

Actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con agentes inhibidores del TNF en la artritis reumatoide

Miembros del Panel (Comité de expertos de la SER)*

La artritis reumatoide (AR) es una sinovitis crónica que afecta en España al 0,5% de la población adulta¹. En la mayoría de los pacientes el curso es progresivo y conduce a la lesión estructural articular, el deterioro funcional y la disminución de la calidad de vida, el aumento de la morbilidad y la mortalidad.

El tratamiento de la AR debe dirigirse a disminuir al máximo la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y sus consecuencias. Aunque los antiinflamatorios no esteroideos proporcionan un alivio sintomático, los agentes que en estudios controlados han demostrado su capacidad para enlentecer o detener la progresión de la AR son los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), entre los que cabe destacar, por su eficacia y rapidez de acción, el metotrexato², la sulfasalazina³ y la leflunomida⁴. En este contexto, es necesario destacar la eficacia de las nuevas terapias con agentes inhibidores del factor de necrosis tumoral (terapia anti-TNF), etanercept e infliximab. En estudios controlados, ambos agentes han demostrado una alta eficacia, al mejorar los parámetros clínicos de la actividad de la AR y producir un enlentecimiento o detención de las lesiones radiográficas en un alto porcentaje de pacientes^{2,5}. Aunque la disponibilidad de la terapia anti-TNF ha mejorado sensiblemente nuestra capacidad para modificar la evolución de la AR, dados

su alto coste y la información todavía limitada sobre sus posibles efectos secundarios cuando se administran de forma prolongada, es necesario evitar su uso indiscriminado. Por ello, es aconsejable integrar su uso dentro de una estrategia terapéutica global de la enfermedad. El presente Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología es una actualización del elaborado con los mismos fines el año 2000⁶. Estas recomendaciones deben servir de referencia tanto para los reumatólogos como para todos aquellos que, desde otras posiciones, tengan interés en el tratamiento de la AR.

Objetivo terapéutico en la artritis reumatoide

El objetivo ideal del tratamiento en la AR es conseguir la remisión de la enfermedad. Puesto que ello es actualmente inalcanzable en la mayoría de los pacientes, como alternativa se debe aspirar a obtener el mejor control posible de su actividad. Como mínimo se considera que la mejoría obtenida con el tratamiento debe propiciar en una disminución de la actividad inflamatoria suficiente para obtener un alivio sintomático significativo para el paciente, la preservación de su capacidad funcional para realizar las actividades cotidianas, incluyendo el mantenimiento de la capacidad laboral y de la calidad de vida, el retraso o detención de la lesión estructural articular, así como la prevención de la morbilidad y la mortalidad.

Puesto que el mantenimiento de la actividad de la enfermedad conduce a la lesión estructural articular y a la incapacidad funcional⁷, los miembros del Panel consideran crítico establecer unos valores máximos permisibles de actividad de la AR. Dichos valores deben ser cuantitativos, reproducibles y de fácil aplicación en la práctica clínica. En este sentido, el Panel acordó que en ausencia de remisión de la AR, un objetivo terapéutico deseable es alcanzar un bajo grado de actividad, definido como un DAS28 < 3,2⁸ o, en su defecto, un máximo de 5 articulaciones tumefactas y dolorosas. Cuando en la AR se instaure tratamiento con FAME, agentes anti-TNF o terapia combinada, la no consecución del objetivo terapéutico constituye indicación para cambio de tratamiento. El Panel considera que existen circunstancias individuales en que, a pesar de haberse alcanzado los parámetros de mejoría antes propuestos genéricamente como objetivo te-

*J.M. Álvaro-Gracia Álvaro (Madrid), J.L. Andreu Sánchez (Madrid), F.J. Ballina García (Oviedo), E. Batlle Gualda (Alicante), R. Cáliz Cáliz (Granada), J. Carbonell Abelló (Barcelona), L. Carreño Pérez (Madrid), M. Figueroa Pedrosa (San Sebastián), J. Gómez-Reino Carnota (Santiago), T. González García (Santa Cruz de Tenerife), A. Laffon Roca (Madrid), J.L. Marengo de la Fuente (Sevilla), E. Martín Mola (Madrid), J. Mulero Mendoza (Madrid), E. Pascual Gómez (Alicante), V. Rodríguez-Valverde (Santander), J.M. Salazar Vallinas (Badajoz), R. Sanmartí Sala (Barcelona), J. Tornero Molina (Guadalajara), J. Valverde García (Barcelona).

Comité de Redacción: V. Rodríguez-Valverde, E. Pascual Gómez, E. Batlle Gualda, J. Gómez-Reino Carnota, R. Sanmartí Sala.

Correspondencia: J. Gómez-Reino Carnota.
Servicio de Reumatología. Hospital Clínico de Santiago.
A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela (A Coruña).

Recibido el 12-2-2002 y aceptado el 19-2-2002.

rapéutico, estaría justificado el progreso en la escala terapéutica y, por tanto, el cambio de tratamiento. Dentro de esta consideración se incluye, entre otros, a los pacientes con progresión significativa de las erosiones corticales, puesto que éstas no progresan en ausencia de inflamación articular⁹, y los pacientes con artritis persistente en localizaciones de especial importancia funcional, como las caderas y las rodillas; en este sentido, se ha sugerido la posibilidad de disminuir el número de prótesis articulares gracias a un tratamiento precoz y eficaz de la inflamación articular. Finalmente, merecen una consideración especial aquellos pacientes, como músicos, deportistas o con cualquier otra profesión, que requieran una especial destreza de un determinado grupo articular. La persistencia de artritis no resuelta con medidas locales, como la terapia intra-articular en las articulaciones necesarias para desempeñar su actividad profesional, indica la no consecución del objetivo terapéutico y constituye una indicación de cambio de tratamiento.

En su análisis del problema terapéutico que representa la AR, el Panel considera que del conjunto de pacientes con AR es aconsejable diferenciar la situación de los diagnosticados recientemente de AR, o que no han sido tratados con FAME, de aquellos otros enfermos con AR de larga evolución previamente tratados con estos agentes. Por ello, las estrategias terapéuticas en estas dos situaciones se expondrán por separado.

Evaluación clínica, funcional y radiográfica de la artritis reumatoide

Los miembros del Panel recomiendan que el conjunto mínimo de parámetros que deben ser medidos en todos los pacientes para evaluar la actividad de la enfermedad, y así poder determinar sobre bases objetivas si se ha conseguido el objetivo terapéutico, son:

1. Número de articulaciones dolorosas y tumefactas. Se recomienda realizar por separado recuentos del número de articulaciones dolorosas y tumefactas basados en un mínimo de 28 articulaciones¹⁰. Este método ha demostrado ser válido para el cálculo del DAS28¹¹ propuesto en este documento. En todo caso, el clínico valorará en cada enfermo la necesidad de explorar las articulaciones no incluidas en este recuento. El examen de un mayor número de articulaciones (68 para el dolor y 66 para inflamación) aportarán más información y son aconsejables cuando se puedan llevar a cabo.
2. Dolor evaluado por el paciente. Se recomienda medir el dolor evaluado por el enfermo, con una escala visual analógica (EVA) horizontal de 10 cm, dividida, mediante marcas verticales, en 10 segmentos iguales de 1 cm. Las mediciones se acompañarán con descriptores numéricos del 0 al 10, y

en los extremos se indicará ningún dolor (0) y máximo dolor (10).

3. Evaluación global de la enfermedad efectuada de forma independiente por el médico y el enfermo. Se recomienda utilizar el mismo tipo de EVA anterior, con descriptores numéricos del 0 al 10, aunque en este caso los extremos indicarán muy bien (0) y muy mal (10).

4. Reactantes de fase aguda. Se recomienda incluir la velocidad de sedimentación globular y los niveles de proteína C reactiva.

5. Evaluación de la capacidad funcional. Se recomienda evaluar la función física autopercebida mediante cuestionarios validados. El HAQ (Health Assessment Questionnaire) de 20 ítems¹² parece el más adecuado para su utilización en clínica. Actualmente, se considera que un cambio de dos pasos en la escala del HAQ (que se puntúa en una escala de 0 a 3 graduada en pasos de 0,125), es decir, una variación de 0,25 puntos, equivaldría a un cambio real o clínicamente significativo¹³. Otros cuestionarios también pueden ser útiles¹⁴.

6. Evaluación del daño estructural. Se recomienda realizar una radiografía de las manos y los pies, así como de cualquier otra articulación especialmente afectada, con una frecuencia anual, durante los primeros 3 o 4 años de evolución de la enfermedad, o cuando se inicie tratamiento anti-TNF. Además de su lectura cualitativa habitual se recomienda utilizar un método cuantitativo simplificado, como el SENS (Simple Erosion Narrowing Score), que evalúa la presencia/ausencia de erosiones en las manos y los pies¹⁵.

7. Valoración de la calidad de vida relacionada con la salud. No se hace ninguna recomendación al respecto. En caso de realizarse, su evaluación se hará mediante cuestionarios validados.

Cada decisión terapéutica debe ser precedida de una evaluación de la respuesta al tratamiento actual, obtenida preferentemente mediante determinación de los elementos que forman el DAS28: número de articulaciones dolorosas y tumefactas (sobre 28 articulaciones), VSG y evaluación global de la enfermedad efectuada por el paciente. En tanto no se haya conseguido el objetivo terapéutico, las evaluaciones deberán realizarse al menos cada 3 meses. Una vez conseguido dicho objetivo, este intervalo puede ampliarse, pero se recomienda que no sea superior a 6 meses. Se considera que el enfermo está activo y que, por tanto, no se ha conseguido el objetivo terapéutico cuando presenta un DAS28 > 3,2 o, en su defecto, un número de articulaciones tumefactas y dolorosas superior a 5.

Para facilitar en la práctica clínica la evaluación sistematizada de los pacientes con AR y la toma de decisiones terapéuticas siguiendo los criterios estandarizados propuestos, el Panel recomienda el establecimiento en las unidades de reumatología de clínicas específicas para su tratamiento.

Indicaciones de terapia anti-TNF en pacientes no tratados previamente con FAME

El Panel considera que se debe prestar una atención muy especial a los enfermos con un diagnóstico reciente de AR, puesto que en ellos es razonable esperar que un tratamiento correctamente programado será especialmente eficaz. En este sentido, la necesidad de instaurar tratamiento con FAME tan pronto como se ha establecido el diagnóstico de AR a fin de evitar su progresión está firmemente establecida¹⁶. En su apoyo están, entre otros, los datos de un metaanálisis de 11 estudios que incluyen a 1.435 pacientes, en el que se apreció que la duración de la enfermedad al inicio del tratamiento era la variable con mayor peso para predecir la respuesta a los FAME¹⁷. La mayor objeción al tratamiento precoz con FAME es la posibilidad de tratar como AR a pacientes con poliartritis transitoria pero, en todo caso, una poliartritis que persiste más de 12 o 14 semanas^{18,19} tiene una alta probabilidad de ser persistente.

Para facilitar el acceso rápido de los enfermos con AR de inicio reciente a un tratamiento correcto, el Panel considera de importancia crucial que las unidades de reumatología establezcan los mecanismos necesarios de comunicación con los centros de salud para agilizar la referencia de los pacientes con artropatías inflamatorias, con el fin de confirmar en su caso el diagnóstico de AR e instaurar tratamiento con FAME lo antes posible. Se considera que los enfermos con un cuadro articular inflamatorio deben ser remitidos al reumatólogo (y atendidos por éste) lo antes posible, pero nunca más tarde de 3 meses desde el inicio de los síntomas. Para que las unidades de reumatología puedan atender con la deseable rapidez a estos pacientes, el Panel recomienda el establecimiento en dichas unidades de clínicas de artritis precoz.

Antes de la utilización de agentes anti-TNF en pacientes con AR de reciente comienzo, los miembros de este Panel consideran necesario el uso de al menos dos de los FAME más relevantes, según las pautas especificadas en el siguiente apartado. Se considera que son candidatos a terapia anti-TNF aquellos pacientes en los que el tratamiento con al menos dos de estos FAME, ya sea en monoterapia o en terapia combinada y siempre que uno de ellos sea el metotrexato, no haya conseguido el objetivo terapéutico o bien que el FAME haya tenido que suspenderse por toxicidad o intolerancia. Por tanto, tras el fracaso o la intolerancia con dos FAME se recomienda iniciar tratamiento anti-TNF con cualquiera de los dos agentes disponibles actualmente (etanercept o infliximab). Aunque todos los FAME han demostrado en mayor o menor grado su eficacia en estudios controlados, el Panel considera como FAME más relevantes, atendiendo a su rapidez de ac-

ción, eficacia clínica, influencia sobre la evolución de las lesiones radiográficas y tolerancia, el metotrexato, la sulfasalazina y la leflunomida. Esta opinión no excluye la utilización de otros FAME, como aurotiomalato sódico, ciclosporina y/o antipalúdicos, pero su uso no debe considerarse indispensable antes de instaurar la terapia anti-TNF.

Dosis y pautas recomendadas de los FAME más relevantes

Los miembros del Panel recomiendan, por orden alfabético, las siguientes pautas para conseguir el objetivo terapéutico:

1. Leflunomida: 20 mg/día durante 3 meses (tras dosis inicial de carga de 100 mg/día durante 3 días).
2. Metotrexato: 7,5 mg semanales durante el primer mes. Si al mes persiste la artritis en cualquier localización, se aumentará a 15 mg semanales. Si al mes todavía persiste la artritis, se aumentará a 20 mg. Si tras 2 meses con una dosis de 20 mg semanales (o en caso de intolerancia a 20 mg, la dosis máxima tolerada en cada paciente) no se ha obtenido el objetivo terapéutico, es indicación de cambio de tratamiento. En pacientes con buena tolerancia se puede considerar una dosis superior. En caso de ineficacia con metotrexato oral, el clínico puede considerar, por su mayor biodisponibilidad, la posibilidad de su administración por vía subcutánea²⁰. Se recomienda añadir suplementos de ácido fólico (5 mg semanales).
3. Sulfasalazina: 2 g diarios durante 3 meses.

Indicaciones de terapia anti-TNF en pacientes previamente tratados con FAME

En los pacientes previamente tratados con FAME, el Panel considera que antes de iniciar terapia anti-TNF se debe comprobar si han sido tratados correctamente de acuerdo con las dosis y pautas recomendadas en el apartado anterior y proceder según la situación en cada caso:

1. Si ha sido tratado correctamente y no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, se recomienda iniciar terapia anti-TNF.
2. Si no ha sido tratado correctamente, se recomienda antes de considerar la terapia anti-TNF iniciar de nuevo el tratamiento con FAME siguiendo las pautas recomendadas.
3. En el caso particular de pacientes en los que la AR hubiese entrado en remisión con un FAME concreto, éste se hubiese suspendido y la enfermedad se hubiese reactivado, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FAME que indujo la remisión, antes de considerar la terapia anti-TNF.

Evaluación de la respuesta y modificaciones del tratamiento en pacientes con terapia anti-TNF

Una vez iniciado tratamiento con uno de los agentes anti-TNF disponibles (etanercept o infliximab), se evaluará la respuesta terapéutica a las 16 semanas. Si con el agente utilizado se obtiene el objetivo terapéutico, se continuará el tratamiento de forma indefinida realizando cada 3-4 meses las evaluaciones anteriormente indicadas.

Si a las 16 semanas no se ha conseguido el objetivo terapéutico, teniendo en cuenta que la dosis óptima de infliximab no está definitivamente establecida y que ambos agentes anti-TNF difieren en su naturaleza y mecanismo de acción, el Panel considera que se debe plantear la posibilidad de modificación de la terapia anti-TNF de acuerdo con el siguiente esquema:

1. Si el paciente está siendo tratado con etanercept, deberá sustituirse por infliximab a la dosis estándar recomendada (3 mg/kg por infusión) y evaluar la respuesta a las 14-16 semanas del cambio de tratamiento²¹.
2. Si el paciente está siendo tratado con infliximab a la dosis estándar recomendada (3 mg/kg por infusión), se recomienda aumentarla a 5 mg/kg por infusión²². Si a las 16 semanas de haber modificado el tratamiento con infliximab no se consigue el objetivo terapéutico, se cambiará a etanercept y se evaluará de nuevo la respuesta a las 16 semanas del cambio de tratamiento.

En ambas situaciones, si en la evaluación realizada a las 16 semanas del cambio de agente anti-TNF no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, pero se observa una mejoría superior al 20% en la evaluación global de la enfermedad por el paciente (EVA) o por el médico y teniendo en cuenta que actualmente no existen otras alternativas terapéuticas, el Panel considera que se debe mantener el tratamiento con el agente anti-TNF que el clínico considere de elección para ese paciente.

Evaluación previa y vigilancia del paciente en terapia anti-TNF

Es imprescindible que el médico conozca detalladamente la ficha técnica de los dos agentes disponibles y se ajuste a sus recomendaciones. La presencia de una infección activa, sistémica o localizada, constituye una contraindicación absoluta para el inicio de terapia anti-TNF. No existen estudios sobre su seguridad durante el embarazo y la lactancia, por lo que no deberán emplearse en estas situaciones. También se desconoce su efecto sobre pacientes vacunados con virus atenuados y en pacientes con infección crónica por los virus de la hepatitis B y C. Debe tenerse una especial pre-

caución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que ésta puede agravarse, especialmente con infliximab. El infliximab está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave. En pacientes con insuficiencia cardíaca leve tratados con infliximab, deberá vigilarse estrechamente al paciente y suspenderse el tratamiento en caso de que aparezcan datos sugestivos de empeoramiento de su insuficiencia cardíaca. Se han descrito casos de enfermedad desmielinizante con terapia anti-TNF, especialmente con etanercept²³.

Se debe prestar una atención muy especial al posible desarrollo de infecciones durante el tratamiento. En esta situación, su diagnóstico y tratamiento precoz, así como la supresión temporal de la terapia anti-TNF, son fundamentales. Especial consideración merece el mayor riesgo de tuberculosis en pacientes tratados con infliximab, frecuentemente con clínica y localización atípicas²⁴. Se desconoce si es un efecto característico de este agente o consecuencia de su mayor utilización, en comparación con etanercept, en países como el nuestro, con una alta prevalencia de infección tuberculosa latente. En este sentido, el Panel considera obligado eliminar en todo paciente que vaya a iniciar tratamiento anti-TNF la existencia de tuberculosis activa o de contacto reciente con enfermos con tuberculosis, así como investigar la posibilidad de infección tuberculosa latente. Para ello, deberá recogerse en la historia clínica la existencia de antecedentes de tuberculosis, posibles contactos recientes con pacientes con tuberculosis, realizar una radiografía de tórax para descartar tuberculosis activa o signos radiográficos consistentes con una antigua infección tuberculosa, así como realizar una prueba de la tuberculina (PPD). Si el PPD es positivo, considerándose como tal en estos pacientes con AR una induración ≥ 5 mm a las 48-72 h, se considerará una infección tuberculosa latente. Si la induración es < 5 mm se debe realizar una nueva prueba de tuberculina (*booster*), 1-2 semanas después, especialmente en personas mayores de 50 años. Si a las 48-72 h del *booster* la induración es ≥ 5 mm se considerará igualmente que el paciente padece una infección tuberculosa latente²⁵. Puesto que en individuos vacunados con BCG es imposible saber si un PPD positivo es consecuencia de la vacuna o indicativo de infección tuberculosa latente, deberán seguirse las mismas recomendaciones que en los no vacunados. En todo paciente con infección tuberculosa latente, evidenciada por lesiones radiográficas residuales en la radiografía de tórax y/o un test de tuberculina positivo, debe instaurarse un tratamiento específico antes de iniciar la terapia anti-TNF. La pauta de elección para tratamiento de la infección tuberculosa latente²⁶ es con isoniazida (5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg diarios), durante 9 meses, pues se ha demostrado que el tra-

tamiento durante 6 meses es menos efectivo. En caso de intolerancia a la isoniazida se recomienda rifampicina a dosis de 10 mg/kg/día (máximo de 600 mg diarios) durante 4 meses, o rifampicina a la misma dosis más pirazinamida (15-20 mg/kg/día) durante 2 meses, si bien con esta pauta el riesgo de hepatotoxicidad puede ser mayor.

Consideraciones finales

La AR es una enfermedad grave, aunque el arsenal terapéutico actualmente disponible ha mejorado sensiblemente las posibilidades de detener, o al menos enlentecer, su evolución. Su tratamiento secuencial o en terapia combinada con FAME tiene como objetivo el control de la enfermedad en la mayor cuantía posible, por lo que la respuesta al tratamiento debe ser evaluada de forma rigurosa, con procedimientos estandarizados. La no consecución del objetivo terapéutico tras la correcta utilización de dos FAME relevantes es indicador de un curso desfavorable y constituye una indicación para la terapia con agentes anti-TNF.

El Panel considera de especial importancia que los pacientes con AR tengan la posibilidad de un acceso rápido a un tratamiento especializado.

La SER es consciente de los cambios rápidos que se están produciendo en el tratamiento de la AR, por lo que considera que las presentes recomendaciones son provisionales y que deben continuar revisándose periódicamente conforme aparezca mayor información sobre los actuales agentes anti-TNF, se disponga de nuevos inhibidores del TNF o aparezcan nuevas terapias biológicas.

Bibliografía

1. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1040-5.
2. Bathon JM, 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.
3. Van Jaarsveld CHM, Jacobs JW, Van der Veen MJ, Blaauw AA, Kruize AA, Hofman DM, et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2000;59:468-77.
4. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al. Two years, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2001;44:1984-92.
5. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Bredewell FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
6. Miembros del Panel (Comité de Expertos de la SER). Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con agentes inhibidores del TNF y otros fármacos inductores de remisión en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2000;27:352-4.
7. Welsing PM, Van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeneij LA, Van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2009-17.
8. Van Riel PL. Provisional guidelines for measuring disease activity in RA clinical trials. Editorial. *Br J Rheumatol* 1992;31:793-4.
9. McGonagle D, Conaghan PG, O'Connor P, Gibbon W, Green M, Wakefield R, et al. The relationship between synovitis and bone changes in early, untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1706-11.
10. Fuchs HA, Pincus T. Reduced joint counts in controlled clinical trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:470-5.
11. Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van de Putte BA, Van Riel PL. Modified Disease Activity Scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
12. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ): reliability, validity and transcultural equivalency. *J Rheumatol* 1993;20:2116-22.
13. Wolfe F, Pincus T. Listening to the patient: a practical guide to self-report questionnaires in clinical care. *Arthritis Rheum* 1999;42:1797-808.
14. Batlle-Gualda E, Chalmers Verdejo I. Calidad de vida en la artritis reumatoide (en prensa). *Rev Esp Reumatol* 2002;29.
15. Van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38:941-7.
16. Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology* 2001;40:1211-20.
17. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson AT. Factors predicting the response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000;43:22-9.
18. Green M, Marzo Ortega H, McGonagle D, Wakefield R, Proudman S, Conaghan P, 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.
19. Tunn EJ, Bacon PA. Differentiating persisting from self-limiting symmetrical synovitis in an early arthritis clinic. *Br J Rheumatol* 1993;3297-103.
20. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, Steele AD, Mock D. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol* 1993;20:1845-9.
21. Shergy WJ, Phillips RM, Hunt RE, Hernández J. Safety and efficacy of Infliximab therapy after etanercept failure: a case series. *Arthritis Rheum* 2001;44(Suppl):81.
22. Vollenhoven RF, Gullstrom E, Brannemark S, Klareskog L. Dose escalation of Infliximab in clinical practice: data from the Stockholm TNFα registry. *Arthritis Rheum* 2001;44(Suppl):82.
23. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sanberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor α therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-9.
24. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabil-Levens E, Kasznica J, Switman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
25. Unidad de Investigación en tuberculosis de Barcelona (UITB). Área de tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Grupo de estudio de sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Documento de Consenso sobre la prevención y control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1999;113:710-5.
26. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47 (update 2001;164:1319-20).