

# **REUMATOLOGÍA**

## **PROTOCOLO DE ATENCION PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE DEL ADULTO**

# PROTOCOLO DE ATENCION PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE DEL ADULTO

## INTRODUCCIÓN

Al igual que otros países en desarrollo, República Dominicana experimenta un giro epidemiológico de las enfermedades agudas a las crónicas, como las contribuyentes principales en morbilidad y mortalidad; aunque, al mismo tiempo, enfrenta problemas de pobreza y desnutrición.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, crónica, autoinmune, sistémica y de etiología desconocida. Afecta principalmente a la membrana sinovial y su manifestación característica es la inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico en cualquier momento de su evolución.

Afecta del 0.2 % al 2 % de la población mundial. En América Latina, la prevalencia se encuentra entre 0.4 % y 1.6 %. La media (1 %) aplicada a República Dominicana arroja un promedio de 80,000 a 100,000 pacientes, para una población de aproximadamente 9.6 millones según el Censo de Población y Vivienda de 2010, de los cuales 33.5 % son menores de 15 años y 4.7 millones, mujeres.

El inicio de la enfermedad ocurre típicamente alrededor de los  $40 \pm 10$  años de edad, con una incidencia estimada

en Estados Unidos de 25 por cada 100,000 hombres y de 54 por cada 100,000 mujeres. Esto es, para el país, una carga estimada de 2,538 mujeres con artritis reumatoide de inicio reciente.

La AR es un problema de salud pública debido a su prevalencia, las consecuencias funcionales, el impacto socioeconómico y el aumento notable en el uso de los servicios de salud. Por otra parte, la mortalidad reportada en los pacientes con la patología es mayor que en la población general.

## **1. OBJETIVO**

Establecer un marco de referencia nacional para la toma de decisiones clínicas, el diagnóstico y las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas más efectivas en el tratamiento oportuno del paciente mayor de 16 años con artritis reumatoide para disminuir las complicaciones y mortalidad de estos pacientes.

## **2. EVIDENCIAS**

- Guía Clínica AUGÉ. Artritis Reumatoide. Serie Guías Clínicas MINSAL, 2014 Ministerio de Salud, Gobierno de Chile.
- Ministerio de Salud y protección Social - ColCien-  
cias. Guía de Práctica Clínica para la Detección  
Temprana, Diagnóstico y Tratamiento de la Artritis  
Reumatoide. Bogotá, Colombia. Noviembre 2014.

- Lanza FL, et al. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. FACG4 and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 2009; 104:728-738.

### **3. USUARIOS DEL PROTOCOLO**

Médicos generales, médicos especialistas en Emergenciología, Medicina Familiar, Reumatología y Medicina Interna; Rehabilitación, Ortopedia y Fisiatría y Enfermería.

### **4. POBLACIÓN BENEFICIARIA**

Pacientes mayores de 16 años con dolor en tres o más articulaciones y rigidez articular matutina.

### **5. DEFINICIÓN**

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, crónica, autoinmune, sistémica, de etiología desconocida. Su órgano diana principal es la membrana sinovial, caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico en cualquier momento de su evolución.

### **6. DIAGNÓSTICO TEMPRANO**

#### **6.1 Historia clínica**

- **Anamnesis**

Paciente con dolor en tres o más articulaciones y rigidez articular matutina.

- **Signos y Síntomas**

Articulaciones dolorosas y tumefactas. Evaluar desde el inicio de los síntomas hasta llegar al diagnóstico.

### **AR Temprana y Muy Temprana**

Se define AR muy temprana si tiene de 3 a 6 meses de evolución desde el inicio de síntomas; AR Temprana hasta un año.

### **AR Definida**

La presencia confirmada de inflamación sinovial en al menos una articulación, ausencia de otro diagnóstico alterno que explique mejor la inflamación, y haber alcanzado un score total de 6 o mayor (máximo 10), en la sumatoria de los acápites correspondientes en la Clasificación ACR/EULAR 2010 (ver Tabla 1).

| <b>VALORACIÓN Y CUIDADO INICIAL</b>  |  |   |   |
|--|--|---|---|
| <b>Historia clínica integral</b>   | <b>Laboratorio común</b>   | <b>Serología especial</b>   | <b>Imágenes</b>   |
| Descripción detallada de signos y síntomas de inflamación, localización precisa, tiempo de aparición y duración. | Hemograma completo, química sanguínea básica, examen general de orina, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva. | Factor reumatoide*.<br>Ac anti-CCP*.<br><br>Investigación de virus (VIH, VHC, HBsAg). | Ultrasonografía MSK con Doppler en artritis temprana y muy temprana.<br>Radiografía de manos, pies y columna cervical AP y lateral en flexión anterior leve*. |

## VALORACIÓN Y CUIDADO INICIAL

| Historia clínica integral   | Laboratorio común   | Serología especial   | Imágenes  |
|---|---|--|---|
| Punto de BPC,   | Punto de BPC,   | *Nivel de evidencia A,   | *Nivel de evidencia A,  |
| <p>Inmunización del huésped inmunocomprometido, previo al inicio del tratamiento o durante la fase estable de la enfermedad. EVITAR las vacunas de microorganismos vivos atenuados. Sopesar vacuna contra el herpes zoster.</p>   | <p>Investigación de comorbilidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Obesidad.</li> <li>-Diabetes mellitus.</li> <li>-Hipertensión arterial.</li> <li>-Hábitos tóxicos.</li> <li>-Esfera pulmonar</li> <li>-Esfera dental.</li> <li>-Esfera ginecológica.</li> <li>-Riesgo cardiovascular.</li> <li>-Valoración de cirugía.</li> </ul> | <p>Prueba de PPD o prueba de QuantiFERON® para la detección de la tuberculosis*.</p> | <p>Telerradiografía de tórax*.</p> <p>Densitometría ósea axial**.</p> |
| Punto de BPC,   | *Nivel de evidencia A,  | *Nivel de evidencia A,   | *Nivel de evidencia A,<br>**Punto de BPC,                             |
| <p>Identificación de factores de mal pronóstico: positividad de FR y/o de ACPA, actividad inflamatoria elevada, discapacidad funcional alta, retraso en inicio de tratamiento específico, manifestaciones extraarticulares, erosiones óseas tempranas, otros autoanticuerpos, bajo nivel socioeconómico*.</p> |   |  |   |
| *Nivel de evidencia B,  |   |  |   |
| <p>*Ministerio de Salud y Protección Social - ColCiencias. Guía de Práctica Clínica para la Detección Temprana, Diagnóstico y Tratamiento de la Artritis Reumatoide. Bogotá, Colombia. Noviembre 2014.</p>  |   |  |   |

## VALORACION SUBSECUENTE

|   |  |
|---|--|
| <b>Articular*</b>   | Recuento de articulaciones dolorosas y/o tumefactas.<br>Valoración del dolor (EVA) y la actividad diaria: escala visual, valoración de rigidez articular matutina, cuestionarios de capacidad funcional (HAQ-A).                         |
| <b>Clinimetría*</b>   | Ideal en cada visita o al menos cada tres meses, asentada en el expediente de cada paciente para el monitoreo del grado de actividad y la normalización de la toma de decisiones para tratamiento: DAS28 o CDAI o SDAI. Calidad de vida. |
| <b>Daño radiográfico**</b>  | Basal, cada seis meses los dos primeros años y, luego, anualmente. Uso de SENS (Simple Erosion Narrowing Score) para evidenciar la progresión de la enfermedad.  |
| <b>Tratamiento por objetivos*</b>   | Tratamiento dirigido a lograr la remisión o, al menos, el estado de baja actividad de forma persistente, evaluado por índices objetivos y válidos. Comorbilidades.   |
| <b>*Nivel de evidencia A,</b>   | <b>**Nivel de evidencia B,</b> .<br>Sociedad Argentina de Reumatología.<br>Actualización de las GPC en el tratamiento de AR. 2013.   |
| Monitorización luego de cada período de tres a seis meses, una vez se haya alcanzado el objetivo terapéutico. Comorbilidades. |  |
| <b>Nivel de evidencia A,</b> .  |  |

**TABLA 1. CRITERIOS ACR/EULAR 2010**

| Característica              | Ítem  | Score |
|-----------------------------|---|-------|
| A. COMPROMISO ARTICULAR     | Sinovitis aguda de UNA articulación sin otra causa probable |       |
|                             | 1 articulación grande                                       | 0     |
|                             | 2 o + articulaciones grandes                                | 1     |
|                             | 1 a 3 articulaciones pequeñas (c/s grandes)                 | 2     |
|                             | >10 articulaciones (al menos una pequeña)                   | 5     |
| B. SEROLOGÍA                | FR (-) y antiPCC (-)  | 0     |
|                             | FR(+) o antiPCC (+)   | 2     |
|                             | FR(+++++) o antiPCC (+++++)                                 | 3     |
| C. REACTANTES DE FASE AGUDA | PCR normal, VSG normal                                      | 0     |
|                             | PCR anormal, VSG  | 1     |
| D. TIEMPO (semanas)         | < 6 semanas   | 0     |
|                             | > 6 semanas   | 1     |

Significado de las siglas del cuadro: factor reumatoide (FR); péptidos cíclicos citrulinados (PCC) o anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPAs, por sus siglas en inglés); proteína C reactiva (PRC); velocidad de sedimentación globular (VSG), eritrosedimentación; American College of Rheumatology (ACR); European League Against Rheumatism (EULAR). Referencia inmediata: nivel de evidencia A, .



Una vez establecido el diagnóstico, las estrategias de tratamiento actuales tienen como meta el control (remisión) de la enfermedad a la mayor brevedad posible, de ahí que es crucial el tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico, para prevenir la progresión del daño estructural.

## **7. REFERENCIA OPORTUNA A REUMATOLOGÍA**

- Presencia de artritis (inflamación sinovial), en especial si afecta a tres o más articulaciones.
- Afección especial de las articulaciones metacarpo-falángicas y/o interfalángicas proximales de manos y metatarsofalángicas en pies.
- Si hay retraso tres meses o más entre el inicio de los síntomas y la búsqueda de ayuda médica.

## **8. MANEJO FARMACOLÓGICO**

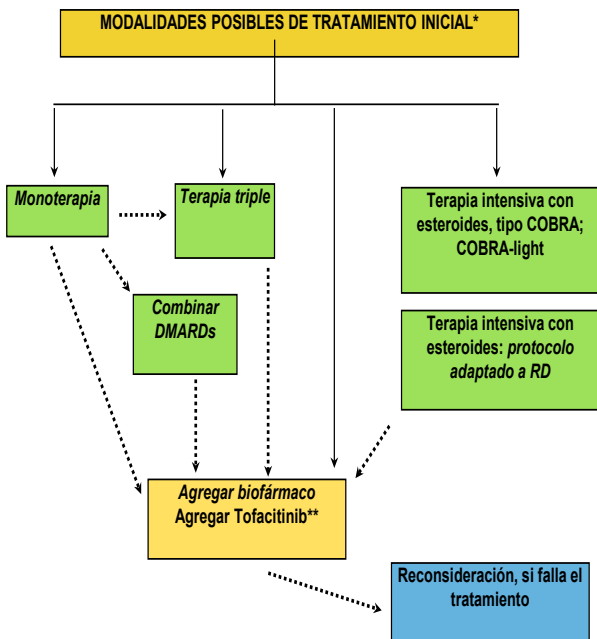
**El cuadro básico de medicamentos para la artritis reumatoide comprende:**

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y analgésicos.
- Glucocorticoides (prednisona o prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona).
- Fármacos modificadores de la enfermedad (FARME o DMARDs, por sus siglas en inglés): antimaláricos (hidroxicloroquina, cloroquina), inmunosupresores (metotrexate, leflunomide, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida), inmunomoduladores (sulfasalazina) y dirigidos a poblaciones específicas (tofacitinib).
- Biofármacos. De acuerdo a su mecanismo de acción:
  - Inhibidores del factor de necrosis tumoral (iTNF): etanercept, infliximab, adalimumab certolizumab pegol y golimumab.

- Anticuerpos anti-CD20: rituximab.
- Anticuerpos contra el receptor de interleucina-6: tocilizumab.
- Anticuerpos que inhiben la coestimulación de linfocitos T: abatacept.
- Anticuerpos antagonistas del receptor de interleucina-1: anakinra, así como anticuerpos contra interleucina-1beta (canakinumab).

### 8.1 AINE. Su uso está indicado a corto plazo:

- Únicamente para aliviar el dolor y la inflamación (en combinación con analgésicos, si fuera necesario).
- Hecho el diagnóstico temprano, dé paso inmediatamente a tratamientos que modifiquen el curso de la enfermedad.
- Utilice de manera simultánea con el FARME; pero, una vez controlado síntomas, lo prudente es reducir hasta la dosis mínima eficaz e incluso suspenderla, si es posible.
- El uso continuo de los AINE es indicativo del control inadecuado de la actividad inflamatoria. Lo recomendable es replantear el tratamiento.
- Utilizar con precaución en pacientes con artritis inflamatoria e historia de comorbilidad gastrointestinal, por el elevado riesgo de sangrado. En este sentido, la presencia del *Helicobacter pylori* es un factor de riesgo independiente adicional y debe ser abordado por separado. Realice una prueba de detección de la bacteria antes de iniciar la terapia con los AINE tradicionales a largo plazo, y si resulta positiva, trate al paciente a fin de eliminarla.



**Nota:** línea completa: modalidad de inicio según el grado de actividad de la enfermedad.  
 Línea punteada: modalidad probable de seguimiento. Palabras en cursiva: modalidad adaptada a Rep. Dominicana.

\*Modificado de Sociedad Argentina de Reumatología. Actualización de Guías de Práctica Clínica para Artritis Reumatoide, 2013. Grupo de Estudio de Artritis Reumatoide. Disponible en [www.reumatologia.org.ar](http://www.reumatologia.org.ar)

\*\*New ACR [draft] Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. ACR/ARHP Annual Congress, Boston, 2014. Disponible en: [www.acr.peachnewmedia.com](http://www.acr.peachnewmedia.com)

## 8.2 Esteroides

- Uso de bajas dosis en la terapia inicial (en combinación con uno o más FARME sintéticos) durante los primeros meses.
- Reducir la dosis progresivamente hasta la suspensión última.
- Nunca usar como monoterapia.

## 8.3 Fármacos modificadores de la enfermedad (FARME)

- Lograr la remisión.
- Reducir signos y síntomas.
- Mejorar la función física y los marcadores de inflamación de laboratorio.
- Reducir la progresión radiográfica de la enfermedad.
- El fracaso de un FARME en particular pudiera implicar el uso de otro diferente; o bien, de una combinación de ellos.

**Con la terapia triple inicial (metotrexate + hidroxiquina + sulfasalazina):**

- la toxicidad demanda monitorización frecuente.

| PUNTOS CLAVE   | NIVEL DE EVIDENCIA                |
|--|-----------------------------------|
| El período de inicio del tratamiento con los FARME sintéticos (no más de cuatro semanas) es el principal predictor de una mejor respuesta, tanto en AR como en artritis indiferenciadas. | Nivel de evidencia A,<br>(México) |

| PUNTOS CLAVE   | NIVEL DE EVIDENCIA  |
|--|---|
| Debe indicarse el tratamiento con los FARME tan pronto como se establezca el diagnóstico de AR. Esta recomendación es independiente del uso simultáneo de glucocorticoides.  | Nivel de evidencia A,<br>(Argentina)  |
| El metotrexate posee un perfil excelente de eficacia y seguridad en la AR del adulto. Es el medicamento de elección para el inicio con los FARME.  | Nivel de evidencia D,<br>(Argentina, Chile, Colombia, España, México)   |
| La terapia combinada intensiva con esteroides (metotrexate + hidroxicloroquina + sulfasalazina) se recomienda a todo paciente con factores de mal pronóstico y actividad de moderada a alta, sin importar el tiempo de evolución del padecimiento. | Nivel de evidencia A,<br>(México, Argentina, España)  |
| El monitoreo mediante índices compuestos debe ser estricto y periódico (de uno a tres meses); y estar adaptado al nivel de agresividad de la enfermedad, hasta lograr los objetivos deseados.  | Nivel de evidencia A,<br>(todos)  |
| En pacientes que no responden al metotrexate, la Guía Argentina recomienda dejar a criterio del médico reumatólogo la decisión de agregar o rotar a otro FARME.  | Nivel de evidencia A,   |
| Cada vez que se reestructure un tratamiento, deben ser tomados en cuenta otros factores, como la progresión del daño estructural, las comorbilidades y la seguridad terapéutica de los fármacos utilizados.  | Nivel de evidencia C, Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations Ann Rheum Dis Online First published Oct 25, 2013 as 10.1136/annrheum-dis-2013-204573. |

| CONSIDERACIONES ACERCA DEL USO DEL TOFACITINIB  |  |
|---|--|
| Mejor respuesta ACR 20, 50, 70, remisión por DAS28, mejoría funcional (HAQ) superior al methotrexate, como monoterapia de primera opción. | Lee EB, et al. Tofacitinib versus methotrexate in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2014; 370:2377-86.  |
| Menor presencia de erosiones y cambios del espacio articular comparado a methotrexate.  | Ibid   |
| La recomendación de la EULAR es considerar su uso luego de la falla de un primer fármaco biológico.                                       | Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying anti rheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2014; 73:516-528.                 |
| La recomendación de la ACR es considerar su uso luego de la falla de un FARME convencional.   | New ACR [draft] Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. ACR/ARHP Annual Congress, Boston 2014. Disponible en <a href="http://www.acr.peachnewmedia.com">www.acr.peachnewmedia.com</a>  |
| Experiencia limitada en seguridad a corto plazo.  | Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti rheumatic drugs. Ann Rheum Dis Published Online First Aug 14, 2015 as doi 10.1136/annrheumdis-2014-207178. |

| CONSIDERACIONES ACERCA DEL USO DEL TOFACITINIB  |  |
|---|--|
| Valorar el nivel de anticuerpos tipo IgG contra el herpes zoster; ¿inmunización?                                    | McMahan ZH, Bingham III CO. Effects of biological and non-biological immunomodulatory therapies on the immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. Arth Res Ther 2014; 16:506. |
| Vida media de corta duración (3.5 horas), ventaja en el caso de paciente con alto riesgo de infección o de cirugía. | Scott LJ. Tofacitinib: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. Drugs 2013; 73:857-874.  |
| Molécula que, hasta ahora, no muestra evidencia de inmunogenicidad.   |  |
| Estrategia oral dirigida específica.  |  |
| No requiere refrigeración.  |  |

Las recomendaciones de tratamiento para AR temprana y AR establecida no varían grandemente.

En AR temprana y de acuerdo a la severidad de la expresión clínica, presencia de factores de mal pronóstico:

- Clinimetría oportuna.
- La recomendación formal es el inicio de los FARME en monoterapia o en combinación.
- Uso juicioso de los glucocorticoides.
- En caso de falla, trate con una combinación de FARME, si se encontraba en monoterapia; añada un antagonista de TNF (de preferencia combinado con metotrexate); o bien, agregue un biofármaco cuyo mecanismo de acción sea diferente a iTNF (de preferencia, combinado también con metotrexate).

**En AR establecida, de nuevo de acuerdo a la severidad de la actividad y/o la presencia de manifestaciones extraarticulares:**

- Monoterapia con metotrexate (al menos 15 mg/semana) más glucocorticoides durante un período de cuatro a seis semanas (como alternativa: leflunomida o sulfasalazina).
- En segundo lugar, optimizar la terapia utilizando una combinación de FARME tradicionales (metotrexate + leflunomida; metotrexate + sulfasalazina + hidroxiquina); como alternativa, las Guías Alemanas sugieren el uso de ciclosporina A o azatioprina durante tres meses.
- En caso de falla del tratamiento, debe utilizarse el primer fármaco biológico: (abatacept, adalimumab\*, certolizumab\*, etanercept\*, golimumab, infliximab o tocilizumab\*) + metotrexate.
- Por último, en caso de falla de todo lo anterior, considerar un segundo medicamento biológico: (abatacept, rituximab, antagonistas de TNF\* o tocilizumab\*) + metotrexate.

**NOTA:** (\*) *aprobados como monoterapia en Alemania, en caso de contraindicación al metotrexate.*

#### **8.4 Biofármacos o biológicos**

- Inhibidores o antagonistas del factor de necrosis tumoral (iTNF): etanercept, inflixima, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab.
- Anticuerpos anti-CD20: rituximab.
- Anticuerpos contra el receptor de interleucina-6: tocilizumab.



- Anticuerpos que inhiben la coestimulación de linfocitos T: abatacept.
- Anticuerpos antagonistas del receptor de interleucina-1: anakinra, así como anticuerpos contra la interleucina-1beta (canakinumab).

El esquema provee las diferentes opciones actualmente aprobadas en el manejo de la enfermedad. La indicación general es para pacientes que presentan falla o intolerancia a las FARME convencionales.

#### 1ra. OPCIÓN

anti-TNF $\alpha$ :

\*etanercept

\*adalimumab

\*infliximab

\*certolizumab

\*golimumab

anti-IL6-R:

\*tocilizumab

anti JAK:

\*tofacitinib

Anti

coestimulación

de T:

\*Abatacept

Rituximab

CASOS  
PARTICULARES

#### 2da. OPCIÓN (En caso de falla a la primera)

Utilizar un segundo anti-TNF (falla secundaria).

Utilizar un biofármaco con diferente mecanismo de acción.

Utilizar inhibidores anti-JAK.

| PUNTOS CLAVE  | NIVEL DE EVIDENCIA  |
|---|---|
| <b>SOBRE INICIO DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO</b>  |   |
| En pacientes con AR activa en quienes se considere indicado iniciar la terapia biológica, pueden utilizarse los iTNF, abatacept, tocilizumab o, en circunstancias determinadas rituximab, en combinación con metotrexate u otros FARME sintéticos.* | *Nivel de evidencia A, (España)<br><br>**Nivel de evidencia D, Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EU-LAR recommendations Ann Rheum Dis Online First published Oct 25, 2013 as 10.1136/ann-rheumdis-2013-204573                                  |
| La detección de falla a un FARME sintético en presencia de factores de mal pronóstico obliga a considerar adición de un medicamento biológico.**  |   |
| En pacientes con intolerancia o contraindicación a los FARME sintéticos, es posible emplear biofármacos como monoterapia. La opción preferente es el tocilizumab.   | Nivel de evidencia B, (España)  |
| Se recomienda, en caso de falla a un primer biofármaco, tratar al paciente con un segundo biofármaco.   | Nivel de evidencia A, (España)  |
| No es necesario que un paciente con AR activa reciba diferentes cursos de FARME sintéticos antes de la terapia biológica, porque el propósito es evitar lesiones irreversibles.   | Punto de BPC Sociedad Argentina de Reumatología. Actualización de Guías de Práctica Clínica para Artritis Reumatoide, 2013. Grupo de Estudio de Artritis Reumatoide. Disponible en <a href="http://www.reumatologia.org.ar">www.reumatologia.org.ar</a> |
| No está indicado el inicio de biofármacos en pacientes con infecciones agudas, infecciones crónicas activas, insuficiencia cardíaca grado III y IV o en usuarios con antecedentes de patologías desmielinizantes.                                   | Nivel de evidencia A, (todas las guías)   |

| PUNTOS CLAVE  | NIVEL DE EVIDENCIA   |
|---|--|
| <b>SOBRE INICIO DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO</b>  |  |
| Al definir el objetivo terapéutico y la estrategia de tratamiento, debe incluirse la presencia de comorbilidades y la seguridad de los fármacos, además de los parámetros de actividad de la enfermedad y la progresión del daño estructural. | Nivel de evidencia C, (España)   |
| <b>SOBRE EL CAMBIO DE BIÓFARMACO</b>  |  |
| Si el primer medicamento utilizado ha sido del tipo iTNF, el paciente puede recibir otro iTNF u otro biofármaco con diferente mecanismo de acción.  | Nivel de evidencia A, (España, EULAR 2013)   |
| Son necesarios al menos seis meses de remisión continua antes de considerar modificar intervalo de administración o reducción de dosis en caso de biofármacos.  | National Institute for Clinical Excellence (NICE). Rheumatoid Arthritis: the management of rheumatoid arthritis in adults: NICE clinical guidance 79; 2009. Internet [consultado en ago 01, 2015]. Disponible en <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG79NICEGuideline.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG79NICEGuideline.pdf</a> |
| Se considera una “respuesta adecuada”, la mejoría de DAS28 >1.2 respecto a la basal, o un SDAI/CDAI también significativo.  |  |
| No ofrecer combinaciones de biofármacos, en especial de iTNF y anakinra.  | Nivel de evidencia A, Rheumatoid Arthritis. National clinical guideline for management and treatment in adults. Royal College of Physicians, England. 2009.  |

| PUNTOS CLAVE  | NIVEL DE EVIDENCIA  |
|---|---|
| <b>SOBRE INICIO DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO</b>  |   |
| <b>SOBRE LA DISMINUCIÓN DEL TRATAMIENTO</b>   |   |
| <p>En un paciente en estado de remisión persistente, luego de disminuir/suspender un esteroide, considerar reducir la dosis del fármaco biológico, en especial cuando se ha combinado con un FARME sintético tradicional.</p> | <p>Nivel de evidencia B, Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EU-LAR recommendations Ann Rheum Dis Online First published Oct 25, 2013 as 10.1136/ann-rheumdis-2013-204573</p>  |
| <p>En un paciente en remisión prolongada, podría reducirse el FARME sintético tradicional con precaución, siempre en acuerdo con el paciente.</p>   | <p>Nivel de evidencia C, Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EU-LAR recommendations Ann Rheum Dis Online First published Oct 25, 2013 as 10.1136/ann-rheumdis-2013-204573.</p>   |
| <p>No se recomienda la suspensión total del FARME sintético: el riesgo de reactivación o exacerbación es dos veces mayor y existe una mayor dificultad para volver a obtener la remisión y/o para prevenir el daño.</p>       | <p>Punto de BPC New ACR [draft] Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. ACR/ARHP Annual Congress, Boston 2014. Disponible en <a href="http://www.acr-peachnewmedia.com">www.acr-peachnewmedia.com</a></p> |
| <p>No se recomienda la suspensión brusca de los biofármacos. Debe hacerse una reducción progresiva, por el alto riesgo de recaída.</p>  | <p>Nivel de evidencia B, (España)</p>   |

| PUNTOS CLAVE  | NIVEL DE EVIDENCIA   |
|---|--|
| <b>SOBRE INICIO DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO</b>  |  |
| <b>SOBRE EL USO DE RITUXIMAB Y ABATACEPT</b>  |  |
| <p>Pacientes con AR moderada o severa con respuesta inadecuada o intolerancia a un FARME (al menos a un iTNF), en combinación con metotrexate.</p>  | <p>Keystone EC, Cohen SB, Emery P, et al. Multiple courses of Rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with RA and an inadequate response to 1 or more TNF inhibitors: 5-year data from the REFLEX study. J Rheumatol 2012; 39:2238-46.</p> |
| <p>En aquellos pacientes con serología inmune positiva (FR y/o ACPA).</p>   | <p>Punto de BPC</p>  |
| <p>En aquellos pacientes con evidencia presente o antigua de tuberculosis.</p>  | <p>Punto de BPC</p>  |
| <p>En aquellos pacientes con evidencia de enfermedad pulmonar intersticial asociada a AR.</p>   | <p>Punto de BPC</p>  |
| <p>En aquellos pacientes con evidencia de enfermedad reumatoide extraarticular severa (ocular, por ejemplo), o con evidencia de toxicidad pulmonar secundaria a los FARME convencionales.</p> | <p>Punto de BPC</p>  |

| PUNTOS CLAVE  | NIVEL DE EVIDENCIA  |
|---|---|
| <b>SOBRE INICIO DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO</b>  |   |
| <p>Tanto el abatacept como el rituximab son efectivos en pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF.</p> | <p>Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. Scand J Rheumatol 2013; 42:190-195.</p> |

| <b>CONSIDERACIONES ACERCA DEL USO DE BIOFÁRMACOS Y/O TOFACITINIB</b>   |  |
|--|--|
| <p>Riesgo dos veces mayor de infecciones con inhibidores de TNF. Sitios más frecuentes: vías respiratorias, huesos, articulaciones, vías urinarias y piel.</p> | <p>Nivel de evidencia A, (Todas las guías)</p> |
| <p>Reactivación de la tuberculosis latente (OR 4.68, IC 95% 1.18 a 18.6), en comparación con un grupo de control.</p>  | <p>Nivel de evidencia A, (Todas las guías)</p> |
| <p>Menor riesgo aparente de reactivación de la tuberculosis con etanercept que con infliximab y adalimumab.</p>  | <p>Punto de BPC</p>                            |

## CONSIDERACIONES ACERCA DEL USO DE BIOFÁRMACOS Y/O TOFACITINIB

|  |  |
|--|--|
| Al 2012, no hubo reportes de aumento del riesgo de reactivación de la tuberculosis con rituximab.  | Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. Ann Rheum Dis 2012; online first, published on November 7, 2012 as 10.1136/annrheum-dis-2012-201956. |
| Se desconoce el riesgo de reactivación de la de tuberculosis con el uso de tocilizumab y abatacept.  | Punto de BPC   |
| Los biofármacos abatacept, adalimumab, etanercept y golimumab parecen tener menos efectos adversos que el infliximab.  | Kumar P, Banik S. Pharmacotherapy options in Rheumatoid Arthritis. Clinical Medicine Insights: arthritis and musculoskeletal disorders 2013;6:35-43.   |
| Si bien hay aprobación para la monoterapia de inicio con tocilizumab, rituximab y tofacitinib, lo recomendable es emplear estos fármacos en combinación con metotrexate, debido a una mejor respuesta clínica. | Keystone EC, Cohen SB, Emery P, et al. Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more TNF inhibitors: 5-year data from the REFLEX study. J Rheumatol 2012; 39:2238-46.                              |
| El infliximab y el adalimumab parecen tener un mejor potencial para “vacaciones terapéuticas” que el etanercept o el certolizumab pegol.   | Tanaka Y, Hirata S. Is it possible to withdraw biologics from therapy in rheumatoid arthritis? Clin Ther 2014; Online first November 2013.   |

## CONSIDERACIONES ACERCA DEL USO DE BIOFÁRMACOS Y/O TOFACITINIB

|   |   |
|---|---|
| <p>Común: reactivación del herpes zoster con el uso de terapias anti-TNF. Riesgo probablemente mayor con la administración del tofacitinib. Pocos casos de varicela.</p>  | <p>Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and efficacy of Tofacitinib, an oral Janus Kinase inhibitor, for the treatment of RA in open-label, long term extension studies. J Rheumatol First release April 1, 2014; doi:10.3899/jrheum.130683.</p>   |
| <p>En pacientes de AR con antecedentes de neoplasia cutánea no melanoma tratada o no tratada, se sugiere una combinación de FARME o biofármacos diferentes a los inhibidores de TNF (abatacept, tocilizumab, rituximab) o tofacitinib*.</p> | <p>New ACR [draft] Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. ACR/ ARHP Annual Congress, Boston 2014. Disponible en <a href="http://www.acr.peachnewmedia.com">www.acr.peachnewmedia.com</a></p> <p>*Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, et al. Tofacitinib, an oral Janus Kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. Ann Rheum Dis Online first published on April 22, 2015 as 10.1136/annrheumdis-2014-205847.</p> |
| <p>En pacientes de AR con antecedentes de neoplasia linfoproliferativa tratada, se sugiere una combinación de FARME o biofármacos diferentes a los inhibidores de TNF (abatacept, tocilizumab, y principalmente, rituximab).</p>            | <p>New ACR [draft] Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. ACR/ ARHP Annual Congress, Boston 2014. Disponible en <a href="http://www.acr.peachnewmedia.com">www.acr.peachnewmedia.com</a></p>   |
| <p>En pacientes de AR con antecedentes de cualquier neoplasia de órgano sólido, la sugerencia es continuar con la misma terapia que un paciente de AR sin dicha condición.</p>  | <p>New ACR [draft] Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. ACR/ ARHP Annual Congress, Boston 2014. Disponible en <a href="http://www.acr.peachnewmedia.com">www.acr.peachnewmedia.com</a></p>   |



## CONSIDERACIONES ACERCA DEL USO DE BIOFÁRMACOS Y/O TOFACITINIB

|  |  |
|--|--|
| Los pacientes de AR con hepatitis B activa y bajo tratamiento antiviral efectivo pueden recibir FARME, inhibidores de TNF, biofármacos diferentes a los iTNF o tofacitinib.  | New ACR [draft] Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. ACR/ ARHP Annual Congress, Boston 2014. Disponible en <a href="http://www.acr-peachnewmedia.com">www.acr-peachnewmedia.com</a> |
| Los pacientes de AR con hepatitis C activa, bajo tratamiento antiviral efectivo, pueden recibir FARME, inhibidores de TNF, biofármacos diferentes a los iTNF o tofacitinib.  | New ACR [draft] Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. ACR/ ARHP Annual Congress, Boston 2014. Disponible en <a href="http://www.acr-peachnewmedia.com">www.acr-peachnewmedia.com</a> |
| En pacientes de AR con insuficiencia cardíaca congestiva clase III/IV-NYHA emplear, de preferencia, una combinación de FARME, biofármacos diferentes a los inhibidores de TNF (abatacept, tocilizumab, rituximab) o tofacitinib.<br>No se recomienda el uso de iTNF.       | New ACR [draft] Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. ACR/ ARHP Annual Congress, Boston 2014. Disponible en <a href="http://www.acr-peachnewmedia.com">www.acr-peachnewmedia.com</a> |
| En los pacientes de AR en tratamiento con inhibidores de TNF, con empeoramiento de insuficiencia cardíaca, se sugiere el cambio a una combinación de FARME, el uso de biofármacos diferentes a los inhibidores de TNF o tofacitinib. No se recomienda cambiar a otro iTNF. | New ACR [draft] Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. ACR/ ARHP Annual Congress, Boston 2014. Disponible en <a href="http://www.acr-peachnewmedia.com">www.acr-peachnewmedia.com</a> |

## CONSIDERACIONES ACERCA DEL USO DE BIOFÁRMACOS Y/O TOFACITINIB

En pacientes con AR e historia de infección seria previa, se sugiere una combinación de FARME o abatacept. No emplear inhibidores de TNE.

No hay consenso respecto al uso de rituximab o de tocilizumab.

New ACR [draft] Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. ACR/ARHP Annual Congress, Boston 2014. Disponible en [www.acr-peachnewmedia.com](http://www.acr-peachnewmedia.com)

## 9. INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS MÁS EFECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE ADULTO CON ARTRITIS REUMATOIDE, EN TIEMPO OPORTUNO

### 9.1 Comunicación y educación

- Sobre efectos adversos de los distintos medicamentos.
- Sobre otras opciones de tratamiento, si las hay.
- Sobre uso de herramientas de ayuda para el hogar.

#### **Apoyo y mejoría mediante:**

- Manejo dolor.
- Funcionalidad.
- Terapia ocupacional.
- Desarrollo de pasatiempos.
- Ansiedad.
- Depresión.

#### **Recomendaciones:**

- Explicar detalladamente a los pacientes los riesgos y beneficios del tratamiento en términos llanos y darles oportunidad para que expresen su sentir y su acuerdo/desacuerdo en todos los aspectos de su cuidado; así como respetar las decisiones que toman.

- Ofrecerles información verbal y escrita.
- Brindarles la oportunidad de participar en actividades educativas de diversa índole (terapéutica, promoción de la salud). El objetivo primario no es la simple transferencia de conocimiento y el control de la enfermedad, sino capacitar a los pacientes para que manejen la patología, ajustándose a las condiciones existentes y manteniendo la calidad de vida.
- Educar al médico para que aprenda a escuchar a los pacientes, pondere su grado de satisfacción y les permita evaluar el desempeño del profesional de la Medicina a cargo de su atención.

## 9.2 Enfermería especializada

Los pacientes con AR deben tener acceso a equipos multidisciplinarios que incluyan, invariablemente, a personal de Enfermería entrenado e instruido en el manejo de la patología.

**La enfermera (o el enfermero) proveerá valoraciones periódicas sobre:**

- Los efectos en la vida diaria del paciente de aspectos como el dolor.
- Fatiga.
- Actividades cotidianas.
- Movilidad.
- Capacidad de trabajo o de interacción en actividades sociales.
- Calidad de vida.
- Estado de ánimo.
- Impacto en las relaciones sexuales.

- La calidad de la atención brindada al paciente con AR por parte del personal de Enfermería.

### 9.3 Fisioterapia

Será utilizada para reducir el dolor y la rigidez, prevenir la deformidad de las articulaciones y maximizar su función; así como para mantener la independencia y la calidad de vida del usuario. Los pacientes de AR inactivos físicamente presentan un mayor riesgo cardiovascular y una mayor posibilidad de fractura.

| FISIOTERAPIA  |  |
|---|--|
| Ejercicio en tierra y agua (hidroterapia, fisioterapia acuática): | Actividades aeróbicas, ejercicios de flexibilidad y de fortalecimiento muscular, ejercicios de estabilidad, rehabilitación del balance y promoción de un estilo de vida que incluya la actividad física. |
| Educación del paciente:   | Estrategias de protección articular, conservación de energía, manejo de la fatiga, higiene del sueño, manejo de recaídas, estrategias de alivio del dolor y ejercicios de relajación, entre otros.       |
| Termoterapia:   | Compresas frías/calientes, baños de parafina, rayos infrarrojos, microondas, onda corta, ultrasonido.  |
| Electroterapia:   | Uso de TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation), ultrasonido, pulsos de energía electromagnética (PEME), terapia interferencial (IFT) y aplicaciones Láser.                                    |
| Provisión y educación de herramientas de asistencia:              | Para caminar, férulas, ortosis, plantillas.  |

## FISIOTERAPIA

Terapia manual:

Movilización, manipulación, liberación miofascial, terapia de puntos disparadores de dolor, acupuntura, masaje, tracción manual, estiramiento.

**Advertencia:** no usar compresas calientes ni nada que eleve aún más la temperatura de las articulaciones inflamadas. Por igual, mantener reposo obligatorio de las articulaciones hasta que la inflamación sea mínima o haya cesado por completo.

**Recomendación:** todo paciente de AR debe tener acceso a un especialista en Fisioterapia y en Terapia Ocupacional.

### Objetivos:

- Mejorar la capacidad física general y estimular el ejercicio regular.
- Aprender ejercicios que faciliten la flexibilidad de las articulaciones, el fortalecimiento de la masa muscular y el manejo de cualquier discapacidad.
- Aprender sobre el alivio rápido del dolor con métodos como el TENS y los baños de parafina.
- Evaluar periódicamente la aparición o el empeoramiento de las dificultades en la realización de las actividades cotidianas.
- Revisar la funcionalidad de las manos.
- Instruir sobre el uso de plantillas y calzado adecuados.

## 10. CRITERIOS DE REFERENCIA PARA EL TRATAMIENT-

## TO QUIRÚRGICO DEL PACIENTE CON DIAGNÓSTICO ESTABLECIDO DE ARTRITIS REUMATOIDE

- Referimiento oportuno

**La cirugía ortopédica puede ofrecer a estos pacientes:**

- Solución efectiva al dolor.
- Restauración de la función articular.
- Prevención del aumento de las deformidades.
- Mejoría de la calidad de vida.

**El tiempo oportuno de referencia dependerá de la urgencia clínica del problema subyacente.**

- La detección de la inestabilidad cervical indica la necesidad de intervención urgente para evitar una lesión medular irreversible.
- El síndrome del túnel carpiano, si bien causa de dolor y debilidad, es una condición de menor urgencia que la presión del canal espinal.

### RECOMENDACIONES PARA LA VALORACIÓN QUIRÚRGICA

|  |  |  |
|--|--|--|
| Referimiento temprano si cualquiera de las siguientes condiciones no responde al tratamiento farmacológico óptimo:     | 1. Dolor persistente secundario al daño articular u otra causa identificable en los tejidos blandos.<br>2. Empeoramiento de la función articular.<br>3. Deformidad progresiva.<br>4. Sinovitis localizada persistente. |  |
| Referimiento si existe alguna de las siguientes condiciones, antes de que ocurra una lesión o deformidad irreversible: | 1. Ruptura tendinosa actual o inminente.<br>2. Compresión nerviosa.<br>3. Fractura por estrés.   |  |

## RECOMENDACIONES PARA LA VALORACIÓN QUIRÚRGICA

|  |   |  |
|--|---|--|
| En caso de cirugía, explicar al paciente con AR que los beneficios esperados principales son:  | 1. Alivio del dolor.<br>2. Mejoría o prevención de un mayor daño funcional.<br>3. Prevención de deformidades. |  |
| Ofrecer un manejo combinado urgente (médico y quirúrgico).   | 1. Artritis séptica comprobada, en especial de prótesis articular.  |  |
| Si un paciente con AR desarrolla cualquier signo o síntoma que sugiera una lesión medular cervical:  | 1. Solicitar una RMN cervical urgente.<br>2. Efectuar una valoración quirúrgica inmediata.                    |  |
| No permita que la duración de la prótesis se convierta en tema de preocupación o de influencia sobre la toma de decisiones para ofrecer un reemplazo articular en pacientes jóvenes con artritis reumatoide. |   |  |

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Clínica AUGÉ. Artritis Reumatoide Serie de Guías Clínicas MINSAL, Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. 2014.
2. Lanza FL, et al. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. FACG4 and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 2009; 104:728-738.
3. Sanmartí R, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la Artritis Reumatoide. Reumatol Clin 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.05.001>.
4. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. Lancet 2012; 379:1712-20.
5. Lanza FL, et al. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. FACG4 and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 2009; 104:728-738 9Sanmartí R, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias



biológicas en la Artritis Reumatoide. *Reumatol Clin* 2015.<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.05.001>  
van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheu-matoid arthritis: 2 year follow up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 2012; 379:1712-20.

6. Moody GM, Cardiel MH. Changes in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22:621-641.
7. Burgos-Vargas R, Catoggio LJ, Galarza-Maldonado C, Ostojich K, Cardiel MH. Current therapies in rheumatoid arthritis: a Latin American perspective. *Reumatol Clin* 2013;9(2):106-112.
8. Kalla A. Rheumatoid Arthritis in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol* – 2013 /17(5) :863-875.
9. Hamilton JD, Gordon MM, McInnes IB et al. Improved medical and surgical management of cervical spine disease in patients with rheumatoid arthritis over 10 years. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2000; 59 (6):434–438.
10. Alderman AK, Ubel PA, Kim HM et al. Surgical management of the rheumatoid hand: consensus and controversy among rheumatologists and hand surgeons. *Journal of Rheumatology*. 2003; 30 (7):1464–1472.

11. Alderman AK, Aurora AS, Kuhn L et al. An analysis of women's and men's surgical priorities and willingness to have rheumatoid hand surgery. *Journal of Hand Surgery – American Volumen*. 2006; 31(9):1447–1453.
12. Young A, Dixey J, Cox N, et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Result of 5 years of follow up in 732 patients from de Early RA Study (ERAS). *Rheumatology* 2000; 39:603-611.
13. Rheumatoid Arthritis: National Clinical Guideline for management and treatment in adults. Royal...
14. Zangi HA, Ndosi M, Adams J, et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:954-962.
15. Robichaud P, East J, Beard L, et al. Let the patient teach: patient feedback will help prepare medical students for the changing healthcare world. *Med Teach*, disponible en [informahealthcare.com](http://informahealthcare.com), acceso 03/05/2012.
16. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with RA and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:325-331.

17. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:516-528.
18. Cardiel MH, et al. Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin* (2013) <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.2013.10.006>.
19. Albrecht K, et al. Ibid. Castañeda-Hernández G, et al. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine* (2014), doi:10.1016/j.jbspin.2014.03.019.
20. Ministerio de Salud y protección Social - ColCien-cias. Guía de Práctica Clínica para la Detección Tem-prana, Diagnóstico y Tratamiento de la Artritis Reu-matoide. Bogotá, Colombia. Noviembre 2014.
21. Albrecht K, Krüger K, Wollenhaupt J, et al. German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying anti rheumatic drugs. *Reumatol Int*, Published online: 14 August 2013 DOI 10.1007/s00296-013-2848-3.

22. Cutolo M. The kinase inhibitor tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: latest findings and clinical potential. *Ther Adv Musculokel Dis* 2013; 5(1):3-11.
23. Tofacitinib. Actualización de las Guías de Práctica Clínica en el tratamiento de AR. Grupo de Estudio de Artritis Reumatoide. Sociedad Argentina de Reumatología 2014.
24. Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheum* 2013; 32(10):1415-24.
25. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying anti rheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3):510-515.