

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume **64**

Suplemento
supplement **1**

Julio-Septiembre
July-September **2001**

Artículo:

Situación actual de los padecimientos reumáticos

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com



Situación actual de los padecimientos reumáticos

Carlos Abud Mendoza*

La importancia de las enfermedades reumáticas radica no sólo en la potencial incapacidad funcional, pérdidas laborales, elevado costo económico personal, familiar y social y progresión de los múltiples padecimientos crónicos, sino también por la elevada incidencia y prevalencia en la población general.

Es importante destacar que el número de personas con padecimientos reumatológicos a nivel mundial se incrementa cada día, lo que es debido fundamentalmente a la alta prevalencia de estas enfermedades en las personas de edad avanzada. Dunlop *et al*¹ informaron recientemente que esto es particularmente cierto en personas de habla hispana y de nivel socioeconómico bajo.

Esta breve descripción de las más comunes enfermedades reumáticas, no pretende sino llamar la atención sobre el avance de la reumatología que ha logrado reunir en nuestros días numerosas entidades nosológicas bien identificadas. Las hay articulares, no articulares y sistémicas, como grupos principales.

OSTEOARTROSIS

Esta es la forma más común de artropatía que afecta universalmente a todo grupo étnico.²⁻⁵ Aunque se desconoce su etiología, hay adelantos sustanciales en el conocimiento de la fisiopatogénesis de esta entidad, especialmente en relación a cambios bioquímicos, estructurales y metabólicos del cartílago, además de la participación de citocinas en el proceso de degradación de este tejido.⁵

La osteoartrosis condiciona modificaciones para caminar, subir escaleras y otras actividades comunes dependientes de miembros inferiores, más que ningún otro padecimiento, lo que es particularmente

cierto en la vejez. Además, el impacto económico de la osteoartrosis es impresionantemente elevado.

La osteoartrosis de la cadera (coxartrosis) es menos frecuente que la de la rodilla aunque pudiera ser más comúnmente sintomática y más grave. Ocurren 88 casos por 100,000 personas/año. La prevalencia de esta entidad de manera sintomática es de 16% para hombres y 6% para mujeres en edades de 65 a 74 años y se incrementa con la edad. La coxartrosis moderada o grave tiene prevalencia de 3.1%; en mujeres varía de 2 a 26% la forma mínima, con aumento de acuerdo a la edad y en este mismo grupo la osteoartrosis grave es de 1 al 10% y se incrementa a mayor edad. La mujer tiene habitualmente un padecimiento más grave.^{1,6}

La gonartrosis (osteoartrosis de rodilla) es la forma más común de osteoartrosis, rara vez se presenta antes de los 50 años y su incidencia es de 240/100,000 personas/año. El 3.1% de las mujeres adultas desarrollan disminución del espacio articular cada año. La prevalencia de la gonartrosis es de 30% en aquellos de 75 años y mayores, los hombres la sufren más que las mujeres.⁶

La osteoartrosis de las manos tiene una incidencia de 100 casos por cada 100,000 personas/año. Prácticamente no se presenta entre los 20 y 29 años y alcanza hasta 529/100,000 personas/año entre los 70 y 79 años.⁶

Reconocemos diversos factores de riesgo estrechamente asociados con la incidencia y prevalencia del padecimiento. La edad es un factor muy importante para su desarrollo, lo que es consecutivo a diversos cambios biológicos como son diferencias en condroцитos, factores de crecimiento óseo y del cartílago. Hay incremento en la laxitud de los ligamentos que condiciona inestabilidad articular que a su vez se asocia a daño articular. También hay alteraciones en la capacidad de absorción de choque articular y disminución en la capacidad de tensión y adaptación de compresión asociada a alteraciones neurológicas periféricas.

* Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Central "Ignacio Morones Prieto" y de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. México.

En las articulaciones de personas de edad, el cartílago se torna más delgado y aumenta la vulnerabilidad del mismo.

Diversos estudios^{6a} han demostrado que los hijos de padres con osteoartrosis, particularmente la variedad poliarticular o con inicio en edad mediana o más temprana, tienen mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad. La herencia probablemente sea más importante en el desarrollo de la osteoartrosis en mujeres que en hombres.

Estudios epidemiológicos sugieren que el tratamiento de reemplazo hormonal con estrógenos, se asocia a disminución de riesgo de la gonartrosis y coxartrosis.⁴

El daño por sustancias oxigenorreactivas ha sido implicado en la patogénesis de la osteoartrosis.⁵ Los antioxidantes de la dieta pudieran prevenir o retrasar la ocurrencia de la enfermedad. En el estudio de Framingham de osteoartrosis, las personas que tomaron vitamina C en grandes dosis tuvieron 3 veces menor riesgo de progresión de gonartrosis y de pérdida del espacio articular y en la presentación de manifestaciones clínicas, que aquéllos con baja ingesta de esta vitamina. Los pacientes con niveles más bajos de vitamina D tuvieron mayor progresión radiológica de osteoartrosis que aquéllos con niveles más elevados de vitamina D.⁶

Es sabido que la osteoartrosis puede estar asociada a trauma repetido, tanto en animales de experimentación como en humanos. En el estudio de Framingham, los hombres con historia de daño en rodilla tuvieron 5-6 veces más riesgo de desarrollar osteoartrosis al compararse con los que no tienen esta historia y este riesgo es de 3 en mujeres. En particular el daño al ligamento cruzado y rupturas de meniscos, se han asociado fuertemente a gonartrosis. El uso repetido de articulaciones de la mano y cadera incrementa el riesgo de osteoartrosis en cada uno de estos sitios (osteoartrosis ocupacional). Los atletas de alto rendimiento tienen riesgo elevado de desarrollar osteoartrosis, en particular aquellas articulaciones de mayor uso o que soportan peso como el caso de los levantadores de pesas y jugadores de fútbol soccer.^{6,7}

Las personas con sobrepeso desarrollan más frecuentemente osteoartrosis de rodilla y la obesidad incrementa el riesgo y progresión de osteoartrosis de rodillas y caderas; la pérdida de peso se asocia con reducción en el riesgo para el desarrollo de síntomas de la gonartrosis.

La osteoporosis y la osteoartrosis están inversamente asociados. Hay tres anormalidades poco comunes en la génesis de la osteoartrosis de cadera: la disloca-

ción congénita de cadera, la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes y el deslizamiento de epífisis femorales.

ARTRITIS REUMATOIDE

Este padecimiento es la enfermedad reumatólogica poliarticular, simétrica e inflamatoria por excelencia; la forma agresiva, es crónica, progresiva, potencialmente discapacitante, invalidante y destructiva; se acompaña de disminución tanto de la calidad de vida como de la supervivencia.

La tasa de incidencia por 100,000 habitantes es de 35.9 mujeres y 14.3 hombres; la AR es rara en hombres antes de los 40 años, aunque aumenta rápidamente con la edad y la incidencia en la mujer aumenta hasta los 45 años, pero se mantiene constante hasta los 75, tiempo posterior a que empieza a declinar.⁶

Hay diversos estudios en Finlandia que describen la epidemiología de la AR y recientemente se ha observado un aumento en la media de edad de inicio, de 50 a 58 años.

La AR aumenta con la edad; así en Rochester, Minnesota, a los 35 años, la incidencia anual es de 75.3 casos por 100,000 habitantes, con el doble de casos para mujeres e incremento del número hasta los 85 años.⁶ La prevalencia de esta enfermedad articular inflamatoria es aproximadamente del 1%.

Se ha informado^{6a} que la mortalidad en pacientes con AR es mayor que en la población general (24.4 vs 18.9 muertes por 1,000 pacientes por año). De acuerdo a más de 15 series de la literatura, la mortalidad tiene una relación con la población que no tiene AR de 1.28 a 2.98. Se han identificado diversos factores de riesgo asociados a la aparición, progresión y gravedad de la AR, dentro de los principales están el nivel de educación formal, el tabaquismo y el empleo de anticonceptivos orales. El riesgo para AR y para otras enfermedades crónicas parece estar inversamente relacionado al nivel de educación formal. El nivel bajo de educación se asocia también a mayor mortalidad. Especialmente para AR seropositiva (con factor reumatoide positivo) el riesgo para su desarrollo en la población fumadora es 2.38 veces mayor. Hay numerosos informes en la literatura que proponen a los anticonceptivos como protectores para el desarrollo de la enfermedad.^{6,8}

A pesar de los múltiples estudios a nivel experimental en la búsqueda de comprobación o asociación de procesos infecciosos y artritis reumatoide, no hay evidencia sustancial para tal relación. Sólo 2.7% de los pacientes con poliartritis tienen evidencia de infección reciente por parvovirus B19, lo que sugiere

que esta infección sólo pudiera explicar un pequeño porcentaje de los casos de AR.

ARTRITIS CRÓNICA JUVENIL

De acuerdo al tipo de inicio de presentación durante los primeros meses, se le denomina sistémica, oligoarticular y poliarticular. La *forma sistémica* se manifiesta por fiebre elevada, cotidiana en uno o dos picos, cursa con oligo o poliartritis, se acompaña de dermatosis evanescente papular y eritematosa, así como de adenopatía, hepato o esplenomegalia y leucocitosis (también de anemia y trombocitosis). El diagnóstico diferencial es con padecimientos hematológicos malignos, tuberculosis, endocarditis bacteriana, etc. La *oligoartritis* tiene dos edades de presentación, característicamente puede afectar niñas de 5 años aproximadamente, las que cursan con anticuerpos antinucleares y la principal complicación es amaurosis consecutiva a uveítis crónica; la oligoartritis que se presenta característicamente en niños mayores de 11 años, puede simular a las espondiloartropatías del adulto. Hay dos grupos de presentación de *poliartritis*, aquéllos sin factor reumatoide (seronegativas) y el grupo seropositivo que simula a la artritis reumatoide del adulto. La prevalencia de la artropatía crónica juvenil es de aproximadamente 1 a 2 casos por cada 1,000 niños y la incidencia de 12 a 14 nuevos casos por cada 100,000 niños.^{6,9}

LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO O SISTÉMICO

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es un padecimiento del tejido conectivo, heterogéneo en sus manifestaciones y en su curso, con diversas alteraciones en la inmunorregulación y con más de 20 determinantes genéticos. Su expresión clínica es muy variable y se acompaña de múltiples autoanticuerpos. En su inmunopatogénesis participan además de los factores genéticos, hormonas, factores biológicos y ambientales.

El LEG es una enfermedad crónica, inflamatoria, que se acompaña de remisiones y exacerbaciones, frecuentemente de fiebre y se caracteriza por su afectación multisistémica, principalmente a nivel musculoesquelético, dermatológico, hematológico, renal, neurológico y de serosas. Su curso y expresión clínica, así como su gravedad son muy variables e impredecibles.

Durante las 4 décadas pasadas, la incidencia del LEG se ha triplicado y la supervivencia se ha incrementado significativamente. El promedio de incidencia en 1970 era de 5.56 casos por 100,000 personas

en la población caucásica norteamericana lo que contrastó con la incidencia de 1.51 casos en las dos décadas previas. La prevalencia fue de 124/100,000 personas. La explicación para el aumento de la supervivencia incluye el diagnóstico temprano, reconocimiento de los pacientes que tienen enfermedad mínima, aumento en el número de solicitudes de anticuerpos antinucleares y mejores abordajes en general de diagnóstico y de terapéutica.^{6,10,11}

GOTA

Este término comprende hiperuricemia, cuadros recurrentes de artritis aguda consecutiva a la interacción de cristales de urato monosódico y células fagocíticas (polimorfonucleares), depósito de tales cristales articulares y periarticulares, nefropatía y urolitiasis.^{12,12a}

La hiperuricemia ocurre en 2.3 a 17.6% de la población general y se acepta que intervienen factores intrínsecos de orden genético así como una amplia variedad de factores extrínsecos o adquiridos.

En el estudio de Framingham se encontró que la prevalencia de gota es de 1.5% y 0.4% para mujeres. Para personas con hiperuricemia > 9 mg/dL la incidencia acumulativa alcanza 22% a 5 años. El índice acumulativo de gota para médicos seguidos casi por 20 años fue de 8.6%.^{6,12}

FIBROMIALGIA

La fibromialgia (FM), también denominada síndrome de fibromialgia primaria es una enfermedad reumática de etiología desconocida, no articular, caracterizada por dolor musculoesquelético crónico, amplia y difusamente distribuido, que afecta los cuatro cuadrantes del cuerpo (y al esqueleto axial), con presencia de puntos anatómicos de sensibilidad exquisita y dolorosos, rigidez, fatiga y trastornos del sueño.

La prevalencia de la FM es muy variable y va desde 0.7% en un estudio danés, hasta 10.5% en otro estudio realizado en Noruega. Recientemente, se realizó un cuestionario de escrutinio para 2,498 mujeres entre los 20 y 49 años que vivían en el sur de Noruega, y resultó que la incidencia de FM fue de 583/100,000.^{6a}

La FM se asocia frecuentemente a otras enfermedades reumatólogicas como LEG y AR, aunque también los pacientes con la forma primaria o no asociada a estos padecimientos, tienen algunas manifestaciones comunes a estos padecimientos difusos del tejido conectivo.^{6,13}

LUMBALGIA

El dolor en la región baja de la espalda que incluye la región lumbar baja, la sacra y en ocasiones la de los glúteos, se origina en las neuronas adyacentes al canal espinal, consecutivo a daño o procesos irritativos por uno o más procesos patológicos; en ocasiones sin embargo el origen está fuera de ese ámbito anatómico y ello despierta la agudeza clínica del médico.

Es uno de los problemas más frecuentes en la práctica médica, no sólo limitada a la consulta del especialista, sino extendida también al médico de primer contacto. En estudios de población abierta el dolor lumbar bajo ocurre durante más de 15 días en los 6 meses precedentes en el 15% de la población encuestada.⁶

SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome de Sjögren (primario o secundario) es una entidad cada vez mejor conocida, de la que se reconoce su participación no sólo local (mucosas, ocular bucal, vaginal) sino también sus manifestaciones orgánicas y sistémicas. La prevalencia de ojos secos y boca seca y SS primario (SSP) en suizos entre 52 y 72 años de acuerdo a los criterios de Copenhague se evaluó en 705 personas mediante cuestionarios simples y la prevalencia de queratoconjuntivitis sicca fue de 14.9%, la de xerostomía de 5.5% y la de SSP de 2.7%.^{6a}

En un estudio danés la frecuencia de queratoconjuntivitis sicca en personas entre 30 y 60 años se estimó en 11% de acuerdo a los mismos criterios y la frecuencia de SSP en ese mismo grupo de edad, en 0.8%. El SS se ha asociado a otras enfermedades reumatológicas, las que incluyen FM, AR, lupus y otras más, así como con otras enfermedades con fondo autoinmune como la esclerosis múltiple y la enfermedad tiroidea autoinmune.⁶

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Las espondiloartropatías son padecimientos inflamatorios de etiología desconocida asociados al HLA-B27. La espondilitis anquilosante afecta principalmente las articulaciones sacroilíacas y al esqueleto axial. El síndrome de Reiter aunque se describió en base a la tríada clásica de artritis, conjuntivitis y uretritis, puede presentarse sólo como mono u oligoartritis, asimétrica, predominantemente de extremidades inferiores. La artritis psoriásica aunque rara en nuestro medio puede tener diversas expresiones de afec-

tación articular y de acuerdo a ellas, el diagnóstico diferencial es con osteoartrosis, artritis reumatoide, espondilitis, etc.

La incidencia de esta enfermedad en la población abierta y sin distinción de edad es de 7.3 a 8.9/100,000 por año. Aquellos que requieren medicación anti-reumática son 6.9 casos por cada 100,000 adultos y la prevalencia de 0.15%. Este padecimiento causa discapacidad del 8 al 26% de quienes la padecen. La espondilitis anquilosante se desarrolla en el 1 a 2% de las personas con HLA-B27, es más prevalente en los familiares de primer grado con HLA-B27, y de este grupo el 10-30% se acompañan de manifestaciones de la enfermedad.^{6,14}

OSTEOPOROSIS

La osteoporosis se caracteriza por disminución de la densidad de la masa ósea, alteración de la microarquitectura del hueso e incremento en el riesgo de fractura.

Es la enfermedad metabólica más frecuente que se estima presente en unos 200 millones de habitantes distribuidos en las más diversas comunidades geográficas del mundo. Veintiocho millones de habitantes tienen osteoporosis en EUA y en México, también representa un problema social, con la potencial afección de millones de mujeres. Se acepta que cifras semejantes ilustran el problema en muchos otros países.

Su expresión clínica es con disminución de estatura, dolor asociado a fractura y jiba dorsal. Posterior a los 50 años, hay incremento exponencial del riesgo de fractura, el 40% de las mujeres y 13% de los hombres desarrollarán fracturas por osteoporosis. La fractura de la cadera se acompaña en los 12 meses siguientes de 12 a 20% de mortalidad en mujeres y 30% en hombres, además el 50% de los pacientes son incapaces para deambular de manera independiente.

Posterior a la menopausia la mujer pierde 50% del hueso trabecular y 30% del cortical, mientras el hombre llega a perder 2/3 partes de esas cantidades.

Todo lo anterior representa un costo elevadísimo tanto terapéutico como relacionado entre otros, con aspectos laborales y domésticos y consecuencias (fracturas y su tratamiento quirúrgico), aunado a la discapacidad que condiciona este padecimiento.⁶

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) son la piedra angular en el tratamiento sintomático de los padecimientos reumatológicos, lo que significaría que en

Méjico varios millones de habitantes potencialmente son susceptibles de recibirlos de manera crónica.

Se estima que en México más de 30 millones de personas consumen por lo menos uno de estos medicamentos por año. El desarrollo de inhibidores selectivos de COX-2 es uno de los más importantes descubrimientos farmacológicos actuales según se cita en el prólogo de este suplemento. Lo anterior presupone la disminución sustancial de efectos adversos, los que sólo asociados a la mucosa gastrointestinal, son responsables con el empleo de los AINE tradicionales, de 16,500 muertes al año en los Estados Unidos, cifra equiparable a la mortalidad condicionada por el SIDA y por encima de aquélla relacionada al mieloma múltiple, a la enfermedad de Hodgkin, cáncer cervicouterino, y otras tantas enfermedades epidemiológicamente reconocidas como problemas de salud. Es por lo anterior de que sin duda uno de los más grandes avances en la terapéutica médica es el advenimiento de los denominados AINE COX-2 específicos con lo que se ha conservado la eficacia de estos medicamentos sin los consabidos efectos o eventos adversos predominantemente gastrointestinales. Así también, reconocemos que tales medicamentos pueden emplearse en sujetos con enfermedades comórbidas con menor riesgo que la utilización de AINE convencionales o tradicionales.¹⁵⁻¹⁹

Reconocemos algunas particularidades de las alteraciones gastropáticas asociadas a AINE, tales como que los sujetos de edad avanzada tienen mayor riesgo de complicaciones a este nivel y que:

- El riesgo es mayor a mayor vida media del medicamento y en asociación con fármacos de liberación prolongada
- Hay asociación proporcional con la dosis desde 2.4 hasta 5.7
- Incremento del riesgo con dosis altas de acetaminofén (> 4 g: RR6.5), que aunque no es AINE, sus propiedades analgésicas le hacen formar parte importante en el tratamiento sintomático de enfermedades reumáticas.
- El riesgo es mayor en pacientes con historia de úlcera péptica (de 1.9 a 9.2)
- Aumento del riesgo con el empleo de anticoagulantes
- Mayor riesgo con la asociación con acidoacetilsalicílico
- Incremento del riesgo con empleo conjunto con esteroides
- Mayor riesgo con el empleo simultáneo de más de un AINE

- Incremento de gastropatía en pacientes con artritis reumatoide

BIBLIOGRAFÍA

1. Dunlop DD, Manheim LM, Song J, Chang RW. Arthritis prevalence and activity limitations in older adults. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 212-21.
2. Doherty M. Osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (Suppl 1): 2.
3. Altman RD, Hochberg MD, Moskowitz RW, Schnitzer TJ. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-15.
4. Pelletier JP, Pelletier JM, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease. Potential implications for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1237-47
5. Nevitt MC, Felson DT, Williams EN, Grady D. For the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Research Group. The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, a Randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 811-8.
6. Gabriel SE. Evaluation of the patient: Epidemiology of the Rheumatic Diseases, in Kelley's: *Textbook of Rheumatology*, 6th edition, Ruddy, Harris, Sledge eds., 2001; ch23: 321-33.
- 6a. Wigley RD (ed), *The primary prevention of rheumatic diseases*. Lancs UK: Parthenon Publishing Group 1994.
7. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to presentation. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1343.
8. Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P, Gallivan S et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol* 2000; 39: 603-11.
9. Flato A, Aasland A, Vinje O et al. Outcome and predictive factors in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1998; 25: 366.
10. Edworthy SM. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus, in Kelley's: *Textbook of Rheumatology*, 6th edition, Ruddy, Harris, Sledge eds., 2001; ch74: 1105-23.
11. Uramoto KM, Michet CJ, Thumbo I et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus (SLE) 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 46.
12. Campion EW, Glynn RJ, de Labry LO. Asymptomatic hyperuricemia: The risks and consequences. *Am J Med* 1987; 82: 421.
- 12 a. Emerson B, Wigley R. En: referencia 6a, Capítulo 23. *Metabolic causes of arthritis*, pp 261-8.
13. Wolfe F, Ross K, Anderson I et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 19.
14. Yu D (ed). Spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 663.
15. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
16. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, Sanz M et al. Nitrovasodilators, low dose-aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000; 343: 834-9.

17. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.
18. Dougados M, Béhier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, Zeidler H, Herman H. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosis spondylitis: A six week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 180-5.
19. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 2475.