

Original

¿EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE VARONES Y MUJERES PARAGUAYOS CON ARTRITIS REUMATOIDE?

Lourdes Román¹, Sonia Cabrera-Villalba¹, Susan Riquelme¹, Jhonatan Losanto¹, Margarita Duarte¹¹Departamento de Reumatología, Hospital de Clínicas FCM-UNA, San Lorenzo, Paraguay (HC-FCM UNA)

RESUMEN

Fecha de envío
03/12/2017
Fecha de aprobación
15/12/2017

Palabras claves
Artritis reumatoide

Introducción: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, que afecta principalmente a las articulaciones diartrodiales, afecta a individuos en la edad media de la vida (30-40 años), con un predominio en las mujeres, en una proporción aproximada de 3 o 4:1. El objetivo del estudio fue determinar si existen diferencias y/o similitudes clínicas, epidemiológicas, serológicas entre varones y mujeres paraguayos con AR.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de AR (criterios ACR 1987, y desde 2011 ACR/EULAR 2010), de ambos sexos. En seguimiento en el departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (UNA) y consultaron entre marzo de 2015 y mayo de 2017. Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes, las cuantitativas como medias y desviación estándar (DE). Para el estudio de asociación se utilizaron el Chi2 para las variables cualitativas y la T de Student para las variables cuantitativas. Se utilizó el programa IBM-SPSS Statistics versión 23. Se consideró una diferencia significativa una $p < 0.05$.

Resultados: Fueron incluidos 177 pacientes con el diagnóstico de Artritis Reumatoide, el 82,5% (146/177) eran mujeres (M), con una proporción mujer (M)/varón (V) de 4,7/1, con una edad media al inicio de los síntomas de $44,9 \pm 13,5$ años y una media de duración de enfermedad de $7,9 \pm 0,75$ años. Procedían en su mayoría de Asunción y Gran Asunción. Al comparar las características clínicas, epidemiológicas, serológicas entre ambos grupos encontramos diferencias en la presencia de manifestaciones extra-articulares aunque éstas no fueron significativas (M: 13% vs V: 27,9%, $p = 0,09$). En cambio en relación al hábito tabáquico (M: 3,4% vs V: 12,9 % $p = 0,03$) si presentaron diferencias significativas, así como también en el promedio de niveles del FR siendo éstos más elevados en los varones (M: $324,3 \pm 286$ vs V: $798,28 \pm 305$, $p = 0,003$), no así en los niveles de ACPA ni en la presencia de los mismos.

Conclusión: En nuestra cohorte de pacientes con AR establecida hemos encontrado en su mayoría similitudes clínicas y epidemiológicas entre varones y mujeres, y algunas diferencias fundamentalmente en relación a los niveles del FR y al hábito tabáquico siendo más frecuentes en el sexo masculino.

ABSTRACT

Keywords
Rheumatoid arthritis

ARE THERE DIFFERENCES BETWEEN MALE AND WOMEN PARAGUAYAN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS?

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease, which mainly affects the diarthrodial joints, affects individuals in the middle age of life (30-40 years), with a predominance in women, in an approximate proportion of 3 or 4: 1. The objective of the study was to determine if there are clinical, epidemiological, and serological differences and / or similarities between Paraguayan men and women with RA.

Materials and methods: Retrospective, descriptive study. Patients with a diagnosis of RA were included (ACR 1987 criteria, and since 2011 ACR / EULAR 2010), of both sexes. Follow-up in the Department of Rheumatology of the Hospital de Clínicas of the Faculty of Medical Sciences of the National University of Asunción (UNA) and consulted between March 2015 and May 2017. The qualitative variables were expressed as frequencies and percentages, the quantitative variables as means and standard deviation (SD). For the association study, Chi² was used for qualitative variables and Student's T for quantitative variables. The IBM-SPSS Statistics version 23 program was used. A p <0.05 was considered a significant difference.

Results: 177 patients were included with the diagnosis of Rheumatoid Arthritis, 82.5% (146/177) were women (W), with a female (W) / male (M) ratio of 4.7 / 1, with a mean age at onset of symptoms of 44.9 ± 13.5 years and a mean duration of disease of 7.9 ± 0.75 years. They were mostly from Asunción and Gran Asunción. When comparing the clinical, epidemiological and serological characteristics between both groups, we found differences in the presence of extra-articular manifestations, although these were not significant (W: 13% vs M: 27.9%, p: 0.09). On the other hand, in relation to the smoking habit (W: 3.4% vs. M: 12.9% p: 0.03) if they presented significant differences, as well as in the average of FR levels, these being higher in males (W: 324.3 ± 286 vs. M: 798.28 ± 305, p: 0.003), but not in ACPA levels or in the presence of them.

Conclusion: In our cohort of patients with established RA we have found mostly clinical and epidemiological similarities between men and women, and some differences mainly in relation to the levels of RF and smoking habit, being more frequent in males.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
soniacab09@gmail.com
(S. Cabrera-Villalba)

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, que se presenta generalmente como una poliartritis simétrica, de distribución universal, con una prevalencia mundial de 0.5 a 1%. Su etiología se entiende parcialmente, pero se cree que es multifactorial con una interacción compleja entre los genes (epítipo compartido, PTPN22) y el medio ambiente (tabaco, *Porphyromonas gingivalis*, los anticuerpos anti-peptidos cíclicos citrulinados (ACPA)),¹⁻⁴ entre otros.

La AR afecta a individuos en la edad media de la vida (30-40 años), con un predominio en las mujeres, en una proporción aproximada de 3 o 4:1, con respecto a los varones según las diversas series, aunque dicha proporción disminuye a medida que avanza la edad llegando a ser 2,1:1 a los 70 años aproximadamente^{5,6}.

Existen factores de mal pronóstico de la AR; una mayor actividad inflamatoria inicial (moderada/alta), la presencia de los reactantes de fase aguda elevados al inicio de la enfermedad, el número elevado de articulaciones tumefactas, y la presencia del factor reumatoide (FR) y/o ACPA, especialmente a títulos altos,

daño radiográfico precoz (erosiones), falla a uno o dos fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), el sexo femenino⁷⁻¹⁰.

Se han realizado algunos estudios para establecer la influencia del género en el curso o el pronóstico de la enfermedad, algunos coinciden en que la enfermedad es más agresiva en la mujeres, y que las mismas presentan una peor respuesta terapéutica, así como una mayor discapacidad laboral^{15,11}. En cambio otros autores señalan que los varones tienen mayor riesgo de erosiones radiográficas y presentan mayor tendencia al hábito tabáquico, lo cual empeora el curso clínico de la enfermedad¹². Katz et al sugieren que las mujeres presentan un compromiso más grave que los hombres, en cuanto a persistencia de la actividad de la enfermedad, y presencia de reactantes de fase aguda más elevados, esto se reflejó en el informe que daban las mujeres sobre sus síntomas, en cuanto al dolor y a la depresión^{5,13}.

En Paraguay no existen estudios que analicen las características de la enfermedad según el género, este

es el primer estudio realizado con el objetivo de analizar las diferencias y/o similitudes clínicas, epidemiológicas entre varones y mujeres paraguayos con AR establecida.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de AR (criterios ACR 1987¹⁴, y desde 2011 ACR/EULAR 2010¹⁵), de ambos sexos. En seguimiento en el departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (UNA) y consultaron entre marzo de 2015 y mayo de 2017. Se evaluaron variables clínicas (i.e. forma de inicio, duración de enfermedad, actividad de enfermedad), epidemiológicas (i.e. edad actual, al inicio, al diagnóstico, procedencia, estrato social, nivel académico, etc) serológicas (i.e factor reumatoide (FR), anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado (ACPA)) e imágenes (erosiones en radiografías).

Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes, las cuantitativas como medias y desviación estándar (DE). Para el estudio de asociación se utilizaron el Chi2 para las variables cualitativas y la T de Student para las variables cuantitativas. Se utilizó el programa IBM-SPSS Statistics versión 23. Se consideró una diferencia significativa una $p < 0.05$

RESULTADOS

Fueron incluidos 177 pacientes con el diagnóstico de Artritis Reumatoide, el 82,5% (146/177) eran mujeres (M), con una proporción mujer (M)/varón (V) de 4,7 a 1, con una edad media al inicio de los síntomas de $44,9 \pm 13,5$ años y una media de duración de enfermedad de $7,9 \pm 0,75$ años. Las características clínicas, epidemiológicas de los mismos se pueden observar en la Tabla 1 y 2. Al comparar las distintas variables estadísticamente significativas en relación a la edad al momento del diagnóstico ni en la edad al inicio de los síntomas. Ambos grupos presentaron una duración de la enfermedad (en meses) similar (M: $102,17 \pm 10,834$ vs V: $88,28 \pm 97,23$ p: 0,5). Los pacientes procedían en su mayoría de Asunción y Gran Asunción (M: 67,16% vs V: 73,3%, p: 0,5). En relación a la escolaridad, no presentaron diferencias significativas, (primaria M: 56,3% vs V: 52%, p: 0,7), así como tampoco en relación al estrato social según la escala GRAFFAR (M: $13,52 \pm 2,47$ vs V: $13,14 \pm 2,18$ p: 0,6) (ver tabla 1). Donde sí presentaron diferencias, y estas fueron significativas fue en relación

Tabla 1 Características epidemiológicas de pacientes con AR.

	Población total	Mujeres n:	Varones n:	p
Edad actual (media \pm DE, años)	50,61 \pm 13,22	49,97 \pm 13,209	53,61 \pm 13,106	0,2
Edad de inicio (media \pm DE, años)	42,51 \pm 14,86	41,7 \pm 14,97	46 \pm 14	0,2
Edad al diagnóstico (media \pm DE, años)	44,78 \pm 13,75	44,07 \pm 13,88	48,03 \pm 12,85	0,1
Procedencia				0,52
Asunción	14/164 (8,5%)	10/14 (71%)	4/14 (28,6%)	
Gran Asunción	98/164 (59,7%)	80/98 (81,6%)	18/98 (18,4%)	
Interior	52/164 (31,7%)	44/52 (84,6%)	8/52 (15,4%)	
Educación				
Primaria	80/144 (55,5%)	67/80 (83,8%)	13/80 (16,3%)	0,7
Secundaria	49/141 (34,7%)	39/49 (79,6%)	10/49 (20,4%)	0,35
Terciaria	12/140 (8,6%)	11/12 (91,7%)	1/12 (8,3%)	0,42
GRAFFAR	13,47 \pm 2,4	13,52 \pm 2,47	13,14 \pm 2,18	0,5

DE: Desviación estándar, FR: factor reumatoide, ACPA: antipeptido cíclico citrulinado, DAS: disease activity score, FAME: fármaco modificador de la enfermedad, VSG: eritrosedimentación.

Tabla 2 Características clínicas de pacientes con AR.

	Población total	Mujeres n:	Varones n:	p
Forma de inicio				
Monoarticular n (%)	19/160 (11,9)	14/138 (10,14)	5/29 (17,24)	0,3
Oligoarticular	61/160 (38,1)	54/138 (39,13)	7/29 (24,13)	0,2
Poliarticular	80/160 (50)	65/138 (47,10)	15/29 (51,72)	0,6
Comorbilidades				
HTA n (%)	65/171 (38%)	53/65 (81,5%)	12/65 (18,5%)	0,9
DM-2 n (%)	9/171 (5,2%)	5/9 (55,5%)	4/9 (44,4%)	0,3
Dislipidemia n (%)	20/168 (12%)	17/20 (85%)	3/20 (15%)	0,7
Obesidad n (%)	63/160 (39,4%)	50/63 (79,4%)	13/63 (36,1%)	0,6
FR + n (%)	129/170 (75,9)	104/140 (74,3)	25/30 (83,3)	0,3
FR UI/L niveles	432,99 \pm 369,97	324,3 \pm 286	798,28 \pm 305	0,003
ACPA n (%)	102/120 (85)	85/102 (83,3)	17/18 (94,4)	0,2
ACPA niveles UI/L	220,07 \pm 210,22	206,03 \pm 174,5	229,11 \pm 130,2	0,7
DAS 28	3,30 \pm 1,25	3,33 \pm 1,31	3,08 \pm 0,74	0,5
Remisión DAS 28 <2,6	51/166 (30,7)	43/139 (30,9)	8/27 (29,6)	0,9
VSG	32,9 \pm 24,7	32,65 \pm 23,71	34,29 \pm 30,07	0,8
PCR	4,4 \pm 10	4,63 \pm 10,66	2,7 \pm 3,13	0,5
1 FAME	80/177 (45,2)	47,6 %	35,4 %	0,2
2 FAMES	74/177 (41,8)	40 %	51,6 %	0,2

DE: Desviación estándar, FR: factor reumatoide, ACPA: antipeptido cíclico citrulinado, DAS: disease activity score, FAME: fármaco modificador de la enfermedad, VSG: eritrosedimentación, HTA: hipertensión arterial, DM-2: diabetes tipo 2.

al hábito tabáquico (M: 3,4% vs V: 12,9% p: 0,03). Con respecto a la presencia de comorbilidades, las más frecuentes fueron HTA (M: 81% vs V: 18,4% p: 0,9), DM-2 (M: 55% vs V: 44% p: 0,3), dislipidemia (M: 85% vs V: 15% p: 0,62) No encontramos diferencias entre ambos grupos en relación a la presencia o no de comorbilidades (ver tabla 2).

Al analizar las características clínicas de la enfermedad, no encontramos diferencias en relación a la forma de inicio mono, oligo o poliarticular (ver tabla 2); en cambio presentaron diferencias en la presencia de manifestaciones extra-articulares aunque éstas no fueron significativas (M: 13% vs V: 27,9%, p: 0,09). Cuando comparamos la presencia de marcadores serológicos (FR y/o ACPA) no encontramos diferencias entre ambos grupos, pero si en los niveles de FR, siendo és-

tos más elevados en los varones (M: 324,3±286 vs V: 798,28±305, p: 0,003), no así en los niveles de ACPA (ver tabla 2). Ambos grupos presentaron un porcentaje similar de erosiones (M: 39,8% vs V: 47,4% p: 0,5).

La actividad de la enfermedad tampoco presentó diferencias entre ambos grupos ya sea en el promedio del DAS 28 (p: 0,5), así como en la remisión (DAS28<2,6) de la enfermedad (p: 0,9), ni en relación a la capacidad funcional (HAQ M: 0,45 ± 0,57 vs V: 0,53 ± 0,62 p: 0,36).

Tampoco presentaron diferencias en cuanto al tratamiento con FAME, ya sea en el número de FAME (p: 0,5) o en el promedio de dosis de los mismos (p: 0,3).

DISCUSIÓN

En esta cohorte de pacientes con AR establecida encontramos en su mayoría similitudes entre varones y mujeres. La edad al momento del diagnóstico, estuvo alrededor de los 45 años en ambos grupos, edad un poco inferior que la descrita en el estudio de Castrejón Fernández et al donde las mujeres presentaron una edad de inicio de 51 años, y los varones de 66 años¹⁶.

La proporción mujeres: varones en nuestra cohorte fue de 4,7:1, que coincide con la descrito en la literatura, Kvien et al describieron que esta relación varía de acuerdo al grupo etario, en los pacientes con 50 años la relación es 4:1; a medida que la edad avanza la proporción disminuye, así en pacientes de 70 años la relación (M:V) disminuye a 2:1⁵.

De Ross et al analizaron el estatus laboral de los pacientes con AR, y encontraron que las mujeres con AR con estudios básicos presentaron menor capacidad laboral, es decir tenían menos remuneración o peores condiciones laborales que aquellas mujeres con estudios superiores; no encontraron diferencias significativas en cuanto a la educación entre géneros¹¹, en nuestro estudio tampoco encontramos diferencias en el nivel de estudios.

El tabaquismo ha demostrado ser un factor de mal pronóstico de la enfermedad, puesto que los pacientes que fuman presentan una peor respuesta terapéutica, en nuestra cohorte los varones eran más fumadores que las mujeres, esto coincide con el estudio realizado por Krishnan et al donde encontraron que los varones fuman 2,5 veces más que las mujeres, y esto aumenta al doble el riesgo de padecer AR¹².

Algunos estudios han demostrado que los varones

en su mayoría tienen más manifestaciones extra articulares, en especial la presencia de nódulos reumatoides y mayor compromiso pulmonar, en cambio las mujeres presentan mayor síndrome seco^{17,18}, en nuestro estudio la frecuencia de manifestaciones extra-articulares fue muy baja, estas fueron un poco más frecuentes en los varones, aunque sin diferencias significativas.

En general las mujeres reportan peores síntomas y presentan una mayor actividad de la enfermedad^{16,18,19}; en cambio en nuestra cohorte de pacientes presentaron un promedio de actividad de enfermedad similar a la de los varones y ambos grupos alcanzaron la remisión en un porcentaje similar.

La presencia de erosiones, sobre todo precoces, es un factor de mal pronóstico, en un estudio realizado en Minesota encontraron que los varones presentaron erosiones con mayor frecuencia en relación a las mujeres (72% vs 55% con una p:<0,05)^{17,20}, en nuestro estudio la presencia de erosión fue similar en ambos grupos, al igual que en el trabajo realizado por Ahlmén et al. no hallaron diferencias significativas al analizar las erosiones entre varones y mujeres²¹.

El tratamiento de la AR actualmente se enfoca en cambiar la evolución de la misma, gracias a los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), así el inicio precoz de la terapia con estos agentes ha revolucionado la historia natural de la AR²². En cuanto al tratamiento con FAME no hallamos diferencias significativas en nuestra población; hay reportes que las mujeres presentan peor respuesta al tratamiento, y que requieren dosis mayores a los hombres^{5,18}.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, como el carácter retrospectivo, la población de varones muy pequeña, es importante hacer más estudios epidemiológicos para conocer los factores involucrados en las diferencias y / o similitudes entre varones y mujeres con AR.

CONCLUSIÓN

En nuestra cohorte de pacientes con AR establecida hemos encontrado en su mayoría similitudes clínicas y epidemiológicas entre varones y mujeres, y algunas diferencias fundamentalmente en relación a los niveles del FR y al hábito tabáquico siendo más frecuentes en el sexo masculino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kharlamova N, Jiang X, Sherina N, Potempa B, Israelsson L, Quirke A-M, et al. Antibodies to Porphyromonas gingivalis Indicate Interaction Between Oral Infection, Smoking, and Risk Genes in Rheumatoid Arthritis Etiology. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. marzo de 2016;68(3):604-13.
2. Delgado-Vega AM, Martín J, Granados J, Anaya JM. [Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis: what to expect from Latin America?]. *Biomed Rev Inst Nac Salud*. diciembre de 2006;26(4):562-84.
3. Ruiz-Esquide V, Sanmartí R. Tobacco and other environmental risk factors in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. diciembre de 2012;8(6):342-50.
4. Plenge RM, Padyukov L, Remmers EF, Purcell S, Lee AT, Karlson EW, et al. Replication of Putative Candidate-Gene Associations with Rheumatoid Arthritis in >4,000 Samples from North America and Sweden: Association of Susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4. *Am J Hum Genet*. 1 de diciembre de 2005;77(6):1044-60.
5. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann N Y Acad Sci*. junio de 2006;1069:212-22.
6. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl*. 21 de febrero de 2009;373(9664):659-72.
7. Sanmartí R, Gómez-Puerta JA. [Biomarkers in rheumatoid arthritis]. *Reumatol Clin*. marzo de 2011;6S3:S25-28.
8. Coussette UM, Castro ZEC, Jiménez BT. Factor Reumatoideo y Marcadores de respuesta inflamatoria. Comportamiento en una muestra de individuos. Resultados Preliminares. *Rev Médica Electrónica*. 15 de septiembre de 2008;30(5):631-41.
9. Valor L, de la Torre Ortega I. Should we use poor prognosis factors to start early treatment in patients with rheumatoid arthritis? *Reumatol Clin*. agosto de 2012;8(4):163-7.
10. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 31 de marzo de 2017;annrheumdis-2016-210602.
11. De Roos AJ, Callahan LF. Differences by sex in correlates of work status in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res Off J Arthritis Health Prof Assoc*. diciembre de 1999;12(6):381-91.
12. Krishnan E, Sokka T, Hannonen P. Smoking-gender interaction and risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 24 de marzo de 2003;5:R158.
13. Katz PP, Criswell LA. Differences in symptom reports between men and women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1 de diciembre de 1996;9(6):441-8.
14. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1 de marzo de 1988;31(3):315-24.
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 1 de septiembre de 2010;62(9):2569-81.
16. Castrejón Fernández I, Martínez-López JA, García O, M A, Carmona Ortells L, García-Vicuña R, et al. Influencia del género en la respuesta al tratamiento en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide precoz del área 2 de la Comunidad de Madrid. *Reumatol Clínica*. 1 de mayo de 2010;6(3):134-40.
17. Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy JJ. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1 de mayo de 1998;41(5):817-22.
18. Gossec L, Baro-Riba J, Bozonnet M-C, Daurès J-P, Sany J, Eliaou J-F, et al. Influence of sex on disease severity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. agosto de 2005;32(8):1448-51.
19. Kuiper S, van Gestel AM, Swinkels HL, de Boo TM, da Silva JA, van Riel PL. Influence of sex, age, and menopausal state on the course of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. agosto de 2001;28(8):1809-16.
20. Jawaheer D, Maranian P, Park G, Lahiff M, Amjadi SS, Paulus HE. Disease Progression and Treatment Responses in a Prospective DMARD-naive Seropositive Early Rheumatoid Arthritis Cohort: Does Gender Matter? *J Rheumatol*. 1 de diciembre de 2010;37(12):2475-85.
21. Ahlmén M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hafström I. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 21 de enero de 2009 [citado 16 de octubre de 2017]; Disponible en: <http://ard.bmj.com/content/early/2009/01/21/ard.2008.102244>
22. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 1 de junio de 2017;76(6):960-77.