma estandarizada, en una población de pacientes con sinovitis indiferenciada, cuál es el subgrupo que con mayor probabilidad puede desarrollar AR erosiva y persistente. Son criterios dinámicos y un paciente que inicialmente no es clasificado como AR sí lo puede ser a lo largo del tiempo. Además están basados en el conocimiento actual, por lo que deberán ser revisados si aparecen nuevos biomarcadores genéticos, serológicos o de imagen.

Tabla 2. Criterios de Clasificación de la Artritis Reumatoide (EULAR/ACR, 2010)

Dominio	Puntuación
A.-Número y lugar de afectación articular[¥]	Rango puntuación (0-5)
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso articulación grande)*	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso articulación grande)	3
>10 articulaciones **	5
B.-Anormalidades serológicas (al menos 1 resultado de la prueba es necesaria para la clasificación)^{††}	Rango puntuación (0-3)
FR negativo y ACPA negativo	0
FR débil positivo o ACPA débil positivo	2
FR fuerte positivo o ACPA fuerte positivo	3
C.-Elevación de reactantes de fase aguda (al menos 1 prueba es necesaria para la clasificación)^{††}	Rango puntuación (0-1)
PCR normal y VSG normal	0
PCR anormal o VSG anormal	1
D.- Duración de la sintomatología^{¥¥}	Rango puntuación (0-1)
< 6 semanas	0
>= 6 semanas	1

Leyenda:

El algoritmo se basa en sumar la puntuación de las categorías A-D. Es necesaria una puntuación ≥ 6 para poder clasificar a un paciente con AR definitiva[‡]. Los pacientes con enfermedad erosiva típica de AR con historia compatible con cumplimiento previo de los criterios de 2010 se deben clasificar como AR. Los pacientes con enfermedad de larga duración, incluidos aquellos cuya enfermedad está inactiva (con o sin tratamiento) que, basados en datos disponibles de forma retrospectiva, y que cumplan los criterios de 2010 deben ser clasificados como AR.

Los diagnósticos diferenciales varían entre los pacientes con diferentes presentaciones, pero pueden incluir condiciones tales como lupus eritematosos sistémico, artritis psoriásica y gota.

[‡] Aunque los pacientes con una puntuación < 6 no pueden clasificarse como AR, su condición puede ser reevaluada y los criterios pueden cumplirse acumulativamente con el tiempo.

[¥] La afectación articular se refiere a cualquier articulación tumefacta o dolorosa en el examen, que puede ser confirmada por evidencia en imágenes de sinovitis. Las articulaciones interfalángicas distales, las primeras articulaciones carpometacarpianas y las primeras articulaciones metatarsfalángicas están excluidas de la evaluación. Las categorías de distribución articular se clasifican de acuerdo a la ubicación

y el número de articulaciones afectadas, con la colocación de la categoría más alta posible, basándose en el patrón de afectación articular.

* “Articulaciones grandes” se refiere a hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos. “Articulaciones pequeñas” alude a articulaciones metacarpofalángicas, articulaciones interfalángicas proximales, de la segunda a quinta articulaciones metatarsofalángicas, articulaciones interfalángicas del pulgar y las muñecas.

** En esta categoría, por lo menos una de las articulaciones implicadas debe ser una articulación pequeña; las otras articulaciones pueden incluir cualquier combinación de grandes y pequeñas articulaciones adicionales, así como otras articulaciones que no figuren específicamente en el listado previo.

†† Negativo se refiere a los valores de UI que son menores o igual al límite superior normal (LSN) en la prueba de laboratorio; “positivas débiles” se refiere a los valores de UI que son más altos que el límite normal superior, pero ≤ 3 veces el LSN; “positiva fuerte” se refiere a los valores de UI que son más de 3 veces el LSN. Cuando la información del FR sólo está disponible como positivo o negativo, un resultado positivo debe ser clasificado como débil positivo.

‡‡ Normal/anormal está determinado por las normas del laboratorio local.

¥¥ Duración de los síntomas del paciente se refiere al auto-informe de la duración de los signos de sinovitis (por ejemplo, dolor, hinchazón, sensibilidad al tacto) de las articulaciones que están afectadas clínicamente en el momento de la evaluación.

Los nuevos criterios tienen que ser probados en diferentes situaciones clínicas, pero en principio no serían válidos para que el médico de cabecera decida remitir a un paciente al reumatólogo. No obstante, un reumatólogo puede diagnosticar un sujeto de AR aunque no cumpla criterios o tenga manifestaciones no incluidas en los criterios. Por último, el punto de corte probablemente pueda variarse para distintos usos de los criterios, como por ejemplo discriminar a los sujetos que mejor puedan beneficiarse de un tratamiento precoz.

1.5. Tratamiento

En los procesos agudos, el objetivo de un tratamiento es la curación de la enfermedad en el menor tiempo posible. En cambio en la AR, como en cualquier enfermedad crónica, las medidas terapéuticas persiguen dos objetivos: por una parte controlar los síntomas

de forma rápida y, por otra, cambiar el desenlace de la enfermedad a largo plazo. Los tratamientos no farmacológicos incluyen la educación del paciente, el reposo, o la fisioterapia; el tratamiento quirúrgico queda reservado generalmente para la fase tardía de la enfermedad cuando los tratamientos farmacológicos no han sido suficientemente eficaces. En la AR se utiliza como tratamiento farmacológico: los analgésicos; AINEs; glucocorticoides; fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) tales como sales de oro, D-penicilamina, antimaláricos, sulfasalazina, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato y leflunomida; y los fármacos biológicos tales como anti-TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab), anti-IL1 (anakinra), anti-IL6 (tocilizumab), anti-CD20 (rituximab) y otros (abatacept).

La aproximación al manejo terapéutico de la AR ha cambiado mucho durante los últimos 10 años. El cambio fundamental ha sido la evidencia de que la enfermedad puede ser tratada con éxito en un gran número de pacientes y es posible detener en gran parte el proceso destructivo articular (O'Dell 2004). El objetivo terapéutico ideal de la AR es inducir la remisión clínica de la enfermedad, aunque mantener al paciente en baja actividad de la enfermedad puede ser el objetivo en pacientes con AR de larga evolución. Se considera que existe remisión cuando el paciente no presenta artritis, ni dolor inflamatorio, ni rigidez matutina, ni elevación de reactantes de fase aguda (Tabla 3) (Pinals, Masi *et al.* 1981), si bien dichos criterios se encuentran en fase de revisión por parte de la ACR/EULAR y pendientes de ser publicados (Balsa 2011).

En el año 2010 se publicaron los resultados de la iniciativa *Treat to Target* (Smolen, Aletaha *et al.* 2010), cuyo objetivo era definir por consenso recomendaciones que mejorasen el manejo de la AR en la práctica clínica mediante el tratamiento dirigido por objetivos. El comité de expertos fue prácticamente unánime en que la remisión debe ser el objetivo terapéutico último en la AR, y también sobre el efecto beneficioso

de tratar la AR con el objetivo de mínima actividad clínica. Sin embargo, los expertos creen que la baja actividad de la enfermedad es un objetivo mayor sólo aplicable en pacientes con AR de larga evolución, en los que la enfermedad puede ser refractaria al tratamiento. En la AR precoz, la actividad mínima debe ser un paso intermedio en el camino a la remisión.

Tabla 3. Criterios de remisión clínica de la AR (ACR 1981)

Criterios	Se deben cumplir al menos 5 de los 6 criterios durante 2 meses consecutivos
1.- Rigidez matutina ausente o no mayor a 15 minutos	
2.- Ausencia de cansancio	
3.- Ausencia de dolor articular en la anamnesis	
4.- Ausencia de dolor articular a la presión o a la movilidad	
5.- Ausencia de tumefacción sinovial y tenosinovial	
6.- Velocidad de sedimentación <30mm en mujeres y <20mm en varones	

Todos Los pacientes con diagnóstico clínico de AR deberían iniciar un tratamiento con algún FAME tan pronto como sea posible en el curso de su enfermedad, independientemente del cumplimiento de los criterios de clasificación AR (Smolen, Landewe *et al.* 2010). Un meta-análisis (Finckh, Liang *et al.* 2006), observó una reducción de la progresión radiológica en los pacientes de AR de inicio tratados precozmente con FAMEs, comparados con pacientes tratados más tarde, siendo mayor el beneficio en los pacientes con enfermedad más agresiva. Otros estudios tan bien han demostrado que la precocidad en el inicio del tratamiento se asocia con mayor probabilidad de respuesta favorable (Anderson, Wells *et al.* 2000; Choy, Scott *et al.* 2002; Landewe, Boers *et al.* 2002; Mottonen, Hannonen *et al.* 2002; Nell, Machold *et al.* 2004).

El metotrexato (MTX) sigue siendo la piedra angular para el tratamiento en pacientes con AR activa y se recomienda como parte de la estrategia terapéutica inicial a menos que esté contraindicado. El MTX ha demostrado ser más eficaz que otros FAMEs (Gaujoux-Viala, Smolen *et al.* 2010). Las ventajas frente a otros FAMEs con eficacia similar a corto plazo son: un perfil de seguridad conocido, una administración cómoda y una menor tasa de abandono del tratamiento a medio-largo plazo (De La Mata, Blanco *et al.* 1995; Galindo-Rodriguez, Avina-Zubieta *et al.* 1999). Una revisión sistemática (Visser and van der Heijde 2009) sobre la vía de administración y dosis óptima de MTX, indica que se debe usar una dosis inicial de 15 mg/semana por vía oral, con escalada de 5 mg/mes hasta una dosis 25-30 mg/semana o hasta dosis máxima tolerable, y cambiar a administración subcutánea en el caso de una respuesta insuficiente. No obstante, dada la complejidad clínica de la AR, el tratamiento inicial con otros FAMEs en algunas situaciones, también ha demostrado su capacidad para controlar los síntomas y signos de la enfermedad, así como de retrasar la progresión radiológica (Smolen, Landewe *et al.* 2010).

1.6. Evaluación inicial y de seguimiento de la artritis reumatoide

El estado en que se encuentra un enfermo con AR en un momento dado, depende de la actividad inflamatoria en ese instante y del impacto producido por la enfermedad a lo largo del tiempo, todo ello dentro del contexto psicosocial de cada individuo. Es necesario, por tanto, poder disponer de instrumentos que permitan evaluar la actividad, las lesiones establecidas y el desenlace de la enfermedad (Pincus and Callahan 1995).

Con el objetivo de conseguir una homogeneidad en la evaluación de los enfermos con AR en los ensayos clínicos, en la primera conferencia OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*), se alcanzó un consenso sobre el conjunto mínimo

de parámetros o medidas a utilizar en la evaluación, así como sugerencias sobre la forma de determinar cada parámetro (OMERACT 1993). Este conjunto mínimo de parámetros, seleccionados en un principio para su utilización en ensayos clínicos, también ha demostrado ser útil en la práctica clínica diaria, y además el seguimiento de los pacientes mediante estos parámetros aporta indudables ventajas (Wolfe and Pincus 1999). El conjunto de medidas mínimas acordadas viene reflejado en la Tabla 4.

Tabla 4. Conjunto mínimo de parámetros recomendado para la evaluación de la AR (OMERACT 1993)

Instrumento	Dominio
1. Número de articulaciones dolorosas	Grado de actividad inflamatoria
2. Número de articulaciones tumefactas	Grado de actividad inflamatoria
3. Valoración del dolor efectuada por el paciente	Grado de actividad inflamatoria
4. Valoración global de la actividad de la enfermedad expresada por el enfermo	Grado de actividad inflamatoria
5. Valoración global de la actividad de la enfermedad expresada por el médico	Grado de actividad inflamatoria
6. Reactantes de fase aguda	Grado de actividad inflamatoria
7. Capacidad funcional Física	Grado de discapacidad funcional
8. Daño radiológico	Grado de daño estructural residual

EVALUACIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA

La actividad inflamatoria o grado de inflamación articular, es muy variable de unos pacientes a otros, también del momento evolutivo o de la respuesta al tratamiento.

La actividad de la enfermedad se valora mediante la cuantificación de una serie de parámetros: dolor, recuento del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, evaluación global de la enfermedad por el paciente y el médico, discapacidad, reactantes de fase aguda, daño estructural articular por pruebas de imagen. La utilización de índices compuestos que resumen la información de varios parámetros en un solo indicador es un procedimiento útil y válido en la evaluación de la actividad de la enfermedad. Entre sus ventajas están la de evitar duplicidades y aumentar la sensibilidad al cambio; entre sus inconvenientes, su complejidad de cálculo, cierta dificultad de interpretación en determinados pacientes y problemas derivados de su construcción.

Se han publicado diferentes índices pero merece una especial atención el *Disease Activity Score* (DAS)(van der Heijde, van't Hof *et al.* 1992); este índice incluye los siguientes parámetros: índice de Ritchie (IR), número de articulaciones tumefactas sobre 44 articulaciones (NAT44), velocidad de sedimentación globular y evaluación global de la salud efectuada por el paciente (EGP) sobre una escala analógica visual (0 “muy bien” – 100 mm “muy mal”). La evaluación global de la salud se puede sustituir por una evaluación global de la enfermedad por el paciente en una escala idéntica. El cálculo del DAS se realiza a partir de la siguiente fórmula:

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

Existe un DAS modificado basado en los recuentos de 28 articulaciones dolorosas (NAD28) y tumefactas (NAT28) que es más rápido de realizar y que se utiliza sobre todo en ensayos clínicos y es el que se ha impuesto en la práctica clínica también salvo en pacientes con afectación de pies (Prevo, van 't Hof *et al.* 1995):

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

EVALUACIÓN DE LA DISCAPACIDAD FUNCIONAL

Los cuestionarios de salud son instrumentos para medir la calidad de vida de un enfermo. Consisten en la evaluación de aspectos que dependen de la percepción personal que cada paciente tiene sobre su enfermedad, como la función física, el estado psíquico, las circunstancias sociales y los síntomas. Se pueden clasificar en dos grandes grupos: genéricos y específicos. Los genéricos, permiten describir el nivel de salud de grupos de población o enfermos, con las mismas o diferentes enfermedades. Los específicos, en cambio, se utilizan en grupos de enfermedades relacionadas o situaciones concretas. La discapacidad funcional auto-percibida atribuible a la AR se suele estimar mediante cuestionarios específicos previamente validados y están basados en evaluar la movilidad articular o en la capacidad para realizar determinadas tareas (Wolfe 1995).

Actualmente se dispone de un gran número de cuestionarios y no existe uno que sea apto para todas las situaciones, sin embargo, el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) (Fries, Spitz *et al.* 1980) es el que ha conseguido una mayor difusión. Es un cuestionario específico para enfermos reumáticos que mide cuatro dimensiones: capacidad funcional, dolor, toxicidad medicamentosa e impacto económico de la enfermedad. En su versión completa consta de 330 preguntas, aunque el cuestionario de capacidad funcional (HAQ-Dis) es el que ha conseguido mayor difusión. En la práctica, HAQ es sinónimo del HAQ-Dis, salvo que se indique lo contrario. El HAQ (ergo HAQ-Dis) consta de 20 ítems y evalúa la discapacidad física auto-percibida para realizar diversas actividades básicas de la vida diaria agrupadas en ocho categorías: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar y pasear, higiene personal, alcanzar, prensión y otras actividades. Entre sus ventajas encontramos que es auto-aplicable, de rápida cumplimentación (5-10 minutos) y que ha demostrado su sensibilidad para medir la capacidad funcional a corto y largo plazo (Hawley and Wolfe 1992). Otra ventaja es que existe una versión validada en España (Esteve-Vives, Batlle-Gualda *et al.*

1993). El *Modified Health Assessment Questionnaire* (MHAQ) (Pincus, Summey *et al.* 1983) es una versión reducida del HAQ, con sólo ocho ítems, cuya principal ventaja es su sencillez, lo que permite su uso rutinario en el seguimiento de pacientes. Estos son los dos cuestionarios específicos más habituales y que proporcionan una información válida y fiable en el impacto de la enfermedad en la vida del enfermo, pero existen otros instrumentos estandarizados, que evalúan aquellas dimensiones de la salud que se ven más afectadas por la AR, entre las cuales destaca la discapacidad, otros aspectos de la función física, la calidad de vida y el dolor. Así están por ejemplo: el *Arthritis Impact Measurements Scales* (AIMS) (Meenan, Gertman *et al.* 1980), el *Rheumatoid Arthritis Quality of Life* (RAQoL) (Whalley, McKenna *et al.* 1997) o el *Recent Onset Arthritis Disability Index* (ROAD) (Salaffi, Stancati *et al.* 2005).

EVALUACIÓN DEL DAÑO ESTRUCTURAL

La relación que existe entre las manifestaciones radiográficas y los cambios patológicos en las articulaciones de los enfermos con AR, hace de la radiología un elemento muy importante, no sólo en el diagnóstico, sino también en la valoración de la gravedad y la progresión de la enfermedad (Sharp 1989). En el ámbito clínico es importante realizar radiografías de manos en la evaluación inicial, así como en la observación periódica de la posible progresión radiológica en un enfermo determinado. Su uso es fundamentalmente cualitativo, en busca de erosiones óseas; dado que alrededor del 70% de los enfermos puede presentar erosiones en las manos al final de los dos o tres primeros años (Hulsmans, Jacobs *et al.* 2000), se recomienda realizar radiografías con una periodicidad anual, sobre todo en la evolución de la AR de reciente comienzo (Soubrier and Dougados 2005). Además, cuando se estudian enfermos de reciente comienzo se debe recoger información de las articulaciones de los pies, debido a la aparición de erosiones de forma precoz en esta localización (Priolo, Bacarini *et al.* 1997).

Aparte de la evaluación cualitativa para confrontar los efectos de diferentes tratamientos, examinar la evolución de un grupo de pacientes a lo largo del tiempo, o relacionar los hallazgos radiológicos con otras variables, también es necesario disponer de métodos cuantitativos y normalizados de análisis radiográfico. Las alteraciones que se pueden evaluar en las radiografías de los enfermos son: la pérdida de la mineralización ósea periarticular, los trastornos en la alineación, la destrucción del cartílago hialino o disminución del espacio articular, la presencia de erosiones y las anomalías en las partes blandas periarticulares. Se han desarrollado numerosos métodos para cuantificar las alteraciones radiológicas, los cuales se diferencian en: la localización y número de articulaciones examinadas, las alteraciones estructurales evaluadas, el tipo de análisis utilizado (global o desglosado), la escala empleada en la valoración y la disponibilidad de patrones o atlas radiológicos.

Los métodos más utilizados y descritos en la literatura son el de Larsen (Larsen, Dale *et al.* 1977) y el de Sharp (Sharp, Lidsky *et al.* 1971), si bien ninguno de ellos goza de una completa aceptación y no existe una clara preferencia por alguno de ellos. Sí tienen mayor aceptación sus modificaciones, llevadas a cabo por los problemas detectados a través de la amplia experiencia en su utilización, siendo el método de Sharp modificado por van der Heijde (van der Heijde, van Leeuwen *et al.* 1992), que incluye manos y pies, el que parece gozar de cierta primacía. En él se estudian las erosiones en 16 áreas de las manos y en 6 de los pies. La interlínea articular se evalúa en 15 zonas de las manos y en 6 de los pies. La escala de puntuación de las erosiones abarca del 0 al 5 y la suma total de las puntuaciones individuales alcanzaría un máximo de 160 en las manos y de 120 en los pies. La disminución del espacio articular se puntúa del 0 a 4 y la suma de las puntuaciones del conjunto de articulaciones puede alcanzar un máximo de 120 en las manos y 48 en los pies.

2. Unidades de Artritis Precoz

2.1. Estado actual de la atención sanitaria en artritis reumatoide

En nuestro país se ha demostrado que existe una gran variabilidad en el manejo de la AR. Esta no depende tan sólo de las características del paciente o de la enfermedad, sino que también lo hace del centro hospitalario, del servicio y del médico que atiende al paciente (Hernández-García, González-Alvaro *et al.* 2001). Estos antecedentes sugieren que algunos procedimientos diagnósticos y terapéuticos pudieran estar infra o supra-utilizados (Gonzalez-Alvaro, Hernandez-Garcia *et al.* 2002; Villaverde, Hernández-García *et al.* 2003). Por otro lado, no existen unidades de artritis precoz (UAP) dentro de los servicios de reumatología, al menos de forma institucionalizada. Esto condiciona que según el ámbito geográfico, el lugar de residencia del paciente o las características del médico o del centro dónde se presten los servicios, el manejo del paciente no sea el mismo en todo el territorio nacional.

En los últimos años, el manejo de la AR precoz se ha transformado substancialmente como consecuencia de la incorporación de nuevos fármacos que controlan la progresión de la enfermedad y de la eficacia del tratamiento intensivo, cuando se administra en una fase más temprana de proceso patológico (Emery, Breedveld *et al.* 2002; Combe 2007; Combe, Landewe *et al.* 2007; Combe 2009). El tratamiento de la AR precoz persigue dos objetivos terapéuticos: la consecución de la remisión y la prevención del daño articular. Como el pronóstico depende en gran medida de un tratamiento precoz, la derivación temprana al especialista desde atención primaria es fundamental (Emery, Breedveld *et al.* 2002; Combe 2007; Villaverde Garcia and Balsa Criado 2010). Sin embargo, diversos estudios publicados en la literatura han demostrado que el tiempo medio transcurrido desde el inicio de los síntomas en la AR hasta la atención por el

especialista puede ser excesivo: entre 6 y 12 meses en el mejor de los casos (Hernandez-Garcia, Vargas *et al.* 2000; Aletaha, Eberl *et al.* 2004). Los principales determinantes del retraso son:

- 1) tardanza en la búsqueda de asistencia médica por parte del paciente y
- 2) aplazamiento del médico de Atención Primaria en derivar al paciente a la Atención Especializada.

Es fundamental diferenciar cuanto antes la AR de otras formas de artritis con pronóstico y abordaje diferentes, por lo que los pacientes con artritis de reciente comienzo deben considerarse una prioridad diagnóstica, tanto para el médico de Atención Primaria como por el Reumatólogo. En ese sentido, la Sociedad Española de Reumatología ha publicado estándares de tiempos de proceso, y calidad asistencial en Reumatología. Según estos estándares, el tiempo máximo que debe esperar un paciente con enfermedad inflamatoria y sistémica entre la consulta al médico de Atención Primaria y el acceso al especialista en Reumatología debería ser de dos semanas (Sociedad Española de Reumatología 2005). A raíz de la discrepancia entre los estándares y la realidad, se diseñan acciones concretas, entre las que destacan precisamente las UAP, especialmente diseñadas para evaluar y tratar adecuadamente la AR de reciente comienzo (Sokka and Pincus 2003).

2.2. Definición de Unidad de Artritis Precoz

La primera aproximación a lo que podría denominarse una UAP se estableció en Bath, Reino Unido, en 1957 (Jacoby, Jayson *et al.* 1973), si bien se trataba realmente de consultas monográficas y multidisciplinares en las que los pacientes llegaban en

parte con AR muy avanzada. El concepto actual de UAP surge a finales de los 80 (Emery and Gough 1991); se trata de unidades especializadas destinadas a recibir, evaluar y protocolizar a los pacientes con síntomas o signos de corta duración sugestivos de artritis inflamatoria, y con el fin de garantizar el acceso a un diagnóstico y tratamiento eficaz.

Para la creación de una UAP de estas características, son necesarios ciertos requisitos: la existencia de un área sanitaria con un número de población suficiente que asegure la inclusión de los casos necesarios; la colaboración entre la Atención Primaria y Especializada, que haga posible que el médico de AP sea capaz de identificar a los pacientes; y por último, la presencia en el hospital de referencia de una persona o personas interesadas, con una infraestructura adecuada, que reciba a estos pacientes sin demora, realice las exploraciones necesarias en función de los objetivos fijados y oriente el enfoque terapéutico necesario. Además, para una correcta gestión de las UAP se deberían emplear medidas de formación y protocolos consensuados (protocolos de derivación) con AP, con una comunicación muy fluida entre los dos niveles asistenciales.

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

2.3. Derivación de pacientes desde Atención Primaria a las Unidades de Artritis Precoz

Los pacientes con AR de reciente comienzo deben ser tratados lo antes posible con FAME para controlar los síntomas, retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar su pronóstico (Emery, Breedveld *et al.* 2002). Sin embargo, en la práctica a menudo es difícil diagnosticar una poliartritis en las fases muy iniciales, ya que, como se ha explicado, suele tener un comienzo insidioso y prolongado. Ciertos estudios demuestran que antes de que empiecen los síntomas clínicos hay una fase prolongada de inflamación subclínica o poco sintomática (Kraan, Versendaal *et al.* 1998), que aunque puede detectarse mediante la presencia de autoanticuerpos o elevaciones ligeras de reactantes de fase aguda como la PCR (Rantapaa-Dahlqvist, de Jong *et al.* 2003; Nielen, van Schaardenburg *et al.* 2004; Nielen, van Schaardenburg *et al.* 2006), estas alteraciones sólo se pueden descubrir con técnicas muy sensibles, que no suelen estar al alcance de la mayoría de los centros de AP. Una dificultad añadida es, que los médicos de Atención Primaria no suelen estar suficientemente entrenados para diferenciar entre diagnósticos reumatológicos.

Así pues, uno de los mayores problemas que surgen a la hora de iniciar una UAP, es acordar con los médicos de AP cuáles son las manifestaciones clínicas de los pacientes que deben ser remitidos a esta consulta especializada y no a la consulta de reumatológica general. Para mejorar la eficiencia diagnóstica se debería, por un lado, elaborar y consensuar con los médicos de AP protocolos que ayuden a identificar a los pacientes con artritis de reciente comienzo y, por otro, definir circuitos de derivación según los protocolos creados en cada área, abordajes ambos que deberían redundar en una disminución de las demoras existentes y una mejora en la efectividad del tratamiento de los casos de AR de reciente comienzo.

Existen varias recomendaciones sobre criterios de derivación de artritis de reciente comienzo desde Atención Primaria a Especializada (Tabla 5). Los diferentes criterios

están motivados por la organización de los sistemas sanitarios y la cantidad de recursos disponibles, sin que hayan sido validados ni se haya demostrado que unos son mejores que otros. Tunn y Bacon (Tunn and Bacon 1993) establecen que todo paciente con artritis aguda, sin entrar en las peculiaridades del síntoma y signo, debe ser remitido. Para otros autores (van der Horst-Bruinsma, Speyer *et al.* 1998), los pacientes tiene que cumplir al menos 2 de los 3 requisitos siguientes:

- a) dolor articular
- b) tumefacción y
- c) disminución de la movilidad articular.

En otros trabajos (Emery, Breedveld *et al.* 2002) también se establecen criterios específicos de derivación de la AR. Actualmente se acepta que toda artritis de más de 4 semanas de duración debe ser referida a Atención Especializada, independientemente del diagnóstico de sospecha, salvo en el caso de sospecha de artritis séptica, que debe ser referida inmediatamente, por tratarse de una emergencia médica.

Tabla 5. Recomendaciones de derivación de artritis de reciente comienzo a Atención Especializada

Tunn and Bacon. 1993	van der Horst-Bruinsma, Speyer <i>et al.</i> 1998	Emery, Breedveld <i>et al.</i> 2002
1. Todo paciente con artritis aguda	1. Tumefacción	1. Tumefacción en tres o más articulaciones
	2. Dolor articular	2. Dolor a la palpación en articulaciones MCF o MTF
	3. Disminución de la movilidad articular	3. Rigidez matutina de más de 30 minutos de duración

Para Klareskog, la correcta derivación por parte del médico de AP depende del contacto frecuente entre los dos niveles, de la garantía de evaluación rápida (de una a dos semanas) de los pacientes derivados y de las visitas complementarias (de tres a seis veces al año) del reumatólogo a los centros de salud del área de referencia del hospital (Klareskog, Nordmark *et al.* 2001).

2.4. Efectividad de las Unidades de Artritis Precoz

En la AR existen diversas características que se han relacionado con un peor pronóstico (Scott 2000). Unas son directamente dependientes de la enfermedad y, por tanto, poco modificables, como el número inicial de articulaciones inflamadas, la presencia de FR y de ACPA, los valores elevados de reactantes de fase aguda iniciales, la existencia de erosiones radiológicas precoces, valores elevados de discapacidad inicial y la presencia del HLA con el epítipo compartido. Por el contrario, una característica claramente modificable, tan importante o más que los anteriores, es el tiempo de evolución hasta que se inicia el tratamiento (Lard, Visser *et al.* 2001).

Se ha demostrado que la duración de la enfermedad en el momento de la introducción del primer FAME es el principal factor que predice la respuesta al tratamiento (Anderson, Wells *et al.* 2000) y que el uso precoz de FAME, en la AR de reciente comienzo, es capaz de conseguir una disminución significativa de la progresión del daño estructural a medio y largo plazo (Finckh, Liang *et al.* 2006). Como el pronóstico depende, en gran medida, de un tratamiento precoz (a poder ser antes de la aparición de secuelas radiológicas), la derivación temprana al especialista desde atención primaria y el diagnóstico precoz son fundamentales (Emery, Breedveld *et al.* 2002) y esta razón por sí misma, justifica la existencia de las unidades de artritis precoz.

Otro aspecto ligado al pronóstico de los pacientes atendidos en unidades de artritis precoz, está en relación al tiempo en que se mantiene el proceso inflamatorio. La actividad mantenida es la causa de todas las consecuencias articulares y extra-articulares de la AR (Smolen and Aletaha 2009) y se ha demostrado, que hay una relación muy estrecha entre la duración y la cantidad de actividad inflamatoria (medida por el DAS, por ejemplo) y la extensión del daño estructural (Scott, Smith *et al.* 2003). Otra de las consecuencias menos conocidas de la actividad inflamatoria mantenida en la AR es el aumento de mortalidad debida a comorbilidades, sobre todo las cardiovasculares (del Rincon, Williams *et al.* 2001).

La discapacidad, la asociada directamente con la afectación articular de la AR, tiene al menos dos componentes, uno relacionado con la actividad inflamatoria y, por tanto reversible, y otro relacionada con el daño articular y por tanto, irreversible (Combe 2007). En la artritis de reciente comienzo, la discapacidad se relaciona fundamentalmente con la actividad inflamatoria, mientras que en la AR establecida, el daño estructural permanente es un componente más importante, de modo que la única manera de prevenir la discapacidad permanente es tratar y controlar la actividad inflamatoria de forma rápida y eficaz. Este objetivo, es más fácil de alcanzar a través de las UAP.

Y por último, otra de las cualidades ligada al pronóstico de los pacientes atendidos en UAP, está en relación a la rapidez de la respuesta terapéutica. La respuesta terapéutica valorada como la posibilidad de alcanzar una actividad inflamatoria mínima o remisión, depende de la duración de la artritis y de la actividad inflamatoria basal. La respuesta de la AR precoz, y la probabilidad de alcanzar una actividad inflamatoria mínima al año del inicio del tratamiento es superior a la de la AR establecida (Aletaha, Funovits *et al.* 2007).

Una de las claves ya mencionadas en el retraso del inicio de la evaluación y tratamiento de los pacientes con AR, es el retraso que tiene lugar desde que el paciente

vista por primera vez a algún profesional sanitario hasta que llega al reumatólogo. Diversos estudios han demostrado una reducción media en este tiempo de tres meses gracias a las UAP (van der Horst-Bruinsma, Speyer *et al.* 1998; Irvine, Munro *et al.* 1999). Diversos estudios apoyan la efectividad de las UAP al demostrar una evolución más favorable entre los pacientes con AR que fueron tratados con FAMEs al comienzo de la enfermedad, comparados con aquellos que no fueron tratados hasta que la enfermedad estaba más establecida (Lard, Visser *et al.* 2001; Nell, Machold *et al.* 2004), también dentro de las UAP (Bukhari, Wiles *et al.* 2003). Por último, el control estricto de la enfermedad, más fácilmente realizable en el seno de las UAP, se asocia a una menor progresión radiológica (Grigor, Capell *et al.* 2004; Rantalaiho, Korpela *et al.* 2010).

2.5. Problemas metodológicos para medir la efectividad de la intervención

Las UAP deberían ofrecer acceso rápido a pacientes con sospecha de AR. La evaluación de los pacientes debería ser exhaustiva y proporcionar suficientes herramientas diagnósticas, pronósticas y de desenlace en los pacientes. Cuanto más completa sea la revisión inicial y posteriores, mayor probabilidad de que la intervención se pueda proporcionar de forma fiable. Las evaluaciones clínicas deberían ser cuantificadas con el uso de recuentos articulares o índices compuestos como el DAS (Prevo, van 't Hof *et al.* 1995). Se debería así mismo recabar información adicional para poder evaluar la discapacidad funcional, por ejemplo mediante el HAQ (Fries, Spitz *et al.* 1980). Por último, el uso de radiografías debería realizarse también para evaluar el grado de daño estructural (Soubrier and Dougados 2005).

Los estudios en los que un grupo de individuos se siguen durante un periodo de tiempo y se realizan mediciones repetidas en ellos se denominan estudios longitudinales. Tanto los ensayos clínicos aleatorizados, como los estudios observacionales (en donde al paciente se le asigna un tratamiento por motivos meramente clínicos), pueden ser considerados estudios longitudinales si se extienden en el tiempo. La derivación de los pacientes a las UAP no debería realizarse de forma aleatorizada, puesto que no sería ético, dado el conocimiento sobre la efectividad de dichas unidades en la práctica clínica habitual, además de la dificultad para enmascarar la asignación de la intervención durante periodos superiores a 1 año. Así pues, la manera de evaluar la utilidad de las unidades de artritis precoz, es mediante la realización de estudios longitudinales observacionales.

Sin embargo, diversas cuestiones metodológicas surgen en los estudios longitudinales observacionales de cara a garantizar una evaluación fiable de los resultados en el análisis de los datos (Symmons 2004). Dos de ellas, son fundamentales para asegurar la calidad de los resultados y proporcionar validez a cualquier estudio longitudinal observacional epidemiológico:

- 1) el análisis de las pérdidas de seguimiento y de los datos perdidos y
- 2) la asignación no aleatoria de los tratamientos.

2.6. Pérdidas de seguimiento y datos perdidos

Los datos perdidos son inevitables en la investigación epidemiológica y clínica. Su potencial para quebrantar la validez de los resultados, se ha ignorado en la literatura médica hasta hace muy poco (Wood, White *et al.* 2004). Esto es en parte así, porque los métodos estadísticos para abordar este problema no eran de fácil acceso para los

investigadores clínicos. Además, en las últimas décadas, la metodología estadística para analizar los datos perdidos, ha avanzado considerablemente.

La variedad de enfoques que existen para afrontar este problema es dispar y no todos los abordajes se pueden considerar como una buena solución. Por ejemplo, el análisis de los casos completos (excluir todas las observaciones que tienen algún dato perdido) puede conducir a resultados sesgados en ciertas situaciones, aparte de la pérdida de precisión y poder estadístico al quedar reducido el tamaño de la muestra original (White and Carlin 2010). Otro tipo de análisis simple y muy usado es el análisis por intención de tratar, reemplazando los datos faltantes por el valor obtenido en la última observación registrada, *last observation carried forward* (LOCF), y que en ocasiones puede conducirnos a peores resultados que otras técnicas (Baron, Ravaud *et al.* 2008). Por su parte, la imputación individual de los valores faltantes suele hacer que los errores estándar sean demasiado pequeños, ya que no tienen en cuenta la incertidumbre acerca de los valores perdidos.

Una técnica que ha empezado a utilizarse también en los últimos 10 años, con buenos resultados, consiste en la ponderación en los análisis de no tener valores perdidos, o también por ejemplo por el inverso de la probabilidad de haber causado censura en el desenlace (Robins, Hernan *et al.* 2000). Su principal inconveniente radica en la ineficiencia, puesto que el método en su forma básica sólo utiliza los datos de los que no tienen valores perdidos (Clayton, Spiegelhalter *et al.* 1998).

Sin embargo, la técnica que más se está utilizando recientemente, con mejores resultados en un amplio abanico de situaciones, es la conocida por imputaciones múltiples (Kenward and Carpenter 2007). Fue desarrollada en 1976 por Rubin (Rubin 1976) y su uso generalizado en los últimos años, se debe a su disponibilidad e implementación en diversos

paquetes estadísticos de uso frecuente. A diferencia de la imputación individual, esta técnica “imputa” a cada valor faltante de un conjunto de datos incompletos un conjunto de valores plausibles, que representan la incertidumbre en el valor correcto a sustituir.

Las imputaciones múltiples representan un gran potencial para mejorar la validez de la investigación médica. Sin embargo, el procedimiento requiere que el investigador modelice la distribución de cada variable con valores perdidos, en términos de los datos observados. La validez de los resultados de la imputación múltiple depende de este tipo de modelos, que requieren ser construidos con cuidado y de manera apropiada (Sterne, White *et al.* 2009).

2.7. Asignación no aleatoria de la intervención

Es difícil estudiar el efecto de un tratamiento (intervención) sobre los desenlaces en los estudios observacionales, porque la decisión de tratar a un paciente y el tipo de tratamiento a utilizar no es aleatoria. Es muy probable que existan diferencias sistemáticas entre las características clínicas de la enfermedad y demográficas de los pacientes que son tratados y entre los que no son tratados. Por ejemplo, en la práctica clínica habitual, los médicos eligen para cada paciente el tratamiento que consideran va a tener un mejor resultado, en función de sus características. En los estudios observacionales, el control de la confusión es un problema esencial en el análisis de los datos y en la interpretación de los resultados. Se denomina factor de confusión a aquella variable que está asociada tanto con el desenlace como con el tratamiento de interés.

Existen diferentes métodos de análisis para controlar la confusión en los estudios observacionales, como por ejemplo el análisis estratificado de Mantel-Haenzel (Mantel

and Haenszel 1959) o los modelos de regresión (lineal, logística, de Poisson, de Cox, etc.). En ambos casos, tanto el tratamiento como los factores de confusión se incluyen como covariables en los análisis. La ventaja de los modelos de regresión es que permiten ajustar simultáneamente por muchas variables. Otra técnica utilizada es el emparejamiento por el índice de propensión (D'Agostino 1998). El método consiste en construir a partir del conjunto de variables de confusión, una función de todas ellas que estime la probabilidad ("propensión") que tienen los pacientes de ser asignados a cada grupo de tratamiento, para posteriormente estratificar por los valores de esa función.

Sin embargo, un problema de confusión añadido a los estudios observacionales aparece cuando se realizan mediciones repetidas a lo largo del tiempo, es decir, en los estudios observacionales longitudinales. El problema surge porque el efecto causal de una intervención también puede cambiar con el tiempo y además existen confusores cambiantes en el tiempo que están afectados por la intervención (Choi, Hernan *et al.* 2002). Los métodos causales, como los modelos estructurales marginales, eliminan este problema (Robins, Hernan *et al.* 2000).

Existen modelos marginales estructurales lineales, logísticos, de medidas repetidas, de Cox, etc. Dichos modelos no controlan la confusión mediante estratificación sino mediante ponderación, un concepto equivalente a estandarización. Los parámetros de los modelos estructurales marginales se estiman usando una técnica conocida como "ponderación por el inverso de la probabilidad de tratamiento". El análisis comienza con una fase preliminar en la que se estima la probabilidad de que cada sujeto haya recibido el tratamiento que realmente recibió. Estas probabilidades pueden estimarse, por ejemplo, usando un modelo de regresión logística con los confusores como covariables. El inverso de esta probabilidad es la ponderación que cada individuo recibe. El análisis

final consiste en ajustar un modelo de regresión, en el que cada sujeto recibe su peso correspondiente.

La principal ventaja de los modelos marginales estructurales es su facilidad de uso ya que su aplicación simplemente requiere la ponderación de modelos de regresión tradicionales. Otra ventaja importante es que pueden usarse para cualquier tipo de variable respuesta (continua, dicotómica, etc.). Entre sus inconvenientes destaca que requiere el cumplimiento, al menos aproximado, de la condición de no confusión residual, al igual que el resto de técnicas para controlar la confusión en los estudios observacionales.

Hipótesis



La correcta puesta en marcha y funcionamiento de unas unidades de artritis precoz en distintos centros hospitalarios, repartidos por todo el ámbito geográfico de España, podría mejorar el pronóstico de la artritis temprana en dos años, tanto en términos de la progresión radiológica como de la capacidad funcional, si se compara con pacientes con artritis precoz que no hayan sido atendidos en UAP. Las UAP podrían facilitar el diagnóstico y tratamiento precoz de las artritis de reciente comienzo. Esta hipótesis, que por sí misma serviría de base para justificar la puesta en marcha de cualquier iniciativa en el manejo clínico, tal vez no se ha abordado adecuadamente en la literatura, ya que la mayor evidencia que apoya el establecimiento de UAP se basa en estudios que comparan el tratamiento agresivo y precoz frente a otros, pero no en el establecimiento de las UAP en su conjunto, frente a ningún programa de intervención en absoluto.

El establecimiento de las UAP permitirá paralelamente poder estimar la incidencia de la artritis reumatoide en la población española, hasta la fecha desconocido. Y nuestra hipótesis es que la incidencia se situará en los mismos rangos que el resto de países de la cuenca mediterránea que ya han estimado la incidencia.

Entre los problemas adicionales que hipotéticamente se pueden presentar, tenemos por un lado conseguir la participación y colaboración entre la atención primaria y la atención especializada, para una correcta derivación de los pacientes con artritis de

reciente comienzo. Nuestra hipótesis es que una atenta puesta en conjunto con formación y comunicación fluida, podrían redundar en un mejor beneficio del proceso de derivación.

Por otro lado, para solventar el problema de la validez de los resultados en estudios observacionales longitudinales, nuestra hipótesis es que la utilización de modelos de imputación de datos perdidos y de modelos que ponderen a los pacientes por el inverso de la probabilidad de haber sido tratados, pueden resultar herramientas válidas que pongan una solución al problema.

Objetivos

Objetivo General

En noviembre de 2004, la SER promovió un proyecto a nivel nacional, el desarrollo de un modelo de atención de la artritis, mediante la creación de unidades de artritis precoz en centros hospitalarios de toda España: el proyecto SERAP (Evaluación de un Modelo de Atención de la Artritis en España). El propósito del proyecto era establecer Unidades de Artritis Precoz en servicios de reumatología de todo el país, con la intención de facilitar la detección temprana y la intervención clínica apropiada en pacientes con artritis de reciente comienzo.

El objetivo general es estimar la verdadera incidencia de AR en España así como la utilidad de las UAP para un mejor pronóstico y tratamiento de estos pacientes, desarrollando a su vez métodos estadísticos para optimizar el análisis de datos. Para ello se plantean una serie de objetivos específicos que serán abordados en cuatro subestudios:

Objetivo Estudio 1:

Estimar la incidencia de artritis reumatoide en toda España, para poder determinar la carga de trabajo que tendrían las unidades de artritis precoz.

Objetivo Estudio 2:

Estudiar los factores que mejoran la eficiencia de la derivación desde Atención Primaria hasta el Reumatólogo en Unidades de Artritis Precoz.

Objetivo Estudio 3:

Evaluar la efectividad de las Unidades de Artritis Precoz en la práctica clínica habitual de la Artritis Reumatoide de Reciente Comienzo. Para ello se compararan los desenlaces de los pacientes con AR, atendidos en áreas donde se establecieron las UAP, frente a los desenlaces de pacientes con AR atendidos en otras zonas, en dónde no se utilizaron procedimientos específicos de derivación desde AP, ni protocolos definidos de manejo de la enfermedad.

Objetivo Estudio 4:

Comparar los resultados de diferentes herramientas estadísticas para hacer frente a los datos perdidos en los estudios observacionales longitudinales a partir del estudio de intervención realizado en las Unidades de Artritis Precoz.

Material y Métodos

Estudio 1: La Incidencia de la Artritis Reumatoide en España a partir de las Unidades de Artritis Precoz

La población española, con más de 40 millones de habitantes, tiene cobertura universal de salud financiada con fondos públicos, mientras que un 10% de la población recibe atención sanitaria a través de seguros privados. Un área de atención de salud se compone de varios CAP y uno o más hospitales de referencia donde se derivan y atienden las enfermedades más graves y complejas. El gerente de área es el responsable de la organización de los centros de atención primaria, así como de la organización de los hospitales de la zona, en donde se encuentran la mayoría de los servicios de reumatología. Esta red estructural proporciona un sistema eficiente que facilita la realización de estudios coordinados entre atención primaria y especializada, mediante la delimitación de la zona de captación de la población.

UNIDADES DE ARTRITIS PRECOZ

El proyecto SERAP (Evaluación de un Modelo de Atención de la Artritis en España) fue lanzado en noviembre de 2004 por la Sociedad Española de Reumatología en 36 hospitales de referencia con servicios de reumatología. Los requisitos para la

implementación de una unidad de artritis precoz en cualquier servicio en cuestión consistían en:

1. Garantizar que los pacientes con sospecha de artritis de reciente comienzo, fuesen evaluados dentro de los 15 días desde la visita inicial al médico de atención primaria.
2. Celebrar una sesión de formación sobre el uso de materiales y protocolos estandarizados.
3. Proporcionar capacitación formal a los médicos de atención primaria implicados en el proyecto.

La SER proporcionó a todas las unidades participantes materiales específicos estandarizados, así como los protocolos de derivación.

Los centros participantes, y por lo tanto las UAP, fueron seleccionados de acuerdo a una muestra de conveniencia para asegurar la representatividad geográfica del país. Se constituyó un registro de pacientes de base poblacional en todas las 36 UAP participantes. Todos los casos registrados durante el primer año de establecimiento del registro pasaron a formar parte de una cohorte prospectiva de artritis de reciente comienzo.

CENTROS DE ATENCIÓN PRIMARIA

Cada UAP participante seleccionó entre 5 y 10 CAP por muestreo de conveniencia, teniendo en cuenta la experiencia conjunta previa en investigación por parte de los médicos de atención primaria, o bien con el servicio de reumatología, o, como mínimo, con el hospital de referencia. El número de centros seleccionados dependió del tamaño de la zona

que abarcaban, con el fin de englobar como mínimo un área de 2 millones de habitantes, población necesaria para estimar la incidencia de la AR con precisión. En cada centro seleccionado, todos los MAP fueron invitados a participar. Los que aceptaron participar fueron entrenados utilizando materiales normalizados y se les encomendó que enviaran a todos los pacientes con sospecha de artritis de reciente comienzo a la correspondiente UAP en un plazo máximo de 15 días, de acuerdo con las definiciones preestablecidas y apoyadas con protocolos de derivación y materiales específicos. Cada médico de atención primaria estaba a cargo de una población delimitada por el número de cartillas que atendía.

DEFINICIÓN DE CASO

Un caso sospechoso de artritis de reciente comienzo se definió como cualquier paciente que presentó por primera vez en el último medio año uno o más de los siguientes síntomas:

- a) más de una articulación inflamada
- b) dolor en las articulaciones MCF o MTF
- c) rigidez matutina en las manos durante más de 30 minutos

Los síntomas tenían que estar presentes durante más de un mes y menos de un año. Estos tres síntomas fueron incluidos en los formularios de referencia y fueron comprobados por el médico de atención primaria. Los mismos síntomas fueron revisados luego por el reumatólogo de la UAP. Sólo los pacientes que cumplían al menos uno de los tres criterios de derivación en opinión del reumatólogo, se siguieron dentro de la UAP. Los médicos de atención primaria podían referir a un paciente a la UAP tantas veces como considerase necesario.

Se definió como caso incidente de artritis reumatoide de reciente comienzo a: todo paciente de más de 16 años que presentaba manifestaciones articulares y éstas no habían tenido lugar antes de 6 meses desde la derivación por parte del médico de atención primaria. La definición de caso incluía el cumplimiento de los criterios de clasificación ACR 1987 para la AR (Arnett, Edworthy *et al.* 1988), dentro de los primeros 6 meses de seguimiento.

RECLUTAMIENTO DE LOS CASOS

Además de los casos sospechosos de artritis detectados por los MAP, todos los cuales fueron derivados según el protocolo de la UAP, cualquier otro caso sospechoso de artritis que fuera detectado en salas de urgencia, en servicios de otras especialidades, o que por cualquier otro medio acudiera a la unidad de reumatología, fueron reclutados por la UAP. Todos los profesionales dentro del área que se ocupaban de los pacientes con AR fueron informados del proyecto durante el año de reclutamiento. Los pacientes reclutados tenían que residir en el área de salud cubierta por el médico de atención primaria participante, con el fin de ser considerado como un caso.

RECOGIDA DE DATOS Y CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los reumatólogos se encargaron de registrar las características socio-demográficas y clínicas de todos los pacientes incluidos en la UAP que presentaban sospecha de artritis. Los datos recogidos incluían el HAQ, la PCR, VSG, FR, y el patrón de presentación de la artritis, por ejemplo, si era aguda o subaguda, si estaban afectadas muchas o pocas articulaciones (oligo o poliarticular), o si presentan patrones de debut especiales, como

la presencia de polimialgias o manifestaciones extraarticulares. Los diagnósticos de todos los pacientes incluidos fueron revisados cada 6 meses por el reumatólogo de la UAP para confirmar si cumplían criterios de AR o cumplían criterios de otra enfermedad. Los datos fueron recogidos en formularios de papel y posteriormente se introdujeron en una aplicación web. La base de datos cumplía la normativa española de protección de datos y de investigación.

Los pacientes debían dar su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio a su llegada a la UAP. El estudio se realizó de acuerdo a los principios de las últimas recomendaciones de recomendaciones de Helsinki, las Directrices Internacionales para Revisión Ética de Estudios Epidemiológicos (Consejo de las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas-CIOMS-Ginebra, 1991) y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología. El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital IMAS de Barcelona.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se estimaron las tasas de incidencia anuales de artritis y de AR de reciente comienzo, con intervalos de confianza al 95% (IC95%), basadas en el número de nuevos casos que ocurren en la población cubierta por los MAP participantes. Por lo tanto, los denominadores de población fueron la población total, y la población por sexo y grupos de edad, pertenecientes a las áreas de salud de los médicos de atención primaria participantes. El período de reclutamiento en cada UAP fue de 1 año. El tiempo de seguimiento para confirmar un diagnóstico de AR en todo paciente con sospecha de artritis temprana fue de 6 meses. Los resultados se presentan para el total, y por grupos de edad y sexo. Se utilizó el test chi-cuadrado, test de Wilcoxon-Mann-Whitney o la *t* de

Student, dependiendo de la distribución de la variable correspondiente, para comparar las características basales y los factores clínicos entre los casos diagnosticados de AR y los no diagnosticados de AR. Se realizaron modelos de regresión logística, tomando como variable dependiente el diagnóstico de AR después de 6 meses y como variables independientes los diferentes factores presentes en la visita inicial. Los resultados se expresaron en términos de razón de odds (OR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%). Todos los análisis se realizaron con STATA (StataCorp. 2005 Stata Statistical Software: Versión 9.2 de College Station, TX: StataCorp LP).

Estudio 2: Estudiar los factores que mejoran la eficiencia de la derivación desde Atención Primaria hasta el Reumatólogo en Unidades de Artritis Precoz

EL PROGRAMA SERAP

Mediante el programa SERAP se pusieron en marcha en el año 2004, un total de 36 UAP. El requisito fundamental para definir una agenda clínica de un Servicio de Reumatología como UAP, era que los pacientes con sospecha de artritis precoz fueran atendidos como máximo a los 15 días de la visita y posterior derivación del médico de atención primaria. Se prepararon unos materiales para la derivación y un programa de formación para los médicos de atención primaria, que los responsables de las UAP debían difundir entre los médicos participantes de sus áreas. Los centros hospitalarios participantes se seleccionaron por criterios no probabilísticos, pero sí de forma que hubiera una representatividad geográfica de todo el país, al igual que los centros de atención primaria.

El protocolo del programa, fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Institut Municipal d'Assistència Sanitària de Barcelona y los pacientes incluidos dieron su consentimiento a participar. Básicamente, todos los pacientes con sospecha de artritis —definida como la presencia de tumefacción en dos o más articulaciones, dolor a la palpación en articulaciones MCF o MTF y rigidez matutina de más de 30 minutos de duración durante más de 4 semanas y menos de un año de evolución— pertenecientes al área de referencia de cada centro hospitalario eran remitidos al programa. El reclutamiento de los pacientes tuvo lugar durante 1 año y el seguimiento se realizó durante 2 años.

ENCUESTA A LAS UNIDADES DE ARTRITIS PRECOZ

Durante el seguimiento se detectó una enorme variabilidad entre las UAP en cuanto al número de derivaciones desde los centros de atención primaria, el número de pacientes atendidos, los porcentajes de derivación errónea, etc., por lo que se decidió realizar una encuesta cuyo objetivo fuera detectar las áreas de mejora y los aspectos relacionados con una mayor eficiencia de las UAP, para realizar las modificaciones oportunas, en un intento de que todas ellas funcionaran de la forma más homogénea posible.

Para ello, un monitor del proyecto recogió toda la información mediante una entrevista personal estructurada con el responsable de cada una de las UAP. Las preguntas de la encuesta, que fueron elaboradas por el comité de dirección del proyecto, aparecen reflejadas en la tabla 6. Las preguntas iban dirigidas a conocer detalles del proceso formativo, los médicos de atención primaria, del sistema de *feed-back*, liderazgo y derivación.

Tabla 6. Ítem de la encuesta realizada mediante entrevista personal en cada una de las UAP

Aspecto	Ítem
Formación	¿En cuántas sesiones se realizó la formación de los centros de atención primaria?
	¿Dónde se hicieron las reuniones de formación?
	¿Quién llevó a cabo la formación?
	¿Se conocía previamente a los FEA de las UAP en el área, fuera del hospital?
	¿Habían participado previamente los FEA, en actividades de formación a primaria?
Feed-back y liderazgo	Señale los cargos de los Reumatólogos, que realizaron la formación
	¿Van los Reumatólogos regularmente a resolver dudas o a recordar el proyecto?
	¿Pueden los médicos de atención primaria resolver dudas mediante algún sistema rápido: teléfono directo, entrar a preguntar a algún Reumatólogo en su centro, etc.?
	¿Se ha mandado de forma regular información del estado del proyecto a todos los centros de atención primaria?
	¿Se contacta con los médicos de atención primaria que derivan mal a los pacientes?
Derivación	¿Cuál es el tiempo de lista de espera habitual para Reumatología (no a la UAP) para una primera visita? (Días)
	¿Hay otras vías claras de derivación a Reumatología distintas a las de la UAP?
	¿Forma usted parte de la UAP?
	¿Los médicos de atención primaria, le derivan directamente los pacientes?
	En su opinión, ¿qué factores hacen que la UAP funcione bien?
	En su opinión, ¿cuál/es son los factores que dificultan la derivación correcta de los pacientes en su UAP?

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron medidas de tendencia central adecuadas a la distribución de las variables para la descripción de la muestra. Se describieron las UAP con respecto a las variables, mediante frecuencias absolutas y relativas. Se dividieron las UAP desde el punto de vista de la derivación en dos grupos (25% y 50% de pacientes bien derivados, respectivamente). Se consideró paciente mal derivado aquel que no cumplía ninguno de los tres criterios específicos de derivación al ser evaluado por el reumatólogo. Para la comparación entre grupos, se utilizó la prueba de Fischer.

Estudio 3: Efectividad de las Unidades de Artritis Precoz en la práctica clínica habitual de la Artritis Reumatoide de Reciente Comienzo

Se compararon dos grupos de pacientes:

- 1) una cohorte de AR derivados de un registro de artritis precoz en el que se estableció una intervención específica (SERAP) y
- 2) un grupo de control histórico de pacientes con AR temprana, que acudieron a los servicios de reumatología cuyos objetivos eran identificar factores pronósticos de enfermedad grave (PROAR).

LA COHORTE PROAR

El estudio PROAR (PRONóstico de la Artritis Reumatoide) ya se ha descrito previamente en la literatura (Villaverde, Balsa *et al.* 2009). Se trata de una cohorte prospectiva a nivel nacional, con un seguimiento de cinco años (2001-2005), que fue creado para identificar el efecto de diversas variables independientes sobre un mal desenlace en la artritis temprana.

Fueron reclutados consecutivamente, en 34 centros de reumatología repartidos por España, todos los pacientes con artritis temprana (duración de la enfermedad <1 año), que no habían sido tratados previamente con algún tipo de FAME. Con la finalidad de poder compararlos, sólo se consideraron los pacientes que cumplían criterios de clasificación para AR (Arnett, Edworthy *et al.* 1988) y sólo se utilizaron los datos de la visita basal y de los 2 primeros años de seguimiento.

LA INTERVENCIÓN: UNIDADES DE ARTRITIS PRECOZ Y LA COHORTE SERAP

El estudio SERAP ya se había descrito previamente en detalle en la literatura científica (Carbonell, Cobo *et al.* 2008). A modo de resumen, el registro se instauró en 36 hospitales de referencia con servicios de reumatología. Las UAP participantes se seleccionaron en base a dos premisas:

- 1) que se pudiera asegurar tener una cobertura geográfica suficientemente amplia de todo el país y
- 2) que los centros participantes pudieran garantizar un sistema, por el cual los pacientes fueran vistos por un reumatólogo experto en AR, en 15 días desde la primera visita a AP.

Se creó un registro cuya base fueron los pacientes de AP derivados a las UAP participantes. Cada UAP participante seleccionó diversos CAP por muestreo de conveniencia. En cada centro, los médicos de atención primaria fueron aleccionados en cómo sospechar una artritis de reciente comienzo y se les estimuló para que derivaran a todos los pacientes con sospecha a las UAP. La derivación debía ocurrir en un plazo máximo de 15 días y de acuerdo con las definiciones pre-establecidas, apoyadas por protocolos de derivación y materiales específicos. Los procedimientos de derivación fueron totalmente flexibles y a las UAP se les otorgó la potestad de adaptar todo el sistema al funcionamiento de su propia área de salud, cómo por ejemplo, a la contratación de personal, o a reorganizar los espacios de consulta según fuera necesario, siempre y cuando los pacientes fueran vistos por un reumatólogo experto en un plazo máximo de 15 días. A las UAP se les proporcionaron protocolos sobre el tratamiento de la enfermedad y se les animó al cumplimiento de la guía de práctica clínica desarrollada por la SER sobre el manejo de la AR (Sociedad Española de Reumatología 2007), así como a las recomendaciones sobre el uso de productos biológicos de la SER (Rodríguez-Valverde, Álvaro-Gracia *et al.* 2004). Ambas guías recomiendan el

tratamiento inmediato nada más establecer el diagnóstico. La cumplimentación de los mismos no era obligatoria y quedaba a criterio del médico de la UAP.

Todos los pacientes con diagnóstico de AR, según los criterios de clasificación ACR 1987, reclutados durante el primer año desde el comienzo del registro, pasaron a formar parte de un estudio longitudinal. El seguimiento en el estudio longitudinal fue de dos años (2004-2006) a partir de la visita basal.

VISITA BASAL Y EVALUACIÓN DEL SEGUIMIENTO

Al inicio del estudio, y además en sucesivas visitas semestrales, los reumatólogos registraron las características socio-demográficas y clínicas de todos los pacientes incluidos en ambos grupos. Se recogieron los siguientes parámetros: sexo, edad, nivel educativo, clase social, situación laboral, consumo de tabaco, antecedentes de transfusiones, la duración de los síntomas, el tratamiento prescrito para la artritis, dolor, evaluación global de la actividad por el paciente en escala visual analógica (EVA 0-100), rigidez matutina, el recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, velocidad de sedimentación globular y el factor reumatoide. La actividad inflamatoria se midió por el índice de actividad de la enfermedad DAS, con recuento de 28 articulaciones y la capacidad funcional se obtuvo a partir del cuestionario HAQ.

VARIABLES PRINCIPALES DE DESENLACE

La efectividad se midió comparando el cambio a los 2 años de seguimiento en el DAS28 y en el HAQ, tanto para el SERAP como para el PROAR. También se midió el cambio en la progresión radiográfica, obtenido como la puntuación total del índice

modificado de Sharp / van der Heijde (PTS), desde el inicio hasta el final del segundo año de seguimiento entre las dos cohortes.

EVALUACIÓN RADIOGRÁFICA

Se obtuvieron radiografías convencionales de manos y pies al inicio, al primer año y a los 2 años de seguimiento. En la cohorte SERAP, se seleccionó una muestra aleatoria de radiografías entre todos los pacientes con AR (Figura 1). Un reumatólogo experto evaluó todas las radiografías de ambas cohortes de pacientes. El daño radiográfico se cuantificó de acuerdo al método modificado de Sharp / van der Heijde (van der Heijde 2000), sin conocer la identidad ni el tratamiento de los pacientes, pero sí el orden cronológico de las imágenes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las características clínicas o demográficas con distribución cuantitativa y el daño radiológico, se representan como medias y desviaciones estándar (DE) o como medianas con rangos intercuartílicos, según proceda. Las variables categóricas se representaron por valores absolutos y porcentajes. Las características basales entre los 2 grupos se compararon mediante la prueba chi-cuadrado, la prueba *t* de Student, o el test de Mann-Whitney.

El desenlace radiográfico, el cambio en la puntuación PTS, se comparó entre los dos grupos usando modelos de ecuaciones de estimación generalizadas (GEE), después de la transformación logarítmica adecuada. Además, para evaluar el cambio en el DAS28 y

HAQ entre el inicio y los 2 años de seguimiento en ambos grupos, se utilizaron también modelos GEE para cada desenlace. Todos los análisis fueron ajustados asumiendo un modelo normal multivariado, en base a la información de los histogramas de las variables y a la literatura. Los resultados se expresan en coeficientes, que se interpretan como cambios o incrementos unitarios.

Se utilizaron modelos ponderados por el inverso de la probabilidad de haber recibido tratamiento (IPTW) y el inverso de la probabilidad de censura (IPCW) para ajustar la confusión por indicación y el sesgo debido a la pérdida en el seguimiento (Robins, Hernan *et al.* 2000). En cada visita de seguimiento, se utilizó un modelo de regresión logística para estimar la probabilidad de que el paciente estuviera recibiendo el tratamiento observado. Las características basales, previas en las visitas de seguimiento y las actuales en evaluaciones específicas (los factores de confusión cambiantes en el tiempo tales como el HAQ y DAS28) se utilizaron en los modelos para predecir las decisiones de cada tratamiento. El producto de todas las probabilidades a lo largo del seguimiento para cada paciente, dio lugar a la probabilidad global de las decisiones sobre el tratamiento que se observó. Los modelos ponderados de ecuaciones de estimación generalizada (WEE) son una extensión de los modelos GEE, en los que se pondera el modelo GEE con el producto de IPTW por IPCW, creando estimaciones insesgadas del efecto de la intervención sobre la progresión del DAS, el HAQ y PTS (Robins, Hernan *et al.* 2000). También se utilizaron métodos de imputaciones múltiples para el análisis de los datos perdidos con el comando de STATA `mi`. Los datos imputados y las UAP se utilizaron en la estimación de los pesos, pero no en los modelos WEE.

Sólo los datos demográficos al inicio del estudio y las variables clínicas que presentaron asociación (p -valor $<0,10$) con las variables de desenlace en el análisis bivariado, se incluyeron en los modelos multivariados. Posteriormente la selección de las variables

definitivas en del modelo final se realizó por pasos hacia atrás (*backward stepwise selection*). Los modelos finales se obtuvieron a partir de analizar los valores de la cuasi-verosimilitud mediante el criterio de información bajo el modelo de independencia (*quasi-likelihood under the independence model information criterion - QIC*)(Pan 2001). Se utilizó el valor más pequeño del QIC para elegir entre las diferentes estructuras de correlación que compiten: independiente, autoregresivo (orden 1), sin estructura o intercambiable.

Se realizó un análisis de sensibilidad con los datos de 14 hospitales que habían contribuido con pacientes tanto en la cohorte PROAR, como en la cohorte SERAP.

Todos los análisis se realizaron utilizando STATA (Stata StataCorp. 2010 Statistical Software: Versión 11.0 College Station, TX: StataCorp LP), excepto para los modelos WEE, que fueron calculados utilizando el comando GENMOD de SAS / STAT 8.2 para Windows (SAS Institute, Cary, NC). Los valores con una p inferior a 0,05 se consideraron como significativos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los pacientes que dieron su consentimiento a participar firmaron un formulario de consentimiento por escrito después de haber sido informados sobre los detalles del estudio en ambos grupos. Ambos estudios se realizaron de acuerdo a los principios de las últimas recomendaciones de Helsinki, las Directrices Internacionales para Revisión Ética de Estudios Epidemiológicos (Consejo de las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas-CIOMS-Ginebra, 1991) y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología. El protocolo SERAP y los materiales fueron aprobados por Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital IMAS (Barcelona) y los del estudio PROAR fueron aprobados por el CEIC del Hospital La Paz (Madrid).

Estudio 4: Análisis de datos perdidos: Técnica de imputaciones múltiples comparada con modelos marginales estructurales y análisis de datos completos; a propósito del estudio longitudinal en Unidades de Artritis Precoz

LA COHORTE SERAP Y SU MUESTRA RADIOGRÁFICA

SERAP es un programa nacional de salud en AR de reciente comienzo, ya descrito previamente (Descalzo, Carbonell *et al.* 2012). En resumen, SERAP es un registro de enfermedades implantado en 36 áreas de salud. En el primer año del registro, 447 pacientes con AR de reciente comienzo fueron reclutados. Posteriormente se seleccionó una muestra aleatoria de 96 pacientes con AR para un estudio de seguimiento radiográfico, en la que se obtuvieron anualmente y desde 2004 a 2006, radiografías convencionales de las manos y los pies. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital IMAS (Barcelona).

Un reumatólogo entrenado evaluó el grado de daño radiográfico de acuerdo con el método modificado de Sharp / van der Heijde (van der Heijde 2000), sin conocer la identidad ni el tratamiento de los pacientes, pero sí el orden cronológico de las imágenes, por lo tanto, el daño no podía disminuir con el paso del tiempo. La progresión radiográfica se comprobó comparando el cambio en la puntuación total de Sharp / van der Heijde (PTS) (rango de 0 a 448) y las puntuaciones de erosión articular (PEAS) (rango de 0 a 280), desde el inicio hasta el final del segundo año de seguimiento. Las PEAS están incluidas dentro del PTS.

TÉCNICAS PARA EL MANEJO DE LOS DATOS PERDIDOS

El método de imputaciones múltiples es un método de tres pasos que sirve para la estimación de modelos de regresión con datos incompletos y que fue desarrollado por Rubin (Rubin 1987):

- 1) el primer paso consiste en la imputación de los datos
- 2) el segundo paso consiste en determinar un modelo de análisis de los datos
- 3) y el tercer paso consiste en la puesta en común de los resultados, mediante una estimación combinada.

La primera etapa consiste en la creación de un número, que se denomina por m (número de imputaciones), de conjuntos de “datos completos”, en donde todos los valores perdidos han sido reemplazados por valores imputados (Graham, Olchowski *et al.* 2007). En nuestros modelos, hemos creado 60 conjuntos de datos completos. En esta etapa, las imputaciones se crean con el fin de reflejar la incertidumbre sobre el modelo de no-respuesta. El proceso de imputación está basado en un enfoque bayesiano, los valores que faltan se sustituyen en base a la distribución predictiva de los datos faltantes, condicionado a los datos observados. Para generar las imputaciones se asumió un modelo normal multivariante, que contenía todas las variables a analizar posteriormente, incluidos los desenlaces y todas aquellas variables que podían ayudar a explicar los datos que faltaban (Kenward and Carpenter 2007). También se asumió que los datos que faltaban eran a causa del azar (*missing at random* - MAR), de acuerdo con el sistema de clasificación empleado por Rubin (Rubin 1976). En una segunda etapa, cada uno de estos 60 conjuntos de datos completos fueron analizados utilizando métodos estadísticos que ajustaban el modelo de interés para las variables de desenlace (ver análisis estadístico). El tercer paso consiste en combinar los resultados de cada uno de estos conjuntos de datos completos (60 imputaciones), en una sola estimación

global junto con su varianza asociada. Los errores estándar se calcularon utilizando las reglas de Rubin (Rubin 1987), que incorporan tanto la variabilidad intra- como entre-imputaciones, lo que refleja la incertidumbre asociada a los valores que faltan. La imputación múltiple se llevó a cabo con el comando de STATA *mi*. Además, también se investigó la convergencia del modelo para determinar si existía o no dependencia entre las muestras estimadas.

La segunda técnica utilizada para hacer frente a los datos perdidos es un análisis de casos completos, que incluyó a todos los pacientes que no tenían valores perdidos en las variables relevantes en todas las visitas.

La tercera técnica consistió en la utilización de modelos marginales estructurales, que radica en un análisis ponderado. Para ello se utiliza como peso el producto entre el inverso de la probabilidad haber recibido tratamiento y el inverso de la probabilidad de tener algún valor perdido en el modelo (IPCW)(Descalzo, Carbonell *et al.* 2012). Los modelos ponderados de ecuaciones de estimación generalizada (WEE) son una extensión de los modelos de ecuaciones de estimación generalizadas en el que se pondera el modelo GEE con el producto de IPTW por IPCW, produciendo estimaciones no sesgadas de la progresión de PTS y PEAS (Robins, Hernan *et al.* 2000).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos cuantitativos demográficos, características clínicas y el daño radiológico, se representaron con medias y desviaciones estándar (DE) o como medianas con rangos intercuartílicos. Las variables categóricas se representaron por porcentajes.

Se utilizó un modelo de ajuste de la sobredispersión para modelos de respuesta de conteo en las puntuaciones crudas del PTS y PEAS, debido a que un número de pacientes no muestran daño o un daño mínimo a lo largo del tiempo. En esta situación, los modelos que ajustan la sobredispersión son más apropiados para estimar las puntuaciones crudas. Estos modelos también tienen la ventaja de proporcionar coeficientes exponenciados, que corresponden con la tasa de incidencia. El modelo de conteo se ajustó por medio de modelos promedio poblacionales, usando la función de enlace logaritmo, que corresponde con el enlace canónico para la familia binomial negativa, un método estándar que se utiliza para modelizar la sobredispersión de los estos datos (Hilbe 2007).

Sólo los datos demográficos al inicio del estudio y las variables clínicas que presentaron asociación (p -valor $<0,10$) con las variables de desenlace en el análisis bivariado, se incluyeron en los modelos multivariados. Posteriormente la selección de las variables definitivas en el modelo final se realizó por pasos hacia atrás (*backward stepwise selection*). Los modelos finales se obtuvieron a partir de analizar los valores de la cuasi-verosimilitud mediante el criterio de información de la independencia (QIC) (Pan 2001). Se utilizó el valor más pequeño del QIC para elegir entre las diferentes estructuras de correlación que compiten: independiente, autoregresivo (orden 1), sin estructura o intercambiable. Se utilizó la técnica de imputaciones múltiples para la construcción de los modelos definitivos y en el modelo final se aplicaron las otras 2 técnicas (casos completos y modelos marginales estructurales –WEE-).

El análisis se realizó utilizando STATA (Stata StataCorp. 2010 Statistical Software:.. Versión 11.0 College Station, TX: StataCorp LP), excepto para los modelos WEE, que fueron calculados utilizando el comando GENMOD de SAS / STAT 8.2 para Windows (SAS Institute, Cary, NC). Los valores con una p inferior a 0,05 fueron considerados significativos.

Resultados



Resultados del estudio 1: La Incidencia de la Artritis Reumatoide en España a partir de las Unidades de Artritis Precoz

Al finalizar el período de inclusión, se recopiló información para ser analizada, de un total de 28 UAP. Los datos del resto de UAP (n=8), no se utilizaron para la estimación de la incidencia de AR en España, debido a desviaciones en el protocolo a la hora de reclutar los casos, o bien debido a la ausencia de un denominador fiable por parte del MAP, o porque los casos habían entrado en el estudio después de que la mitad del período de reclutamiento había transcurrido. La población cubierta por los médicos de atención primaria de las 28 UAP participantes fue de 4.342.378 adultos. Durante el año de inclusión, 2.467 pacientes con sospecha de artritis de reciente comienzo fueron derivados a las UAP. La mayoría de estos pacientes derivados (n = 2.057; 83,4%) llegaron directamente desde el centro de salud de atención primaria, según establecía el protocolo. El resto de pacientes se reclutaron a través de servicios de urgencia (n = 83; 3,36%) o bien a través de otros especialistas (n = 229; 9,28%). Tan sólo un total de 1.063 pacientes (43,1%) de todos los pacientes iniciales con sospecha, cumplían uno o más criterios de derivación una vez examinados por los reumatólogos de las UAP, y fueron por tanto considerados como verdaderos sospechosos de artritis de reciente comienzo. La estimación de la incidencia anual de sospecha de artritis de reciente comienzo fue de

24,5 casos por cada 100.000 habitantes (IC 95%: 23,1- 26,0). No hubo diferencias en las características de los pacientes de las 8 UAP descartadas y el resto.

Después de 6 meses de seguimiento, 362 pacientes (34,1%) fueron diagnosticados como artritis reumatoide de reciente comienzo según los criterios de clasificación de la ACR 1987, dónde el 69,3% de los cuales eran mujeres. Por lo tanto, la incidencia anual de AR en la población española se sitúa en 8,3 casos por cada 100.000 adultos mayores de 16 años (IC 95%: 7,5-9,2). En las mujeres, la incidencia fue de 11,3 casos/100.000 (IC 95%: 10,0-12,8), y en los hombres, fue de 5,2 casos / 100.000 (IC 95%: 4,3-6,3). La incidencia de la AR aumentó con la edad en ambos sexos (Tabla 7).

Tabla 7. Estimación de la incidencia anual de AR en España, por edad y sexo, por cada 100.000 habitantes mayores de 16 años

Grupo Edad	Mujeres			Hombres		
	casos AR	Incidencia	(IC 95%)	casos AR	Incidencia	(IC 95%)
17-20	4	3	(1,1 - 8,1)	0	0	(-)
21-30	16	4,2	(2,6 - 6,8)	5	1,2	(0,5 - 3,0)
31-40	34	8,1	(5,8 - 11,3)	14	3,2	(1,9 - 5,3)
41-50	51	13,8	(10,5 - 18,2)	12	3,2	(1,8 - 5,6)
51-60	54	18,3	(14,0 - 23,8)	20	6,9	(4,5 - 10,7)
61-70	35	14,5	(10,4 - 20,2)	20	9,1	(5,9 - 14,1)
>70	57	15,3	(11,8 - 19,8)	40	15,8	(11,6 - 21,5)
Total	251	11,3	(10,0 - 12,8)	111	5,2	(4,3 - 6,3)

Las características clínicas y socio-demográficas de los pacientes diagnosticados de AR se muestran en la Tabla 8. Cabe destacar que, dentro de los 6 primeros meses de

la evaluación inicial, sólo 187 (51,7%) de los pacientes con AR, eran FR+. La forma de debut de la AR fue principalmente poliarticular (n = 268; 74,0%). El inicio fue oligoarticular en 84 pacientes (23,1%) y polimialgico en 10 (2,8%). Ninguno de los pacientes clasificados como AR, durante los 6 meses de intervalo, había presentado inicialmente manifestaciones extraarticulares. Hubo algunas diferencias de género en la presentación de la AR: los hombres eran mayores y con mayor frecuencia de presentación poliarticular (Tabla 8).

Tabla 8. Características, por sexo, de los casos incidentes de AR reclutados en las Unidades de Artritis Precoz durante el año de estudio

Características	Hombres (n=111)	Mujeres (n=251)
Edad, media \pm DE	60 \pm 17*	54 \pm 17
FR+, n (%)	52 (48)	135 (56)
HAQ, media \pm DE	1,3 \pm 0,8	1,5 \pm 0,8
Ex-fumador, n (%)	81 (73)	68 (27)
Fumador, n (%)	31 (28) ***	47 (19)
Extensión AR -Poliarticular-, n (%)	89 (80) **	179 (71)
PCR, mediana (p25-p75)	10 (3-27)	7,2 (3-21)
VSG, mediana (p25-p75)	28 (16-51)	32 (17-55)

*p<0,05;**p<0,01;***p<0,001.

Hubo 701 (65,9%) de entre los 1063 pacientes con artritis de reciente comienzo que no cumplían criterios de clasificación de AR, después de 6 meses desde la visita basal. Los diagnósticos a los 6 meses se muestran en la Tabla 9. Sin embargo los pacientes con artritis indiferenciada, puede experimentar un cambio en el diagnóstico a través del tiempo y se pueden llegar a convertir en verdaderas AR.

Tabla 9. Diagnósticos de los pacientes que no cumplían criterios de artritis reumatoide a los 6 meses

Diagnóstico	N (%)
Artrosis	135 (19,3)
Indeterminado	132 (18,8)
Artritis indiferenciada	118 (16,8)
Artritis psoriasica	49 (6,7)
Artritis microcristalina	45 (6,4)
Artritis reactiva	29 (4,1)
Fibromialgia	26 (3,7)
Síndrome del túnel carpiano	22 (3,1)
Lupus eritomatoso sistémico	20 (2,8)
Tendinitis	19 (2,7)
Espondilitis anquilosante	15 (2,1)
Polimialgia reumática	12 (1,7)
Artralgias sin artritis	9 (1,3)
Síndrome Sjögren	7 (0,9)
Poliartritis autolimitada	6 (0,8)
Espondiloartropatía indeferenciada	6 (0,8)
Traumatismo	4 (0,5)
Artritis paraneoplásica (1 linfoma, 3 leucemias)	4 (0,7)
Hiperlaxitud	3 (0,4)
Distrofia simpático refleja	3 (0,4)
Hepatitis C	3 (0,4)
Síndrome Behçet	2 (0,3)
Hipertiroidismo	2 (0,3)
Alteración de laboratorio (1 FR+, 1 HLA-B27+)	2 (0,3)
Enfermedad mixta del tejido conectivo	2 (0,3)
Reumatismo palindrómico	2 (0,3)
Enfermedad de Raynaud	2 (0,3)
Sarcoidosis	2 (0,3)
Síndrome antisintetasa	1 (0,1)
Enfermedad celiaca	1 (0,1)
Mononeuropatía crónica	1 (0,1)
Síndrome de CREST	1 (0,1)
Dermatopolimiositis	1 (0,1)
Diabetes	1 (0,1)
Enfermedad de Dupuytren	1 (0,1)
Fascitis eosinofílica	1 (0,1)
Eritema nodoso	1 (0,1)
Ganglión	1 (0,1)
Artropatía de Jaccoud	1 (0,1)
Artritis idiopática juvenil	1 (0,1)
Síndrome de overlap	1 (0,1)
Enfermedad psiquiátrica	1 (0,1)
Síndrome RS3PE	1 (0,1)
Síndrome SAPHO	1 (0,1)
Esclerodermia	1 (0,1)
Vasculitis	1 (0,1)
Total	701 (100)

En las UAP se identificaron hasta 165 pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes que podrían terminar siendo AR. La Tabla 10 muestra la distribución de las características en la primera visita para los pacientes clasificados como AR y no AR después de 6 meses. Los pacientes con AR fueron mayores en promedio, y presentaron peores puntuaciones en el HAQ. El debut clínico de los pacientes con AR fue de tipo más poliarticular comparado con los no AR, y los datos sobre la actividad de la enfermedad, como la PCR y la VSG, fueron significativamente mayores en la AR que en los pacientes no AR. Curiosamente, la proporción de mujeres fue mayor entre los pacientes no AR que entre los que cumplían criterios de AR a los 6 meses de seguimiento. La prevalencia de fumadores no fue diferente entre ambos grupos y un nivel socioeconómico más bajo no se asoció con la AR.

Tabla 10. Características de los 1.063 pacientes con artritis de reciente comienzo a la entrada de las UAP, según el cumplimiento de los criterios de AR después de 6 meses

	AR (n=362)	No RA (n=701)	Razón de Odds (IC 95%)
Mujeres, n (%)	251 (69)	549 (78)	0,63 (0,47-0,83)*
Edad, media ± DE	55 ± 16	49 ± 15	1,03 (1,02-1,03)***
Nivel socioeconómico, n (%)			
Alto	17 (7)	12 (2)	1 (referencia)
Medio	197 (77)	468 (85)	0,30 (0,14-0,63)*
Bajo	42 (16)	73 (13)	0,41 (0,18-0,93)*
Nivel estudios, n (%)			
Menos de primaria	57 (16)	88 (13)	1
Primarios	156 (43)	231 (33)	1,04 (0,71-1,54)
Secundarios	113 (31)	295 (42)	0,59 (0,40-0,88)
Universitarios	36 (10)	87 (12)	0,64 (0,38-1,07)
Exfumador, n (%)	149 (42)	281 (42)	0,98 (0,76-1,28)
Fumador, n (%)	78 (22)	173 (26)	0,80 (0,59-1,08)
HAQ, media ± DE	1,4 ± 0,8	0,8 ± 0,7	2,90 (2,40-3,50)***
FR+, n (%)	187 (53)	77 (12)	8,55 (6,23-11,74)***
Debut clínico, n (%)			
Oligoarticular	84 (23)	296 (42)	1 (referencia)
Poliarticular	268 (74)	381 (54)	2,48 (1,86-3,31)***
Polimialgico	10 (3)	19 (3)	1,85 (0,83-4,14)
Extra-articular	-	4 (1)	-
PCR (Ui/ml), mediana (RI)	7,7 (3-22)	3,1(1-5,8)	1,50 (1,37-1,65)***
VSG (mm/h), media ± DE	37 ± 25	21 ± 18	1,03 (1,03-1,04)***
Criterios derivación según MAP, n (%)			
Más de una articulación inflamada	294 (81)	546 (78)	1,23 (0,89-1,69)
Dolor en articulaciones MCF o MTF	304 (84)	597 (85)	0,91 (0,64-1,30)
Rigidez matutina	237 (65)	477 (68)	0,89 (0,68-1,16)

*p<0,05;**p<0,01;***p<0,001.

Resultados del estudio 2: Estudiar los factores que mejoran la eficiencia de la derivación desde Atención Primaria hasta el Reumatólogo en Unidades de Artritis Precoz

Un total de 34 UAP de las 36 (94%) participaron en la encuesta. Las estrategias que se llevaron a cabo para la implantación de las UAP, así como la distribución según fuera la derivación, se reflejan en la Tabla 11. A continuación se realiza una descripción general de las estrategias utilizadas por las UAP, para el mantenimiento de la derivación desde atención primaria.

SESIONES FORMATIVAS

La mayoría de las UAP (21; 62%) optó por realizar la formación en una sesión por centro de atención primaria. Las otras opciones más frecuentes fueron: en varias sesiones por CAP (4; 11,8%) o en una sola general (3; 8,8%). Sólo una UAP, optó por hacer sesiones en los CAP y además otra general. Las reuniones se celebraron con mayor frecuencia en los CAP participantes, en sesiones compartidas de los equipos de atención primaria (24; 72,7%). La siguiente opción más frecuente, fue en dependencias centrales de atención primaria (5; 15,2%).

Respecto a quiénes fueron los encargados de la formación, el mismo número de UAP optó por que fuera un solo reumatólogo o varios reumatólogos (15; 44%) y menos, que el coordinador del centro colaborara en la formación de los médicos de atención primaria (4; 11,8%). La mayoría de los reumatólogos implicados en la formación, ya eran conocidos en el área por otras acciones docentes (27; 79,4%) y se trataba de FEA, bien con puesto en el ambulatorio (16; 47%) o en el hospital (15; 44%). En 14 UAP, el jefe de

servicio también participó, siendo en 4 UAP (11,8%), el único implicado. En una sola UAP, hubo residentes encargados de la formación, junto con los FEA.

SEGUIMIENTO DE LOS CENTROS DE ATENCIÓN PRIMARIA

Una parte importante de la organización y mantenimiento de las UAP es el seguimiento de los CAP que deben derivar los pacientes con artritis precoz. Sólo en 12 (36%) de las UAP, los reumatólogos fueron regularmente a resolver dudas o a recordar el proyecto, si bien 33 (97%) de las UAP, decían disponer de algún sistema rápido de consulta para resolver dudas. 14 de las 34 UAP (42,4%), estuvieron informando regularmente sobre el estado del proyecto a sus MAP y sólo 20 (39,4%), decían contactar con los médicos de primaria que estaban derivando mal los pacientes.

Tabla 11. Distribución de las estrategias acometidas por las UAP para su establecimiento según la derivación fuera finalmente aceptable o no

Dintel de derivación al menos un 50% de los pacientes bien derivados	Derivación aceptable		p-valor
	Si	No	
Número de sesiones formativas a los MAP			<i>1,000</i>
Una sola sesión	18 (72)	6 (75)	
Varias sesiones	7 (28)	2 (25)	
Lugar de las sesiones formativas a los MAP			<i>0,646</i>
En un sitio general	18 (75)	7 (88)	
En los CAP	6 (25)	1 (13)	
Número de Reumatólogos involucrados en la formación de los MAP			<i>0,351</i>
Un solo Reumatólogo	12 (48)	3 (33)	
Varios Reumatólogos	9 (36)	6 (67)	
Dependiendo del CAP	4 (16)	0 (0)	
Formación por reumatólogos conocidos en el área	20 (80)	7 (78)	<i>1,000</i>
Experiencia previa en formación de MAP	20 (80)	7 (78)	<i>1,000</i>
Cargo del Reumatólogo que realizó la formación			<i>0,617</i>
Jefe de servicio	11 (44)	3 (33)	
FEA hospitalario	6 (24)	4 (44)	
FEA ambulatorio	8 (32)	2 (22)	
Los Reumatólogos van regularmente a recordar el proyecto y resolver dudas	8 (33)	4 (44)	<i>0,690</i>
Los MAP disponen de sistema para resolver dudas	24 (96)	9 (100)	<i>1,000</i>
Envío regular del estado del proyecto	12 (48)	2 (25)	<i>0,416</i>
Se contacta con los MAP que derivan mal	18 (72)	2 (25)	<i>0,035</i>
Tiempo medio en lista de espera (no en la UAP)[†]	56 ± 9	121 ± 48	<i>0,050</i>
Menos de 1 mes	9 (36)	5 (56)	<i>0,033</i>
Entre 1 y 2 meses	9 (36)	1 (11)	
Entre 2 y 6 meses	6 (24)	0 (0)	
Entre 6 meses y 1 año	1 (4)	3 (33)	
Otras vías de derivación a Reumatología claras además de la UAP	20 (83)	6 (67)	<i>0,358</i>
Existe Reumatólogo consultor en el área	15 (60)	7 (78)	<i>0,439</i>

Todos los resultados se expresan en n (%); † media ± desviación estándar (días)

CARACTERÍSTICAS DE LOS SERVICIOS DE REUMATOLOGÍA, INDEPENDIEMENTE DE LA UAP

El tiempo de espera medio para una primera consulta en Reumatología era de 73 días, si bien el 50% de los Servicios, tenía una lista de espera igual o inferior a un mes (rango 15-365 días). Sólo en 7 Servicios no existían otras vías claras de derivación a Reumatología distintas de las de la UAP (21,2%). En 20 Servicios, había reumatólogo consultor en el área (58,9%).

OPINIONES DE LOS RESPONSABLES DE LAS UAP

Los principales factores, que según los responsables de las UAP, influían en la derivación correcta de los pacientes desde los CAP fueron: el contacto directo y periódico con los médicos de atención primaria, la formación de los médicos de todos los centros de atención primaria participantes, el acceso rápido y fácil de los pacientes a las UAP y la uniformidad de criterios entre los componentes de las UAP.

Los principales factores, que según los responsables de la UAP, influían en la mala derivación de los pacientes fueron: la sobrecarga asistencial de los médicos de atención primaria que limita la atención y el tiempo de dedicación a los pacientes, la preferencia por parte de los médicos de atención primaria de otras patologías distintas de las enfermedades musculoesqueléticas, el desconocimiento de los médicos de atención primaria de la patología del aparato locomotor, olvido del proyecto con el tiempo, la dificultad de difusión de la información, por cuanto que un número importante de médicos de atención primaria no acudía a las reuniones de formación y por último, la utilización de esta vía de comunicación para remitir pacientes, sin que se cumplieran los criterios de derivación a la UAP.

DERIVACIÓN A LAS UAP Y FACTORES QUE MEJORAN LA DERIVACIÓN

Se consideró que una UAP era tanto más eficiente cuanto menor fuera el número de pacientes mal derivados, esto es, que existiera una alta concordancia entre lo que el médico de atención primaria consideraba artritis precoz y lo que considerase el responsable de la UAP. El porcentaje de pacientes mal derivados osciló entre el 0 y el 80%, con una media y desviación estándar de $38\% \pm 21$ (mediana: 41%; p25: 24%; p75: 52%).

Para el análisis se utilizaron dos dinteles de derivación errónea: 50% y 25%, respectivamente. Sólo 10 UAP (27,8%) tenían una derivación aceptable según el dintel más estricto, un 25% de derivación errónea ó 75% de derivación adecuada. Hasta 27 UAP (75%) cumplían criterios de derivación aceptable, si se establecía el dintel en 50%.

Sólo dos aspectos de la estrategia adoptada por las UAP, estaban asociados con la eficiencia en la derivación:

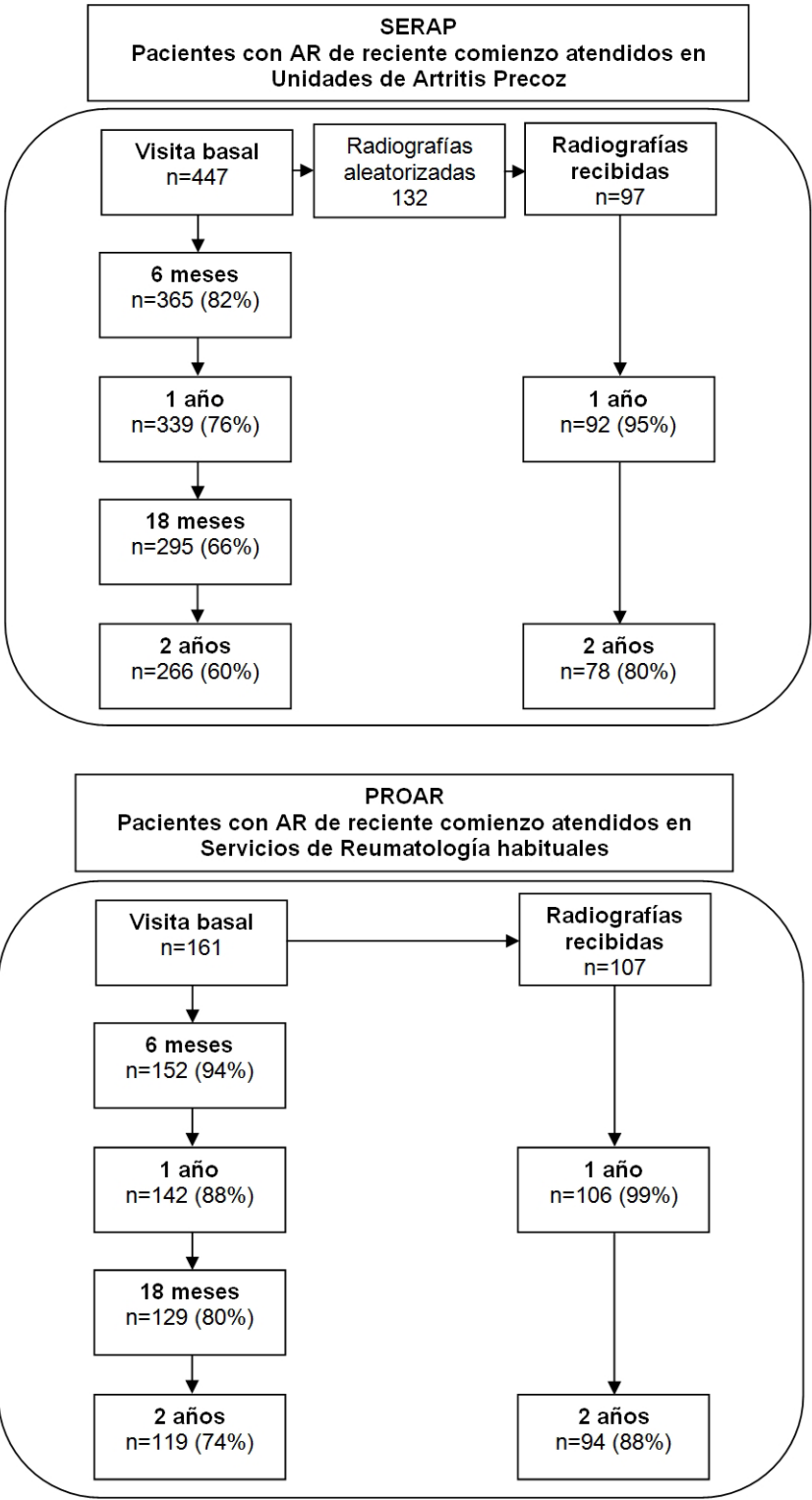
- 1) el hecho de que se contactara con los médicos de atención primaria que no estaban derivando bien y
- 2) una menor lista de espera general para reumatología.

Resultados del estudio 3: Efectividad de las Unidades de Artritis Precoz en la práctica clínica habitual de la Artritis Reumatoide de Reciente Comienzo

Un total de 161 pacientes con AR de reciente comienzo fueron reclutados en la cohorte PROAR y un total de 447 en la cohorte SERAP; el diagrama de flujo del estudio se muestra en la Figura 1. Dentro de estos grupos de pacientes, se recibieron 107 y 97 radiografías de manos y pies en PROAR y SERAP respectivamente.

Las características basales de todos los pacientes incluidos y de los pacientes con radiografías se muestran en la Tabla 12. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mayor parte de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y tampoco se observaron diferencias estadísticas entre la muestra aleatoria de los pacientes con radiografías de manos y pies y los pacientes sin radiografías. Al final del segundo año, el porcentaje de pacientes en tratamiento, más concretamente con metotrexato, fue superior en SERAP que en PROAR (70% versus 64%) aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,270$).

Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes con AR de reciente comienzo y las radiografías recibidas en el estudio SERAP y en el estudio PROAR a los 2 años de seguimiento



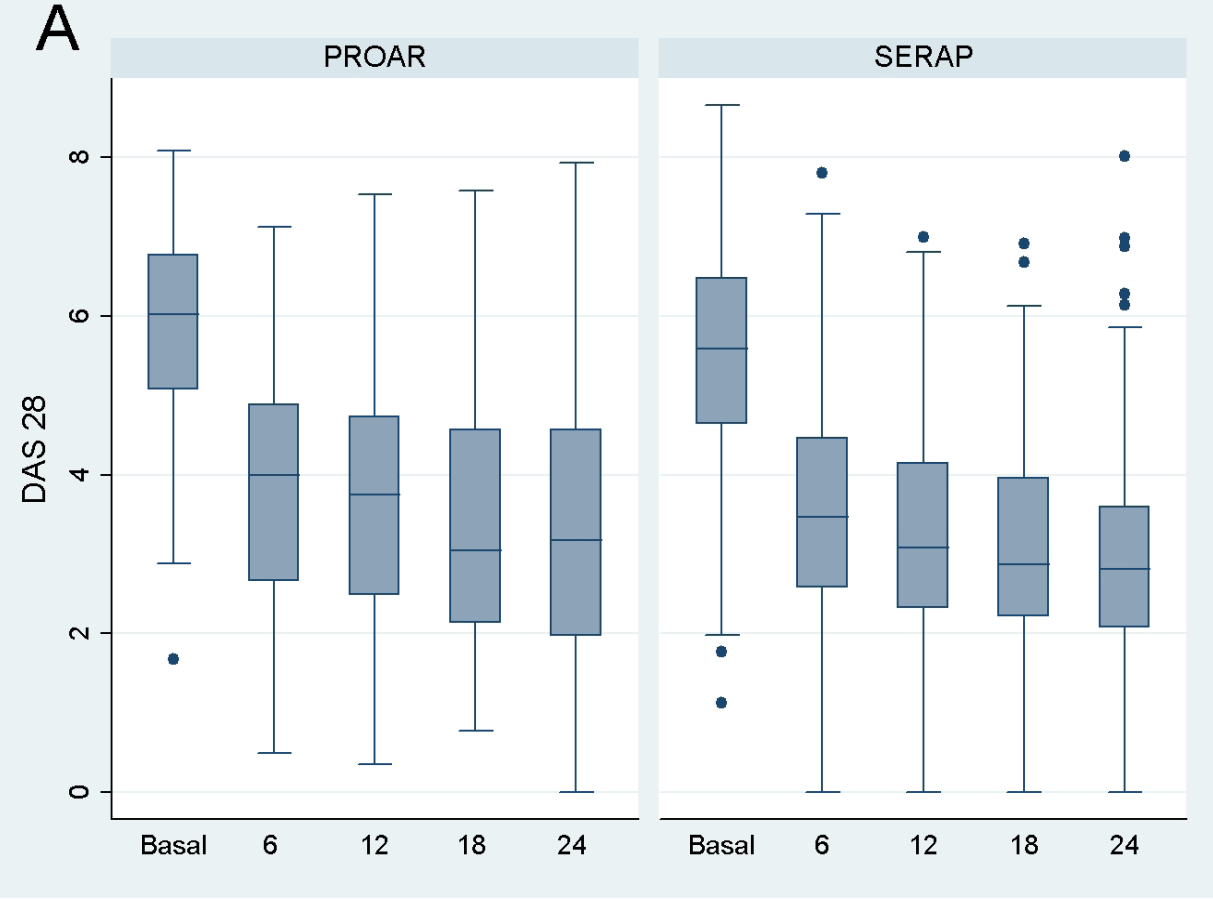
Para analizar el efecto de la intervención protocolizada en los pacientes con AR precoz (SERAP), sobre los desenlaces de dichos pacientes en los dos primeros años de evolución de la enfermedad, lo primero que analizamos fue el efecto de otras variables, para ajustar como variables confusoras en los modelos de regresión (WEE). Se crearon tres modelos diferentes, uno para cada tipo de desenlace como variable dependiente: puntuación DAS28, puntuación HAQ, o el logaritmo de la puntuación en el índice de Sharp (PTS). Las Tablas 13, 14 y 15 muestran los resultados (coeficientes beta y el intervalo de confianza al 95%) de cada modelo respectivamente, con coeficientes de regresión por separado para el tiempo, las covariables y la intervención (siendo la cohorte PROAR la referencia). Los tratamientos FAME se introdujeron en los modelos de forma individual.

La actividad basal media fue significativamente mayor en PROAR (no intervención). La progresión, en cada cohorte, de las puntuaciones DAS28 a lo largo del tiempo se muestra en la Figura 2. La media (DE) de DAS28 fue de 5,5 (1,3) al inicio y poco a poco se redujo hasta 2,9 (1,3) en el segundo año en el grupo de intervención. Esta disminución también estuvo presente en los pacientes PROAR cuyos valores se redujeron de 5,9 (1,2) hasta 3,3 (1,6). Al final del segundo año, el DAS28 fue estadísticamente diferente ($p = 0,0373$) entre ambos grupos.

Tabla 12. Características basales de los pacientes con AR precoz en ambas cohortes

	PROAR	SERAP	<i>p</i> - <i>valor</i>	Radiografías PROAR	Radiografías SERAP	<i>p</i> - <i>valor</i>
Número de pacientes	161	447		107	97	
Mujeres, n (%)	113 (70)	318 (71)	0,819	82 (77)	66 (68)	0,170
Edad (años), media (DE)	54 (15)	55 (17)	0,489	54 (15)	53 (17)	0,669
Nivel estudios, n (%)			0,068			0,295
/ Sin estudios o elementales	38 (24)	69 (15)		19 (18)	17 (18)	
/ Primarios	58 (36)	197 (44)		45 (42)	45 (46)	
/ Secundarios	51 (32)	136 (31)		37 (35)	25 (28)	
/ Universitarios	12 (8)	44 (10)		5 (5)	10 (10)	
Nivel de ocupación, n (%)			0,666			0,754
/ Activo	61 (38)	148 (33)		41 (39)	31 (32)	
/ Jubilado	34 (21)	113 (25)		19 (18)	20 (21)	
/ Ama de casa	39 (25)	118 (26)		28 (27)	28 (29)	
/ Desempleado	7 (4)	24 (5)		6 (6)	9 (9)	
/ Incapacidad laboral	18 (11)	43 (10)		11 (10)	9 (9)	
Debut poliarticular, n (%)	111 (70)	343 (77)	0,076	78 (74)	75 (77)	0,537
Curso de la enfermedad, n (%)			0,317			0,955
/Agudo	50 (31)	158 (35)		36 (34)	33 (34)	
/ Subagudo	111 (69)	288 (65)		71 (66)	64 (66)	
Duración de la enfermedad (meses), mediana (p25, p75)	4,5 (2,5-7,3)	4,3 (3-6,7)	0,866	4,3 (2,5-7,5)	4,3 (3,1-6,3)	0,791
FR+, n (%)	81 (52)	247 (56)	0,354	52 (50)	54 (57)	0,300
HAQ , media (DE)	1,4 (0,7)	1,4 (0,8)	0,412	1,5 (0,6)	1,3 (0,7)	0,122
DAS28, media (DE)	5,9 (1,2)	5,5 (1,3)	0,006	6,0 (1,1)	5,6 (1,2)	0,019
Fumador/ex-fumador, n (%)	62 (39)	183 (41)	0,549	31 (29)	38 (39)	0,124
Índice total de Sharp, mediana (p25, p75)				12 (6-20)	7 (3-18)	0,015
Tasa de progresión radiológica, mediana (p25, p75)				34,5 (14,9-53,6)	17,2 (5,8-51,7)	0,014

Figura 2. Diagrama de cajas del DAS28 en el tiempo (en meses) en la cohorte PROAR y en la cohorte SERAP



Los resultados de la Tabla 13 muestran como el DAS28 se asoció positivamente con el DAS28 al inicio del estudio, la edad, sexo, duración de la enfermedad y un FR+ y se asoció negativamente con el uso de metotrexato. Por último, en el modelo multivariado, la intervención (ser un paciente SERAP) se correlaciona inversamente con la actividad, lo que resulta en una disminución de -0,24 unidades (IC 95%: -0,39, -0,08) en el promedio DAS28 de la población, todo ello después de ajustar por el resto de variables de confusión.

Tabla 13. Variables asociadas a la evolución del DAS28

DAS28	Modelo bivariado	Modelo multivariado
	Coefficientes (IC 95%)	Coefficientes (IC 95%)
Constante	4,09 (4,01, 4,18)***	2,38 (2,03, 2,73)***
Tiempo		
/ Visita basal	1 (referencia)	1 (referencia)
/ Visita 6 meses	-2 (-2,14, -1,86)***	-2,16 (-2,35, -1,97)***
/ Visita 12 meses	-2,25 (-2,39, -2,1)***	-2,42 (-2,62, -2,22)***
/ Visita 18 meses	-2,41 (-2,57, -2,26)***	-2,6 (-2,8, -2,39)***
/ Visita 24 meses	-2,58 (-2,74, -2,42)***	-2,75 (-2,96, -2,54)***
Mujeres	0,34 (0,15, 0,52)***	0,31 (0,17, 0,46)***
Duración enfermedad (meses)	0,02 (0, 0,05)	0,02 (0,01, 0,04)**
FR+	0,25 (0,07, 0,42)**	0,32 (0,19, 0,45)***
DAS28 (Basal)	0,45 (0,4, 0,51)***	0,51 (0,46, 0,57)***
Uso de metotrexato	-1,37 (-1,51, -1,23)***	0,21 (0,03, 0,4)*
Usos de anti-TNF	-0,86 (-1,25, -0,48)***	-0,36 (-0,78, 0,06)
Intervención		
/ PROAR paciente	1 (referencia)	1 (referencia)
/ SERAP paciente	-0,26 (-0,46, -0,05)*	-0,24 (-0,39, -0,08)**

*p<0,05;**p<0,01;***p<0,001.

Con respecto a la capacidad funcional, la puntuación media (DE) HAQ mejoró considerablemente en SERAP, desde el inicio 1,4 (0,7) hasta los 6 meses, 0,6 (0,6). Después de eso, el HAQ mejoró ligeramente hasta que alcanzó una puntuación de 0,5 (0,6). Los resultados fueron similares en PROAR (Figura 3). Al final del segundo año, la puntuación del HAQ, sin ajustar, no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos, tampoco era diferente al comienzo del estudio. Tener una edad más avanzada y mayor puntuación HAQ al inicio del estudio, están asociados con una peor progresión del HAQ (Tabla 14). En cuanto al efecto del DAS28 en el HAQ, peores valores del DAS se asociaron con peor puntuación HAQ. El efecto del tiempo fue significativo, se observó una disminución de

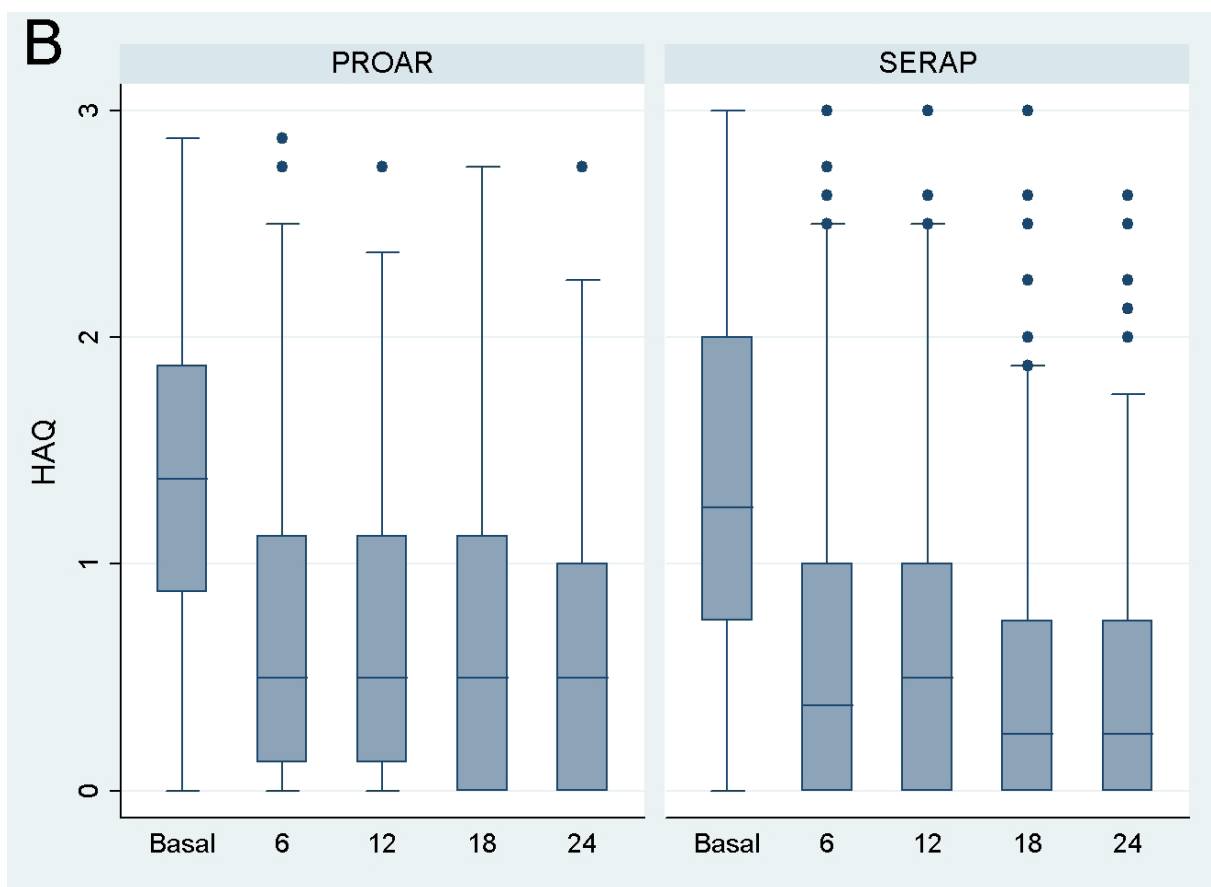
-0,14 (IC 95%: -0,23, -0,08) unidades al comparar el HAQ al final del estudio respecto a los valores basales. Sin embargo, la intervención no se asoció estadísticamente con una disminución del HAQ después de ajustar por el resto de covariables.

Tabla 14. Variables asociadas a la evolución del HAQ

HAQ	Modelo bivariado	Modelo multivariado
	Coefficientes (IC 95%)	Coefficientes (IC 95%)
Constante	0,87 (0,83, 0,92)***	-0,16 (-0,29, -0,03)*
Tiempo		
/ Visita basal	1 (referencia)	1 (referencia)
/ Visita 6 meses	-0,73 (-0,8, -0,66)***	-0,17 (-0,25, -0,09)***
/ Visita 12 meses	-0,74 (-0,81, -0,66)***	-0,13 (-0,21, -0,04)**
/ Visita 18 meses	-0,83 (-0,9, -0,75)***	-0,17 (-0,26, -0,08)***
/ Visita 24 meses	-0,83 (-0,9, -0,75)***	-0,14 (-0,23, -0,05)**
Edad (grupos de 10 años)	0,08 (0,06, 0,11)***	0,02 (0,01, -0,03)**
DAS28	0,3 (0,29, 0,32)***	0,26 (0,23, -0,28)***
DAS28 (Basal)	0,15 (0,12, 0,19)***	-0,13 (-0,16, -0,11)***
HAQ (Basal)	0,54 (0,49, 0,59)***	0,52 (0,48, 0,56)***
Uso de metotrexato	-0,51 (-0,59, -0,44)***	-0,07 (-0,14, 0)
Intervención		
/ PROAR paciente	1 (referencia)	1 (referencia)
/ SERAP paciente	-0,04 (-0,14, 0,06)	0,01 (-0,03, 0,06)

*p<0,05;**p<0,01;***p<0,001.

Figura 3. Diagrama de cajas del HAQ en el tiempo (en meses) en la cohorte PROAR y en la cohorte SERAP



En la visita basal, la mediana de las puntuaciones del índice de Sharp ya era mayor en los pacientes de la cohorte PROAR que en los pacientes del SERAP, y la tasa de progresión radiológica, ya era del doble en el grupo de no-intervención (Tabla 12). La mediana del PTS (percentil25, percentil75) empeoró los pacientes PROAR pasando de 12 (6, 20) unidades al inicio del estudio y llegando hasta 21 (11, 28) unidades después de 2 años de seguimiento ($p < 0,001$). Lo mismo ocurrió en el grupo SERAP, empeoramiento desde 7 (3, 18) unidades hasta llegar a las 13 (5, 25) al cabo de 2 años ($p = 0,033$). Las diferencias entre ambas cohortes fueron estadísticamente significativas después de 2 años ($p = 0,020$). El porcentaje de pacientes sin progresión de erosiones fue significativamente

mayor en el grupo de SERAP ($p < 0,001$), como se muestra en el gráfico de probabilidad acumulada de PEAS (Figuras 4 y 5). Finalmente, el tiempo, FR +, la puntuación PTS al inicio del estudio y la intervención estaban asociados de forma independiente con los PTS (Tabla 15). Sin embargo, mientras que PTS al inicio, FR+ y el tiempo, se asocian con progresión radiográfica, el coeficiente negativo en la intervención puede interpretarse como un factor protector del daño radiológico, en especial para las erosiones. Los resultados para la intervención en el análisis de sensibilidad, se solapan con los del análisis primario pero con intervalos de confianza más amplios.

Tabla 15. Variables asociadas a la evolución de la puntuación total de Sharp

PTS (en escala log)	Modelo bivariado	Modelo multivariado
	Coeficientes (IC 95%)	Coeficientes (IC 95%)
Constante	2,87 (2,79, 2,95)***	0,07 (-0,02, 0,16)
Tiempo		
/ Visita basal	1 (referencia)	1 (referencia)
/ Visita 12 meses	0,18 (0,15, 0,2)***	0,18 (0,15, 0,21)***
/ Visita 24 meses	0,3 (0,25, 0,34)***	0,3 (0,26, 0,35)***
PTS (Basal)	0,98 (0,94, 1,01)***	0,97 (0,94, 1)***
FR+	0,08 (0,08, -0,08)	0,04 (0,01, 0,08)*
Intervención		
/ PROAR paciente	1 (referencia)	1 (referencia)
/ SERAP paciente	-0,24 (-0,4, -0,09)**	-0,05 (-0,09, -0,01)*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Figura 4. Gráfico de probabilidad acumulada de la puntuación de erosiones articulares en las cohortes PROAR y SERAP al cabo de 1 año

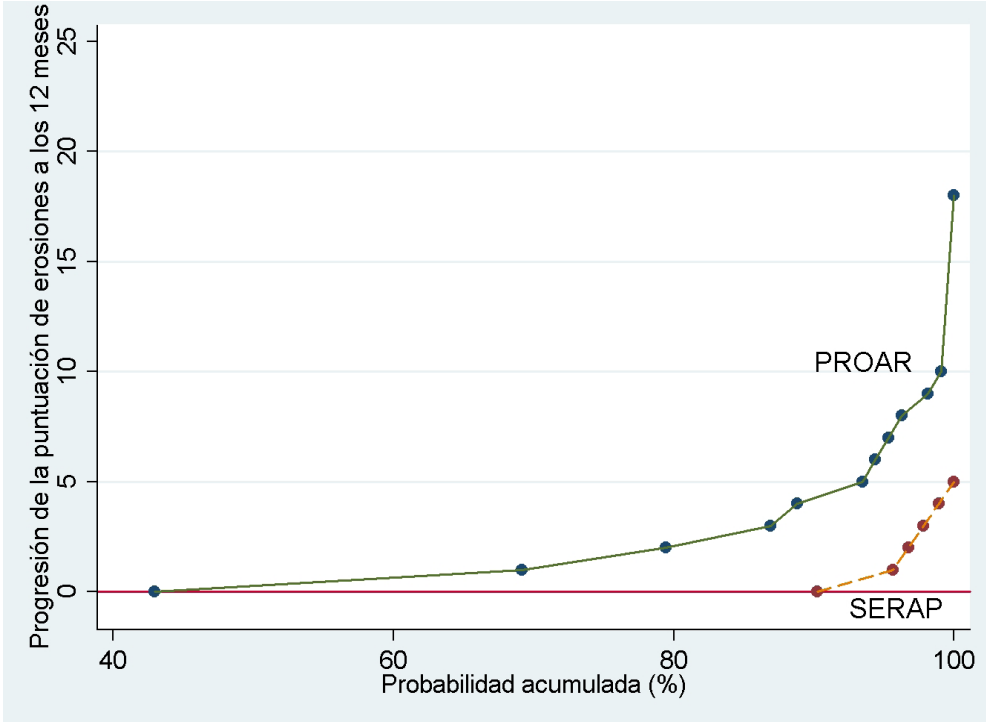
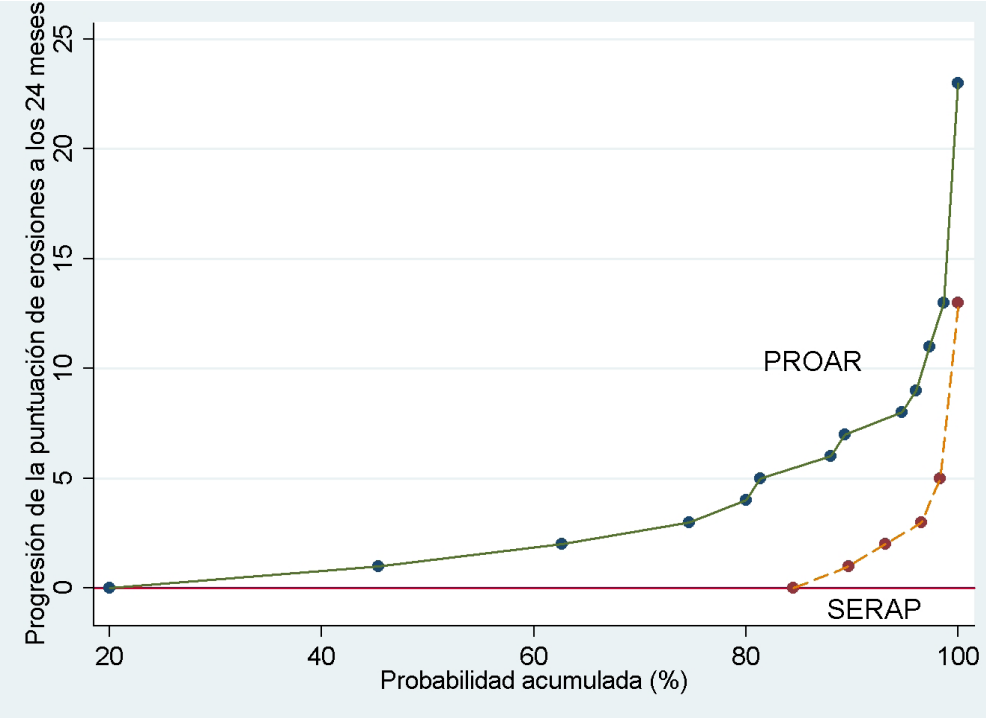


Figura 5. Gráfico de probabilidad acumulada de la puntuación de erosiones articulares en las cohortes PROAR y SERAP al cabo de 2 años



Resultados del estudio 4: Análisis de datos perdidos: técnica de imputaciones múltiples comparada con modelos marginales estructurales y análisis de datos completos; a propósito del estudio longitudinal en Unidades de Artritis Precoz

De los 96 pacientes reclutados, cinco se perdieron durante el seguimiento, y sólo 39 pacientes podían ser considerados como casos completos, con toda la información disponible en las tres visitas. El diagrama de flujo con el número de pacientes en cada visita y con del patrón de información perdida, viene reflejada en la Figura 6.

Las características basales de todos los pacientes, los casos completos con información de todas las visitas (CC) y los que tienen algún tipo de información perdida (no CC), se muestran en la Tabla 16.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de CC y de no CC, ni en las características demográficas, ni en las características clínicas de la enfermedad. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación total para el índice de Sharp o para el índice de erosiones. El porcentaje de pacientes con erosiones (PEAS > 0) fue del 15% entre los casos completos y del 24% en el resto de pacientes del estudio, pero la diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,326$).

Figura 6. Diagrama de flujo con el número de pacientes en cada visita y el patrón de información perdida para las radiografías de manos y pies y otra información relevante en el estudio SERAP

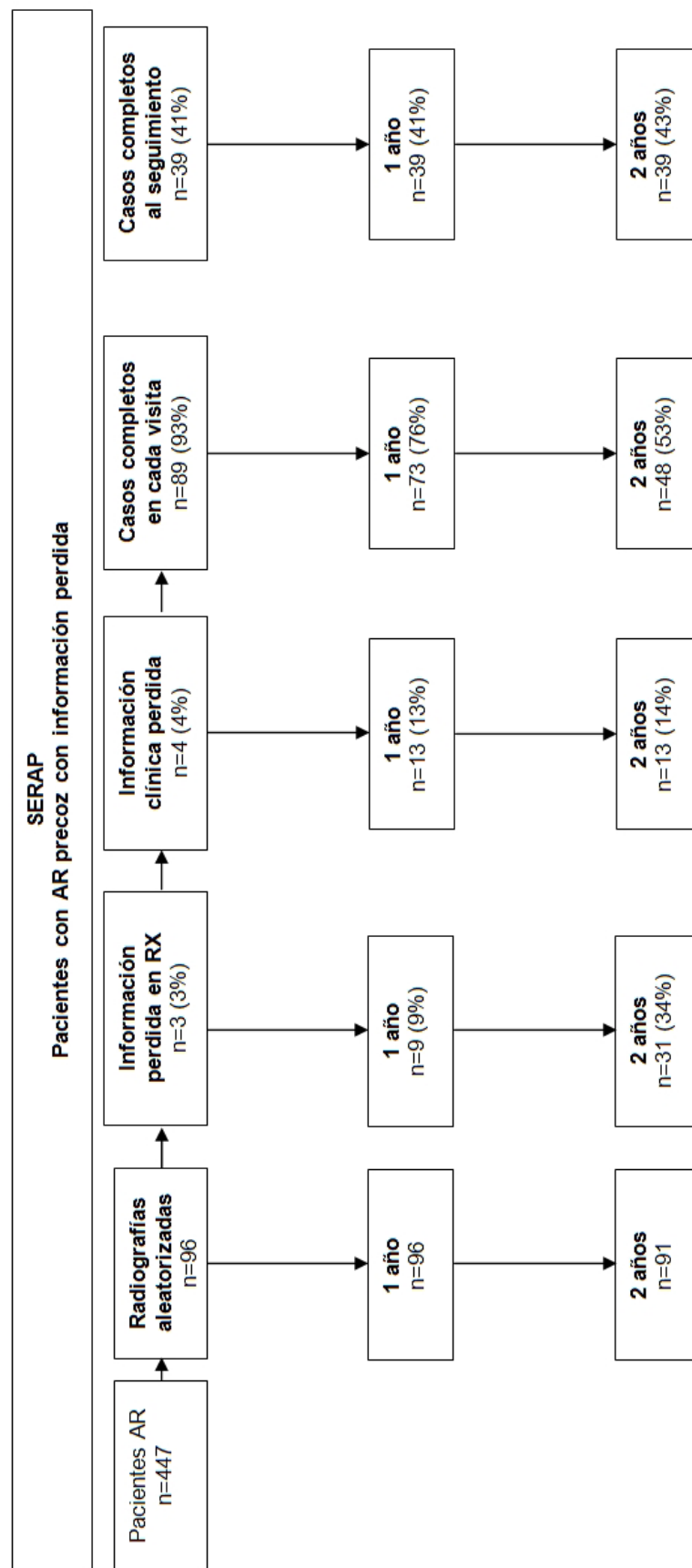


Tabla 16. Características basales de los pacientes con AR precoz y radiografías del proyecto SERAP

	Radiografías SERAP	Casos no completos (no CC)	Casos completos (CC)
Número de pacientes	96	57	39
Mujeres, n (%)	65 (68)	43 (76)*	22 (56)
Edad (años), media (DE)	53 (17)	53 (16)	53 (17)
Nivel estudios, n (%)			
/ Sin estudios o elementales	17 (18)	8 (14)	9 (23)
/ Primarios	44 (46)	30 (53)	14 (36)
/ Secundarios	25 (26)	14 (24)	11 (28)
/ Universitarios	10 (10)	8 (9)	5 (13)
Nivel de ocupación, n (%)			
/ Activo	30 (31)	17 (30)	13 (33)
/ Jubilado	20 (21)	7 (12)	13 (33)
/ Ama de casa	28 (29)	20 (35)	8 (21)
/ Desempleado	9 (9)	6 (11)	3 (8)
/ Incapacidad laboral	9 (9)	7 (12)	2 (5)
Debut poliarticular, n (%)	74 (77)	45 (79)	29 (74)
Curso de la enfermedad, n (%)			
/ Agudo	33 (34)	23 (40)	10 (26)
/ Subagudo	63 (66)	34 (60)	29 (74)
Duración de la enfermedad (meses), mediana (p25, p75)	5,1 (3)	5,1 (3)	5,2 (3)
FR+, n (%)	53 (56)	29 (53)	24 (62)
HAQ , media (DE)	1,3 (0,7)	1,3 (0,8)	1,3 (0,7)
DAS28, media (DE)	5,6 (1,2)	5,6 (1)	5,6 (1)
Fumador/ex-fumador, n (%)	38 (40)	19 (33)	19 (49)
Índice total de Sharp, mediana (p25, p75)	7 (3-18)	9 (3-19)	5 (2-17)
Índice erosiones, mediana (p25-p75)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Índice pinzamiento, mediana (p25-p75)	7 (2-17)	9 (3-18)	5 (2-16)

*p<0,05;

Sin embargo, se pueden apreciar diferencias sustanciales, como por ejemplo, hay una proporción mucho más alta de fumadores entre el grupo de CC, y una menor proporción de mujeres que hacen sospechar que el grupo de casos completos pueda no ser representativo de toda la cohorte.

Los resultados de los modelos bivariados con la PTS como variable dependiente mostraron que el tiempo, la edad, la actividad de la enfermedad medida por el DAS28, la puntuación de erosiones e interlínea basales, junto con el uso de anti-TNF, el uso de metotrexato, y la puntuación interlínea en cada visita, se asociaron de forma independiente con los valores de la PTS. Los resultados de los modelos bivariados con la PEAS como variable dependiente mostraron que el tiempo, la edad, la extensión de la enfermedad con comienzo poliarticular, el factor reumatoide positivo y la actividad de la enfermedad al inicio del estudio, junto con el uso de glucocorticoides, PEAS e interlínea basales y el uso de metotrexato, se asociaron de forma independiente con los valores de PEAS. Los predictores más fuertes de la progresión radiográfica fueron PEAS e interlínea al comienzo del estudio, junto con el valor inicial del DAS28 para el modelo PTS y el uso de metotrexato para el modelo PEAS, siendo un reflejo de una enfermedad muy activa y bastante agresiva. No se recogieron las dosis de metotrexato ni del resto de tratamientos utilizados, tampoco los motivos de suspensión o cambios de tratamientos, esto hace que no se pueda diferenciar entre tratamientos ineficientes.

Los modelos multivariados finales para cada variable dependiente y con cada una de las tres técnicas para el análisis de datos perdidos, vienen reflejados en la Tabla 17. Con respecto a la eficiencia de las estimaciones, los errores estándar derivados del análisis de casos completos, resultaron ser aproximadamente el doble de grandes que los errores estándar de los otros 2 métodos, y por lo tanto, los intervalos de confianza fueron el doble de anchos, mostrando la pérdida de precisión si se analizan los datos

mediante el análisis de casos completos. Además, la significación estadística de algunas variables desapareció en el análisis de casos completos, como por ejemplo para el caso del DAS28 basal en el modelo para la PTS o también para el uso de metotrexato en el modelo PEAS.

Por otra parte y con respecto al sesgo, las estimaciones son diferentes según el método que se utilice, mostrando el sesgo aparente en el análisis de casos completos. Por ejemplo, el análisis de casos completos sugiere que la PTS aumenta en un 55% durante el primer año, mientras que en el análisis de imputaciones múltiples se observa, que se necesitan de dos años para que el PTS aumente casi en esa misma cantidad. También ocurre algo parecido en el modelo de PEAS, dado que la PEAS se incrementa en un 49% respecto al valor basal en el análisis de imputaciones múltiples, pero se incrementa un 247% en el análisis de casos completos. Los resultados del análisis ponderado (WEE) están en consonancia con los resultados del análisis de imputaciones múltiples.

Tabla 17. Factores asociados con la progresión en la puntuación total de Sharp o con la progresión de la puntuación de erosión articular de Sharp, en pacientes con AR precoz y según tres diferentes técnicas para hacer frente al manejo de datos perdidos

	IMPUTACIONES MÚLTIPLES	CASOS COMPLETOS	WEE
Modelo para PTS	Razón de incidencias /EE (p-valor)	Razón de incidencias /EE (p-valor)	Razón de incidencias /EE (p-valor)
Tiempo			
Visita basal	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Visita 12 meses	1,36 / 0,0668 (0,000)	1,55 / 0,1447 (0,000)	1,33 / 0,0651 (0,000)
Visita 24 meses	1,57 / 0,1007 (0,000)	1,81 / 0,1904 (0,000)	1,66 / 0,1947 (0,000)
DAS28 (Basal)	1,13 / 0,0546 (0,013)	1,13 / 0,0990 (0,148)	1,08 / 0,0435 (0,049)
PEAS (Basal)	0,96 / 0,0198 (0,054)	1,19 / 0,0724 (0,004)	0,98 / 0,0208 (0,442)
Interlínea (Basal)	1,09 / 0,0067 (0,000)	1,10 / 0,0090 (0,000)	1,08 / 0,0070 (0,000)
Modelo para PEAS	Razón de incidencias /EE (p-valor)	Razón de incidencias /EE (p-valor)	Razón de incidencias /EE (p-valor)
Uso de metotrexato	1,33 / 0,1926 (0,048)	1,74 / 0,6652 (0,144)	1,43 / 0,2865 (0,071)
PEAS (Basal)	1,49 / 0,0530 (0,000)	3,47 / 0,6819 (0,000)	1,62 / 0,0589 (0,000)
Interlínea	1,08 / 0,0226 (0,000)	1,13 / 0,0293 (0,000)	1,11 / 0,0157 (0,000)
Interlínea (Basal)	0,93 / 0,0305 (0,025)	0,85 / 0,0390 (0,001)	0,90 / 0,0237 (0,000)

Discusión

Discusión estudio 1: La Incidencia de la Artritis Reumatoide en España a partir de las Unidades de Artritis Precoz

Este estudio nos ha ayudado a conocer cuál podría ser el equipamiento y personal especialista en reumatología dentro de las UAP en función del número esperado de pacientes que deberían ser atendidos. También nos ha proporcionado la evidencia de que la incidencia de AR es menor en el sur de Europa que en los países del norte de Europa.

Como Wiles *et al.* señalaron (Wiles, Symmons *et al.* 1999), la estimación de la incidencia de AR nos enfrenta principalmente a dos problemas, los cuales dependen claramente del tiempo. El primer problema es la demora entre la aparición de los síntomas y la consulta médica. Para aumentar la conciencia de los médicos de atención primaria sobre la artritis y para reducir el retraso en el diagnóstico y el tratamiento hacia unos parámetros mínimos, se estableció un sistema que incluía la formación y el compromiso hacia los médicos de atención primaria para utilizar una lista de 3 elementos, que sirviera para derivar a los pacientes con sospecha de artritis precoz hacia una UAP. Los tres elementos de la lista estaban basados en experiencias previas, de manera que su uso resultara lo más sencillo y sensible como fuera posible (Emery, Breedveld *et al.* 2002;

Gormley, Steele *et al.* 2003; Liu, Harker *et al.* 2004). A pesar de que muchos autores sostienen que la presencia de rigidez matutina no es un buen criterio, su uso permitió por sí mismo la detección de casos con AR. Todos los pacientes derivados fueron evaluados por un reumatólogo en un plazo próximo a los 15 días, y se pudo comprobar si el paciente realmente podía tener una artritis precoz. El programa SERAP identificó nuevos casos de AR dentro de los primeros 6-18 meses desde el inicio de los síntomas, un retraso mucho más corto de lo que se había estimado previamente en nuestro país (Gonzalez-Alvaro, Hernandez-Garcia *et al.* 2002).

El segundo problema que florece a la hora de estimar la incidencia de AR, viene dado por la definición de caso. De acuerdo con los criterios de la ACR 1987, la definición depende del tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y la evaluación de los criterios de AR, y en cómo se aplican los criterios (Wiles, Symmons *et al.* 1999). La diferencia en el tiempo que conlleva el confirmar un diagnóstico podría ser una razón por la cual nuestra estimación para la AR, 8 casos de cada 100.000 habitantes, es inferior a los de otros países del sur de Europa (Alamanos, Voulgari *et al.* 2006). Guillemín *et al.* estimaron la incidencia de AR en el distrito de Lorraine en Francia, situándola en torno a 10 casos por 100.000 habitantes (Guillemín, Briançon *et al.* 1994), y Drosos *et al.*, estimaron para Grecia una incidencia de AR de 20 casos por cada 100.000 habitantes (Drosos, Alamanos *et al.* 1997). Ambos estudios fueron búsquedas retrospectivas de las historias médicas y aplicaron los criterios de clasificación de la ACR 1987 sobre las historias. El estudio francés carece de información sobre la duración de la enfermedad en el momento del diagnóstico, pero el estudio griego muestra una duración media de la enfermedad, a partir de la fecha de incidencia, de 4,8 años, lo cual es una enfermedad mucho más avanzada que la registrada en nuestro estudio. Si todos los casos de artritis precoz en nuestro estudio, con diagnóstico de artritis indiferenciada después de 6 meses de seguimiento, se convirtieran en casos de artritis reumatoide en los próximos años,

la incidencia podría situarse alrededor de los 11 casos por 100.000 habitantes; todavía dentro del límite de un rango bajo.

Para garantizar una estimación óptima de la incidencia, se establecieron dos decisiones importantes. Una de ellas era reclutar a todos los casos, no sólo a través de la vía clínica preestablecida (de atención primaria a atención especializada, UAP), sino también la de permitir reclutar más casos gracias a otras fuentes de llegadas. Como ejemplo, este enfoque resultó ser determinante en casi el 10% de los casos sospechosos, en el que los pacientes se detectaron a través de servicios de urgencias, o habían visitado a los reumatólogos, o bien habían visitado a otros especialistas directamente. Esta estrategia consistía en hacer que todos aquellos que estaban implicados en el cuidado de los pacientes con AR, conocieran el programa de las UAP. No se detectó un efecto claro de la zona geográfica a la hora de estimar los casos sospechosos, lo que sugiere que el reclutamiento fue aproximadamente homogéneo entre las UAP participantes. Por supuesto, un caso derivado a partir de otras fuentes distintas a la atención primaria, sólo podía ser considerado como caso, si el paciente realmente residía en la zona de captación. La segunda decisión tomada fue, incluir en el denominador poblacional, sólo a la población cubierta por los médicos de atención primaria que habían participado de forma explícita en el programa y que habían sido entrenados adecuadamente. Sin embargo, el área cubierta por el estudio SERAP es de casi el 10% de la población española mayor de 16 años de edad.

También podría argumentarse que nuestras cifras podrían estar ligeramente infraestimadas, ya que aproximadamente el 10,5% de la población en España está cubierta por un seguro privado (Fusté, Séculi *et al.* 2005); estos pacientes, si tuvieran AR, no habrían sido capturados en nuestro estudio, ya que el entorno fijado era el sistema nacional de salud pública. Sin embargo, aunque la incidencia estimada se incrementara en un 10%

para tener en cuenta estos pacientes que no utilizan los centros públicos, la incidencia todavía sería menos de 10 casos por 100.000 habitantes.

En cualquier caso, no queda claro por qué la incidencia de la AR es tan baja en los países del sur de Europa. Son escasos los estudios en España que intentan determinar la influencia de los genes en la expresión y gravedad de la AR, y por otro lado, existe gran heterogeneidad entre los países europeos, tal y como mostró Balsa *et al.* en su análisis de familias con varios miembros padeciendo artritis reumatoide (Balsa, Barrera *et al.* 2001).

PTPN22 y el epítipo compartido, por ejemplo, son más frecuentes en el norte que en el sur de Europa (Gregersen, Lee *et al.* 2006). Así, los genes que codifican la severidad de la artritis reumatoide, tienen una menor prevalencia en España que en otros países desarrollados del norte de Europa, lo que ha sido sugerido como una explicación para la menor prevalencia y la gravedad de la AR en el sur de Europa en comparación con las poblaciones del norte (Balsa, Minaur *et al.* 2000; Pascual, Nieto *et al.* 2001). La distribución de otros factores de riesgo conocidos para la AR no parece proporcionar una explicación mejor. Por ejemplo, el bajo nivel educativo o socioeconómico se ha propuesto como un factor de riesgo para el desarrollo de la AR (Bansback, Young *et al.* 2006; Pedersen, Jacobsen *et al.* 2006). Sin embargo, esto apoyaría una incidencia superior en lugar de una menor incidencia en el sur de Europa en comparación con los países escandinavos, donde grandes núcleos de la población tiene educación universitaria. Además, los casos de artritis de reciente comienzo se consideraron en la evaluación del riesgo, y el bajo nivel educativo puede ser un factor de riesgo para otras enfermedades que se presentan con la artritis, como el lupus (Dooley and Hogan 2003; Cooper, Treadwell *et al.* 2007). Por otra parte, España y los países europeos más meridionales tienen una alta prevalencia de hábito tabáquico. Esto también podría argumentarse en contra de una baja incidencia (Heliovaara, Aho *et al.* 1993; Masdottir, Jonsson *et al.* 2000; Hutchinson, Lynch *et al.*

2001; Krishnan 2003; Stolt, Bengtsson *et al.* 2003), aunque nuestros resultados no muestran una clara diferencia entre aquellos que fueron diagnosticados con AR y los que no en relación con la conducta de fumar. Pero esto también puede ser debido a la baja prevalencia del epítipo compartido, cuya interacción con el tabaco es necesaria para activar la citrulinación de las proteínas y la posterior aparición de la AR (Padyukov, Silva *et al.* 2004; Klareskog, Stolt *et al.* 2006). Por otro lado, la edad al inicio de los síntomas en los pacientes con AR que fumaban era inferior a la edad de los que eran no fumadores (50 ± 14 frente a 58 ± 17 ; $p < 0,001$), lo que apoyaría una asociación entre el tabaquismo y la gravedad de presentación de los síntomas. También pudiera ser que la dieta mediterránea o bien otros factores relacionados con el entorno geográfico y cultural, tuvieran un mayor impacto en la etiología de lo esperado (Symmons 2002; Skoldstam, Hagfors *et al.* 2003; Alamanos and Drosos 2005; Benito-Garcia, Feskanich *et al.* 2007).

En conclusión, la incidencia de AR en España es ligeramente inferior a la del norte de Europa y también a la de América del Norte, pero es probable que dentro de los límites de lo demostrado en otros países del sur de Europa. Nuestros resultados apoyan diversas hipótesis que actualmente circulan sobre la etiología genética y ambiental para la AR. Un mayor conocimiento de la incidencia de artritis reumatoide y artritis de reciente comienzo, nos ayudará a distribuir los recursos de atención de salud de una forma adecuada y nos ayudará a garantizar una eficiente organización de las UAP.

Discusión estudio 2: Estudiar los factores que mejoran la eficiencia de la derivación desde Atención Primaria hasta el Reumatólogo en Unidades de Artritis Precoz

Esta encuesta pone de manifiesto la variabilidad existente a la hora de diseñar una UAP y cómo dos factores muy simples pueden mejorar la derivación por parte de los médicos de atención primaria.

Existen encuestas similares publicadas en la literatura (Bosca Berga and Paricio Talayero 1997; Casado 2005), en un intento de mejorar la coordinación y la derivación entre atención primaria y especializada, lo que en la actualidad sigue siendo un reto importante para el Sistema Nacional de Salud Español, cuyo objetivo principal es dar respuesta a las necesidades, demandas y expectativas de la población, de forma que se consigan los máximos niveles posibles de equidad y eficiencia, con recursos cada vez más limitados (Jonay, Freire *et al.* 2006).

La descoordinación entre atención primaria y especializada favorece por tanto, la aparición de errores y demoras en el establecimiento del diagnóstico y en el correspondiente tratamiento, con consecuencias graves para los pacientes como el importante deterioro radiológico y funcional, la disminución de la calidad de vida y el aumento de la morbilidad y mortalidad, que suceden en los pacientes con artritis reumatoide, a los que se les ha diagnosticado y tratado tardíamente.

Por todo ello, es fundamental a la hora de poner en marcha una unidad de estas características (Unidad de Artritis Precoz) y para que ésta funcione con éxito, que se cumplan ciertos requisitos: la existencia de un área sanitaria con un número suficiente que asegure la inclusión de los casos necesarios, la colaboración con los médicos de

atención primaria que deben ser capaces de identificar a los pacientes, lo que implica un conocimiento básico de la semiología y la patología reumatológica y la presencia en el hospital de una persona o personas interesadas con una infraestructura adecuada, que permita recibir a estos pacientes sin demora y poder realizar las exploraciones necesarias en función de los objetivos (Villaverde, Balsa *et al.* 2000).

Uno de los mayores problemas que nos encontramos a la hora de iniciar una consulta de artritis de reciente comienzo, es acordar con los médicos de atención primaria cuáles son las manifestaciones clínicas de los pacientes que deben ser remitidos a esta consulta especializada y no a la consulta reumatológica general. Hay diferentes criterios al respecto, motivados por la organización de los sistemas sanitarios y la cantidad de recursos disponibles. Por ejemplo, Tunn *et al.* (Tunn and Bacon 1993) establecen que todo paciente con artritis aguda, que implica la existencia de inflamación articular, debe ser remitido, mientras que para otros autores (van der Horst-Bruinsma, Speyer *et al.* 1998), incluidos los responsables del diseño de este estudio, los pacientes tienen que tener tumefacción en dos o más articulaciones, dolor a la palpación en articulaciones metacarpofalángicas o carpos y rigidez matutina de más de 30 minutos de duración, durante al menos 4 semanas y menos de un año, para poder ser derivados a las UAP.

Nuestro estudio demuestra que además del cumplimiento de los requisitos anteriormente comentados, el contacto mantenido entre los médicos responsables de dichas unidades y los médicos de atención primaria, especialmente con los facultativos que no derivan bien a los pacientes, es fundamental para mejorar la eficiencia de la derivación a las UAP.

Cuando analizamos otros factores responsables de la mala derivación, observamos que una lista de espera demasiado larga en la consulta general de Reumatología, o la no

existencia de otras vías claras de derivación, influían para que los médicos de atención primaria utilizaran la derivación a las UAP para que sus pacientes fueran atendidos más rápido.

Aunque existen experiencias previas de este tipo de unidades comparadas con las “tradicionales” (van der Horst-Bruinsma, Speyer *et al.* 1998), no se describen las estrategias que se han llevado a cabo para su implantación y su correcto funcionamiento, así como tampoco para mejorar la coordinación entre los distintos niveles asistenciales.

En resumen, el hallazgo principal de nuestra encuesta es que existe una enorme variabilidad a la hora de diseñar una UAP. El contacto mantenido fundamentalmente con los médicos de atención primaria que no derivan bien a los pacientes y una lista de espera menor para la consulta general de Reumatología, son los factores principales que mejoran la eficiencia de la derivación desde atención primaria a las UAP.

Discusión estudio 3: Efectividad de las Unidades de Artritis Precoz en la práctica clínica habitual de la Artritis Reumatoide de Reciente Comienzo

Reconociendo las dificultades de diseñar un ensayo clínico en servicios de salud, la Sociedad Española de Reumatología diseñó un estudio comparativo mediante el cual poder contrastar los desenlaces a dos años de la AR, dentro y fuera de Unidades de Artritis Precoz. Se establecieron 36 unidades de artritis precoz con unas recomendaciones por escrito pero flexibles, con respecto a la derivación, acceso, seguimiento y tratamiento de pacientes con AR, como parte de un nuevo modelo de atención y manejo de la enfermedad. Posteriormente se compararon los resultados de los pacientes con AR precoz atendidos en estas unidades con pacientes atendidos en una cohorte histórica de AR de reciente comienzo, en la cual, los pacientes habían sido atendidos en servicios ordinarios de reumatología.

Los resultados de nuestro trabajo se pueden resumir de la siguiente manera: los pacientes pueden resultar beneficiados en caso de acudir a programas estructurados y organizados para el manejo de la enfermedad, tales como las unidades de artritis precoz. La actividad de la enfermedad, evaluada a través del DAS28, mejora en los pacientes con derivación temprana, diagnóstico temprano y tratamiento precoz, a pesar de los procedimientos utilizados. Este estudio también pone de relieve el hecho de que la progresión radiológica es más rápida en los pacientes atendidos fuera de programas protocolizados comparando con respecto a las UAP, por lo menos durante los dos primeros años.

Nuestros resultados están en consonancia con los resultados de otros estudios. Dos meta-análisis de ensayos clínicos y estudios observacionales documentan los

beneficios de un tratamiento temprano en comparación con el retraso en el tratamiento, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad más grave (Anderson, Wells *et al.* 2000; Finckh, Liang *et al.* 2006). Tal y como se muestra en la cohorte de Helsinki (1986) (Peltomaa, Paimela *et al.* 2001), los pacientes con menor duración de los síntomas presentan una enfermedad mucho más activa cuando son evaluados a su llegada a la UAP. En un estudio observacional, Bukhari *et al.* (Bukhari, Wiles *et al.* 2003) evaluaron el papel del tratamiento temprano con FAME sobre los desenlaces radiográficos a los 5 años desde el inicio de los síntomas; los resultados mostraron que la progresión en la puntuación del índice Larsen fue mayor en aquellos pacientes que demoraron su tratamiento con FAME más de 6 meses después del inicio de los síntomas. En otro estudio comparativo y no aleatorizado realizado en la UAP de Leiden (Lard, Visser *et al.* 2001), los pacientes con AR tratados precozmente tuvieron un curso más favorable que los pacientes tratados más tardíamente; la puntuación media del índice Sharp/ van der Heijde en el grupo de tratamiento tardío, progresó estadísticamente más rápido, y hubo una mejoría significativamente mayor en la mediana del DAS en el grupo de tratamiento temprano con respecto al grupo de tratamiento tardío.

Por otro lado, los pacientes con poliartritis inflamatoria de reciente comienzo reclutados en el NOAR (Farragher, Lunt *et al.* 2010) y que fueron tratados precozmente, experimentaron una mejoría no significativa en la capacidad funcional en comparación con los no tratados, después de presentar los análisis ajustados. En la UAP de Leiden (Lard, Visser *et al.* 2001), la puntuación en el HAQ mostró una mejoría moderada en ambos grupos comparados, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas después de 2 años de seguimiento.

Se podría argumentar que las diferencias entre los grupos de nuestro estudio no fueron importantes, a pesar de una alta consistencia entre los objetivos analizados. Por

ejemplo, algunos autores han establecido aproximadamente el valor de 1,3 unidades de la puntuación en el DAS28, como la diferencia mínima clínicamente importante (Uhlig, Kvien *et al.* 2009), pero en general se espera que la puntuación media del DAS28 mejore en los dos primeros años de tratamiento de cualquier paciente sin tratamiento previo, y encontrar diferencias más allá de esta mejora es de mérito. La diferencia mínima clínicamente importante para el HAQ es aproximadamente de 0,22 unidades (Kosinski, Zhao *et al.* 2000). No obstante, la función física es lo suficientemente lenta como para realmente no empeorar en tan sólo dos años, dado que en esta fase de la enfermedad, la función física se basa principalmente en la actividad y la capacidad de respuesta del HAQ se asocia inversamente con la duración de media de la enfermedad de la AR (Aletaha, Strand *et al.* 2008). De nuevo, encontrar diferencias entre ambos grupos habría sido un reto inasequible. En cuanto a los resultados radiográficos, la DMCI para la PTS se sitúa en cerca de 6 unidades (Welsing, Borm *et al.* 2006); mientras que en nuestro estudio la diferencia fue de 1 unidad después de deshacer la transformación logarítmica. Los pacientes en PROAR ya habían tenido una progresión significativa cuando entraron en la cohorte, a pesar de no encontrar diferencias en la duración de la enfermedad. Por lo tanto, tenían menos espacio para el empeoramiento en comparación con los pacientes SERAP, ya que una enfermedad temprana, cuando se trata adecuadamente, no progresa tan rápidamente como cuando la enfermedad está más avanzada. Y sin embargo el grupo PROAR todavía progresó más que el grupo SERAP (Figura 5). Es posible que los pacientes que entraron en la cohorte PROAR tuvieran una enfermedad más evolucionada que los pacientes SERAP, porque habían sido derivados basados en el juicio clínico de los médicos de atención primaria, y no a través de una formación previa y ni de criterios establecidos.

Cuando la cohorte PROAR se estableció en 2001, las terapias biológicas ya estaban disponibles en España y había guías nacionales y consensos para el tratamiento de la AR (Consensus panel 2000; GUIPCAR Group 2001). Los reumatólogos participantes en

PROAR recibieron instrucciones de no variar su práctica clínica, ya que el objetivo era evaluar los factores pronóstico de la artritis precoz en condiciones de la vida real. Tres años después, en el programa SERAP, a los reumatólogos se les instruyó para seguir específicamente las directrices nacionales disponibles en ese momento, una de las cuales era una actualización de la anterior (GUIPCAR Group 2001; SER Expert Panel 2002), aunque el cumplimiento de las directrices no se evaluó. Así pues, la diferencia en el desenlace final entre ambas cohortes puede ser debida en parte a las guías vigentes en cada momento y a su cumplimiento (Carli, Bridges *et al.* 2008), a pesar de que los años basales de cada estudio, no estaban tan separados en el tiempo, y las directrices específicas disponibles no eran tan diferentes. Sin embargo, todas estas diferencias se produjeron en a pesar de poner en marcha una intervención flexible, abierta a la variabilidad clínica.

La mayor fortaleza del estudio radica en que las áreas de salud, las variables y los intervalos evaluación (semestrales), se superponen en ambas cohortes. Además, la cohorte SERAP consiste en muchas UAP repartidas por todo el país, con contextos y las políticas de fondo muy diferentes, que pone de relieve el beneficio de cualquier forma de UAP con un determinado protocolo para la derivación y la gestión. El establecimiento generalizado de unidades de artritis precoz (Richi, Balsa *et al.* 2002; Pincus and Smolen 2003; Carbonell, Cobo *et al.* 2008) se ha basado en estudios de eficacia de estrategias parciales, principalmente relacionados con el tratamiento temprano y agresivo (Landewe, Boers *et al.* 2002), o bien en estrategias de manejo clínico intensivo, que habían mostrado mejoras sustanciales (Grigor, Capell *et al.* 2004), mientras que nuestros resultados son un reflejo de una intervención en la práctica clínica diaria.

Sin embargo, todavía existen algunas limitaciones de cara a la agenda de investigación; la evaluación del impacto de la demora del tratamiento, sobre los

desenlaces de la AR a largo plazo, es difícil (Combe 2009). Por un lado, cómo de temprano es temprano, o ¿cuál es el mejor momento para iniciar el tratamiento?, o cuál es la definición de la tan promulgada “ventana de oportunidad” (Quinn and Emery 2003; Raza, Buckley *et al.* 2006). Esta arbitrariedad es bien conocida, aunque el concepto es aceptado por la mayoría de los reumatólogos, y el principio de tratar “cuanto antes mejor” suele prevalecer (Combe, Landewe *et al.* 2007). Por otro lado, el grado en que la mejora se mantiene a largo plazo necesita aclaración. Este punto fue evaluado por Verstappen *et al.* en un estudio de seguimiento a 5 años (Verstappen, Jacobs *et al.* 2003). En su estudio, los resultados que favorecen el tratamiento temprano con FAME después del primer año no fueron tan evidentes transcurridos cinco años. Lamentablemente nuestro estudio, con sólo dos años de seguimiento, no ayuda a dar respuesta a este efecto.

Otra limitación de nuestro estudio fue la presencia de datos perdidos y la censura durante el seguimiento, así como la confusión por indicación. El uso de modelos estructurales marginales (MEM) para ajustar por tales factores confusores debería atenuar estos efectos. Además, los pacientes incluidos en cualquiera de las cohortes, SERAP o PROAR, claramente no estaban sujetos a un sesgo de selección, ya que fueron reclutados por todo el país. Las características basales fueron representativas e iguales a las de otras cohortes de AR precoz (Lard, Visser *et al.* 2001; Combe, Benessiano *et al.* 2007), y diferentes de la mayoría de los pacientes con AR establecida observados en el ámbito clínico, de los cuales el 70% o más tienen FR+, y presentan además una enfermedad evolucionada con progresión radiográfica, limitaciones en la capacidad funcional, y una actividad controlada (Gonzalez-Alvaro, Descalzo *et al.* 2008). Por último, uno puede pensar que utilizar una cohorte histórica para comparar los resultados, a pesar de las similitudes claras y de los ajustes para evadir la confusión, puede no ser lo más adecuado. Pero por desgracia en la actualidad, no

ofrecer a los pacientes un acceso rápido y precoz a un reumatólogo, llevar un control estricto de la enfermedad, y tratar por objetivos, que es básicamente la intervención en SERAP, no sería justificable, luego el planteamiento de un estudio de intervención no sería ético.

En conclusión, el estudio de la AR en las primeras etapas debe ser una prioridad de investigación, y el manejo de la enfermedad una prioridad en la prestación de servicios de salud. Las UAP son eficaces en la mejoría de la actividad y en la prevención de importante progresión radiográfica en el intervalo de 2 años, en comparación con una derivación y seguimiento de la enfermedad no protocolizado. Idealmente, la UAP debería ser capaz de proporcionar un acceso fácil y precoz a los pacientes para consulta de expertos dentro de las dos semanas de derivación a la UAP y ofrecer una rápida respuesta y protocolizado como intervención.

Discusión estudio 4: Análisis de datos perdidos: técnica de imputaciones múltiples comparada con modelos marginales estructurales y análisis de datos completos; a propósito del estudio longitudinal en Unidades de Artritis Precoz

En este trabajo se han comparado tres métodos para hacer frente a los datos perdidos, todo ello enmarcado dentro de un estudio observacional sobre la progresión radiográfica, evaluada mediante la puntuación del índice de Sharp/ van der Heijde y mediante la puntuación de erosiones, en una cohorte de artritis reumatoide de reciente comienzo. El análisis de los casos completos dio lugar a coeficientes de regresión diferentes y de mayor error estándar en comparación tanto con la técnica de imputaciones múltiples, como con la técnica de ponderación (WEE). Aunque nuestros resultados podrían ser un reflejo de un limitado tamaño de muestra en el análisis de casos completos.

Sin embargo, a pesar de esta limitación y bajo determinadas condiciones, nuestros resultados en el análisis de CC podrían interpretarse como estimaciones de parámetros ineficientes o incluso sesgadas. O traducido a una terminología no estadística, el análisis de CC podría llevarnos a resultados erróneos y conclusiones desacertadas. Así pues, cuando parezca plausible que el análisis de CC o el análisis de imputaciones múltiples puedan ser ambos válidos, el método de IM debería ser preferido debido a su mayor eficiencia, bajo otras circunstancias, IM parece gozar de superioridad en base a una amplia gama de escenarios (White and Carlin 2010).

Parte de la lógica de este análisis, ha sido la de introducir poco a poco a los epidemiólogos una técnica moderna para el manejo estadístico de los datos perdidos,

las imputaciones múltiples, que tiene el potencial de reducir los errores estándar y de poder producir estimaciones insesgadas asintóticamente, siempre en comparación con el análisis de CC (Rubin 1996; Sterne, White *et al.* 2009). La comparación de los errores estándar por sí sólo, no se debería utilizar para elegir entre diferentes análisis, a menos que se crea que los modelos son insesgados (White and Carlin 2010). Algunos estudios han demostrado previamente la influencia de los datos perdidos, ya sea en otras disciplinas (Mulla, Seo *et al.* 2009; Janssen, Donders *et al.* 2010) o incluso en el campo de la reumatología (Baron, Ravaud *et al.* 2008). El estudio de simulación en un ensayo clínico propuesto por Baron *et al.* , evaluaba el impacto de diferentes enfoques para afrontar los datos perdidos con desenlaces radiográficos. Estos estudios, como en nuestro caso, nos conducen a conclusiones similares, el método de imputaciones múltiples rinde mucho mejor que las otras técnicas, incluyendo LOCF. Este último enfoque alternativo, LOCF, se utiliza sobre todo en los ensayos clínicos, y también está sujeto a problemas, pero que no hemos tratado en este trabajo, por ser el nuestro un estudio observacional. La técnica de las imputaciones múltiples es un enfoque relativamente flexible y a la vez sofisticado para hacer frente a los datos perdidos. Si bien se ha propuesto como un posible remedio y se ha recomendado su incorporación en los análisis habituales, para hacer frente a los datos perdidos (Sterne, White *et al.* 2009).

Sin embargo, su capacidad para reducir el sesgo requiere que los epidemiólogos sean conscientes de los problemas que se producen en el proceso de imputaciones múltiples y no debería ser considerada como una técnica rutinaria (Sterne, White *et al.* 2009); siempre que sea posible se debería solicitar colaboración con grupos o gente más experta. En primer lugar, los resultados dependen de una asunción sobre las razones que generan el mecanismo de pérdida de datos. En nuestros modelos, se ha asumido un mecanismo MAR, lo que significa que los valores perdidos están asociados con otras variables observadas y medidas en el modelo de análisis. Cuando aún teniendo en cuenta toda la información

observada disponible, los motivos por los cuáles las observaciones que faltan todavía dependen de parámetros que no se han recogido, los datos se denominan MNAR, es decir el patrón de datos perdidos no se produce al azar y entonces la técnica de imputaciones múltiples utilizando métodos convencionales no puede eliminar el sesgo (White and Carlin 2010). Por desgracia, no es empíricamente posible distinguir entre MAR y MNAR utilizando los datos observados, por lo que se sugiere realizar análisis de sensibilidad a través de diversos modelos para determinar el mecanismo que genera las pérdidas (van der Heijde, Landewe *et al.* 2005; Baron, Ravaud *et al.* 2008). Las imputaciones múltiples tienen la ventaja de que variables auxiliares, más allá de las incluidas en el modelo de análisis, se pueden también incluir en el modelo de imputación, para hacer la asunción MAR más verosímil. En nuestro estudio, hemos comparado los resultados con tres técnicas diferentes, pero la hipótesis MNAR no se exploró, dado que en la práctica, la hipótesis MAR para la progresión radiográfica en la AR precoz, es más razonable que en lugar de MNAR (Symmons 2004), aunque no podemos descartarlo por completo.

Otra cuestión relacionada con las imputaciones múltiples es que necesitamos considerar cuidadosamente la elección del método de imputación. Hay dos clases principales de enfoques: los métodos basados en modelos multivariantes completos, y los que iteran con modelos condicionales univariantes (White and Carlin 2010). Existen otras extensiones y se han propuesto otros métodos de imputación de datos perdidos y, además, algunos autores incluso plantean posibles diferencias entre los procedimientos utilizados según sea el paquete estadístico utilizado (los más frecuentes son SAS, Stata o R) (Steele and Hudson 2008), pero estos son temas que se deben seguir investigando y por el momento están fuera de los objetivos de este trabajo. En nuestros análisis, los valores se imputaron asumiendo un modelo normal multivariante subyacente mediante un procedimiento de imputación multivariante. Parece bastante razonable y pragmático después de transformar las variables con distribución no normal antes de la imputación

(Mulla, Seo *et al.* 2009; Sterne, White *et al.* 2009). Los resultados mostraron que las distribuciones de todas las variables fueron similares para los datos observados e imputados, indicando que no había problemas obvios con el proceso de imputación.

Abordar el problema de la falta de datos consta de dos esfuerzos: la reducción de datos perdidos durante el proceso de recogida o generación de la información y durante el análisis de los datos perdidos en el proceso de análisis. La reducción de datos perdidos durante el proceso de recogida de información es la mejor manera de abordar el problema. Para ello se requiere un esfuerzo en el diseño del protocolo, de una recolección de datos apropiada, de formación óptima o de una monitorización adecuada, eso entre muchas otras cosas. El reducir el número de observaciones perdidas es posible, como se muestra mediante muchos ejemplos en la literatura, y debe ser una asunto importante y a tener en cuenta en los estudios de investigación. Esto dará lugar a sesgos reducidos, una mayor eficiencia, menor dependencia de supuestos del modelo, y una menor necesidad de los análisis de sensibilidad. Sin embargo, los datos que faltan no se pueden evitar totalmente, ya sea debido a factores que escapan al control de los pacientes e investigadores, o debido a otras decisiones clínicas necesarias. En tales situaciones, el análisis de los datos perdidos durante el proceso de análisis nos puede ayudar a lidiar con el problema. Entre algunas soluciones, las imputaciones múltiples o los análisis ponderados, se desenvuelven mucho mejor en comparación con el análisis de los casos completos, en una amplia gama de escenarios. Además, la capacidad de las imputaciones múltiples para reducir los costes es muy significativa, teniendo en cuenta la carga y el coste de volver a recoger la información que falta. El potencial y las posibilidades de las imputaciones múltiples, para mejorar la validez de la investigación clínica afectada por datos perdidos, está en aumento. En los próximos años, los últimos avances basados en técnicas de computación facilitarán un mayor uso de estas técnicas. Los resultados de este estudio, ponen de relieve su importancia y contribuirán a un uso adecuado de estos métodos.

Conclusiones

- La incidencia de AR en España es ligeramente inferior a la del norte de Europa y también a la de América del Norte, pero dentro de los límites de lo demostrado en otros países del sur de Europa.
- Un mayor conocimiento de la incidencia de la AR y la artritis de reciente comienzo, nos ayudará a distribuir los recursos de atención de salud de una forma adecuada y nos ayudará a garantizar una eficiente organización de las UAP.
- El contacto mantenido con los médicos de atención primaria, fundamentalmente con los que no derivan bien a los pacientes, y una lista de espera de la consulta general de reumatología razonable, son los factores principales que mejoran la eficiencia de la derivación desde atención primaria a las UAP.
- Las UAP son eficaces para mejorar la actividad de la AR y prevenir la progresión radiográfica en el intervalo de dos años, en comparación con una derivación y seguimiento de la enfermedad no protocolizado.
- Una UAP, debería ser capaz de proporcionar un acceso fácil y precoz a los pacientes, para consulta de expertos, dentro de las dos semanas de derivación a la UAP, y ofrecer una respuesta rápida y protocolizada como intervención.

- Cuando parezca plausible que el análisis de los datos perdidos mediante las imputaciones múltiples o el análisis de los casos completos, puedan ser ambos válidos, el método de imputaciones múltiples debería ser preferido debido a su mayor eficiencia. Bajo otras circunstancias, el método de imputaciones múltiples o los análisis ponderados se desenvuelven mucho mejor en comparación con el análisis de los casos completos en base a una amplia gama de escenarios.
- El potencial y las posibilidades de las imputaciones múltiples para mejorar la validez de la investigación clínica, está en aumento, gracias a los últimos avances en técnicas de computación y a su capacidad para reducir los costes, conocida la carga y el coste de volver a recuperar la información perdida.

Bibliografía

- Alamanos, Y. and A. A. Drosos (2005). "Epidemiology of adult rheumatoid arthritis." *Autoimmun Rev* **4**(3): 130-136.
- Alamanos, Y., P. V. Voulgari, et al. (2006). "Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review." *Semin Arthritis Rheum* **36**(3): 182-188.
- Alarcon, G. S. (1995). "Epidemiology of rheumatoid arthritis." *Rheum Dis Clin North Am* **21**(3): 589-604.
- Aletaha, D., G. Eberl, et al. (2004). "Attitudes to early rheumatoid arthritis: changing patterns. Results of a survey." *Ann Rheum Dis* **63**(10): 1269-1275.
- Aletaha, D., J. Funovits, et al. (2007). "Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients." *Arthritis Rheum* **56**(10): 3226-3235.
- Aletaha, D., T. Neogi, et al. (2010). "2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative." *Ann Rheum Dis* **69**(9): 1580-1588.
- Aletaha, D., V. Strand, et al. (2008). "Treatment-related improvement in physical function varies with duration of rheumatoid arthritis: a pooled analysis of clinical trial results." *Ann Rheum Dis* **67**(2): 238-243.
- Anderson, J. J., G. Wells, et al. (2000). "Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration." *Arthritis Rheum* **43**(1): 22-29.
- Arnett, F. C., S. M. Edworthy, et al. (1988). "The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **31**(3): 315-324.
- Balsa, A. (2011). "Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR." *Reumatol Clin* **6S3**: S12-15.
- Balsa, A., P. Barrera, et al. (2001). "Clinical and immunogenetic characteristics of European multicase rheumatoid arthritis families." *Ann Rheum Dis* **60**(6): 573-576.
- Balsa, A., N. J. Minaur, et al. (2000). "Class II MHC antigens in early rheumatoid arthritis in Bath (UK) and Madrid (Spain)." *Rheumatology (Oxford)* **39**(8): 844-849.

- Ballina Garcia, F. J., R. Hernandez Mejia, et al. (1994). "Epidemiology of musculoskeletal complaints and use of health services in Asturias, Spain." *Scand J Rheumatol* **23**(3): 137-141.
- Bansback, N., A. Young, et al. (2006). "A prognostic model for functional outcome in early rheumatoid arthritis." *J Rheumatol* **33**(8): 1503-1510.
- Baron, G., P. Ravaud, et al. (2008). "Missing data in randomized controlled trials of rheumatoid arthritis with radiographic outcomes: a simulation study." *Arthritis Rheum* **59**(1): 25-31.
- Beasley, R. P., R. F. Willkens, et al. (1973). "High prevalence of rheumatoid arthritis in Yakima Indians." *Arthritis Rheum* **16**(6): 743-748.
- Benito-Garcia, E., D. Feskanich, et al. (2007). "Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study." *Arthritis Res Ther* **9**(1): R16.
- Bosca Berga, J. and J. M. Paricio Talayero (1997). "¿Está coordinado el Servicio de Pediatría? Encuestas a pediatras de Valencia y soluciones." *Anales Españoles de Pediatría* **46**(6): 565-570.
- Boyer, G. S., D. W. Templin, et al. (1991). "Rheumatic diseases in Alaskan Indians of the southeast coast: high prevalence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus." *J Rheumatol* **18**(10): 1477-1484.
- Bukhari, M. A., N. J. Wiles, et al. (2003). "Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study." *Arthritis Rheum* **48**(1): 46-53.
- Burmester, G. R. (1991). "Hit and run or permanent hit? Is there evidence for a microbiological cause of rheumatoid arthritis?" *J Rheumatol* **18**(10): 1443-1447.
- Carbonell, J., T. Cobo, et al. (2008). "The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry." *Rheumatology (Oxford)* **47**(7): 1088-1092.
- Carli, C., J. F. Bridges, et al. (2008). "Charting the possible impact of national guidelines on the management of rheumatoid arthritis." *Scand J Rheumatol* **37**(3): 188-193.
- Carmona, L., J. Ballina, et al. (2001). "The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey." *Ann Rheum Dis* **60**(11): 1040-1045.
- Caruso, I., S. Santandrea, et al. (1990). "Clinical, laboratory and radiographic features in early rheumatoid arthritis." *J Rheumatol* **17**(10): 1263-1267.
- Casado, J. (2005). "Situación de la pediatría hospitalaria." *Atención Primaria* **7**(Supl 1:S): 134-135.
- Cimmino, M. A., M. Parisi, et al. (1998). "Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari Study." *Ann Rheum Dis* **57**(5): 315-318.
- Clayton, D., D. Spiegelhalter, et al. (1998). "Analysis of longitudinal binary data from multiphase sampling." *Journal of the Royal Statistical Society Series B-Statistical Methodology* **60**: 71-87.
- Combe, B. (2007). "Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management." *Best Pract Res Clin Rheumatol* **21**(1): 27-42.

- Combe, B. (2009). "Progression in early rheumatoid arthritis." *Best Pract Res Clin Rheumatol* **23**(1): 59-69.
- Combe, B., J. Benessiano, et al. (2007). "The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients." *Joint Bone Spine* **74**(5): 440-445.
- Combe, B., R. Landewe, et al. (2007). "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* **66**(1): 34-45.
- Consensus panel (2000). "Consensus of the Rheumatology Society on the therapy with TNF inhibitors in rheumatoid arthritis." *Rev Esp Reumatol* **27**(8): 352-354.
- Cooper, G. S., E. L. Treadwell, et al. (2007). "Sociodemographic associations with early disease damage in patients with systemic lupus erythematosus." *Arthritis Rheum* **57**(6): 993-999.
- Choi, H. K., M. A. Hernan, et al. (2002). "Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study." *Lancet* **359**(9313): 1173-1177.
- Choy, E. H., D. L. Scott, et al. (2002). "Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage: a randomised double blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium." *Clin Exp Rheumatol* **20**(3): 351-358.
- D'Agostino, R. B., Jr. (1998). "Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group." *Stat Med* **17**(19): 2265-2281.
- De La Mata, J., F. J. Blanco, et al. (1995). "Survival analysis of disease modifying antirheumatic drugs in Spanish rheumatoid arthritis patients." *Ann Rheum Dis* **54**(11): 881-885.
- del Rincon, I. D., K. Williams, et al. (2001). "High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors." *Arthritis Rheum* **44**(12): 2737-2745.
- Descalzo, M. A., J. Carbonell, et al. (2012). "Effectiveness of a clinical practice intervention in early rheumatoid arthritis." *Arthritis Care Res (Hoboken)* **64**(3): 321-330.
- Dooley, M. A. and S. L. Hogan (2003). "Environmental epidemiology and risk factors for autoimmune disease." *Curr Opin Rheumatol* **15**(2): 99-103.
- Drosos, A. A., I. Alamanos, et al. (1997). "Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995." *J Rheumatol* **24**(11): 2129-2133.
- Dugowson, C. E., T. D. Koepsell, et al. (1991). "Rheumatoid arthritis in women. Incidence rates in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989." *Arthritis Rheum* **34**(12): 1502-1507.
- Emery, P., F. C. Breedveld, et al. (2002). "Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide." *Ann Rheum Dis* **61**(4): 290-297.
- Emery, P. and A. Gough (1991). "Why early arthritis clinics?" *Br J Rheumatol* **30**(4): 241-242.

- Esteve-Vives, J., E. Batlle-Gualda, *et al.* (1993). "Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptacion del HAQ a la Poblacion Espanola." *J Rheumatol* **20**(12): 2116-2122.
- Farragher, T. M., M. Lunt, *et al.* (2010). "Early treatment with, and time receiving, first disease-modifying antirheumatic drug predicts long-term function in patients with inflammatory polyarthritis." *Ann Rheum Dis* **69**(4): 689-695.
- Finckh, A., M. H. Liang, *et al.* (2006). "Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis." *Arthritis Rheum* **55**(6): 864-872.
- Fleming, A., J. M. Crown, *et al.* (1976). "Early rheumatoid disease. I. Onset." *Ann Rheum Dis* **35**(4): 357-360.
- Fleming, A., J. M. Crown, *et al.* (1976). "Incidence of joint involvement in early rheumatoid arthritis." *Rheumatol Rehabil* **15**(2): 92-96.
- Fries, J. F., P. Spitz, *et al.* (1980). "Measurement of patient outcome in arthritis." *Arthritis Rheum* **23**(2): 137-145.
- Fusté, J., E. Séculi, *et al.* (2005). "Población con cobertura pública o doble cobertura de aseguramiento sanitario. Cuál es la diferencia?" *Gaceta Sanitaria* **19**(1): 15-21.
- Galindo-Rodriguez, G., J. A. Avina-Zubieta, *et al.* (1999). "Disappointing longterm results with disease modifying antirheumatic drugs. A practice based study." *J Rheumatol* **26**(11): 2337-2343.
- Gaujoux-Viala, C., J. S. Smolen, *et al.* (2010). "Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **69**(6): 1004-1009.
- Gonzalez-Alvaro, I., M. A. Descalzo, *et al.* (2008). "Trends towards an improved disease state in rheumatoid arthritis over time: influence of new therapies and changes in management approach: analysis of the EMECAR cohort." *Arthritis Res Ther* **10**(6): R138.
- Gonzalez-Alvaro, I., C. Hernandez-Garcia, *et al.* (2002). "Variabilidad en el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide en España." *Med Clin (Barc)* **118**(20): 771-776.
- Gormley, G. J., W. K. Steele, *et al.* (2003). "Can diagnostic triage by general practitioners or rheumatology nurses improve the positive predictive value of referrals to early arthritis clinics?" *Rheumatology (Oxford)* **42**(6): 763-768.
- Graham, J. W., A. E. Olchowski, *et al.* (2007). "How many imputations are really needed? Some practical clarifications of multiple imputation theory." *Prev Sci* **8**(3): 206-213.
- Gregersen, P. K., H. S. Lee, *et al.* (2006). "PTPN22: setting thresholds for autoimmunity." *Semin Immunol* **18**(4): 214-223.
- Grigor, C., H. Capell, *et al.* (2004). "Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial." *Lancet* **364**(9430): 263-269.

- Guillemin, F., S. Briancon, *et al.* (1994). "Low incidence of rheumatoid arthritis in France." *Scand J Rheumatol* **23**(5): 264-268.
- Guillemin, F., A. Saraux, *et al.* (2005). "Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001." *Ann Rheum Dis* **64**(10): 1427-1430.
- GUIPCAR Group (2001). *Clinical Practice Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis in Spain*. Madrid, TINGS Servicios de Comunicación.
- Hakala, M., R. Pollanen, *et al.* (1993). "The ARA 1987 revised criteria select patients with clinical rheumatoid arthritis from a population based cohort of subjects with chronic rheumatic diseases registered for drug reimbursement." *J Rheumatol* **20**(10): 1674-1678.
- Harris, E. D., Jr. (1990). "Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy." *N Engl J Med* **322**(18): 1277-1289.
- Harrison, B. J., D. P. Symmons, *et al.* (1998). "The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. American Rheumatism Association." *J Rheumatol* **25**(12): 2324-2330.
- Hawley, D. J. and F. Wolfe (1992). "Sensitivity to change of the health assessment questionnaire (HAQ) and other clinical and health status measures in rheumatoid arthritis: results of short-term clinical trials and observational studies versus long-term observational studies." *Arthritis Care Res* **5**(3): 130-136.
- Heliovaara, M., K. Aho, *et al.* (1993). "Smoking and risk of rheumatoid arthritis." *J Rheumatol* **20**(11): 1830-1835.
- Hernández-García, C., I. González-Alvaro, *et al.* (2001). *Estudio sobre el manejo de la artritis reumatoide en España*. Madrid Sociedad Española de Reumatología.
- Hernandez-Garcia, C., E. Vargas, *et al.* (2000). "Lag time between onset of symptoms and access to rheumatology care and DMARD therapy in a cohort of patients with rheumatoid arthritis." *J Rheumatol* **27**(10): 2323-2328.
- Hilbe, J. M. (2007). *Negative Binomial Regression*. Cambridge, Cambridge University Press.
- Hulsmans, H. M., J. W. Jacobs, *et al.* (2000). "The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **43**(9): 1927-1940.
- Hutchinson, D., M. P. Lynch, *et al.* (2001). "The influence of current cigarette smoking on the age of onset of rheumatoid arthritis (RA) in individuals with sporadic and familial RA." *Rheumatology (Oxford)* **40**(9): 1068-1070.
- Ibáñez Bosch, R., L. V. Garcarena Ezquerro, *et al.* (1998). "Estudio de la prevalencia de la artritis reumatoide en la población general del área sanitaria de Tudela." *Revista Española de Reumatología* **25**(6): 227-234.
- Irvine, S., R. Munro, *et al.* (1999). "Early referral, diagnosis, and treatment of rheumatoid arthritis: evidence for changing medical practice." *Ann Rheum Dis* **58**(8): 510-513.
- Jacoby, R. K., M. I. Jayson, *et al.* (1973). "Onset, early stages, and prognosis of rheumatoid arthritis: a clinical study of 100 patients with 11-year follow-up." *Br Med J* **2**(5858): 96-100.

- Janssen, K. J., A. R. Donders, *et al.* (2010). "Missing covariate data in medical research: to impute is better than to ignore." *J Clin Epidemiol* **63**(7): 721-727.
- John, S., A. Myerscough, *et al.* (1998). "Linkage of cytokine genes to rheumatoid arthritis. Evidence of genetic heterogeneity." *Ann Rheum Dis* **57**(6): 361-365.
- Jonay, J., J. Freire, *et al.* (2006). "La coordinación entre atención primaria y especializada: ¿reforma del sistema sanitario o reforma del ejercicio profesional? ." *Revista de Administración Sanitaria* **4**(2): 357-382.
- Kenward, M. G. and J. Carpenter (2007). "Multiple imputation: current perspectives." *Stat Methods Med Res* **16**(3): 199-218.
- Kirschmann, D. A., K. L. Duffin, *et al.* (1995). "Naturally processed peptides from rheumatoid arthritis associated and non-associated HLA-DR alleles." *J Immunol* **155**(12): 5655-5662.
- Klareskog, L., B. Nordmark, *et al.* (2001). "On the organization of an early arthritis clinic." *Best Pract Res Clin Rheumatol* **15**(1): 1-15.
- Klareskog, L., P. Stolt, *et al.* (2006). "A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination." *Arthritis Rheum* **54**(1): 38-46.
- Kosinski, M., S. Z. Zhao, *et al.* (2000). "Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **43**(7): 1478-1487.
- Kraan, M. C., H. Versendaal, *et al.* (1998). "Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis." *Arthritis Rheum* **41**(8): 1481-1488.
- Krishnan, E. (2003). "Smoking, gender and rheumatoid arthritis-epidemiological clues to etiology. Results from the behavioral risk factor surveillance system." *Joint Bone Spine* **70**(6): 496-502.
- Landewe, R. B., M. Boers, *et al.* (2002). "COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention." *Arthritis Rheum* **46**(2): 347-356.
- Lard, L. R., H. Visser, *et al.* (2001). "Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies." *Am J Med* **111**(6): 446-451.
- Larsen, A., K. Dale, *et al.* (1977). "Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films." *Acta Radiol Diagn (Stockh)* **18**(4): 481-491.
- Lawrence, R. C., C. G. Helmick, *et al.* (1998). "Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States." *Arthritis Rheum* **41**(5): 778-799.
- Levin, R. W., J. Park, *et al.* (1996). "Clinical assessment of the 1987 American College of Rheumatology criteria for rheumatoid arthritis." *Scand J Rheumatol* **25**(5): 277-281.
- Linos, A., J. W. Worthington, *et al.* (1980). "The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: a study of incidence, prevalence, and mortality." *Am J Epidemiol* **111**(1): 87-98.

- Liu, H., J. O. Harker, *et al.* (2004). "Case finding for population-based studies of rheumatoid arthritis: comparison of patient self-reported ACR criteria-based algorithms to physician-implicit review for diagnosis of rheumatoid arthritis." *Semin Arthritis Rheum* **33**(5): 302-310.
- Lopez-Bote, J. P., C. Bernabeu, *et al.* (1988). "Adjuvant-induced polyarthritis. Synovial cell activation prior to polyarthritis onset." *Arthritis Rheum* **31**(6): 769-775.
- MacGregor, A. J., H. Snieder, *et al.* (2000). "Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins." *Arthritis Rheum* **43**(1): 30-37.
- Mantel, N. and W. Haenszel (1959). "Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease." *J Natl Cancer Inst* **22**(4): 719-748.
- Martínez Sánchez, F., J. González Domínguez, *et al.* (2000). "Estudio de prevalencia de la artritis reumatoide en un área rural. ." *Revista Española de Reumatología* **27**: S179.
- Masdottir, B., T. Jonsson, *et al.* (2000). "Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis." *Rheumatology (Oxford)* **39**(11): 1202-1205.
- Matsuda, Y., K. Yamanaka, *et al.* (1998). "Time lag between active joint inflammation and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis." *Journal of Rheumatology* **25**(3): 427-432.
- Meenan, R. F., P. M. Gertman, *et al.* (1980). "Measuring health status in arthritis. The arthritis impact measurement scales." *Arthritis Rheum* **23**(2): 146-152.
- Molenaar, E. T. H., A. E. Voskuyl, *et al.* (2004). "Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission." *Arthritis and Rheumatism* **50**(1): 36-42.
- Mottonen, T., P. Hannonen, *et al.* (2002). "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* **46**(4): 894-898.
- Mulla, Z. D., B. Seo, *et al.* (2009). "Multiple imputation for missing laboratory data: an example from infectious disease epidemiology." *Ann Epidemiol* **19**(12): 908-914.
- Nell, V. P., K. P. Machold, *et al.* (2004). "Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis." *Rheumatology (Oxford)* **43**(7): 906-914.
- Nielen, M. M., D. van Schaardenburg, *et al.* (2004). "Increased levels of C-reactive protein in serum from blood donors before the onset of rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **50**(8): 2423-2427.
- Nielen, M. M., D. van Schaardenburg, *et al.* (2006). "Simultaneous development of acute phase response and autoantibodies in preclinical rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **65**(4): 535-537.
- O'Dell, J. R. (2004). "Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis." *N Engl J Med* **350**(25): 2591-2602.
- OMERACT (1993). "Conference on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Proceedings. Maastricht, The Netherlands, April 29-May 3, 1992." *J Rheumatol* **20**(3): 527-591.

- Padyukov, L., C. Silva, *et al.* (2004). "A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **50**(10): 3085-3092.
- Pan, W. (2001). "Model selection in estimating equations." *Biometrics* **57**(2): 529-534.
- Pascual, M., A. Nieto, *et al.* (2001). "Rheumatoid arthritis in southern Spain: toward elucidation of a unifying role of the HLA class II region in disease predisposition." *Arthritis Rheum* **44**(2): 307-314.
- Paulino Tevar, J., A. Pinedo Sanchez, *et al.* (1982). Estudio general de la frecuencia de las enfermedades reumáticas en una población determinada con fines epidemiológicos. *Rev Esp Reumatol* **9**(1): 1-8.
- Pedersen, M., S. Jacobsen, *et al.* (2006). "Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study." *J Rheumatol* **33**(6): 1069-1074.
- Peltomaa, R., L. Paimela, *et al.* (2001). "Effect of treatment on the outcome of very early rheumatoid arthritis." *Scand J Rheumatol* **30**(3): 143-148.
- Pinals, R. S., A. T. Masi, *et al.* (1981). "Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **24**(10): 1308-1315.
- Pincus, T. and L. F. Callahan (1995). "Prognostic markers of activity and damage in rheumatoid arthritis: why clinical trials and inception cohort studies indicate more favourable outcomes than studies of patients with established disease." *Br J Rheumatol* **34**(3): 196-199.
- Pincus, T. and J. S. Smolen (2003). "Early arthritis. Introduction." *Clin Exp Rheumatol* **21**(5 Suppl 31): S1.
- Pincus, T., J. A. Summey, *et al.* (1983). "Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire." *Arthritis Rheum* **26**(11): 1346-1353.
- Pladevall-Vila, M., G. L. Delclos, *et al.* (1996). "Controversy of oral contraceptives and risk of rheumatoid arthritis: meta-analysis of conflicting studies and review of conflicting meta-analyses with special emphasis on analysis of heterogeneity." *Am J Epidemiol* **144**(1): 1-14.
- Prevoo, M. L., M. A. van 't Hof, *et al.* (1995). "Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **38**(1): 44-48.
- Priolo, F., L. Bacarini, *et al.* (1997). "Radiographic changes in the feet of patients with early rheumatoid arthritis. GRISAR (Gruppo Reumatologi Italiani Studio Artrite Reumatoide)." *J Rheumatol* **24**(11): 2113-2118.
- Quinn, M. A. and P. Emery (2003). "Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention." *Clin Exp Rheumatol* **21**(5 Suppl 31): S154-157.
- Rantalaiho, V., M. Korpela, *et al.* (2010). "Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the

- Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial." *Arthritis Res Ther* **12**(3): R122.
- Rantapaa-Dahlqvist, S., B. A. de Jong, *et al.* (2003). "Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **48**(10): 2741-2749.
- Raza, K., C. E. Buckley, *et al.* (2006). "Treating very early rheumatoid arthritis." *Best Pract Res Clin Rheumatol* **20**(5): 849-863.
- Richi, P., A. Balsa, *et al.* (2002). "Factors related to radiological damage in 61 Spaniards with early rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **61**(3): 270-272.
- Robins, J. M., M. A. Hernan, *et al.* (2000). "Marginal structural models and causal inference in epidemiology." *Epidemiology* **11**(5): 550-560.
- Rodríguez-Valverde, V., J. Álvaro-Gracia, *et al.* (2004). "Second Update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of Biological Therapies in Rheumatoid Arthritis." *Rev Esp Reumatol* **31**: 394-401.
- Roudier, J., J. Petersen, *et al.* (1989). "Susceptibility to rheumatoid arthritis maps to a T-cell epitope shared by the HLA-Dw4 DR beta-1 chain and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp110." *Proc Natl Acad Sci U S A* **86**(13): 5104-5108.
- Rubin, D. B. (1976). "Inference and missing data." *Biometrika* **63**(3): 581-590.
- Rubin, D. B. (1987). *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. New York, Wiley.
- Rubin, D. B. (1996). "Multiple imputation after 18+ years." *Journal of the American Statistical Association* **91**(434): 473-489.
- Salaffi, F., A. Stancati, *et al.* (2005). "Measuring functional disability in early rheumatoid arthritis: the validity, reliability and responsiveness of the Recent-Onset Arthritis Disability (ROAD) index." *Clin Exp Rheumatol* **23**(5 Suppl 39): S31-42.
- Saraux, A., J. M. Berthelot, *et al.* (2001). "Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later." *Arthritis Rheum* **44**(11): 2485-2491.
- Saraux, A., C. Guedes, *et al.* (1999). "Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Brittany, France. Societe de Rhumatologie de l'Ouest." *J Rheumatol* **26**(12): 2622-2627.
- Scott, D. L. (2000). "Prognostic factors in early rheumatoid arthritis." *Rheumatology (Oxford)* **39 Suppl 1**: 24-29.
- Scott, D. L. (2002). "The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria." *Arthritis Rheum* **46**(2): 286-290.
- Scott, D. L., C. Smith, *et al.* (2003). "Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review." *Clin Exp Rheumatol* **21**(5 Suppl 31): S20-27.
- Scott, D. L., C. Smith, *et al.* (2005). "What are the consequences of early rheumatoid arthritis for the individual?" *Best Pract Res Clin Rheumatol* **19**(1): 117-136.
- SER Expert Panel (2002). "Update of the Consensus of the Spanish Society of Rheumatology on Biological Therapy in Rheumatoid Arthritis." *Rev Esp Reumatol* **29**(2): 51-55.
- Sharp, J. T. (1989). "Radiologic assessment as an outcome measure in rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **32**(2): 221-229.

- Sharp, J. T., M. D. Lidsky, *et al.* (1971). "Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities." *Arthritis Rheum* **14**(6): 706-720.
- Shichikawa, K., K. Inoue, *et al.* (1999). "Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Kamitonda, Wakayama, Japan, 1965-1996." *Ann Rheum Dis* **58**(12): 751-756.
- Skoldstam, L., L. Hagfors, *et al.* (2003). "An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **62**(3): 208-214.
- Smolen, J. S. and D. Aletaha (2009). "Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis." *Arthritis Res Ther* **11**(1): 204.
- Smolen, J. S., D. Aletaha, *et al.* (2010). "Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force." *Ann Rheum Dis* **69**(4): 631-637.
- Smolen, J. S., R. Landewe, *et al.* (2010). "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs." *Ann Rheum Dis* **69**(6): 964-975.
- Sociedad Española de Reumatología. (2005). "Estándares de Tiempos y Calidad asistencial." 2005.
- Sociedad Española de Reumatología. (2007). "GUIPCAR Practice Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis." Retrieved 30/04, 2010, from http://www.ser.es/practicaClinica/Guias_Practica_Clinica.php.
- Sokka, T., B. Abelson, *et al.* (2008). "Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update." *Clinical and Experimental Rheumatology* **26**(5): S35-S61.
- Sokka, T. and T. Pincus (2003). "A historical perspective concerning population-based and clinical studies of early arthritis and early rheumatoid arthritis." *Clin Exp Rheumatol* **21**(5 Suppl 31): S5-14.
- Soubrier, M. and M. Dougados (2005). "How to assess early rheumatoid arthritis in daily clinical practice." *Best Pract Res Clin Rheumatol* **19**(1): 73-89.
- Spector, T. D., D. J. Hart, *et al.* (1993). "Prevalence of rheumatoid arthritis and rheumatoid factor in women: evidence for a secular decline." *Ann Rheum Dis* **52**(4): 254-257.
- Steele, R. and M. Hudson (2008). "Missing data in rheumatologic studies and the practical reality of modern approaches to the analysis of incomplete subject data: comment on the article by Baron *et al* and the editorial by Boers." *Arthritis Rheum* **59**(9): 1367-1368.
- Sterne, J. A., I. R. White, *et al.* (2009). "Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls." *BMJ* **338**: b2393.
- Stolt, P., C. Bengtsson, *et al.* (2003). "Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases." *Ann Rheum Dis* **62**(9): 835-841.
- Symmons, D. P. (2002). "Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome." *Best Pract Res Clin Rheumatol* **16**(5): 707-722.
- Symmons, D. P. (2004). "Methodological issues in conducting and analyzing longitudinal observational studies in rheumatoid arthritis." *J Rheumatol Suppl* **69**: 30-34.

- Symmons, D. P., C. R. Bankhead, *et al.* (1997). "Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England." *Arthritis Rheum* **40**(11): 1955-1961.
- Symmons, D. P., E. M. Barrett, *et al.* (1994). "The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register." *Br J Rheumatol* **33**(8): 735-739.
- Tunn, E. J. and P. A. Bacon (1993). "Differentiating persistent from self-limiting symmetrical synovitis in an early arthritis clinic." *Br J Rheumatol* **32**(2): 97-103.
- Uhlig, T., T. K. Kvien, *et al.* (1998). "The incidence and severity of rheumatoid arthritis, results from a county register in Oslo, Norway." *J Rheumatol* **25**(6): 1078-1084.
- Uhlig, T., T. K. Kvien, *et al.* (2009). "Test-retest reliability of disease activity core set measures and indices in rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **68**(6): 972-975.
- van der Heijde, D. (2000). "How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method." *J Rheumatol* **27**(1): 261-263.
- van der Heijde, D., R. Landewe, *et al.* (2005). "Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials: experience from the TEMPO study." *Arthritis Rheum* **52**(1): 49-60.
- van der Heijde, D. M., M. A. van't Hof, *et al.* (1992). "Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **51**(2): 177-181.
- van der Heijde, D. M., M. A. van Leeuwen, *et al.* (1992). "Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **35**(1): 26-34.
- van der Horst-Bruinsma, I. E., I. Speyer, *et al.* (1998). "Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care." *Br J Rheumatol* **37**(10): 1084-1088.
- Verstappen, S. M., J. W. Jacobs, *et al.* (2003). "Five-year followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year." *Arthritis Rheum* **48**(7): 1797-1807.
- Villaverde Garcia, V. and A. Balsa Criado (2010). "¿El control precoz de la artritis reumatoide augura un mejor pronóstico a largo plazo?" *Reumatol Clin* **6**(2): 106-110.
- Villaverde, V., A. Balsa, *et al.* (2009). "What are patients with early rheumatoid arthritis like in Spain? Description of the PROAR cohort." *Reumatol clin.* **5**: 115-120.
- Villaverde, V., A. Balsa, *et al.* (2000). "Estrategias para un diagnóstico y tratamiento precoz de la artritis reumatoide. Implantación de consultas de artritis de reciente comienzo." *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología* **1**: 65-72.
- Villaverde, V., C. Hernández-García, *et al.* (2003). "Evaluación clínica de los pacientes con artritis reumatoide en España." *Rev Esp Reumatol* **30**(3): 110-118.

- Visser, K. and D. van der Heijde (2009). "Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature." *Ann Rheum Dis* **68**(7): 1094-1099.
- Welsing, P. M., G. F. Borm, *et al.* (2006). "Minimal clinically important difference in radiological progression of joint damage. A definition based on patient perspective." *J Rheumatol* **33**(3): 501-507.
- Whalley, D., S. P. McKenna, *et al.* (1997). "Quality of life in rheumatoid arthritis." *Br J Rheumatol* **36**(8): 884-888.
- White, I. R. and J. B. Carlin (2010). "Bias and efficiency of multiple imputation compared with complete-case analysis for missing covariate values." *Stat Med*.
- Wiles, N., D. P. Symmons, *et al.* (1999). "Estimating the incidence of rheumatoid arthritis: trying to hit a moving target?" *Arthritis Rheum* **42**(7): 1339-1346.
- Williams, R. C., L. T. Jacobsson, *et al.* (1995). "Meta-analysis reveals association between most common class II haplotype in full-heritage Native Americans and rheumatoid arthritis." *Hum Immunol* **42**(1): 90-94.
- Wolfe, F. (1995). "Health status questionnaires." *Rheum Dis Clin North Am* **21**(2): 445-464.
- Wolfe, F., M. A. Cathey, *et al.* (1991). "THE LATEX TEST REVISITED - RHEUMATOID-FACTOR TESTING IN 8,287 RHEUMATIC DISEASE PATIENTS." *Arthritis and Rheumatism* **34**(8): 951-960.
- Wolfe, F. and T. Pincus (1999). "Listening to the patient: a practical guide to self-report questionnaires in clinical care." *Arthritis Rheum* **42**(9): 1797-1808.
- Wolfe, F. and J. T. Sharp (1998). "Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis - A 19-year study of radiographic progression." *Arthritis and Rheumatism* **41**(9): 1571-1582.
- Wood, A. M., I. R. White, *et al.* (2004). "Are missing outcome data adequately handled? A review of published randomized controlled trials in major medical journals." *Clin Trials* **1**(4): 368-376.

Anexo

Cuestionario de recogida de datos del estudio SERAP

• ALGORITMO DE DERIVACIÓN

	CAP		UAP	
	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
▪ Tumefacción en dos o más articulaciones	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
▪ Dolor a la palpación en articulaciones metacarpofalángicas, metatarsofalángicas y/o carpos	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
▪ Rigidez matutina de más de 30 minutos de duración	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

--	--	--	--	--	--

• VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

FECHA DE LA VISITA

Día		Mes		Año			

FECHA DE NACIMIENTO

Día		Mes		Año			

GÉNERO Hombre Mujer

PROFESIÓN DEL PACIENTE

PROFESIÓN DEL CÓNYUGE

ESTUDIOS DEL PACIENTE

- Menos de primarios
- Primarios
- Formación Profesional
- EGB/ESO
- BUP/COU/Bachillerato
- Estudios Grado Medio
- Estudios Universitarios

SITUACIÓN LABORAL

- A tiempo completo
- A tiempo parcial
- Jubilado/Pensionista
- Estudiante
- Ama de casa
- En paro
- Incapacidad Laboral Transitoria
- Incapacidad Laboral Permanente

FORMA DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS DE LA ARTRITIS

Extensión

- Oligoarticular
- Poliarticular
- Polimiálgico
- Extraarticular

Curso

- Agudo
- Subagudo

DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Fecha de inicio de los síntomas

Día		Mes		Año			

--	--	--	--

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD**1. Dolor articular**

Por favor, pregunte al paciente cómo describe la intensidad media de su dolor articular en la semana y marque sobre el valor que mejor la describa.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

2. Valoración global de la AR por el paciente

Indique cómo describiría su estado de salud actual referido a su AR.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

3. Valoración global de la AR por el médico

Indique cómo describiría el estado de salud actual referido a la AR del paciente.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

VSG (método de Westergren)

	mm/h
--	------

PCR

	mg/L
--	------

N.º articulaciones dolorosas

	(sobre 28 articulaciones)
--	------------------------------

N.º articulaciones tumefactas

	(sobre 28 articulaciones)
--	------------------------------

Índice DAS28

--

$$(0,56(\sqrt{\text{NAD}28}) + (0,28(\sqrt{\text{NAT}28})) + (0,70(\text{VSG})) + 0,14(\text{EGP}))$$

--	--	--	--	--

• VARIABLES CLÍNICAS

DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Factor reumatoide

- No disponible
- Positivo
- Negativo

Anote valor (U_i/ml)

TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS

Número

Motivos

HÁBITO TABÁQUICO

- No fumador
- Exfumador (más de 10 años)
- Exfumador (de 1 a 10 años)
- Fumador

CAPACIDAD FUNCIONAL MEDIA**HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ)***Marque la respuesta que describe mejor su capacidad funcional durante la última semana*

¿Es usted capaz de:

	Sin ninguna dificultad	Con cierta dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
Vestirse y arreglarse				
▪ Vestirse por sí solo, incluyendo atarse los cordones de los zapatos y abrocharse los botones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Enjabonarse la cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levantarse				
▪ Levantarse de una silla sin brazos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Acostarse y levantarse de la cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comer				
▪ Cortar un filete de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Servirse la bebida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Abrir un cartón de leche con las manos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasear				
▪ Caminar fuera de casa por un terreno llano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Subir cinco escalones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Señale qué ayudas utiliza habitualmente para realizar estas actividades:

- Bastón
- Andador
- Muletas
- Silla de ruedas
- Dispositivos usados para vestirse (abotonador, corchetes, calzador de mango largo)
- Apoyos o utensilios especiales
- Silla especial
- Otros

Señale para qué actividades habitualmente necesita ayuda de otra persona:

- Vestirse o asearse
- Levantarse
- Comer
- Caminar o pasear

CAPACIDAD FUNCIONAL MEDIA**HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ) (Continuación)**

Marque la respuesta que describe mejor su capacidad funcional durante la última semana

¿Es usted capaz de:

Sin ninguna dificultad Con cierta dificultad Con mucha dificultad Incapaz de hacerlo

Realizar la higiene personal

- | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ▪ Lavarse y secarse todo el cuerpo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▪ Ducharse? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▪ Sentarse y levantarse del retrete? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Alcanzar

- | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ▪ Coger un paquete de azúcar de 1 kg. de una estantería colocada por encima de su cabeza? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▪ Agacharse y recoger ropa del suelo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Prensión

- | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ▪ Abrir la puerta del coche? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▪ Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▪ Abrir y cerrar los grifos? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Realizar otras actividades

- | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ▪ Hacer los recados y las compras? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▪ Entrar y salir del coche? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▪ Hacer tareas de la casa como barrer o lavar los platos? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Señale qué ayudas utiliza habitualmente para realizar estas actividades:

- Asiento elevado para el retrete
- Asiento o barra especial para el baño
- Abridor de frascos (para frascos que se han abierto previamente)
- Barra en la bañera
- Utensilios con mango largo para alcanzar objetos
- Utensilios con mango largo en el baño
- Otros

Señale para qué actividades habitualmente necesita ayuda de otra persona:

- Higiene personal
- Alcanzar las cosas
- Abrir y cerrar las cosas
- Recados y tareas de la casa

• VARIABLES HUMANÍSTICAS

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

Marque la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

Cuidado personal

- No tengo problemas para el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

Actividades cotidianas

(Ej.: trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

Dolor/Malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/Depresión

- No estoy ansioso o deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

--	--	--	--	--

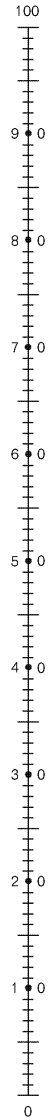
TERMÓMETRO EUROQOL DE AUTOVALORACIÓN DEL ESTADO DE SALUD

Marque sobre el termómetro la respuesta que ha dado el paciente sobre "su estado de salud en el día de hoy"

SU ESTADO DE SALUD
EN EL DÍA DE HOY:

--

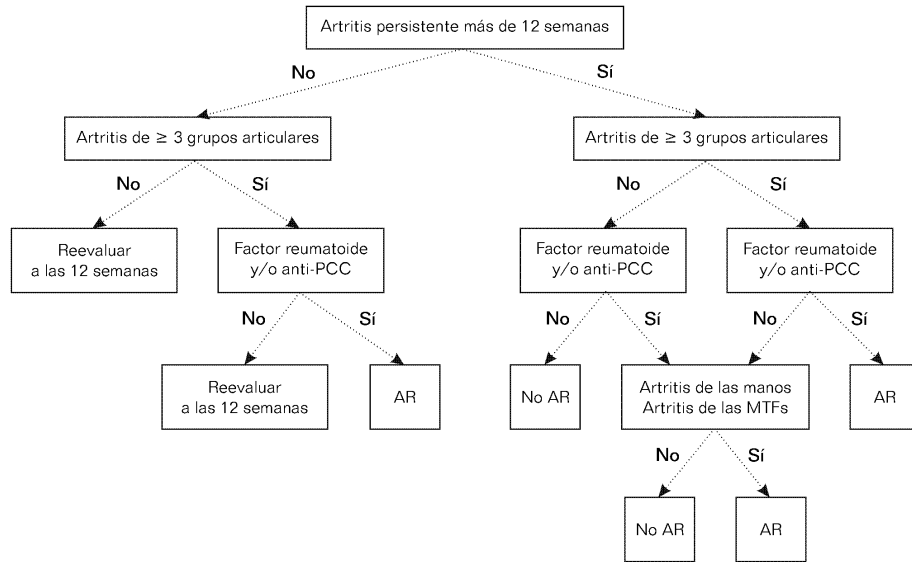
El mejor estado
de salud
imaginable



El peor estado
de salud
imaginable

DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE

Por favor, en el siguiente diagrama, sobreescrba las líneas punteadas que describan la situación del paciente:



• VARIABLES CLÍNICAS

FECHA DE LA VISITA

Día		Mes		Año			

Indique qué criterios de remisión se han cumplido durante al menos dos meses consecutivos

- Rigidez matutina de menos de 15 minutos
- Ausencia de astenia
- Ausencia de dolor articular por anamnesis
- Ausencia de dolor con la presión o movilización articulares
- Ausencia de tumefacción sinovial (articular o tenosinovial)
- VSG normal según el método de Westergren (hombre < 20mm/1h; mujer < 30mm/1h)

CAPACIDAD FUNCIONAL MEDIA

HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ)

Marque la respuesta que describe mejor su capacidad funcional durante la última semana

¿Es usted capaz de:

	Sin ninguna dificultad	Con cierta dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
Vestirse y arreglarse				
▪ Vestirse por sí solo, incluyendo atarse los cordones de los zapatos y abrocharse los botones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Enjabonarse la cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levantarse				
▪ Levantarse de una silla sin brazos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Acostarse y levantarse de la cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comer				
▪ Cortar un filete de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Servirse la bebida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Abrir un cartón de leche con las manos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasear				
▪ Caminar fuera de casa por un terreno llano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Subir cinco escalones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Señale qué ayudas utiliza habitualmente para realizar estas actividades:

- Bastón
- Andador
- Muletas
- Silla de ruedas
- Dispositivos usados para vestirse (abotonador, corchetes, calzador de mango largo)
- Apoyos o utensilios especiales
- Silla especial
- Otros

Señale para qué actividades habitualmente necesita ayuda de otra persona:

- Vestirse o asearse
- Levantarse
- Comer
- Caminar o pasear

CAPACIDAD FUNCIONAL MEDIA

HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ) (Continuación)

Marque la respuesta que describe mejor su capacidad funcional durante la última semana

¿Es usted capaz de:

Sin ninguna dificultad	Con cierta dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
---------------------------	--------------------------	-------------------------	-----------------------

Realizar la higiene personal

- | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ▪ Lavarse y secarse todo el cuerpo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▪ Ducharse? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▪ Sentarse y levantarse del retrete? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Alcanzar

- | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ▪ Coger un paquete de azúcar de 1 kg. de una estantería colocada por encima de su cabeza? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▪ Agacharse y recoger ropa del suelo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Prensión

- | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ▪ Abrir la puerta del coche? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▪ Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▪ Abrir y cerrar los grifos? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Realizar otras actividades

- | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ▪ Hacer los recados y las compras? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▪ Entrar y salir del coche? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▪ Hacer tareas de la casa como barrer o lavar los platos? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Señale qué ayudas utiliza habitualmente para realizar estas actividades:

- Asiento elevado para el retrete
- Asiento o barra especial para el baño
- Abridor de frascos (para frascos que se han abierto previamente)
- Barra en la bañera
- Utensilios con mango largo para alcanzar objetos
- Utensilios con mango largo en el baño
- Otros

Señale para qué actividades habitualmente necesita ayuda de otra persona:

- Higiene personal
- Alcanzar las cosas
- Abrir y cerrar las cosas
- Recados y tareas de la casa

--	--	--	--

TRATAMIENTO MÉDICO PARA LA AR

Seleccione el/los tratamientos y cumplimente los datos:

Corticoides

Nombre del fármaco	
Dosis <input style="width: 40px;" type="text"/>	Pauta
Fecha de alta	Fecha de modificación
<input style="width: 100px;" type="text"/>	<input style="width: 100px;" type="text"/>
Día Mes Año	Día Mes Año
Motivo del cambio	
Fecha de baja	
<input style="width: 100px;" type="text"/>	
Día Mes Año	
Motivo de la baja	

AINE

Nombre del fármaco.....	
Dosis <input style="width: 40px;" type="text"/>	Pauta
Fecha de alta	Fecha de modificación
<input style="width: 100px;" type="text"/>	<input style="width: 100px;" type="text"/>
Día Mes Año	Día Mes Año
Motivo del cambio	
Fecha de baja	
<input style="width: 100px;" type="text"/>	
Día Mes Año	
Motivo de la baja	

FAME

Nombre del fármaco	
Dosis <input style="width: 40px;" type="text"/>	Pauta
Fecha de alta	Fecha de modificación
<input style="width: 100px;" type="text"/>	<input style="width: 100px;" type="text"/>
Día Mes Año	Día Mes Año
Motivo del cambio	
Fecha de baja	
<input style="width: 100px;" type="text"/>	
Día Mes Año	
Motivo de la baja	

Número de infiltraciones

Nombre del fármaco	
Fecha	<input style="width: 100px;" type="text"/>
Día Mes Año	

--	--	--	--

Analgésicos no antiinflamatorios

Nombre del fármaco.....

Dosis Pauta

Fecha de alta

Día	Mes	Año					

 Fecha de modificación

Día	Mes	Año					

Motivo del cambio

Fecha de baja

Día	Mes	Año					

Motivo de la baja

Gastroprotectores

Nombre del fármaco

Dosis Pauta

Fecha de alta

Día	Mes	Año					

 Fecha de modificación

Día	Mes	Año					

Motivo del cambio

Fecha de baja

Día	Mes	Año					

Motivo de la baja

Sinoviortesis

Nombre del fármaco

Fecha

Día	Mes	Año					

Terapias biológicas

Nombre del fármaco

Dosis Pauta

Fecha de alta

Día	Mes	Año					

 Fecha de modificación

Día	Mes	Año					

Motivo del cambio

Fecha de baja

Día	Mes	Año					

Motivo de la baja

--	--	--	--

ENFERMEDADES CONCOMITANTES ACTUALES Y SU TRATAMIENTO

Seleccione el/las enfermedades y cumplimente los datos:

Alergias

Especificar																			
Fecha diagnóstico <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Dia</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Mes</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Año</td> </tr> </table>											Dia	Mes							Año
Dia	Mes							Año											
Tratamiento actual																			

Enfermedad cardiovascular o HTA

Especificar																			
Fecha diagnóstico <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Dia</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Mes</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Año</td> </tr> </table>											Dia	Mes							Año
Dia	Mes							Año											
Tratamiento actual																			

Diabetes

Especificar																			
Fecha diagnóstico <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Dia</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Mes</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Año</td> </tr> </table>											Dia	Mes							Año
Dia	Mes							Año											
Tratamiento actual																			

Alteraciones gastrointestinales

Especificar																			
Fecha diagnóstico <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Dia</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Mes</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Año</td> </tr> </table>											Dia	Mes							Año
Dia	Mes							Año											
Tratamiento actual																			

Patología renal

Especificar																			
Fecha diagnóstico <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Dia</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Mes</td> <td colspan="6"></td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Año</td> </tr> </table>											Dia	Mes							Año
Dia	Mes							Año											
Tratamiento actual																			

--	--	--	--	--	--

Hepatopatía

Especificar

Fecha diagnóstico

Día		Mes		Año			

Tratamiento actual

Colesterol y/o triglicéridos elevados

Especificar

Fecha diagnóstico

Día		Mes		Año			

Tratamiento actual

EPOC y/o bronquitis crónica

Especificar

Fecha diagnóstico

Día		Mes		Año			

Tratamiento actual

Depresión y otras enfermedades psicológicas

Especificar

Fecha diagnóstico

Día		Mes		Año			

Tratamiento actual

Enfermedades articulares

Especificar

Fecha diagnóstico

Día		Mes		Año			

Tratamiento actual

Otras

Especificar

Fecha diagnóstico

Día		Mes		Año			

Tratamiento actual

--	--	--	--

FACTOR REUMATOIDE

- No disponible
 Positivo
 Negativo

Anote valor (Ui/ml)

INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS RELACIONADAS CON SU AR DESDE LA ÚLTIMA VISITA

- Sí No

↓
Número de intervenciones

ENFERMEDAD EXTRAARTICULAR

Indique presencia debido a su AR de

- | | Sí | No |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ▪ Nódulos reumatoides | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▪ Neumopatía intersticial | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ▪ Síndrome de Sjögren (clínico) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

--	--	--	--

• VARIABLES HUMANÍSTICAS

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

Marque la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

Cuidado personal

- No tengo problemas para el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

Actividades cotidianas

(Ej.: trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

Dolor/Malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/Depresión

- No estoy ansioso o deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

--	--	--	--	--

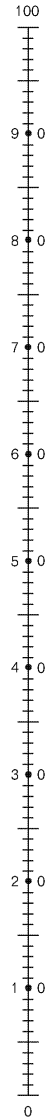
TERMÓMETRO EUROQOL DE AUTOVALORACIÓN DEL ESTADO DE SALUD

Marque sobre el termómetro la respuesta que ha dado el paciente sobre "su estado de salud en el día de hoy"

SU ESTADO DE SALUD
EN EL DÍA DE HOY:

--

El mejor estado
de salud
imaginable



El peor estado
de salud
imaginable

--	--	--	--	--	--

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE AR

¿Ha cumplido los Criterios de Clasificación de Artritis Reumatoide?

- Rigidez matutina
- Artritis en 3 o más articulaciones
- Artritis de las articulaciones de las manos
- Artritis simétrica
- Nódulos reumatoide
- Factor reumatoide positivo
- ..
- Cambios radiográficos

Informe del Comité Ético de Investigación Clínica

S B Consorci Sanitari de Barcelona



IMAS
Institut Municipal
d'Assistència Sanitària

Informe del Comité Ético de Investigación Clínica

Doña Montserrat Gasulla Guillermo Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica
del Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria

CERTIFICA

Que éste Comité ha evaluado el proyecto de investigación clínica nº 2004/1862/I titulado "Proyecto de investigación en gestión de patologías: Evaluación de un modelo de atención de la artritis en España" propuesto por el Dr. Jordi Carbonell del Servicio de Reumatología del Hospital del Mar.

Que adjunta documento de consentimiento informado.

y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas que se solicitan están plenamente justificadas.

Y que éste Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el Hospital del Mar por el Dr. Jordi Carbonell como investigador principal tal como recoge el ACTA de la reunión del día 27 de Septiembre de 2004.

Lo que firmo en Barcelona a, 11 de Noviembre de 2004

Firmado:
Doña Montserrat Gasulla Guillermo

Consentimiento informado estudio SERAP



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE



Estudio **SERAP**: "Proyecto de investigación en gestión de patologías: evaluación de un modelo de atención de la artritis en España"

Promotor: **Fundación Española de Reumatología**

Esponsor: **Abbott**

Investigador Principal: Dr. Jordi Carbonell, Servicio de Reumatología, IMAS, Barcelona

Estimado/a paciente:

La Fundación Española de Reumatología está llevando a cabo una serie de proyectos, entre los que se encuentra el estudio **SERAP**, como parte de una estrategia para mejorar la asistencia a los enfermos reumáticos.

Objetivo del estudio

El objetivo de SERAP es conocer la evolución y el pronóstico de una enfermedad, la artritis reumatoide, cuando se atiende de forma precoz.

Este estudio nos permitirá saber si es útil generalizar la implantación de unidades de artritis.

Condiciones de participación en el estudio

Su colaboración en este estudio consistiría en permitirnos durante tres años consecutivos:

- que cada 6 meses recojamos datos clínicos y analíticos de su enfermedad para poder evaluarla,
- que cada 6 meses le pidamos que rellene unos cuestionarios que nos informarán sobre la repercusión que su enfermedad ha tenido en sus actividades cotidianas y en su calidad de vida para poder conocer con más profundidad su situación en cada momento,
- que una vez al año, le tomemos una radiografía de manos para ver la evolución de la enfermedad.

El que recojamos los datos cada seis meses, no significa que no pueda acudir a la consulta de forma más frecuente, si su estado lo aconseja. Usted será tratado/a de la manera que su médico considere oportuna en cada momento, dependiendo de su situación y de la actividad de su enfermedad, y siempre siguiendo las recomendaciones más actualizadas para el tratamiento de su enfermedad. Usted no correrá ningún riesgo mayor del que pueda suponer una asistencia habitual para su enfermedad.

La colaboración con este proyecto es voluntaria y, si usted no quisiera, o no pudiera colaborar, le garantizamos que no será en menoscabo de su futura asistencia, ni en este ni en ningún otro centro.



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE



Estudio **SERAP**: "Proyecto de investigación en gestión de patologías: evaluación de un modelo de atención de la artritis en España"

Confidencialidad y aspectos legales

La información sobre usted obtenida para el estudio se procesará manteniendo una estricta confidencialidad. Es libre de retirarse del estudio en cualquier momento sin que al hacerlo cambie su relación con su médico. Tan sólo deberá informar a su médico.

Los datos registrados durante el estudio serán objeto de procesamiento informático por la Fundación Española de Reumatología. Usted podrá ejercer en cualquier momento su derecho de acceso y rectificación, recogido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter personal 15/1999.

Yo, el abajo firmante:, accedo por el presente a tomar parte en el estudio "**SERAP**: Proyecto de investigación en gestión de patologías: evaluación de un modelo de atención de la artritis en España".

El Dr. me ha explicado los objetivos y las condiciones del estudio en el que accedo a participar.

He leído y comprendido el documento de información al paciente que se me ha entregado.

Se me ha permitido hacer todas las preguntas que he considerado oportuno y valorar las respuestas proporcionadas.

He comprendido claramente que mi participación en el estudio es voluntaria y que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin incurrir en ninguna responsabilidad y sin que mi decisión influya en la calidad de la asistencia sanitaria que reciba ni en la atención dispensada por mi médico.

Acepto que los documentos guardados en mi archivo médico, que guardan relación con el estudio, sean consultados por los directores del estudio y las autoridades sanitarias. Mi anonimato estará protegido, salvo por las personas encargadas de procesar la información en estricto secreto médico.

Al firmar este documento, no renuncio a ninguno de mis derechos legales.

Acepto que los datos registrados durante el estudio sean objeto de procesamiento informático por la Fundación Española de Reumatología. Soy consciente de que podré ejercer en cualquier momento mi derecho de acceso y rectificación, recogido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter personal 15/1999.

Firmado.....

Firmado Representante Legal¹.....

Firmado en..... el...../...../.....

¹ En caso de que el paciente sea menor de 18 años



“Ahora, cuando pienso en lo ocurrido, creo que no luchábamos contra el enemigo, sino contra nosotros mismos, y el enemigo lo llevábamos dentro. La guerra ha terminado para mí, pero siempre estará ahí, para el resto de mis días...Pero de cualquier modo, aquellos que sobrevivimos, tenemos la obligación de rehacer nuestras vidas. De enseñar a los demás lo que sabemos, y de intentar, con lo que queda de nuestra existencia, encontrar la bondad y el sentido de la vida.”

P.E.S

