



## Revisión

# ¿El control precoz de la artritis reumatoide augura un mejor pronóstico a largo plazo?

Virginia Villaverde García<sup>a</sup> y Alejandro Balsa Criado<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Sección de Reumatología, Hospital de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 21 de julio de 2009

Aceptado el 24 de octubre de 2009

On-line el 31 de diciembre de 2009

#### Palabras clave:

Artritis reumatoide

Tratamiento

Respuesta precoz

Anti-TNF

Certolizumab pegol

### RESUMEN

El tiempo es una dimensión de importancia capital en la mayoría de las enfermedades crónicas y, especialmente, en las enfermedades reumáticas inflamatorias, donde influye en muchos aspectos. El tratamiento precoz de la artritis reumatoide es esencial, debido a que el proceso destructivo articular comienza muy pronto, en las primeras semanas o meses, y la actividad inflamatoria mantenida en el tiempo es responsable de todas las consecuencias de la enfermedad. La introducción de fármacos nuevos con una acción más rápida y eficaz, como los fármacos biológicos anti-TNF, ha supuesto un cambio radical en la estrategia de tratamiento de la artritis reumatoide, permitiendo, incluso, que la inducción de la remisión y la detención del proceso destructivo articular sean unos objetivos posibles.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Does early treatment of Rheumatoid Arthritis lead to a better long-term prognosis?

### ABSTRACT

Time is a crucial dimension in most chronic diseases, especially in inflammatory rheumatic disease, which it affects in many ways. Early treatment in rheumatoid arthritis (RA) is an essential issue, as joint damage occurs within the first weeks or months of the disease process and inflammatory activity maintained over time is responsible for all of the consequences of the disease. The introduction of new drugs with faster and more effective action, such as tumor necrosis factor (TNF) inhibitors, has represented a major shift in the strategy of RA treatment, allowing the clinician to aim for remission and prevention of structural damage as realizable goals.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Rheumatoid arthritis

Treatment

Early response

Anti-TNF

PEGylation

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria articular crónica que afecta al 0,5% de la población española<sup>1</sup>. A pesar de que en los años 60 se consideraba una enfermedad relativamente benigna, en las últimas décadas se ha comprobado que, abandonada a su evolución natural, acaba produciendo no solo un importante deterioro radiológico y funcional, sino también una disminución de la calidad de vida y un aumento de la morbilidad y la mortalidad<sup>2</sup>, que no se corresponde con el antiguo concepto de «benigna».

Aunque el deterioro radiológico y funcional progresa lentamente durante todo el curso de la enfermedad, se ha comprobado que la máxima velocidad de desarrollo de las lesiones estructurales ocurre durante los primeros años<sup>3,4</sup>, por lo que es importante

el abordaje precoz de la enfermedad, ya que el desenlace ha mejorado considerablemente debido tanto a que se dispone de nuevos fármacos como al desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces, como son el tratamiento intenso y precoz, la combinación de fármacos, el uso de esteroides o el control estrecho de la enfermedad<sup>5</sup>. Uno de los principios terapéuticos más importantes es el tratamiento intenso y precoz, que ha sido especialmente destacado en las recientes guías de la EULAR para el manejo de la artritis de reciente comienzo<sup>6,7</sup> (tabla 1).

El significado del tiempo en el tratamiento de la AR tiene al menos 3 dimensiones que, aunque conceptualmente son diferentes, tienen un significado pronóstico similar. El primer aspecto es el tiempo que se tarda en comenzar el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) porque el proceso destructivo articular comienza muy pronto, en las primeras semanas o meses de la enfermedad. En modelos experimentales murinos, la activación del osteoclasto, que precede a la erosión, se

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [abalsa.hulp@salud.madrid.org](mailto:abalsa.hulp@salud.madrid.org) (A. Balsa Criado).

**Tabla 1**Recomendaciones de la EULAR para el manejo de la artritis de reciente comienzo<sup>6</sup>

Los pacientes con artritis de más de una articulación, deberán ser remitidos y atendidos por el reumatólogo, en las 6 primeras semanas del inicio de los síntomas
La exploración física, es el método de elección para detectar sinovitis. En los casos dudosos, los ultrasonidos, <i>power doppler</i> y la resonancia magnética, pueden ser de gran utilidad
Se deben excluir otras enfermedades reumatológicas, mediante una cuidadosa historia clínica y exploración física. Se deben realizar los siguientes análisis: hemograma completo, transaminasas, análisis de orina y anticuerpos antinucleares
En todo paciente con artritis de inicio, el reumatólogo deberá medir el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, la VSG o PCR, el factor reumatoide, los anticuerpos anti-CCP y buscar erosiones radiológicas
Los pacientes con alto riesgo de enfermedad persistente y/o artritis erosiva, deben recibir tratamiento con FAME lo más pronto posible, aunque no cumplan los criterios de clasificación de AR establecida
Es muy importante informar al paciente sobre el curso de la enfermedad y sobre el tratamiento. Pueden utilizarse programas educativos para mejorar la discapacidad y ayudar al mantenimiento de la actividad laboral
La prescripción de AINE debe considerarse en pacientes sintomáticos, después de haber evaluado el riesgo gastrointestinal, renal y cardiológico
Los corticoides sistémicos reducen el dolor y la inflamación y deben considerarse (de forma temporal) como parte del tratamiento combinado con FAME. Deben considerarse las infiltraciones corticoideas, para mejorar el dolor local y la inflamación
Entre los FAME, el metotrexate es el de elección. Debe utilizarse en pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad persistente
El principal objetivo del tratamiento con FAME, es alcanzar la remisión. La monitorización periódica de la actividad de la enfermedad y de los efectos adversos de la medicación, nos ayudarán en la toma de decisiones y en el cambio de la estrategia terapéutica (FAME, incluyendo biológicos)
Se pueden recomendar intervenciones no farmacológicas como la realización de ejercicios dinámicos, la terapia ocupacional y la hidroterapia
La monitorización de la enfermedad debe incluir: recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, evaluación global de la enfermedad por el médico y el paciente, VSG y PCR. Se debe evaluar la actividad de la artritis cada 1-3 meses, mientras no se haya alcanzado la remisión. El daño articular debe evaluarse mediante la realización de radiografías de manos y pies cada 6-12 meses, durante los primeros años. El HAQ puede utilizarse para evaluar la actividad de la enfermedad y monitorizar el daño estructural

detecta incluso antes de que los síntomas clínicos sean evidentes<sup>8</sup> y en la AR precoz de menos de 6 meses de evolución se pueden detectar erosiones radiológicas en el 8-40% de los pacientes y hasta el 45-72% con técnicas de imagen más sensibles como la RMN<sup>9</sup>. Por ello, cuanto antes se inicie un tratamiento eficaz, antes se detiene o retrasa la progresión de la enfermedad y el daño que existe hasta ese momento se puede detener o progresar más lentamente. Los beneficios del tratamiento precoz frente al tardío se han demostrado con todo tipo de fármacos antirreumáticos, como las sales de oro<sup>10</sup>, la salazopirina<sup>11</sup>, la hidroxicloroquina<sup>12</sup>, el metotrexate<sup>13</sup> o las combinaciones de fármacos<sup>14</sup>. Sin embargo, un aspecto importante, aunque controvertido, de la duración de ese periodo es que está estrechamente ligada a la existencia de la llamada «ventana de oportunidad»<sup>6</sup>. Esta hipótesis propone que hay un breve periodo de tiempo al inicio del proceso inflamatorio en el que un tratamiento eficaz podría modificar de manera sustancial el curso de la enfermedad e incluso lograr la curación. Una intervención terapéutica adecuada en este periodo va a tener un impacto mucho mayor en desenlaces importantes, como la progresión del daño estructural o la aparición de remisión, que la misma intervención iniciada en periodos posteriores<sup>15</sup>.

En la AR existen diversas características que se han relacionado con un peor pronóstico<sup>3,16</sup> (tabla 2). Unas son directamente dependientes de la enfermedad y, por tanto, poco modificables, como el número inicial de articulaciones inflamadas, la presencia de factor reumatoide y de anticuerpos antipéptidos citrulinados, los valores elevados de reactantes de fase aguda iniciales, la

**Tabla 2**

Factores predictores de progresión de enfermedad en artritis reumatoide de reciente comienzo

Reactantes de fase aguda (VSG, PCR)
Factor reumatoide
Anticuerpos anti-CCP
Erosiones radiológicas
Duración de los síntomas
Número elevado de articulaciones dolorosas y tumefactas
Hábito tabáquico
Genes HLA DRB1*04

existencia de erosiones radiológicas precoces, valores elevados de discapacidad inicial y la presencia del HLA con el epítipo compartido<sup>17</sup>, mientras que otro claramente modificable y tan importante o más que los anteriores es el tiempo de evolución hasta que se inicia el tratamiento<sup>8,18,19</sup>. Se ha demostrado en dos metaanálisis 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<sup>20</sup> 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<sup>21</sup>. 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<sup>7,22</sup> y esta razón, por sí misma, justifica la existencia de las consultas destinadas a atender las artritis de reciente comienzo<sup>23-25</sup>. Según las últimas recomendaciones de la EULAR, un paciente con artritis de más de una articulación, debería ser atendido por el especialista, dentro de las 6 primeras semanas desde el inicio de los síntomas (tabla 1)<sup>6</sup>.

El segundo aspecto se relaciona con el tiempo que se mantiene el proceso inflamatorio. La actividad mantenida es la causa de todas las consecuencias articulares y extraarticulares de la AR<sup>26</sup> y se ha demostrado, de manera inequívoca, que hay una relación muy estrecha entre la duración y la cantidad de actividad inflamatoria medida por los índices de actividad clásicos como el DAS o el SDAI y la extensión del daño estructural<sup>27</sup>. Esta relación es tanto para el daño del cartílago articular, valorada por la reducción del espacio articular, como para la destrucción ósea, que se refleja en el número y tamaño de las erosiones. Estos dos procesos, aunque estrechamente relacionados, son patológicamente distintos y se pueden diferenciar mediante índices radiológicos detallados y se pueden ver afectados de manera diferente por los tratamientos<sup>28</sup>. A pesar de que la radiología convencional sigue siendo el estándar para la valoración del daño articular, las nuevas técnicas de imagen como la RMN y la ecografía no solo permiten observar mejor las lesiones estructurales (mayor sensibilidad para detectar erosiones óseas), sino que también permiten visualizar de manera directa la inflamación sinovial y de los tendones y detectar diversos grados de inflamación sinovial, incluso en articulaciones asintomáticas<sup>29-31</sup>.

La discapacidad es una de las complicaciones más importantes de la AR y más difícil de valorar, ya que tiene diversos componentes. Una parte de la discapacidad no se relaciona directamente con la afectación articular de la AR y es debida a factores que pueden o no estar relacionados, como la edad, el sexo, factores sociales y psicológicos, la fuerza muscular y las comorbilidades<sup>32</sup>. Otra parte de la discapacidad, específica de la afectación articular, tiene al menos dos componentes, uno relacionado con la actividad inflamatoria y, por tanto, reversible y otra relacionada con el daño articular y, por tanto, irreversible<sup>7,33,34</sup>. En la artritis de reciente comienzo, la discapacidad se relaciona fundamentalmente con la actividad inflamatoria,

**Tabla 3**  
AR y enfermedad cardiovascular (CV)

1. Aumento de la prevalencia de enfermedad CV <ul style="list-style-type: none"> <li>● Presencia de factores de riesgo CV relacionados con la AR e independientes de los factores de riesgo tradicionales Dependientes del proceso inflamatorio en general Dependientes de la AR en particular</li> <li>● Arteriosclerosis acelerada Afección de múltiples territorios vasculares Influencia de la gravedad de la enfermedad Afección en distintos estadios de la AR: preclínica, precoz y evolucionada</li> <li>● De la mortalidad CV se correlaciona con la actividad de la AR Influencia del tratamiento eficaz en la mortalidad CV</li> </ul>
2. Aumento de mortalidad CV <ul style="list-style-type: none"> <li>● Disminución del cribado y el tratamiento de los factores de riesgo CV tradicionales en pacientes con AR</li> <li>● Enfermedad CV infradiagnosticada</li> <li>● Mayor extensión de la enfermedad CV</li> <li>● Aumento de la mortalidad tras la aparición del primer acontecimiento CV</li> </ul>

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 eficaz. La duración de la enfermedad tiene una relación similar con la discapacidad, ya que es un reflejo de la actividad mantenida en el tiempo<sup>34</sup>, de manera que en enfermedades de más de 10 años de evolución, la capacidad de detectar cambios significativos en la discapacidad por medio del HAQ es muy limitada<sup>35</sup>. La discapacidad tiene consecuencias muy importantes en los pacientes, ya que es el factor que predice de manera más consistente desenlaces graves, como costes o mortalidad<sup>36</sup>.

Otra de las consecuencias menos conocidas de la actividad inflamatoria mantenida en la AR es el aumento de mortalidad que es debida, sobre todo, a comorbilidades y, principalmente, a las cardiovasculares. En la AR, el proceso inflamatorio sistémico es clave en el desarrollo de la arteriosclerosis acelerada<sup>37,38</sup>. Estos pacientes tienen una enfermedad cardiovascular más extensa que la de la población general, se manifiesta de una forma menos florida y se acompaña de mayor mortalidad tras el primer acontecimiento cardiovascular (tabla 3). Este exceso de mortalidad cardiovascular se ha observado también en pacientes con AR precoz en atención primaria<sup>39</sup>. La medición del tamaño de la íntima en la zona de la carótida es un índice que se ha aceptado como prueba de arteriosclerosis subclínica<sup>40</sup> y permite establecer situaciones de riesgo cardiovascular en los pacientes con AR, correlacionado con el aumento de la proteína C reactiva, las citocinas, las moléculas de adhesión, el tabaquismo y la edad de aparición. El tratamiento precoz y eficaz del proceso inflamatorio condiciona una regresión del grosor de la íntima en la zona de la carótida inducido por la AR y mejora el pronóstico vital<sup>41,42</sup>. Por último, la prevalencia de procesos linfoproliferativos es también más frecuente en la AR y se asocia con el grado de inflamación articular mantenido en el tiempo<sup>43</sup>. Además de las consecuencias directas sobre la salud del paciente, la AR tiene consecuencias económicas importantes tanto en costes directos como indirectos, que son consecuencia de la actividad mantenida y se relacionan directamente con la discapacidad medida por el HAQ<sup>44</sup>.

El último aspecto del tiempo, pero no el menos importante, es la rapidez de la respuesta terapéutica. Hasta hace unos años, el principal objetivo en el manejo de la AR era reducir el impacto que la enfermedad tenía en los pacientes, incluyendo la reducción del dolor y de la inflamación. Con la aparición de nuevas estrategias y

**Tabla 4**  
Parámetros de la WHO/ILAR para definir la actividad inflamatoria mínima en la AR. Deben cumplirse al menos 5 de los 7 criterios

Dolor en escala analógica visual (0-10)	≤ 2
Número de articulaciones dolorosas (0-28)	≤ 1
Número de articulaciones inflamadas (0-28)	≤ 1
HAQ (0-3)	≤ 0,5
Actividad de la enfermedad definida por el médico (0-10)	≤ 1,5
Actividad de la enfermedad definida por el paciente (0-10)	≤ 1,5
VSG	≤ 20 mm

dianas terapéuticas, el objetivo del tratamiento ha cambiado sustancialmente<sup>5,7</sup> y, actualmente, debe ser la supresión precoz de la inflamación e, idealmente, inducir la remisión para evitar el daño estructural, la incapacidad y las comorbilidades de la enfermedad a largo plazo. Tanto en ensayos clínicos como en estudios observacionales, la respuesta terapéutica valorada por la posibilidad de alcanzar una actividad inflamatoria mínima<sup>45</sup> (tabla 4) o remisión depende, como se ha comentado anteriormente, de la duración de la artritis<sup>20</sup> y también, y muy importante, de la actividad inflamatoria basal<sup>46</sup>. Tanto en ensayos clínicos<sup>47,48</sup>, como en estudios observacionales<sup>49</sup>, la respuesta terapéutica de la AR de reciente comienzo es claramente superior a la de la AR establecida y la probabilidad de alcanzar la remisión y/o una actividad inflamatoria mínima al año del inicio del tratamiento depende directamente del nivel de actividad basal<sup>50</sup>, lo que justifica el uso precoz de todos los fármacos y estrategias necesarias para evitar que la actividad inflamatoria de la AR alcance grados muy elevados que serían difíciles de controlar. Hay que reconocer que existe un retraso entre la desaparición de los síntomas clínicos y la mejoría en la actividad inflamatoria que se puede detectar por medio de pruebas de imagen muy sensibles, como la ecografía<sup>31</sup>, y que, clínicamente, se traduce por la aparición de erosiones en pacientes en remisión. Este hallazgo sorprendente en muchas ocasiones es, a menudo, una consecuencia de la actividad inflamatoria que precedió a la fase de remisión<sup>51</sup>, por lo que cuanto más rápido y eficazmente se reduzca la actividad clínica, menores serán las consecuencias permanentes. Se ha demostrado ausencia de progresión radiológica con metotrexate si la remisión se conseguía en los 3 primeros meses de tratamiento, mientras que con el tratamiento concomitante con un anti-TNF, era suficiente alcanzar a los 3 meses una actividad baja<sup>52</sup>. La rapidez y calidad de la respuesta inicial predice desenlaces más satisfactorios, ya que la duración de la incapacidad es menor y por lo tanto hay menos pérdidas laborales<sup>53,54</sup> y es más probable que la mejoría se mantenga a largo plazo<sup>55</sup>.

Si la rapidez del efecto clínico es importante, hay que conocer cómo se puede conseguir un efecto clínicamente significativo lo antes posible. Los FAME clásicos, como el metotrexate (en pauta de escalada rápida) y la leflunomida, continúan siendo el tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes<sup>56,57</sup>, pudiéndose objetivar un efecto clínicamente relevante entre las 4 y 6 semanas<sup>58</sup>, pero otros FAME como la salazopirina o los anti-palúdicos tienen un efecto menos rápido y una frecuencia mayor de fracasos terapéuticos. Es por esto que ante la existencia de actividad inflamatoria mantenida, la terapia biológica, casi siempre en combinación con FAME tradicionales, es la opción más conveniente, por lo que tiene, además, un comienzo de acción más rápido e intenso que los FAME clásicos<sup>59</sup>. Una de las características de los fármacos biológicos anti-TNF en combinación con metotrexate es la rapidez de la respuesta clínica, que es superior a la del metotrexate en monoterapia y que puede observarse ya en las 2 primeras semanas de tratamiento, como se ha demostrado con adalimumab en el estudio PREMIER<sup>47</sup>, con

infiximab en el estudio ASPIRE<sup>60</sup>, con etanercept en el estudio ERA<sup>61</sup> y con certolizumab pegol en el trabajo publicado por Keystone<sup>62</sup>. Los resultados de todos estos estudios apoyan el tratamiento precoz e intenso de la AR, así como la superioridad de la combinación de metotrexate y anti-TNF frente a metotrexate en monoterapia, en cuanto al control de los síntomas y la prevención del daño estructural y la discapacidad<sup>63,64</sup>. La inhibición de la progresión del daño estructural puede observarse incluso a las 16 semanas de iniciarse el tratamiento anti-TNF, como se ha demostrado con el anti-TNF certolizumab pegol<sup>65</sup> (PEGilado). La rapidez de respuesta de los anti-TNF también se puede comprobar en los resultados del estudio BeSt<sup>63</sup>, que compara 4 estrategias de tratamiento en pacientes con artritis de reciente comienzo; en la monoterapia secuencial; el tratamiento aditivo (*step up regimen*); el tratamiento combinado de modo *step down* o tipo COBRA (metotrexate, salazopirina y dosis altas de prednisona 60 mg/día al inicio, que se bajan en 6 semanas hasta 7,5 mg y se mantienen en descenso, hasta la suspensión en 28 semanas) y finalmente el inicio con infiximab más metotrexate. La mejoría en las variables relacionadas con actividad clínica, la calidad de vida, el HAQ y la progresión radiológica, fueron mayores en los grupos que tuvieron una mejoría inicial más rápida (grupos 3 y 4), comparado con los grupos tratados con monoterapia inicial (grupos 1 y 2) que tuvieron una respuesta más lenta. La utilidad de altas dosis de prednisona, incluidas en un tratamiento combinado inductor de remisión en pacientes con AR, se demostró en el estudio COBRA. A pesar de la eficacia reconocida del tratamiento, diversos artículos demuestran su escasa utilización en la práctica clínica, debido a la complejidad de la administración y al rechazo de los pacientes<sup>64,66</sup>. En general, se admite que el tratamiento corticoideo a dosis altas y a largo plazo debe evitarse, pero las dosis bajas (5 mg de prednisona), como tratamiento junto a los FAME, pueden ser muy eficaces cuando, además, se realiza prevención osteoporótica. No obstante, la duración del tratamiento corticoideo a dosis bajas a largo plazo sigue siendo motivo de controversia<sup>67</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Financiación

Este trabajo ha sido financiado por laboratorios UCB.

### Bibliografía

- Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:88-95.
- Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum*. 1999;42:415-20.
- Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, Ollier WE, Dawes PT. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study. *J Rheumatol*. 1998;25:417-26.
- Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Young DY, Fries JF. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1986;29:494-500.
- Sokka T, Makinen H. Drug management of early rheumatoid arthritis-2008. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:93-102.
- Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:34-45.
- Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:27-42.
- Hayer S, Redlich K, Korb A, Hermann S, Smolen J, Schett G. Tenosynovitis and osteoclast formation as the initial preclinical changes in a murine model of inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:79-88.
- Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:91-116.
- Buckland-Wright JC, Clarke GS, Chikanza IC, Grahame R. Quantitative microfocal radiography detects changes in erosion area in patients with early rheumatoid arthritis treated with mycristine. *J Rheumatol*. 1993;20:243-7.
- van der Heijde DM, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AHM, van B-FC, van der VMB, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;124:699-707.
- Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, S'Seffar A, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol*. 2000;27:623-9.
- Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:906-14.
- Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:894-8.
- Cush JJ. Early arthritis clinics: if you build it will they come? *J Rheumatol*. 2005;32:203-7.
- Villaverde V, Balsa A. Factores pronósticos de la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol*. 2002;29:10-5.
- Andreu JL, Silva L, Sanz J, Muñoz P. Optimización del tratamiento clásico de la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2006;2(Suppl 2):51-8.
- Green D, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Wakefield RJ, Proudman SM, Conaghan PG, et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2184-8.
- Lard LD, Visser H, Speyer I, van der H-BIE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*. 2001;111:446-51.
- Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum*. 2000;43:22-9.
- Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2006;55:864-72.
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:290-7.
- Martínez A, Battle GE, Pascual E. Curso y evolución de la artritis reumatoide. Factores pronósticos. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2000;1:65-72.
- Villaverde V, Balsa A, Martín-Mola E. Estrategias para un diagnóstico y tratamiento precoz de la artritis reumatoide. Implantación de consultas de artritis de reciente comienzo. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2000;1:3-9.
- Machold KP, Eberl G, Leeb BF, Nell V, Windisch B, Smolen JS. Early arthritis therapy: rationale and current approach. *J Rheumatol Suppl*. 1998;53:13-9.
- Smolen JS, Aletaha D. Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:204.
- Scott DL, Smith C, Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(Suppl 31):S20-7.
- Smolen JS, van der Heijde DM, Aletaha D, Xu S, Han J, Baker D, et al. Progression of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: Independence of erosions and joint space narrowing. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1535-40.
- Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, Conaghan PG, Gibbon WW, McGonagle D, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:382-5.
- Goupille P, Roulot B, Akoka S, Avimadje AM, Garaud P, Naccache L, et al. Magnetic resonance imaging: a valuable method for the detection of synovial inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:35-40.
- Wakefield RJ, Freeston JE, Hensor EM, Bryer D, Quinn MA, Emery P. Delay in imaging versus clinical response: a rationale for prolonged treatment with anti-tumor necrosis factor medication in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1564-7.
- Pincus T. Rheumatology function tests: quantitative physical measures to monitor morbidity and predict mortality in patients with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S85-9.
- Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Bozonnet MC, Sibilia J, Eliaou JF, et al. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:2344-9.
- Aletaha D, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: Identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2784-92.
- Aletaha D, Strand V, Smolen JS, Ward MM. Treatment-related improvement in physical function varies with duration of rheumatoid arthritis: a pooled analysis of clinical trial results. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:238-43.

36. Pollard L, Choy EH, Scott DL. The consequences of rheumatoid arthritis: quality of life measures in the individual patient. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S43–52.
37. del RI, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2737–45.
38. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.* 2005;52:412–20.
39. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2010–9.
40. García Díaz JD, López de GA, Díez-Pérez de la Vacas MI, Cuende QE, Sánchez AA. Determinants of carotid subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A case-control study. *Med Clin (Barc).* 2008;130:210–2.
41. González-Gay MA, González-Juanatey C, Martín J. Inflammation and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:115–7.
42. Del PF, Lagana B, Lai S, Nofroni I, Tinti F, Vitale M, et al. Response to antitumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1111–5.
43. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:692–701.
44. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum.* 1984;27:864–72.
45. Wells G, Boers M, Tugwell P. Low disease activity state in rheumatoid arthritis: concepts and derivation of minimal disease activity. *Clinical Experimental Rheumatology.* 2006;24(6 Suppl 43):S9.
46. Kievit W, Franssen J, Oerlemans AJ, Kuper HH, van der Laar MA, de Rooij DJ, et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1473–8.
47. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van VR, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26–37.
48. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372:375–82.
49. van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, van ZD, Kerstens PJ, Gerards AH, et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1356–62.
50. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3226–35.
51. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, Sharp J, Segurado O, Smolen JS. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1242–9.
52. Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and TNF-blockade. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:823–7.
53. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1467–74.
54. Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Hakala M, et al. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:36–41.
55. Rantalaiho V, Korpela M, Hannonen P, Kautiainen H, Jarvenpaa S, Leirisalo-Repo M, et al. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time: the eleven-year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1222–31.
56. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, Birrell F, Bosworth A, Davenport G, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (The first 2 years). *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:436–9.
57. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:762–84.
58. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1984–92.
59. Siddiqui MA. The efficacy and tolerability of newer biologics in rheumatoid arthritis: best current evidence. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:308–13.
60. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3432–43.
61. Bathon JA, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1586–93.
62. Keystone E, Heijde D, Mason Jr D, Landewe R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3319–29.
63. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van ZD, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381–90.
64. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Kerstens PJ, Grillet BA, de Jager MH, et al. Patient preferences for treatment: report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1227–32.
65. van der Heijde DM, Weinblatt ME, Landewe R, Goel N, Wells AF, Fleischmann R. Inhibition of progression of structural damage by week 16 with certolizumab pegol: results from the RAPID trials, *Arthritis and Rheumatism* 58 (Abstract Supplement), 51, 2008.
66. van Tuyl LH, Plass AM, Lems WF, Voskuyl AE, Dijkmans BA, Boers M. Why are Dutch rheumatologists reluctant to use the COBRA treatment strategy in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2007;66:974–6.