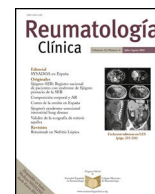




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

La fibromialgia con factor reumatoide elevado se asocia a mala respuesta terapéutica pero no con progresión a artritis reumatoide. Estudio de cohortes prospectivo[☆]

Freddy Liñán Ponce*, Juan Leiva Goicochea, David Sevilla Rodríguez, Elmer Hidalgo Bravo, Ginna Obregón Atanacio, Inés Loyola Macalapú, Paola Jáuregui Rojas y Jackeline Yampufe Canani

Servicio de Reumatología, Hospital Víctor Lazarte Echegaray, Trujillo, Perú

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de marzo de 2024

Aceptado el 27 de junio de 2024

On-line el 10 de septiembre de 2024

Palabras clave:

Fibromialgia

Artritis reumatoide

Factor reumatoide

R E S U M E N

Objetivo: Evaluar la respuesta al tratamiento y la progresión a artritis reumatoide (AR) en pacientes con fibromialgia (FM) asociada a factor reumatoide (FR) elevado.

Material y métodos: Estudio de cohortes prospectivo. La muestra se conformó por 124 pacientes con FM: 62 con FR elevado (>20 U/ml) y 62 con FR negativo (0-20 U/ml). Todos los pacientes fueron evaluados mediante una puntuación de mejora de tratamiento de FM (FIQR) y progresión a AR según criterios EULAR/ACR 2010 a los 6 y 12 meses. Se usó la prueba χ^2 de Pearson de homogeneidad para relacionar variables de mejora al tratamiento de FM y progresión a AR.

Resultados: La respuesta al tratamiento de FM fue menor en el grupo FR elevado (24 y 20 pacientes mejoraron a los 6 y 12 meses, respectivamente, comparados con los 45 y 38 pacientes del grupo FR negativo), hallándose diferencia significativa. La progresión a artritis reumatoide fue similar en ambos grupos (5 en el grupo FR elevado y 4 en FR negativo), siendo una relación no significativa.

Conclusiones: La FM con FR elevado se asocia a mala respuesta terapéutica pero no con progresión a AR.

Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Fibromyalgia with elevated rheumatoid factor is associated with poor therapeutic response but not with progression to rheumatoid arthritis. Prospective cohort study

A B S T R A C T

Objective: Evaluate response to treatment and progression to rheumatoid arthritis (RA) in patients with fibromyalgia (FM) associated with elevated rheumatoid factor (RF).

Material and methods: Prospective cohort study. The sample consisted of 124 patients with FM: 62 with high RF (>20 U/ml) and 62 with negative RF (0-20 U/ml). All patients were evaluated using FM treatment improvement score (FIQR) and progression to RA according to EULAR/ACR 2010 criteria at 6 and 12 months. Pearson's χ^2 test for homogeneity was used to relate variables of improvement to FM treatment and progression to RA.

Results: The response to treatment was lower in the high RF group (24 and 20 patients improved at 6 and 12 months, respectively, compared to 45 and 38 patients in the negative RF group), with a significant difference. Progression to rheumatoid arthritis was similar in both groups (5 in the high RF group and 4 in the negative RF group), with a non-significant relationship.

Conclusions: FM with elevated RF is associated with a poor therapeutic response but not with progression to RA.

Published by Elsevier España, S.L.U.

Keywords:

Fibromyalgia

Rheumatoid arthritis

Rheumatoid factor

[☆] El presente trabajo fue expuesto oralmente en el congreso nacional de reumatología en Lima, Perú, en octubre del 2022.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: droctavio77@gmail.com (F. Liñán Ponce).

Introducción

La fibromialgia (FM) es un síndrome clínico caracterizado por dolor crónico generalizado, rigidez articular, fatiga, alteraciones del sueño y trastornos cognitivos, todo esto en ausencia de una enfermedad sistémica que pueda explicar el cuadro. Si consideramos que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado al dolor crónico como un problema de salud pública, se puede afirmar que la fibromialgia es un problema de primer orden a nivel mundial¹.

La etiología y la patogenia de la FM no se conocen completamente. Se han vinculado factores como disfunción del sistema nervioso central y autónomo, neurotransmisores, hormonas, sistema inmune, factores estresantes y alteraciones psiquiátricas. Debido al escaso conocimiento de su patogenia, la respuesta al tratamiento de una FM es, generalmente, muy pobre².

Al contrario de lo que se piensa, llegar al diagnóstico de una FM es complicado, pues los síntomas son vagos y generalizados, exigiendo la realización de exámenes auxiliares necesarios y bien dirigidos; tampoco existe una prueba de oro para diagnosticar una FM. Es claro que no existe un punto de corte que pueda distinguir una FM de una no FM. El diagnóstico de una FM se basa principalmente en la existencia de dos criterios validados, los de ACR 1990 y 2010^{3,4}.

Existe un grupo de pacientes con FM que presenta niveles elevados de factor reumatoide (FR) o anticuerpos antinucleares (ANA), sin que esto signifique la presencia de una enfermedad autoinmune, pero la aparición de signos clínicos sugerentes de autoinmunidad (fiebre, sinovitis, afectación cutánea, neuropatía, debilidad muscular, etc.) cambia el diagnóstico y el tratamiento. Además, se recuerda que un porcentaje variable de la población mundial presenta niveles elevados de FR y ANA, sin cuadro clínico alguno^{5,6}.

El tratamiento de la FM está en desarrollo. En 2017 la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) publicó recomendaciones para un tratamiento correcto de FM. Los fármacos que lograron clasificar con nivel y grado de evidencia IA fueron duloxetina, milnacipram, tramadol (asociado o no a paracetamol), pregabalina (para dolor severo), amitriptilina, ciclobenzaprina (para alteraciones del sueño). Se recomienda un buen criterio de combinaciones de esta lista de fármacos cuya meta sea la remisión del cuadro clínico en un paciente con FM⁷.

Existe un score validado para respuesta al tratamiento de FM. Se trata del Cuestionario de Impacto para Fibromialgia (FIQ). En 1991 se publicó por primera vez, y desde entonces se ha usado ampliamente para valorar la respuesta terapéutica en FM. En 2009 se creó un FIQ modificado (FIQR), de uso más sencillo y rápido con relación al score original. El FIQR abarca 21 preguntas divididas en 3 dominios: dificultad para realizar cierta acción (9 ítems), impacto en la calidad de vida (2 ítems) e intensidad de los síntomas (10 ítems). Cada pregunta puntúa del 1 al 10. Se suma el total de las puntuaciones de cada ítem por dominios. El dominio 1 se divide entre 3, el dominio 2 permanece inalterado y el dominio 3 se divide entre 2. Se suma el total, y ello representa el valor final del FIQR, siendo su máximo valor 100. Una puntuación de 70 o más indica mala respuesta al tratamiento, mientras que 50 o menos traduce buena respuesta. Valores entre 50 y 70 son indeterminados y deberán analizarse de acuerdo al estado del paciente⁸.

Virtualmente no existe información disponible ni trabajos de investigación ejecutados sobre progresión a AR o respuesta al tratamiento en pacientes con FM y FR elevado, por lo que decidimos realizar el presente trabajo, cuyo objetivo principal fue evaluar la respuesta al tratamiento y la progresión a artritis reumatoide (AR) en pacientes con fibromialgia (FM) asociado a factor reumatoide (FR) elevado, en un intento de tipificar a esta clase de pacientes para

Tabla 1

Distribución de los pacientes con FM según edad y sexo

	FR+ = 62	FR– = 62	p
Edad	40 (32–48)	37 (30–45)	0,232
Femenino	59 (95,2)	58 (93,5)	0,697
Masculino	3 (4,8)	4 (6,5)	

Mediana (P25 P75); U de Mann-Whitney, p < 0,05 significativo; n (%); χ^2 de Pearson, p < 0,05 significativo.

brindar un tratamiento y un seguimiento diferenciados en base a nuestros resultados obtenidos.

Material y métodos

Se realizó un trabajo observacional de cohortes prospectivo. La muestra estuvo conformada por 124 pacientes con diagnóstico definitivo de FM según criterios 1990 o 2010, divididos en dos grupos (grupo FR elevado: 62 pacientes; grupo FR negativo: 62 pacientes). Se evaluó la respuesta al tratamiento de FM mediante el cuestionario de impacto de fibromialgia modificado (FIQR) y una progresión a AR mediante los criterios ACR 1987 o EULAR/ACR 2010 en ambos grupos, a los 6 y 12 meses. Los fármacos de primera línea para FM (recomendados por EULAR 2017) usados en este estudio fueron pregabalina, duloxetina, tramadol, milnacipram, amitriptilina y ciclobenzaprina.

El tiempo de seguimiento de la cohorte fue de 12 meses. El criterio de inclusión fue paciente con diagnóstico de FM primaria (según criterios ACR 1990 o ACR 2010) con FR elevado, mientras que los criterios de exclusión fueron: FM secundaria a enfermedad agregada, anticuerpos anti-CCP elevados, respuesta excelente a corticoides, enfermedad autoinmune coexistente, poliartropatía inflamatoria, gestación, enfermedad crónica coexistente y presencia de sinovitis por examen físico o estudio de imagen.

Las definiciones operacionales para este trabajo fueron: 1) Paciente con FM primaria: paciente que cumple criterios para FM ACR 1990 o ACR 2010, sin artropatía inflamatoria ni enfermedad crónica, sin sinovitis, con FR positivo o negativo, anti-CCP dentro de rangos normales. 2) Paciente con AR: paciente que cumple criterios ACR 1987 o EULAR/ACR 2010 para AR. 3) FR elevado: > 20 UI/ml. 4) FR negativo: ≤ 20 UI/ml. 5) Anti-CCP elevado: > 20 UI/ml. 6) Anti-CCP normal: 0–20 UI/ml. 7) Fármacos de primera línea para tratamiento de FM: pregabalina, duloxetina, tramadol (con o sin paracetamol), amitriptilina, ciclobenzaprina. 8) Cuestionario de impacto de fibromialgia modificado (FIQR): test que mide respuesta al tratamiento en pacientes con FM. 9) Buena respuesta al tratamiento de FM: FIQR < 50. 10) Mala respuesta al tratamiento de FM: FIQR > 70. Los pacientes con FM primaria y FR elevado fueron evaluados y analizados cuidadosamente, tanto clínica como laboratorialmente, excluyendo la existencia concomitante de enfermedades autoinmunes, principalmente AR.

Se usó la prueba χ^2 de Pearson de homogeneidad para relacionar variables de mejora al tratamiento de FM y progresión a AR en pacientes con FM y FR elevado. Se contó con un permiso por escrito del comité de ética de nuestra sede hospitalaria para la ejecución del presente trabajo.

Resultados

Características clínicas

Los resultados de distribución según edad y sexo se muestran en la [tabla 1](#). La edad promedio de la cohorte fue de 38,5 años (FR+:

Tabla 2
Variación del FR a los 6 y 12 meses

Periodo		FR (%)		Total
		FR+	FR–	
FR a los 6 meses	FR+	36 (58)	17 (27)	53
	FR–	26 (48)	45 (73)	71
FR a los 12 meses	FR+	40 (64)	12 (19)	52
	FR–	22 (36)	50 (81)	72
Total		62	62	124

χ^2 de Pearson de homogeneidad; $p < 0,05$ significativo.

Tabla 3
FIQR a los 6 y 12 meses en pacientes con FM

FIQR		FR+		FR–		p
		n	%	n	%	
Buena respuesta a los 6 meses	Sí	24	38,7%	45	72,6%	< 0,001
	No	38	61,3%	17	27,4%	
Buena respuesta a los 12 meses	Sí	20	32,3%	38	61,3%	0,001
	No	42	67,7%	24	38,7%	
Total		62	100%	62	100%	

χ^2 de Pearson de homogeneidad; $p < 0,05$ significativo; Buena respuesta: FIQR < 50.

40 años, FR–: 37 años), mientras que solo se contabilizaron 7 varones de un total de 124 pacientes (ratio: 1/16). No se halló ninguna relación significativa en cuanto a edad y sexo en ambos grupos.

Comportamiento del FR en ambos grupos

Se analizó la variación del FR a los 6 y 12 meses. Grupo FR+: de los 62 pacientes con FR elevado iniciales mantuvieron su seropositividad 36 (58%) a los 6 meses y 40 (64%) a los 12 meses, siendo sus valores más altos 47 y 40 UI/ml a 6 y 12 meses, respectivamente. Grupo FR–: de los 62 pacientes con FR negativo al inicio pasaron a ser seropositivos 17 (27%) a los 6 meses y 12 (19%) a los 12 meses, mientras que los valores más altos de FR en este grupo fueron de 40 y 27 UI/ml a los 6 y 12 meses, respectivamente. La [tabla 2](#) resume los datos mostrados.

Respuesta al tratamiento de FM en ambos grupos

La [tabla 3](#) muestra los resultados obtenidos en este punto. Todos los pacientes del estudio tenían FIQR > 70 al inicio del estudio. Grupo FR+: de 62 pacientes, 24 de ellos presentaron FIQR < 50 (buena respuesta al tratamiento de FM instaurado) a los 6 meses, descendiendo a 20 pacientes a los 12 meses. Lo anterior contrasta con el grupo FR–: de 62 pacientes, 45 de ellos presentaron FIQR < 50, valor que disminuyó a 38 a los 12 meses, hallando una buena diferencia estadísticamente significativa en este punto, tanto a los 6 como a los 12 meses ($p < 0,001$).

Progresión a AR

En este punto no se halló ninguna asociación estadísticamente significativa. Grupo FR+: de 62 pacientes, 2 y 3 pasaron a ser diagnosticados con AR definitiva a los 6 y 12 meses, respectivamente, observándose valores de FR 4 veces su valor normal (0–20 UI/ml) en todos ellos. Grupo FR–: de 62 pacientes, 2 (6 meses) y 2 (12 meses) progresaron a AR. La [tabla 4](#) expone los hallazgos de este punto.

Discusión

Hasta donde tenemos conocimiento, este es el primer trabajo de investigación en pacientes con FM y FR elevado que analiza respuesta al tratamiento de FM y progresión a AR. No existe

Tabla 4
Progresión a AR en pacientes con FM a los 6 y 12 meses

Progresión a AR		FR+		FR–		
		n	%	n	%	
Progresión a AR a los 6 meses	Sí	2	3,2%	2	3,2%	1,000
	No	60	96,8%	60	96,8%	
Progresión a AR a los 12 meses	Sí	3	4,8%	2	3,2%	0,648
	No	59	95,2%	60	96,8%	
Total		5	8,0%	4	6,4%	

χ^2 de Pearson de homogeneidad; $p < 0,05$ significativo.

ningún trabajo precedente similar al nuestro, de manera que podamos comparar sus resultados con los nuestros.

En un paciente con FM no existe evidencia de inflamación a pesar de los síntomas de dolor en los tejidos blandos. La FM es un trastorno de la regulación del dolor y a menudo se clasifica como una forma de síndrome de sensibilización central, de modo que actualmente se la considera como un trastorno neurosensorial en donde el paciente es incapaz de procesar el dolor a nivel central.

La FM primaria es un síndrome clínico cuyo diagnóstico exige obligatoriamente exclusión de enfermedades con un cuadro clínico similar. Nuestro estudio tuvo especial cuidado en la selección de pacientes con FM y FR elevado, excluyendo la presencia de una enfermedad autoinmune, especialmente AR. La presencia de un FR más del doble su valor normal (0–20 UI/ml), anti-CCP elevado, artropatía inflamatoria, presencia o sospecha de sinovitis, rigidez matinal prolongada o buena respuesta a corticoterapia obligó a excluir al paciente como parte del estudio.

Existe un porcentaje variable de pacientes con FM que presentan FR elevado. Suk et al.⁹ realizaron un estudio sobre autoinmunidad tiroidea y FM. Se tomaron muestras de hormonas tiroideas, FR y anticuerpos antinucleares en 149 pacientes con FM. De dicha muestra, 14 de ellos presentaron FR elevado (9,7%). Nuestro estudio encontró un mayor porcentaje de pacientes con FM y FR elevado: en el grupo de pacientes con FM y FR negativo inicial ($n = 62$), 27% ($n = 17$) elevaron FR a los 6 meses, y dicho valor descendió al 19% ($n = 12$) a los 12 meses.

El tratamiento actual de la FM no es eficaz. Desafortunadamente, el arsenal terapéutico para FM tiene un efecto beneficioso muy limitado. La situación empeora cuando hay coexistencia de otras enfermedades crónicas añadidas. No existe ningún trabajo que compare la eficacia del tratamiento de una FM en el contexto de un FR elevado. Nuestro estudio halló que la presencia de un FR elevado es una condición que evita mejoría clínica (sueño, dolor, fatiga, alteraciones cognoscitivas) pese a usar fármacos de primera línea para FM. Esta situación podría explicarse posiblemente en base a un defecto de tolerancia e inicio de autoinmunidad, de modo que un paciente con FM y FR elevado sería un estado preclínico de una enfermedad autoinmune, y el tiempo de aparición del cuadro definitivo sería muy variable. Este problema autoinmune agravaría la mejoría en un paciente con FM^{10–12}. Para agravar la situación anterior existen pruebas que la FM tiene un perfil propio de citocinas inflamatorias. O'Mahony et al.¹³ elaboraron una revisión sistemática y un metaanálisis (29 y 22 trabajos, respectivamente). Descubrieron que la FM tiene selectividad por las citocinas proinflamatorias TNF-alfa, IL-6 e IL-8, además de la citocina antiinflamatoria IL-10. Si bien es cierto que no se nombra al FR en este estudio, queda claro que la patogenia de la FM estaría asociada a autoinmunidad y no sería más que una enfermedad autoinmune frustrada o en camino a una enfermedad establecida, y ello explicaría la pobre respuesta terapéutica en pacientes con FM y FR elevado.

La presencia de un FR elevado en un paciente con FM nos obliga a descartar enfermedades autoinmunes y una probable

progresión a AR. Nuestro trabajo halló que no existe riesgo de progresión a AR en este tipo de pacientes a los 12 meses de seguimiento. Si bien es cierto que no existe información disponible en este punto, hay trabajos que analizan la conducta de una FM en el tiempo. Adams et al.¹⁴ elaboraron un estudio observacional sobre la conducta y progresión de la FM en 76 sujetos durante 2 años. Al final del estudio, 20 de ellos (26,3%) dejaron de tener la condición de FM. Esto concuerda con otros estudios, en donde se concluye que el cuadro clínico de FM oscila en el tiempo, llegando a remisión completa en algunos casos, mientras que un porcentaje variable de pacientes con FM mantienen esta condición¹⁵.

Los resultados obtenidos en este estudio deben ser confirmados por otros estudios futuros, en el contexto de una creciente población sensible, en riesgo de padecer dolor crónico.

Nuestro estudio tuvo limitaciones: fue unicéntrico, el tiempo de seguimiento fue corto (12 meses) y pudimos cometer sesgo de selección; para atenuarlo, se incluyeron todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección.

Conclusiones

Pacientes con FM y FR elevado tienen mayor probabilidad de mala respuesta terapéutica, pero bajo riesgo de progresión a AR.

Recomendaciones

Ante un paciente con FM y FR elevado se debe evaluar la posibilidad de combinar dos o más fármacos de primera línea para FM. Si bien es cierto que se observó una baja probabilidad de progresión a AR, se recomienda un examen físico riguroso y la evaluación periódica del FR y anti-CCP en pacientes con FM y FR elevado.

Financiación

Autofinanciada.

Contribución de los autores

FLP: conceptualización, metodología, validación, lideró la investigación, recursos, redacción, escritura, visualización, supervisión, administración de proyectos. JLG: conceptualización, validación, redacción. DSR: metodología, escritura. EHB, GOA, ILM, PJR, JYC: redacción, escritura, visualización.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los familiares de los autores de este trabajo, que se vieron afectados por el tiempo usado por su familiar para la ejecución de este trabajo.

Bibliografía

1. Qureshi AG, Jha SK, Iskander J, Avanthika C, Jhaveri S, Patel VH, et al. Diagnostic challenges and management of fibromyalgia. *Cureus*. 2021;13:e18692. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.18692>. PMID: 34786265; PMCID: PMC8580749.
2. Wolfe F, Rasker JJ. The evolution of fibromyalgia, its concepts, and criteria. *Cureus*. 2021;13:e20010. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.20010>. PMID: 34987901; PMCID: PMC8716007.
3. Collado A, Rivera J, Alegre C, Casanueva B. Fibromyalgia. Old opinions versus new knowledge. *Rheumatol Clin (Eng Ed)*. 2021;17:554. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2020.04.004>. PMID: 34756320.
4. Khamisy-Farah R, Fund E, Raibman-Spector S, Adawi M. Inflammatory markers in the diagnosis of fibromyalgia. *Isr Med Assoc J*. 2021;23:801–4. PMID: 34954920.
5. Martínez-Lavín M. Is fibromyalgia an autoimmune illness? *Clin Rheumatol*. 2021;40:3865–6. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-021-05888-0>. PMID: 34401963.
6. Muñoz-Grajales C, Muñoz Vahos CH, Díaz Betancur J, Ramírez Gómez LA. Frecuencia de anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado y factor reumatoide en pacientes con enfermedades reumatológicas en un centro de reumatología, Medellín, Colombia. *Rev Colomb Reumatol*. 2014;21:177–82. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci.arttext&pid=S0121-81232014000400003&lng=en>. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2014.10.001>
7. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. Revised EULAR recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:318–28. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>. PMID: 27377815.
8. Bennett RM, Friend R, Jones KD, Ward R, Han BK, Ross RL. The Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised (FIQR): Validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R120. <http://dx.doi.org/10.1186/ar2783>. Fe de erratas en: *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):415. PMID: 19664287; PMID: PMC2745803.
9. Suk JH, Lee JH, Kim JM. Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120:401–4. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309008>. PMID: 22549342.
10. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, mechanisms, diagnosis, and treatment options update. *Int J Mol Sci*. 2021;22:3891. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22083891>. PMID: 33918736; PMCID: PMC8068842.
11. Bair MJ, Krebs EE. Fibromyalgia. *Ann Intern Med*. 2020;172:ITC33–48. <http://dx.doi.org/10.7326/AITC202003030>. PMID: 32120395.
12. Bhargava J, Hurley JA. Fibromyalgia. 2022 May 1. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 31082018.
13. O'Mahony LF, Srivastava A, Mehta P, Ciurtin C. Is fibromyalgia associated with a unique cytokine profile? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:2602–14. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keab146>. PMID: 33576773; PMCID: PMC8213433.
14. Adams EH, McElroy HJ, Udall M, Masters ET, Mann RM, Schaefer CP, et al. Progression of fibromyalgia: Results from a 2-year observational fibromyalgia and chronic pain study in the US. *J Pain Res*. 2016;9:325–36. <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S100043>. PMID: 27330325; PMCID: PMC4898260.
15. Walitt B, Fitzcharles MA, Hassett AL, Katz RS, Häuser W, Wolfe F. The longitudinal outcome of fibromyalgia: A study of 1555 patients. *J Rheumatol*. 2011;38:2238–46. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110026>. PMID: 21765102.