

Factores pronósticos de la artritis reumatoide

Virginia Villaverde García y Alejandro Balsa Criado

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de origen desconocido, caracterizada por una poliartritis simétrica que afecta a pequeñas y grandes articulaciones, con tendencia a la cronicidad y evolución hacia la deformación y destrucción articular. La etiología es multifactorial, y requiere la interacción entre factores genéticos y estímulos antigénicos, probablemente exógenos, todavía desconocidos¹. Su distribución es universal y se estima que la prevalencia mundial está en torno al 0,8%, siendo su incidencia de aproximadamente 0,5/1.000 habitantes al año^{2,3}. En España afecta a 5 de cada 1.000 adultos⁴. Además, la calidad de vida está reducida en la mayoría de los pacientes, que habitualmente tienen una alteración de la capacidad funcional con dificultad para el trabajo y aumento de la mortalidad.

La AR es una enfermedad clínicamente muy heterogénea con importantes diferencias no sólo entre pacientes, sino también en el mismo paciente en distintas fases de la evolución. Este fenómeno pone de manifiesto dos características importantes de este tipo de procesos: la dificultad de describir el curso natural de la enfermedad y, por tanto, la dificultad de predecir su evolución *a priori*, aspecto de gran importancia si se quiere alterar de una forma eficaz el curso de la enfermedad⁵. En los últimos años, la información de los estudios de cohortes con enfermos que fueron incluidos en la fase inicial de su enfermedad (artritis de reciente comienzo) ha mejorado notablemente nuestro conocimiento sobre el curso de la enfermedad, si bien quedan todavía muchas cuestiones que aclarar⁶.

La necesidad de establecer el pronóstico en la AR, al igual que en otras enfermedades incurables aunque tratables, tiene implicaciones no sólo para el propio paciente que le permitirán una mejor adap-

tación a los cambios sociales, económicos, laborales y emocionales que conlleva la enfermedad, sino también para el propio médico, ya que posiblemente repercutirá en el tratamiento del paciente, en la estrategia terapéutica a seguir y en la valoración del riesgo-beneficio⁷. Bajo estas premisas, se han realizado diversos estudios en los últimos años, en un intento de establecer el pronóstico de la AR. Es indudable que aquellos pacientes con un curso más desfavorable presentan con mayor frecuencia determinados factores pronósticos al inicio de la enfermedad que aquellos con una mejor evolución y respuesta favorable a la terapia antirreumática^{7,8}.

El pronóstico de la AR es, por tanto, muy variable de unos pacientes a otros. Algunas estrategias de tratamiento, más agresivas, mejoran el pronóstico de la AR cuando se utilizan de forma precoz en pacientes con un riesgo elevado de enfermedad grave, entendida en términos de incapacidad funcional, lesión estructural y/o mortalidad. La decisión de usar o no estas estrategias agresivas debe basarse en el pronóstico de cada paciente en concreto. Dado que la mayor proporción de alteraciones radiológicas y, en menor grado, de pérdida de la capacidad funcional, ocurre en los 2 o 3 primeros años de evolución, cuanto antes se formule un pronóstico sobre la enfermedad antes se estará en disposición de tomar una decisión fundada sobre la estrategia de tratamiento más adecuada. Por todo ello, como el pronóstico depende en bastante medida de un tratamiento precoz (a poder ser antes de la aparición de secuelas radiológicas), probablemente el diagnóstico precoz sea el factor pronóstico más importante^{5,9,10}. Esta sola razón justifica el auge actual de las consultas destinadas a atender las artritis de reciente comienzo^{5,6,11,12}. Así, diversos estudios, como el de Houssien et al¹³, han demostrado que la derivación de los pacientes a una consulta de reumatología durante el primer año desde el inicio de la sintomatología mejora su capacidad funcional (medida mediante el cuestionario Nottingham Health Profile, NHP), comparada con la de los pacientes que fueron remitidos más tardíamente¹³. Otros autores han observado que los enfermos que no habían sido tratados por reumatólogos presentaban una mayor discapacidad¹⁴. En

Correspondencia: Dra. V. Villaverde García.
Servicio de Reumatología. Hospital La Paz.
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid.
Correo electrónico: vvgarcia@teleline.es

Recibido el 11-1-2002 y aceptado el 18-1-2002.

TABLA 1. Factores de mal pronóstico en la artritis reumatoide

Factores sociodemográficos
Sexo femenino
Edad ^a
Bajo nivel de estudios
Genotipo DR (HLA DR4 o epítipo compartido) ^a
Factores dependientes de la enfermedad
Factor reumatoide positivo
Número elevado de articulaciones tumefactas
Duración de la artritis
Actividad inflamatoria elevada (clínica o biológicamente [PCR, VSG])
Afección precoz de grandes articulaciones
Grados elevados de discapacidad
Presencia precoz de erosiones radiológicas
Manifestaciones extraarticulares ^b
Factores dependientes del tratamiento
Inicio precoz del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad
Tratamiento prolongado con fármacos modificadores de la enfermedad

^aNo existe unanimidad en los distintos estudios. ^bSu valor pronóstico aislado no está todavía del todo claro.

conclusión, para un adecuado funcionamiento de todo el sistema de atención precoz es fundamental la formación y educación de los médicos de atención primaria^{4,15}.

Tras establecer un diagnóstico correcto, interesa identificar en lo posible aquellos pacientes que van a padecer de una forma más agresiva la enfermedad. Así, la guía de práctica clínica para el manejo de la AR en España (GUIPCAR), realizada por un panel de expertos de la Sociedad Española de Reumatología, establece que los factores predictivos de enfermedad grave pueden clasificarse en sociodemográficos, dependientes de la propia enfermedad y dependientes del tratamiento (tabla 1)¹⁶. No existe ningún parámetro que por sí solo permita estimar el pronóstico de la AR, por lo que se debe recurrir a la combinación de varios de ellos. Además, es difícil separar el efecto individual de un determinado factor de riesgo de su interrelación con los otros factores asociados a un mal pronóstico.

Factores de mal pronóstico en la artritis reumatoide

Factores sociodemográficos

Sexo femenino

En general, la mayoría de los estudios coinciden en un peor pronóstico de la AR en mujeres^{7,17}, aunque existe un subgrupo de varones con una enfermedad altamente discapacitante¹⁸. Ser mujer se asocia a presentar incapacidad funcional 4 años después del comienzo de la enfermedad^{16,19}; sin embargo, no todos los estudios de cohortes han logrado reproducir este hallazgo, por lo que parece probable que el sexo femenino esté ligado a otros factores pronósticos.

Edad

Es un factor pronóstico controvertido. Aunque no existe unanimidad entre los distintos estudios, no parece haber diferencias sustanciales en la gravedad de la enfermedad entre las AR de comienzo en ancianos (mayores de 60-65 años) y en adultos más jóvenes^{7,16,19}.

Bajo nivel de estudios

Se asocia a un aumento de la mortalidad de la enfermedad. No tener estudios secundarios, se asocia a una disminución de más del 50% de la capacidad funcional^{16,20}. Según Glave Testino et al²¹, tener menos de 6 años de educación formal se asocia a formas graves de AR.

Genotipo HLA

La presencia de HLA-DR4 y/o epítipo compartido se ha asociado a una mayor lesión estructural en pacientes con AR, especialmente en países anglosajones^{7,22,23}. La homocigosidad para el epítipo, especialmente en los alelos DR 0401 y DR 0404, se asocia con formas más graves de AR, más concretamente con manifestaciones extraarticulares, como los nódulos reumatoides, la vasculitis, el síndrome de Felty^{23,24}, y un mayor desarrollo de erosiones radiológicas^{25,26}. La presencia del epítipo fuera de una molécula DR4 (como DR1) parece que implica un pronóstico algo mejor²⁷. No obstante, no existe unanimidad sobre el valor pronóstico del genotipo HLA en la práctica clínica. Para algunos autores, su determinación en pacientes con artritis de inicio aportaría una información adicional útil, sobre todo para la predicción de la lesión estructural^{23,27}. Sin embargo, en algunas poblaciones, incluyendo algunos estudios realizados en el área mediterránea, no se ha encontrado una asociación con la gravedad de la enfermedad. Por todo ello, aún queda por determinar si la tipificación debe hacerse de forma habitual¹⁶.

Factores dependientes de la enfermedad

Factor reumatoide positivo

Las AR seropositivas para el factor reumatoide, especialmente a títulos elevados, suelen tener un curso clínico más desfavorable, con mayor lesión estructural articular y mayor frecuencia de manifestaciones extraarticulares que las seronegativas^{7,16,28}. Según un estudio realizado por Van der Heijde en 1995²⁸, el factor reumatoide positivo a partir de 1/80 o 60 U por nefelometría, se asocia con la aparición de erosiones. Un factor reumatoide persistentemente elevado se asocia con más erosiones a los 6 años de seguimiento. La presencia de factor reumatoide IgA positivo, a 3 años del inicio de los síntomas, se correlaciona con la existencia de más erosiones, peor puntuación en el Health Assessment Questionnaire (HAQ) y un mayor número de

articulaciones dolorosas y tumefactas. Cuando se analizan poliartritis de reciente comienzo, el factor reumatoide se constituye como el principal factor que predice la persistencia de la enfermedad y la situación contraria, la seronegatividad predice altos índices de remisión.

Número elevado de articulaciones tumefactas

Un número mayor de 20 articulaciones tumefactas al inicio de la enfermedad predice la actividad futura, incluso la mortalidad^{16,29}. La inflamación acumulativa de articulaciones se asocia a una progresión de la lesión radiológica en un año¹⁶.

Duración de la artritis

Ésta es una de las variables que más se repite en AR establecidas y estaría relacionada, en buena medida, con el retraso en la introducción de la terapia antirreumática.

Actividad inflamatoria de la enfermedad

Los pacientes con mayor actividad de la sinovitis, medida por el número de articulaciones inflamadas o índices compuestos de actividad (Ritchie, Disease Activity Score, Mallya, etc.) suelen tener un peor pronóstico^{7,30,31}. Como en el caso de la discapacidad, es difícil establecer el umbral de actividad que podría predecir una enfermedad grave o no. La participación de un número importante de articulaciones, así como de articulaciones grandes, se relacionaría con una evolución más grave; por el contrario, aquellos pacientes con pocas articulaciones inflamadas, y de pequeño tamaño, tendrían un mejor pronóstico^{7,32}. Cabría incluir los marcadores biológicos de inflamación dentro de este contexto, ya que suelen estar correlacionados con la actividad clínica de la enfermedad. Así, un valor de PCR dos veces por encima de lo normal en la valoración inicial del paciente se asocia con el desarrollo de erosiones en 4 años^{16,21}, y una VSG mayor de 60 mm en la primera hora, de forma continua, se asocia con la presencia de incapacidad a los 18 años^{16,33}.

Afección precoz de grandes articulaciones

La afección precoz de grandes articulaciones (≥ 2), se asocia con la aparición de erosiones a un año de evolución de la enfermedad^{16,34}.

Grado de discapacidad

Un grado importante de alteración de la capacidad funcional al inicio de la enfermedad es un factor de mal pronóstico y suele predecir una discapacidad futura, aunque puede revertirse en parte con la terapia antirreumática⁷. Aquellos pacientes con grados muy elevados de discapacidad al inicio de la enfermedad son los más fácilmente identificables como de peor pronóstico y no tanto aquellos con valores intermedios^{7,8,35}. Así, un HAQ elevado en la visita inicial (≥ 1 sobre 3) se asocia a incapacidad a

los 4 años de seguimiento (OR = 3,02)^{16,20}. Por cada unidad de HAQ por encima de 0 en la visita basal, la OR para la incapacidad aumenta entre 1,60 y 2,94^{16,36}. En pacientes con un HAQ basal $\geq 2,5$, el riesgo relativo de desarrollar incapacidad es de 2,15^{16,37}.

Rapidez de aparición de las erosiones

En la mayoría de los estudios, la existencia de enfermedad erosiva precoz suele predecir una evolución más grave de la enfermedad, especialmente en cuanto a una mayor progresión de la lesión estructural. La rapidez con que aparecen las erosiones (≥ 2 /año) se asocia con un peor pronóstico¹⁶.

Manifestaciones extraarticulares

Dado que las manifestaciones extraarticulares (vasculitis, nódulos reumatoides, escleritis, etc.) se asocian con la seropositividad del factor reumatoide, su valor pronóstico aislado no está todavía del todo claro. La presencia de manifestaciones extraarticulares se asocia, sobre todo, con un aumento de mortalidad^{16,38}.

Factores dependientes del tratamiento

Inicio precoz de tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

Los pacientes con un retraso en el inicio del tratamiento con FAME tienen un peor pronóstico funcional que los pacientes que inician el tratamiento precozmente. Cuanto mayor es el retraso en el inicio del tratamiento, menor es la probabilidad de alcanzar una respuesta satisfactoria y esto, a su vez, implica un peor pronóstico funcional^{16,39}.

Duración del tratamiento

Existe una asociación entre el mayor tiempo de tratamiento con FAME y un mejor pronóstico funcional a largo plazo¹⁶. Sin embargo, existen diversas circunstancias que pueden derivar en una disminución del tiempo de duración del tratamiento⁵, como son:

- El coste del tratamiento. Puede ser elevado y, por tanto, constituir una carga muy importante en los pacientes con un nivel socioeconómico bajo o en situaciones en las que el sujeto deba asumir todo el gasto farmacéutico. Por ello, es muy importante tenerlo en cuenta, ya que si no el paciente puede retrasar la prescripción, reducir la dosis o incluso suspender el tratamiento.
- Factores psicológicos. La duración del tratamiento es mayor en aquellos pacientes con un perfil psicológico más próximo a la normalidad.
- Cumplimiento terapéutico. Según un estudio realizado por Kruger et al⁴⁰, el 50% de los pacientes con AR son incumplidores. En ocasiones, el incumplimiento guarda relación con efectos adversos, ineficacia o supuestas interacciones farmacológicas.

TABLA 2. Capacidad de predicción de la combinación de factores pronósticos en la artritis reumatoide

Estudios	N.º de pacientes	Duración de la artritis (años)	Seguimiento (años)	Medida de desenlace	Factores pronósticos	Predicción (%)
Van der Heijde et al, 1992 ⁴⁸	147	< 1	2	Progresión radiológica	DAS FR	83
Zeben et al, 1993 ⁴⁹	132	< 5	6	Progresión radiológica	DR4 NAT FR	70-80
Brennan et al, 1996 ⁵⁰	175	< 1/2	1	Presencia de erosiones	Grado de erosión Inflamación de 2 articulaciones grandes FR	79
Harrison et al, 1996 ⁵¹	381	< 1	1	HAQ > 1	Duración de la artritis > 3 meses HAQ NAT Sexo femenino	67

DAS: Disease Articular Score; FR: factor reumatoide; NAT: número de articulaciones tumefactas; HAQ: Health Assessment Questionnaire; DR4: HLA-DR4 (genotipo). Tomado de Sanmartí⁷.

En otros casos, es reflejo de la mejoría clínica. Se relaciona con un nivel de estudios bajo, y a menudo es consecuencia de una mala comunicación médico-paciente⁴¹.

– Remisión. Puede ser causa del abandono del tratamiento, y se ha estimado en un 3,8% de los pacientes en tratamiento con FAME.

– Reacciones adversas e ineficacia. Son las dos causas más frecuentes de interrupción del tratamiento. Se estima que el porcentaje de pacientes que cesa el tratamiento por combinación de ambas es del 5-10%^{42,43}.

– Fibromialgia concomitante. En ocasiones, la semiología de una fibromialgia asociada puede ser erróneamente interpretada como una falta de eficacia y motivar un abandono prematuro de un fármaco que estaba siendo eficaz.

– Otros factores. Una mayor actividad y gravedad de la enfermedad implica una peor respuesta al tratamiento, y es probable que el cese del tratamiento ocurra antes que en los casos más leves. La edad, las convicciones personales de los pacientes, el nivel de estudios, el uso de corticoides, etc., son factores que pueden condicionar la duración del tratamiento.

Otros factores pronósticos

La forma de presentación de la artritis (aguda, subaguda, aditiva) no parece que tenga relación con el pronóstico^{7,44}.

El valor pronóstico de otros determinantes biológicos, como las concentraciones de agalactosil IgG⁴⁵, anticuerpos antifilagrina⁴⁶ o valores de proteínas de degradación del cartílago articular⁴⁷, está por determinar. Recientemente, se han realizado diversos estudios^{7,46} para determinar el valor diagnóstico y pronóstico de los anticuerpos antiqueratina (AKA), fac-

tor perinuclear (FAP) y anti-RA⁶, en pacientes con artritis de inicio. Estos anticuerpos aparecen de forma temprana en la AR de reciente comienzo, por lo que su detección puede ser útil para el diagnóstico precoz, especialmente en los casos en los que el factor reumatoide es negativo. Además, la presencia de AKA, y según los estudios del FAP, parece ser un indicador de mayor actividad inflamatoria y de peor evolución de la enfermedad. Sin embargo, hacen falta más estudios que lo confirmen.

Otros factores pronósticos que han sido descritos de forma aislada son: la fuerza de prensión, la densidad mineral ósea, el nivel socioeconómico, la morbilidad asociada y los valores de la hemoglobina y las plaquetas⁵.

Combinación de factores pronósticos

Dado que no existe un único factor que pueda predecir la evolución de un paciente con AR de forma fiable, se han realizado en los últimos años diversos estudios, en un intento de analizar si una combinación de varios factores podría aumentar el poder de predicción (tabla 2)^{7,48-51}. De los resultados de estos estudios se podría concluir que el 70-80% de los pacientes podrían ser identificados como de mal pronóstico, en función de la lesión radiológica, según una combinación de variables, que siempre incluye un índice clínico de actividad inflamatoria y el factor reumatoide, y con frecuencia el grado de discapacidad, la duración de la artritis y, en ocasiones, el genotipo DR^{5,7,20}. El valor predictivo de estas variables es algo inferior cuando la medida de desenlace es la discapacidad, posiblemente porque en la capacidad funcional influyen distintos factores no relacionados de forma directa con la enfermedad^{7,52}.

Por otra parte, no hay que olvidar que los factores pronósticos han sido identificados en estudios de grupos de pacientes y, por tanto, tienen un valor limitado en su aplicación a pacientes individuales^{5,7}. Así, para un paciente concreto se podría decir que el principal factor de mal pronóstico es que el proceso inflamatorio siga estando activo a pesar del tratamiento antirreumático. Está bien establecido que la persistencia de la inflamación articular es la principal causa de la lesión estructural progresiva y de la discapacidad, y que el control de la actividad inflamatoria reduce la progresión de la lesión estructural^{7,53-55}. En un metaanálisis realizado recientemente por Anderson et al⁵⁶, se identifican cuatro factores predictivos independientemente de la enfermedad: sexo femenino, notable discapacidad (clase III del ACR), tratamiento previo con fármacos modificadores de la enfermedad y, sobre todo y el más importante, la duración de la artritis. Será necesario continuar investigando en el pronóstico de la AR, para lo cual será preciso identificar nuevas variables pronósticas, así como elaborar medidas de desenlace más fiables o que detecten más precozmente la lesión articular.

Bibliografía

- Balsa A. Tratamiento actual de la artritis reumatoide y perspectivas. *Aula Médica. Reumatología* 2001;1:19-51.
- Silman AJ. Rheumatoid arthritis. En: Silman AJ, Hochberg MC, editors. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. Oxford: Oxford University Press, 1993.
- Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España (GUIPOAR). Sociedad Española de Reumatología 2001;17.
- Villaverde V, Hernández-García C, Fernández-Sueiro JL, Hernández A, Graña J, Carmona L. Prevalencia de la artritis reumatoide en la población española. *Rev Esp Reumatol* 2000;27:157.
- Martínez A, Batlle-Gualda E, Pascual E. Curso y evolución de la artritis reumatoide. Factores pronóstico. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*, 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. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología* 2000;1:3-9.
- Sanmartí R. ¿Se puede predecir la evolución de la artritis reumatoide? *Rev Esp Reumatol* 2000;27:260-5.
- Young A, Van der Heijde DMFM. Can we predict aggressive disease? *Baill Clin Rheumatol* 1997;11:27-48.
- Batlle-Gualda E. Artritis reumatoide grave. Métodos para medir la actividad de la artritis. Criterios pronósticos y su relación con el tratamiento. En: Rodríguez de la Serna A (coordinador). *Nuevas terapéuticas en la artritis reumatoide*. Barcelona: Ed. MCR, 1996; p. 17-32.
- Ivorra J, Batlle-Gualda E. Medida de la progresión radiológica en la artritis reumatoide. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología* 2001;2:189-200.
- Hulsemann JL, Zeidler H. Undifferentiated arthritis in an early synovitis outpatient clinic. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:37-43.
- Eberl G, Machold KP, Zimmermann C, Leeb B, Neil V, Windisch B, et al. Early arthritis clinics may allow improved approaches to treat rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40(Suppl 9):95.
- Houssien DA, Scott DL. Early referral and outcome in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27:300-2.
- Ward MM, Leigh JP, Fries JF. Progression or functional disability in patients with rheumatoid arthritis. Associations with rheumatology subspecialty care. *Arch Intern Med* 1993;153:2229-37.
- Glazier RH, Dalby DM, Badley EM, Hawker GA, Bell MJ, Buchbinder R, et al. Management of the early and late presentations of rheumatoid arthritis: a survey of Ontario primary care physicians. *Can Med Assoc J* 1996;155:679-87.
- Factores pronósticos de la artritis reumatoide. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España (GUIPCAR). Sociedad Española de Reumatología 2001;68-70.
- Belghomari H, Saraux A, Allain J, Guedes C, Youinou P, Le Goff P. Risk factors for radiographic articular destruction of hands and wrists in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2534-8.
- Mottonen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Iloinen J, Hannonen P. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with «sawtooth» strategy. *Ann Rheum Dis* 1998;57:533-9.
- Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype? A prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology* 1999;38:228-34.
- Pincus T, Callahan LF. Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis* 1985;38:973-84.
- Glave Testino C, Cardiel M, Arce Salinas A, Alarcón Segovia D. Factors associated with disease severity in Mexican patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:589-94.
- Weyand CM, Hicock KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992;117:801-6.
- Harrison B, Thomson W, Symmons D, Ollier B, Wiles N, Payton T, et al. The influence of HLA-DRB1 alleles and rheumatoid factor on disease outcome in an inception cohort of patients with early inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2174-83.
- Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1992;89:2022-39.
- Emery P, Salmon M, Bradley H, Wordsworth P, Tunn E, Bacon PA, et al. Genetically determined factors as predictors of radiological change in patients with early symmetrical arthritis. *BMJ* 1992;305:1387-9.
- Reveille JD, Alarcon GS, Fowler SE, Pillemer SR, Neuner R, Clegg DO, et al. HLA-DRB1 genes and disease severity in rheumatoid arthritis: the MIRA trial group minocycline in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1802-7.
- Weyand CM, McCarthy TG, Goronzy JJ. Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1995;95:2120-6.
- Van der Heijde A, Remme CA, Hofman DM, Jacobs JWG, Bijlma JWJ. Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:1466-74.
- Van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, Van der Voort EA, Breedveld FC. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow-up study. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1029-35.
- Van Leeuwen MA, Van der Heijde DMFM, Van Rijswijk MH, Houtman PM, Van Riel PLCM, Van de Putte LBA, et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts and acute phase reactants. *J Rheumatol* 1994;21:425-9.

31. Young A, Corbett M, Winfield J, Jaqueremanda D, Williams P, Papasavvas G, et al. A prognostic index for erosive changes in the hands, feet and cervical spine in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27:94-101.
32. Harrison BJ, Symmons DP, Brennan P, Barrett, Silman AJ. Natural remission in inflammatory polyarthritis: issues of definition and prediction. *Br J Rheumatol* 1996;35:1096-100.
33. Furst DE. Predictors of worsening clinical variables and outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:309-19.
34. Brennan P, Harrison B, Barrett E, Chakravarty K, Scott D, Silman A, et al. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study. *BMJ* 1996;313:471-6.
35. Young A. Short term outcomes in recent onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(Suppl 2):79-86.
36. Wolfe F, Hawley DJ. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: work disability. A prospective 18 years study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998;25:2108-17.
37. Wolfe F, Cathey MA. The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1298-306.
38. Gordon DA, Stein JL, Broder I. The extraarticular features of rheumatoid arthritis: a systematic analysis of 127 cases. *Am J Med* 1973;54:445-52.
39. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, McSaffar A, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 years follow-up on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000;27:623-9.
40. Kruger K, Bu De KU, Schattenkirchner M. Studies on long-term compliance of basic therapeutics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Akt Rheumatol* 1993;18:120-6.
41. Rooney RJ, Buchanan WW. In rheumatoid arthritis is compliance in physicians more of a problem than compliance in patients? *Clin Rheum* 1990;9:315-8.
42. Wijnands MJ, Van t Hof MA, Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LB, Van Riel PL. Long-term second-line treatment: a prospective drug survival study. *Br J Rheumatol* 1992;31:253-8.
43. Wolf F, Hawley DJ, Canthey MA. Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-years prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol* 1990;17:994-1002.
44. Luukkainen R, Isomaki H, Kajander A. Prognostic value of the type of onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1983;42:274-5.
45. Bodman-Smith K, Sumar N, Sinclair H, Isenberg D, Young A. Agalactosyl IgG (Gal [0]) –an analysis of its clinical utility in the long-term follow-up of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:1063-6.
46. Muñoz-Fernández S, Álvarez-Doforno R, González-Tarrio JM, Balsa A, Richi P, Fontán G, et al. Antiperinuclear factor as a prognostic marker in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2572-7.
47. Fex E, Eberhardt K, Saxne T. Tissue-derived macromolecules and markers of inflammation in serum in early rheumatoid arthritis: relationship to development of joint destruction in hands and feet. *Br J Rheumatol* 1997;36:1161-5.
48. Van der Heijde DMFM, Van Riel PLCM, Van Leeuwen MA, Vant Hof MA, Van Rijnsijk MH, Van de Putte LB, et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992;31:519-26.
49. Van Zeben D, Hazes JMW, Zwinderman AH, Vanderbroucke JP, Breedveld FC. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a follow-up study. *J Rheumatol* 1993;20:1288-96.
50. Brennan P, Harrios B, Barrett EM, Chakravarty K, Scott DG, Silman A, et al. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study. *BMJ* 1996;24:471-6.
51. Harrison BJ, Symmons DP, Brennan P, Bankhead CR, Barrett EM, Scott DG, et al. Inflammatory polyarthritis in the community is not a benign disease: predicting functional disability one year after presentation. *J Rheumatol* 1996;23:1326-31.
52. Escalante A, Del Rincón I. How much disability in rheumatoid arthritis is explained by rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 1999;42:1712-21.
53. Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset RA. A 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998;41:1571-82.
54. Drossaers-Bakker KW, De Buck M, Van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JMW. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis. The effect of disease activity and radiologic damaging over time. *Arthritis Rheum* 1999;42:1854-60.
55. Stenger AAME, Van Leeuwen MA, Houtman PM, Bruyn GAW, Speerstra F, Barendsen BC, et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol* 1998;37:1157-63.
56. 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.