



Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR

Alejandro Balsa

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Reumatología, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de octubre de 2010

Aceptado el 27 de octubre de 2010

On-line el 5 de marzo de 2011

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Remisión

Criterios de remisión

R E S U M E N

La remisión es el objetivo terapéutico ideal de la artritis reumatoide. Para definir la remisión se necesitan criterios estrictos que permitan diferenciar la presencia o ausencia de actividad y sean lo suficientemente fiables que puedan apoyar decisiones terapéuticas. En la actualidad existen muchos criterios diferentes y ninguno se ha validado frente a medidas de desenlace objetivas e importantes como la ausencia de progresión del daño articular o la discapacidad. Recientemente un subcomité de la ACR y la EULAR ha propuesto unos nuevos criterios de remisión basados en una clasificación categórica y en un índice de actividad como el SDAI, que permite que su utilización sea más fácil en la clínica diaria.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Defining remission in Rheumatoid Arthritis. New ACR/EULAR criteria

A B S T R A C T

Remission is the ideal treatment objective in the management of rheumatoid arthritis. To define remission, stringent criteria are needed which allow clinicians to assess the presence of active disease and which should be reliable enough to support therapeutic decisions. Currently there are many different remission classifications and none has been validated against important outcome measures such as the absence of progression of joint damage and disability. Recently, a subcommittee of the ACR and EULAR has proposed new criteria for remission based on a categorical classification and a composite score like SDAI allowing their use in clinical practice.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Hace más de 3 décadas, la artritis reumatoide (AR) era considerada una enfermedad devastadora en la que el tratamiento sólo era capaz de mejorar los síntomas sin detener su evolución natural respecto a la progresión del daño estructural, el deterioro funcional, la aparición de comorbilidades y la reducción de la esperanza de vida¹. En los últimos 10 años esta situación ha cambiado radicalmente, el diagnóstico y el tratamiento precoz², el uso de fármacos antirreumáticos de acción lenta (FAME) a dosis altas y en combinación, las estrategias de tratamiento con objetivos de alcanzar grados muy bajos de actividad³, el uso racional de infiltraciones locales y, por supuesto, la comercialización de los nuevos fármacos que consiguen frecuencias de mejoría superiores, aunque con un precio considerablemente más elevado, han conseguido cambiar sustancialmente el pronóstico de la enfermedad. Muchos de los ensayos clínicos actuales describen mejorías ACR50 en el 40

o 50% de los pacientes⁴⁻⁷ y remisiones en el 20 o el 30%, indicando que en la actualidad la remisión es un objetivo terapéutico posible.

El objetivo terapéutico de la AR incluye el alivio del dolor y la inflamación, la prevención del daño estructural y si es posible restaurar las alteraciones de la capacidad funcional. En los últimos años conseguir una actividad baja durante periodos prolongados se ha considerado un éxito importante. La Food and Drug Administration considera una "respuesta clínica significativa" a la consecución de un ACR70 durante al menos 6 meses y el grupo OMERACT ha definido como "enfermedad mínima residual" a una situación en la que el paciente está temporalmente libre de síntomas o con una actividad muy baja, definida como un DAS < 2,85⁸. A priori, todos estos estados se podrían considerar un éxito; sin embargo, se ha descrito que incluso pacientes en remisión clínica tratados con FAME pueden tener progresión del daño estructural⁹⁻¹¹, comprometiendo la capacidad funcional a largo plazo^{12,13}. Estos datos indican que incluso un estado de actividad baja puede ser insuficiente para detener los desenlaces de la enfermedad.

Correos electrónicos: abalsa.hulp@salud.madrid.org, al.balsa@telefonica.net

Tabla 1

Criterios preliminares del American College of Rheumatology (ACR) de remisión clínica de la AR.

Se deben cumplir al menos 5 de los 6 criterios durante 2 meses consecutivos

1. Rigidez matutina ausente o no mayor a 15 min
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 < 30 mm en mujeres y 20 mm en varones

Considerando las situaciones anteriores, es razonable proponer que la remisión debe ser el objetivo terapéutico ideal y no una actividad baja¹⁴. Sin embargo, el término remisión no está suficientemente claro. Dado que no existe un "patrón de oro" que nos ayude a definir con claridad esta situación, los reumatólogos han tenido que extrapolar ciertos síntomas y signos para equipararlos al concepto de ausencia de actividad, lo que ha destapado un nuevo problema, la dificultad para diferenciar la presencia de actividad de su ausencia, dos estados antagónicos que nos indican que la especificidad de los criterios de remisión está definida principalmente por la sensibilidad para detectar niveles muy bajos de inflamación¹⁵.

La presencia de articulaciones inflamadas, secundariamente el dolor articular y la elevación de los reactantes de fase aguda son las consecuencias más directas del proceso inflamatorio y estas variables deberían ser suficientes a la hora de valorar la actividad de un paciente. Sin embargo, la complejidad del proceso inflamatorio, la falta de precisión de la exploración clínica y la naturaleza permanente de las lesiones producidas hacen de la valoración de la actividad inflamatoria un proceso complejo¹⁶. El uso de índices, que combina varias variables para obtener un resultado único, es mejor que la utilización de las variables aisladas¹⁷ y las variables más útiles y precisas se han incluido dentro del *core set* de medidas recomendadas por la ACR y la EULAR^{18,19}. Los índices de actividad que incluyen las medidas recomendadas en el *core set* cumplen los criterios de validez recomendados para ser útiles en la práctica clínica²⁰, pero además tienen otras ventajas como, por ejemplo, que puede ser útiles tanto para medir actividad como mejoría, son relativamente fáciles de calcular, pueden ser utilizados también en los ensayos clínicos y así sus resultados son más interpretables y, finalmente, permiten que el paciente comprenda mejor su enfermedad y entienda a la razón de las modificaciones terapéuticas¹⁶. Dentro de los índices compuestos, el DAS y sus derivados y el Simplified Disease Activity Index (SDAI) son los índices más utilizados en la práctica clínica y el uso de puntos de corte para clasificar a los pacientes en diferentes grados de actividad, que han sido validados frente a medidas de desenlace importantes, permite no sólo tener una interpretación global de la cantidad de inflamación en un momento dado, sino también comparar medidas entre pacientes y la respuesta al tratamiento^{17,21,22}.

Mediante el uso de diferentes variables la clasificación del estado de remisión se puede abordar desde dos perspectivas, con un modelo categórico o con uno dimensional. En el modelo categórico, la clasificación del estado depende de que se cumplan criterios, por ejemplo los criterios preliminares de clasificación de remisión de la ACR (tabla 1)²³, en la que cada una de las variables tiene su propio nivel de corte y se deben cumplir varios o todos de la lista escogida. Este tipo de modelos es el que se usa generalmente en los criterios de clasificación de muchas enfermedades y están diseñados para ser útiles en un conjunto de pacientes y menos para valorar un paciente concreto. Aunque estos criterios se siguen usando, tienen problemas debido a que son excesivamente restrictivos, de manera que pocos pacientes llegan a cumplirlos, e incluyen variables como la fatiga, la rigidez matutina o la inflamación de las vainas tendinosas, que no están incluidas en el conjunto de variables del *core set* y no siempre se evalúan en los ensayos clínicos o la práctica clínica. Se

han propuesto algunas modificaciones, principalmente eliminando la fatiga, para que puedan ser más útiles en la clínica diaria²⁴.

De todos los índices clínicos, la clasificación de remisión basada en el DAS es la más utilizada. Un DAS < 1,6 (con índice articular amplio) se correlaciona bien con los criterios de remisión de la ACR²⁵, pero es el DAS con el índice articular reducido (DAS28), el que más se utiliza. Un DAS28 < 2,6 se corresponde aceptablemente con cumplir los criterios de remisión de la ACR, lo que significa que los pacientes que cumplen estos criterios deberían tener un DAS28 < 2,6²⁵; sin embargo, dado que este punto de corte no se obtuvo basado en pacientes reales, sino en una transformación matemática derivada del DAS, varios trabajos han intentado establecer puntos de corte que fueran más fiables con resultados ligeramente diferentes^{26,27}. La realidad es que un DAS < 1,6 es un criterio de remisión mucho más estricto que un DAS28 < 2,6²⁸, ya que en el DAS28 la no valoración de los tobillos y pies limita la utilidad de este índice en la valoración de los grados más bajos de actividad²⁸. Se ha descrito que hasta un 20% de los pacientes en remisión por el DAS28 pueden tener dos o más articulaciones inflamadas y que el número de articulaciones inflamadas puede llegar a ser superior a 5²⁹⁻³¹, lo que reduce su credibilidad y sugiere en muchos pacientes en estado de remisión definido por el DAS28 tienen un estado de baja actividad^{24,32}.

El SDAI es un índice muy fácil de obtener que emplea cinco de las variables incluidas en el *core set* (número de articulaciones dolorosas e inflamadas con 28 articulaciones, la valoración de la actividad por el paciente y el médico en una escala de 0 a 10 y la PCR en mg/dl). Este índice se correlaciona muy bien con el DAS28, la discapacidad y la progresión del daño estructural en pacientes con enfermedad activa; sin embargo, la correlación con el DAS28 en los niveles de remisión no es tan buena^{16,32,33}. Basado en la opinión de un panel de reumatólogos, se ha definido el punto de corte para la remisión en 3,3²⁷. Conceptualmente, este índice es mejor que el DAS28 para definir remisión, ya que permite un máximo de 2 articulaciones dolorosas, 2 articulaciones inflamadas o 1 de cada, lo que produce menos falsos positivos, tiene valores medios de dolor, valoración de actividad por el paciente y el médico menores que con el DAS28 y obtiene frecuencias de remisión menores que con este último^{27,30,31,33,34}. La clasificación de remisión con el SDAI tiene la ventaja sobre el DAS28 de que utiliza la PCR en vez de la velocidad de sedimentación glomerular, que además de ser una variable más sensible y específica de inflamación es menos dependiente de otras situaciones como la edad, el sexo o las características morfológicas o cuantitativas de la sangre³⁴ y es capaz de reflejar la afectación de los tobillos y pies³⁵. Utilizando como patrón de oro la ausencia de actividad inflamatoria mediante ultrasonografía, nuestro grupo ha descrito que el SDAI es más preciso que el DAS28³² y es capaz de reflejar el compromiso de tobillos y pies mejor que el DAS28 (manuscrito enviado).

Existen otras definiciones de remisión utilizando índices basados en cuestionarios a pacientes. El Patient Activity Scale (PAS) es un índice que incluye el dolor, la valoración de la actividad por el paciente y el HAQ³⁶ y el Routine Assessment of Patient Index RAPID incluye la discapacidad, el dolor y la valoración global del paciente³⁷. Estos índices pueden ser útiles para estudios poblacionales en los que la exploración física y la determinación de los reactantes de fase aguda no son posibles, pero no se recomiendan como métodos de rutina en práctica clínica.

El uso de múltiples definiciones origina que se describan frecuencias de remisión muy diferentes en las mismas poblaciones³³, lo que unido a la ausencia de credibilidad de alguna de estas definiciones y la necesidad clínica de ser cada vez más preciso ha movido a la comunidad reumatológica a la búsqueda de una nueva definición de remisión. El desarrollo de la nueva clasificación ha seguido varios pasos que comenzaron hace años. Uno de los principales aspectos de la definición es que, sea cual sea, debe ser

Tabla 2

Nuevos criterios del American College of Rheumatology (ACR)/European League against Rheumatism (EULAR) de remisión clínica de la artritis reumatoide.

Definición categórica (hay que cumplir todos los criterios)

1. Articulaciones dolorosas ≤ 1
2. Articulaciones inflamadas ≤ 1
3. PCR ≤ 1 mg/dl
4. Valoración de actividad por el paciente ≤ 1 (en escala de 0-10)

Definición basada en un índice

SDAI $\leq 3,3$

congruente con la opinión que tienen los reumatólogos de la situación de remisión en la práctica clínica. En una encuesta realizada a 44 reumatólogos de diferentes países en las que se les preguntaba los valores máximos que podían tener en remisión en cada una de las variables incluidas en el *core set*, tanto si era la única variable utilizada como medida de actividad o si se valoraban todas ellas en conjunto, se obtuvo que la mediana de articulaciones inflamadas era 1 y de articulaciones dolorosas 2, mientras que para el dolor, la valoración del paciente o del médico los resultados eran más dispersos³⁸. Posteriormente y en otras reuniones de consenso, se decidió que la clasificación de remisión debería incluir al menos la valoración de articulaciones dolorosas e inflamadas y un reactante de fase, que no se debía incluir la persistencia o no de tratamiento con FAME, que no debía incluir pruebas de imagen y si era posible que también se pudiera utilizar un índice de actividad clínico³⁹. Desde un punto de vista metodológico, estas definiciones debían validarse frente a desenlaces importantes en la AR como son la ausencia de progresión del daño estructural y de la discapacidad, para lo que se realizó una búsqueda de la literatura⁴⁰ y un análisis de datos procedentes de ensayos clínicos en los que se combinaba tratamiento con fármacos inductores de remisión y biológicos. Los resultados de este proceso han sido presentados a la reunión OMERACT 2010, están actualmente pendientes de ser publicados y se describen en la *tabla 2*.

Estos nuevos criterios para que sean totalmente aceptados deben de validarse en cohortes observacionales, ya que las características de los pacientes de los ensayos clínicos son diferentes⁴¹ y también frente a pruebas de imagen más sensibles, como la ultrasonografía o la resonancia magnética. Estas técnicas son más sensibles que la exploración física para detectar inflamación activa, que es la responsable de la progresión del daño estructural y se ha demostrado la existencia de sinovitis activa subclínica en pacientes en remisión clínica^{32,42}, que es causante de la progresión del daño estructural¹¹. Igual que se ha demostrado que la clasificación de remisión por el SDAI es más precisa que por el DAS28 utilizando como patrón de oro la ausencia de señal Power Doppler en la ultrasonografía³², es necesario validar estos nuevos criterios frente a ese patrón para conocer la sensibilidad y la especificidad y su utilidad en la práctica clínica.

El desarrollo de estos nuevos criterios de remisión clínica de la AR avalados por la ACR y la EULAR va a permitir que las frecuencias de remisión descritas tanto en ensayos clínicos como en cohortes utilicen la misma definición y permite comparar resultados, además han sido desarrollados siguiendo el filtro OMERACT, por lo que serán más aceptados y se aproximarán más al concepto clínico de ausencia de actividad inflamatoria que alguno de los que existían antes, como la clasificación preliminar de la ACR o el DAS. Como todos los nuevos criterios es necesario un tiempo de aceptación y adaptación en la que paulatinamente se irán introduciendo y es razonable suponer que durante algún tiempo coexistirán con otras definiciones.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gabriel SE, Luthra HS. Rheumatoid arthritis: can the long-term outcome be altered? *Mayo Clin Proc.* 1988;63:58-68.
2. 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.
3. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:263-9.
4. 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.
5. Klareskog L, Van der HD, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. The therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:675-81.
6. 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.
7. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovinsky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371:987-97.
8. Wells G, Anderson J, Boers M, Felson D, Heiberg T, Hewlett S, et al. MCID/Low Disease Activity State Workshop: summary, recommendations, and research agenda. *J Rheumatol.* 2003;30:1115-58.
9. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezemer PD, Boers M, Dijkman BA. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum.* 2004;50:36-42.
10. Cohen G, Gossec L, Dougados M, Cantagrel A, Goupille P, Daures JP, et al. Radiological damage in patients with rheumatoid arthritis on sustained remission. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:358-63.
11. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2958-67.
12. Welsing PM, Landewe RB, Van Riel PL, Boers M, Van Gestel AM, Van der LS, et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2082-93.
13. Drossaers-Bakker KW, De BM, Van ZD, Zwiderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1854-60.
14. Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis.* 1995;54:944-7.
15. Smolen JS, Aletaha D. What should be our treatment goal in rheumatoid arthritis today? *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:S-13.
16. Smolen JS, Aletaha D. Activity assessments in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:306-13.
17. Van der Heijde DM, Van't Hof MA, Van Riel PL, Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LB. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:177-81.
18. Scott DL, Panayi GS, Van Riel PL, Smolen J, Van de Putte LB. Disease activity in rheumatoid arthritis: preliminary report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10:521-5.
19. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff MC, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 1993;36:729-40.
20. Boers M, Tugwell P. The validity of pooled outcome measures (indices) in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol.* 1993;20:568-74.
21. Van Riel PL, Van Gestel AM. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59 Suppl 1:28-31.
22. Van Riel PL, Van GA, Van-de PLB. Development and validation of response criteria in rheumatoid arthritis: steps towards an international consensus on prognostic markers. *Br J Rheumatol.* 1996;35 Suppl 2:4-7.
23. Pinals RS, Baum J, Bland J, Fosdick WM, Kaplan SB, Masi AT, et al. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1981;24:1308-15.
24. Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:1252-5.
25. Prevoo ML, Van Gestel AM, Van HT, Van Rijswijk MH, Van-de PLB, Van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol.* 1996;35:1101-5.

26. Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:40–6.
27. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: Defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2625–36.
28. Landewe R, Van der HD, Van der LS, Boers M. Twenty-eight-joint counts invalidate the DAS28 remission definition owing to the omission of the lower extremity joints: a comparison with the original DAS remission. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:637–41.
29. Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1410–3.
30. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:975–9.
31. Van der HD, Klareskog L, Boers M, Landewe R, Codreanu C, Bolosiu HD, et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1582–7.
32. Balsa A, De ME, Castillo C, Peiteado D, Martin-Mola E. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:683–90.
33. Khanna D, Oh M, Furst DE, Ranganath V, Gold RH, Sharp JT, et al. Evaluation of the preliminary definitions of minimal disease activity and remission in an early seropositive rheumatoid arthritis cohort. *Arthritis Rheum.* 2007;57:440–7.
34. Aletaha D, Smolen JS. Remission of rheumatoid arthritis: should we care about definitions? *Clin Experimental Rheumatol.* 2006;24:S-51.
35. Kapral T, Dernoschnig F, Machold KP, Stamm T, Schoels M, Smolen JS, et al. Remission by composite scores in rheumatoid arthritis: are ankles and feet important? *Arthritis Res Ther.* 2007;9:R72.
36. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. A composite disease activity scale for clinical practice, observational studies, and clinical trials: the patient activity scale (PAS/PAS-II). *J Rheumatol.* 2005;32:2410–5.
37. Pincus T, Yazici Y, Bergman MJ. RAPID3, an index to assess and monitor patients with rheumatoid arthritis, without formal joint counts: similar results to DAS28 and CDAL in clinical trials and clinical care. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35:773–8, viii.
38. Aletaha D, Machold KP, Nell VP, Smolen JS. The perception of rheumatoid arthritis core set measures by rheumatologists. Results of a survey. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1133–9.
39. Van Tuyl LH, Vlad SC, Felson DT, Wells G, Boers M. Defining remission in rheumatoid arthritis: results of an initial American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism consensus conference. *Arthritis Rheum.* 2009;61:704–10.
40. Van Tuyl LH, Felson DT, Wells G, Smolen J, Zhang B, Boers M. Evidence for predictive validity of remission on long-term outcome in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:108–17.
41. Sokka T, Pincus T. Most patients receiving routine care for rheumatoid arthritis in 2001 did not meet inclusion criteria for most recent clinical trials or american college of rheumatology criteria for remission. *J Rheumatol.* 2003;30:1138–46.
42. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3761–73.