



**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA  
ESPECIALIDAD: CUIDADO ENFERMERO EN GERIATRÍA Y  
GERONTOLOGÍA**

**EFICACIA DEL METOTREXATO EN MONOTERAPIA COMPARADO CON  
METOTREXATO EN TERAPIAS COMBINADAS EN PACIENTES CON  
ARTRITIS REUMATOIDE**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
CUIDADO ENFERMERO EN GERIATRIA Y GERONTOLOGIA**

**PRESENTADO POR:**

**PACHAS TORRES, BERTHA MARIBEL**

**ASESORA: DRA ORIANA RIVERA LOZADA**

**LIMA – PERÚ**

**2018**



## **DEDICATORIA**

A mi familia por su incondicional ayuda y apoyo en esta etapa de mis estudios.

## **AGRADECIMIENTO**

A la Dra Oriana Rivera Lozada, por sus enseñanzas y el tiempo brindado para el término del reciente trabajo.

**Asesora:** Dra Oriana Rivera Lozada

## **JURADO**

**Presidente : Dra. Oriana Rivera Lozada**

**Secretario : Dra. María Cárdenas Cárdenas**

**Vocal : Mg. Jeannette Ávila Vargas**

## ÍNDICE

Caratula	i
Hoja en blanco	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Asesor	v
Jurado	vi
Índice	vii
Índice de tablas	viii
RESUMEN	ix
ABSTRACT	x
<b>CAPITULO I: INTRODUCCIÓN</b>	
1.1. Planteamiento del problema	01
1.2. Formulación del problema	04
1.3. Objetivo	04
<b>CAPITULO II: MATERIALES Y METODOS</b>	
2.1. Diseño de estudio: Revisión sistemática	05
2.2. Población y muestra	05
2.3. Procedimiento de recolección de datos	05
2.4. Técnica de análisis	06
2.5. Aspectos éticos	06
<b>CAPITULO III: RESULTADOS</b>	
3.1. Tablas	07
<b>CAPITULO IV: DISCUSIÓN</b>	
4.1. Discusión	20
<b>CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	
5.1. Conclusiones	23
5.2. Recomendaciones	24
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	25

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1:</b> Estudios revisados sobre eficacia del metotrexato en monoterapia comparado con metotrexato en terapias combinadas en pacientes con artritis reumatoide.	<b>11</b>
<b>Tabla 2:</b> Resumen de estudios sobre Eficacia del metotrexato en monoterapia comparado con metotrexato en terapias combinadas en pacientes con artritis reumatoide.	<b>21</b>

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar y sistematizar las evidencias sobre la eficacia del metotrexato en monoterapia comparado con metotrexato en terapias combinadas en pacientes con artritis reumatoide. **Materiales y Métodos:** Revisión Sistemática, resume los productos de numerosas investigaciones primarias. Es parte fundamental de la enfermería fundamentada en evidencias, debido a su método, que reconoce estudios significativos para contestar interrogantes peculiares de la práctica diaria, la exploración se ha limitado a artículos con texto completo y los electos estuvieron sujetos a una lectura minuciosa, haciendo uso del sistema Grade para atribuir la fuerza de recomendación. **Resultados:** Después de la revisión sistemática, del 100%, de los artículos, el 20% pertenece a Canadá, EEUU, Reino Unido y Países Bajos, y el 10% a Turquía y Bélgica. En correlación a los diseños de estudios el 70% pertenece a Ensayo Clínico, 20% a revisión sistemática y 10% a meta-análisis. De todos los artículos estudiados, el 90% afirma que el Metotrexato con terapia combinada son eficaces, para la terapia de la artritis reumatoide. **Conclusiones:** Los estudios relacionados al Metotrexato con terapia combinada son más eficaces que la monoterapia, porque mostraron adecuada tolerancia, controlaron la actividad de la enfermedad, previnieron lesión articular, inhibieron la progresión radiológica, favorecieron la remisión, y existió una respuesta adecuada de mejora.

**Palabras claves:** “Eficacia”, “metotrexato con terapias combinadas” “metotrexato en monoterapia”, “artritis reumatoide”.

## ABSTRACT

**Objective:** To analyze and systematize the evidence on the efficacy of methotrexate in monotherapy compared with methotrexate in combination therapies in patients with rheumatoid arthritis. **Materials and Methods:** Systematic Review, summarizes the products of numerous primary investigations. It is a fundamental part of the nursing based on evidence, due to its method, which recognizes significant studies to answer questions peculiar to daily practice, the exploration has been limited to articles with full text and the elect were subject to a thorough reading, making use of of the Grade system to attribute the recommendation strength. **Results:** After the systematic review of 100% of the articles, 20% belongs to Canada, the United States, the United Kingdom and the Netherlands, and 10% to Turkey and Belgium. In correlation to the study designs, 70% belongs to Clinical Trial, 20% to systematic review and 10% to meta-analysis. Of all the articles studied, 90% state that Methotrexate with combination therapy are effective for the therapy of rheumatoid arthritis. **Conclusions:** The studies related to Methotrexate with combination therapy are more effective than monotherapy, because they showed adequate tolerance, controlled the activity of the disease, prevented joint injury, inhibited radiological progression, favored remission, and there was an adequate improvement response.

**Keywords:**"Efficacy", "methotrexate with combined therapies" "methotrexate monotherapy", "rheumatoid arthritis".

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### 1.1. Planteamiento del problema.

La Artritis Reumatoide (AR), es una patología inflamatoria, autoinmune, generalizada, de larga data y de causa desconocida, donde su elemental órgano lesionado es la membrana sinovial (1).

La artritis reumatoide es una patología compleja, caracterizándose por dolor e inflamación articular, además de sintomatología extraarticular (2,3).

Esta enfermedad, presenta una distribución mundial, con una prevalencia de 1%. En ciertas agrupaciones nativas americanas la prevalencia está incrementada, en tanto que en determinadas zonas de Asia se halla disminuida (4).

“La incidencia en España es de 10 casos/100000 personas”(5). En Cuba, se desarrolló el Programa Comunitario dirigido al Control de patologías reumatológicas (COPCORD), particularmente para AR la incidencia fue de 0.89 a 1.7 (6).

En cinco zonas de la república mexicana la prevalencia de AR fue de 1.6% (7). Otra encuesta similar, desarrollada en el mismo país, resultó prevalencia fue de 2.8% (8).

La prevalencia de AR, en Ecuador, es de 0,8% resultados similares en estudios epidemiológicos que comparten condiciones geográficas parecidas(9). En Perú, según la Primera Encuesta Nacional sobre Discapacidad 2012, el 17.2% de la población que sufren de alguna patología crónica que las limita de forma permanente corresponde a la artritis reumatoide (10). Según género, es predominante en mujeres (22.5%). La prevalencia de AR en Cieneguilla es de 0,51% (11).

La causa de la AR es incierta pero se afirma que se origina en sujetos con tendencia genética posterior a la exposición continua de algún agente ambiental (12,13).

El dolor en las articulaciones, es la sintomatología más común. Se inicia con dolor y edema en las diminutas articulaciones de las falanges de las manos, con inflexibilidad en las mañanas pudiendo permanecer varias horas. La incomodidad calma con el movimiento en el transcurso del día (14).

Los factores predictivos son longevidad, mujer y rigidez de las articulaciones. (15)

El Colegio Americano de Reumatología emitió en el año 2010 las pautas de categorización de AR. (Un puntaje de  $\geq 6/10$  clasifica para un sujeto con AR) (16).

La medicación no farmacológica como, la formación educativa de pacientes, habilidades para el manejo y el resguardo de las coyunturas conduce al alivio en su salud (17)

El tratamiento farmacológico no cura; pero regula la actividad inflamatoria, previene el progreso de la afección articular y la incapacidad. Por ello, se vale de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides y medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (18,19).

Los FARMEs son fármacos calificados en la prevención y reducción del daño articular (20). Los FARMEs que se utilizan actualmente para artritis reumatoide incluyen, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, ciclosporina A, hidroxicloroquina, y penicilamina(21).

“El tratamiento de primera línea predominante es el metotrexato, un agente no biológico que se asocia con mejoras clínicas y funcionales aceptables” Las propiedades que hacen del metotrexato como la primera línea de elección están vinculadas con su precio económico, favorable seguridad, su lenta progresión radiológica, alta tasa de respuesta, disponibilidad, dosis y vías de administración(22,23).

Según O'Dell Et Al.,(24) Demostró que la estrategia de iniciar la monoterapia con MTX, da lugar a resultados clínicos y radiográficos similares a los observados cuando se administran combinaciones de fármacos.

El tratamiento inmediato con terapia combinada mostró mejores tasas de remisión en el primer año en comparación con el tratamiento inmediato con metotrexato + prednisona, monoterapia secuencial o terapia escalonada(25).

El propósito del presente trabajo, es analizar y sistematizar la eficacia del metotrexato en monoterapia comparado con metotrexato en terapias combinadas en pacientes con artritis reumatoide, y así encontrar datos notables para optimizar la mejor terapia.

## 1.2. **Formulación del problema.**

La pregunta formulada para la revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología PICO y fue la siguiente:

<b>P=Paciente/ Problema</b>	<b>I = Intervención</b>	<b>C= Intervención de comparación</b>	<b>O = Outcome Resultados</b>
Pacientes con artritis reumatoide	Tratamiento de Metotrexato en monoterapia	Metotrexato en terapias combinadas	Eficacia

¿Cuál es la eficacia del metotrexato en monoterapia comparado con metotrexato en terapias combinadas en pacientes con artritis reumatoide?

## 1.3. **Objetivo**

Analizar y sistematizar las evidencias sobre la eficacia del metotrexato en monoterapia comparado con metotrexato en terapias combinadas en pacientes con artritis reumatoide.

## **CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS**

### **2.1. Diseño de estudio: Revisión sistemática**

Las revisiones sistemáticas son artículos científicos en donde la unidad de análisis son los estudios originarios. Simplifican información, acrecientan validez de las conclusiones e identifican áreas de duda donde sea necesario efectuar una investigación (26).

### **2.2. Población y Muestra.**

La población está integrada por la investigación de 10 artículos científicos publicados e indizados en las bases de datos y que están difundidos en el idioma inglés, español y turco con una antigüedad menor de 10 años.

### **2.3. Procedimiento de recolección de datos.**

Se efectuó por medio de revisiones bibliográficas de artículos de investigaciones nacionales e internacionales que tenían como tema fundamental la eficacia del metotrexato en monoterapia comparado con metotrexato en terapias combinadas en pacientes con artritis reumatoide; del total de los artículos hallados, se insertaron los más destacados según nivel de evidencia y se eliminaron los menos notables. Se realizó la indagación del artículo científico siempre que tuviera acceso al texto completo.

Algoritmo de búsqueda sistemática de evidencias:

Eficacia AND metotrexato con terapias combinadas AND metotrexato en monoterapia AND artritis reumatoide.

Metotrexato con terapias combinadas OR monoterapia OR artritis reumatoide.

Artritis reumatoide AND monoterapia con metotrexato AND terapias combinadas

Base de datos:

Cochrane Library, British Medical Journal, PubMed, Lancet, Wiley Online Library, Journal of Rheumatology, etc.

#### **2.4. Técnica de análisis.**

El análisis está integrado por el diseño de una tabla de resumen (Tabla N°2) con las características más importantes de cada uno de ellos, valorando y comparando las peculiaridades en las cuales está acorde o difiere con artículos nacionales e internacionales. Además se estableció la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación, por medio del Sistema GRADE.

#### **2.5. Aspectos éticos.**

La valoración juiciosa de los artículos científicos verificados, está conforme a las Disposiciones Técnicas de la Bioética en la Investigación validando que todos hayan cumplido con los fundamentos éticos en su desarrollo.

## CAPÍTULO III: RESULTADOS

**3.1. Tabla 1:** Estudios revisados sobre eficacia del metotrexato en monoterapia comparado con metotrexato en terapias combinadas en pacientes con artritis reumatoide.

### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

1. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Hazlewood G, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D.	2016	Metotrexato en monoterapia y terapia combinada con metotrexato con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad tradicional y biológica para la artritis reumatoide. (27)	British Medical Journal Publishing Group <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849170/">www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849170/</a> CANADA	Volumen 353 Número 8

### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Revisión Sistemática	158 artículos científicos	No corresponde	La terapia combinada fue efectiva en el control de la enfermedad y redujo significativamente el daño articular, con el 95 %de credibilidad. Además fue bien tolerado. La probabilidad de respuesta fue de 61% con terapia combinada y varió ampliamente (27 -70%) con metotrexato solo.	La terapia combinada fue eficaz controlando la actividad de la patología y previniendo el daño articular; pero la magnitud de sus efectos fue pequeña en un año.

### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C.	2010	Metotrexato en monoterapia versus metotrexato en terapia combinada con fármacos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad para artritis reumatoide (28)	Cochrane database of systematic reviews <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20393970">www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20393970</a> EE.UU	Volumen 14 Número 4

### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Revisión Sistemática	19 artículos científicos	No corresponde	La terapia combinada no mostro ninguna ventaja significativa sobre Metotrexato en monoterapia. Se encontraron reducciones significativas en el dolor y una mejoría en la función física en ambos grupos.	Ambos tratamientos fueron eficaces, no hubo diferencia significativa entre Metotrexato en combinación versus Metotrexato en monoterapia.

### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Ümit Dündar, Deniz Evcik, Aycan Türel, Vural Kavuncu	2006	Comparación de la eficacia de metotrexato en monoterapia con terapia combinada en pacientes con artritis reumatoide. (29)	Archives of Rheumatology <a href="http://www.tjr.org.tr/abstract/194">www.tjr.org.tr/abstract/194</a> Turquía	Volumen 21 Número 2

### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Ensayo Clínico	40 pacientes	Consentimiento Informado	El score de la actividad de la patología fue mayor en la terapia combinada, de 4.4 al principio y 2.88 despues de un año, en la monoterapia al inicio fue de 3.1 y de 2.85 despues de un año. El cambio en las puntuaciones del score de la actividad despues de un año, fue significativamente mayor en el grupo de terapia de combinación.	Este estudio muestra que la terapia de combinación controla la actividad de la patología con más éxito en comparación con metotrexato en monoterapia.

#### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Emery P, Breedveld F, Hall S, Durez P, Chang D, Robertson D, Singh A, Pedersen R, Koenig A, Freundlich B.	2008	Comparación de metotrexato en monoterapia con una combinación de metotrexato y etanercept en artritis reumatoide activa temprana de moderada a severa (30)	The Lancet. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635256">www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635256</a> REINO UNIDO	Volumen 372 Número 9636

#### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y tratamiento paralelo.	542 pacientes	Consentimiento informado.	La mitad de los pacientes (50%, IC del 95%) con tratamiento combinado, lograron con éxito la remisión clínica, más que los que recibieron metotrexato en monoterapia. (28%) Además interrumpió la lesión radiológica en el 80% de este grupo en contraste con el 59% de los que recibieron monoterapia.	Tanto la remisión clínica como la no progresión radiográfica son objetivos alcanzables en artritis reumatoide severa temprana, dentro de un año de terapia combinada, más que los que recibieron Metotrexato en monoterapia.

#### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Emery P, Breedveld F, Van Der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D, Pedersen R, Koenig A, Freundlich B	2010	Resultados clínicos y radiográficos de dos años con terapia combinada con Etanercept-Metotrexato versus monoterapia en artritis reumatoide temprana. Estudio de dos años, doble ciego, aleatorizado. (31)	Arthritis and Rheumatism <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187135">www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187135</a> REINO UNIDO	Volumen 62 Número 3

#### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Ensayo clínico doble ciego y aleatorizado.	411 pacientes	Consentimiento Informado.	En el segundo año de estudio, la terapia combinada alcanzó la remisión de actividad de la patología en el 50 %. El 90% no mostraban progresión radiográfica, despues de 52 semanas de terapia combinada. En monoterapia la actividad de la enfermedad alcanzo sólo el 35%.	La terapia combinada, temprana y sostenida fué eficaz en comparación con monoterapia. Presentó beneficios clínicos y radiográficos importantes durante 2 años de estudio, sin riesgo significativo de seguridad adicional.

### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Nombre de la investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, Zerbini C, Gurbuz S, Dickson C, de Bono S, Schlichting D, Beattie S, Kuo W, Rooney T, Macias W, Takeuchi T	2017	Baricitinib, metotrexato o combinación en pacientes con artritis reumatoide y sin tratamiento previo de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.(32)	Arthritis & Rheumatology <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27723271">www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27723271</a> EE.UU	Volumen 69 Número 3 ..

### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Estudio clínico aleatorizado, doble ciego, doble simulación, controlado comparativo.	588 pacientes	Consentimiento informado.	En la semana uno se observaron mejoras significativas en la actividad de la enfermedad y la función física. La lesión radiológica, en la semana 24, disminuyó en el grupo de terapia combinada (77%) en comparación con monoterapia (62%)	La terapia combinada demostró una eficacia superior, con seguridad aceptable en comparación con monoterapia, como tratamiento de partida para artritis reumatoide.

#### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Kuriya B, Arkema E V, Bykerk V P, Keystone E C.	2010	Eficacia inicial del metotrexato en monoterapia versus terapia combinada con un agente biológico en la artritis reumatoide temprana: Un meta-análisis de la remisión clínica y radiográfica.(33)	Annals of the Rheumatic Diseases www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421343 CANADA	Volumen 69 Número 7

#### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de la Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Meta-análisis	7 artículos científicos	No corresponde	La mayoría de los estudios definieron la remisión clínica como una puntuación de la actividad de la enfermedad. La remisión clínica en un periodo de un año es más eficaz en la terapia combinada inicial(Riesgo relativo para la remisión clínica de 1.74 IC 95%) que la monoterapia.(riesgo relativo de 1.30 IC 95%)	La eficacia del tratamiento combinado con un agente biológico es mejor que la monoterapia en relación a la remisión. La terapia de combinación tiene un mayor efecto inicial sobre la remisión clínica que la no progresión radiológica.

#### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y número
Durez P, Malghem J, Toukap A, Depresseux G, Lauwerys B, Westhovens R, Luyten F, Corluy L, Houssiau F, Verschueren P	2007	Tratamiento de la artritis reumatoide temprana: Un estudio de resonancia magnética aleatorizado comparando los efectos de metotrexato solo, metotrexato en combinación con infliximab, y metotrexato en combinación con pulso intravenoso de metilprednisolona.(34)	Arthritis and Rheumatism <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18050189">www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18050189</a> BELGICA	Volumen 56 Número 12

#### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Ensayo Clínico aleatorizado.	44 pacientes	Consentimiento informado	La remisión se logró en el 40% de los pacientes pertenecientes al grupo de monoterapia y un 70% en el grupo de terapia combinada. Los pacientes que recibieron terapia combinada experimentaron una mejora significativamente mayor en comparación con los pacientes tratados con monoterapia. No se observaron efectos secundarios graves.	Metotrexato con infliximab es superior al Metotrexato solo para reducir los signos detectados por Resonancia Magnética de sinovitis y edema óseo en pacientes con artritis reumatoide temprana.

### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

9. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Breedveld F, Weisman M, Kavanaugh A, Cohen S, Pavelka K, Van Vollenhoven R, Sharp J, Perez J, Spencer-Green G	2006	El estudio PREMIER: Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego clínico de la terapia de combinación con Adalimumab más metotrexato frente a metotrexato solo o Adalimumab solo en pacientes con artritis reumatoide temprana agresiva que no habían recibido tratamiento previo con metotrexato.(35)	Arthritis and Rheumatism <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16385520">www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16385520</a> PAISES BAJOS	Volumen 54 Número 1

### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego.	Clínico 799 pacientes	Consentimiento informado.	Los pacientes que aceptaron tratamiento combinado mostraron una respuesta de ACR50 (60%) y los que recibieron monoterapia obtuvieron respuesta entre el 46 % y 41%. Hubo menor progresión radiográfica (p<0.002)entre los pacientes con tratamiento combinado tanto en el año 1 y el año 2 que en los pacientes con monoterapia.	La terapéutica combinada fue superior a la monoterapia, para mejorar la sintomatología de la enfermedad, inhibir la lesión radiológica y la remisión clínica.

#### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Van der Heijde D , Klareskog L , Rodríguez-Valverde V , Codreanu C , Bolosiu H , Melo-Gomes J , Tornero-Molina J , Wajdula J , Pedersen R, Fatenejad S	2006	Comparación de Etanercept y metotrexato solo y combinado, en el tratamiento de la artritis reumatoide: Resultados clínicos y radiológicos de dos años del estudio TEMPO, ensayo doble ciego y aleatorizado.(36)	Arthritis and Rheumatism <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572441">www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572441</a> PAISES BAJOS	Volumen 54 Número 4

#### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Ensayo Clínico doble ciego aleatorizado.	686 pacientes	Consentimiento Informado	La mejoría en la discapacidad fue superior en terapia combinada y se evidenció un menor avance radiológico que en monoterapia. La respuesta a la remisión fueron significativamente mayores con la terapia combinada que con monoterapia. ( $p < 0.01$ ).	La terapia combinada, redujo la actividad de la patología, enlenteció la lesión radiológica y mejoró la función de manera más efectiva que en monoterapia en un lapso de 2 años.

**Tabla 2:** Resumen de estudios sobre Eficacia del metotrexato en monoterapia comparado con metotrexato en terapias combinadas en pacientes con artritis reumatoide.

Diseño de estudio / Título	Conclusiones	Calidad de evidencias (según sistema Grade)	Fuerza de recomendación	País
<b>Revisión sistemática</b> Metotrexato en monoterapia y terapia combinada con metotrexato con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad tradicional y biológica para la artritis reumatoide.	La terapia combinada, fue estadísticamente superior, a la monoterapia, para inhibir la progresión radiológica y controlando la actividad de la enfermedad también fue bien tolerada y efectiva.	<b>Alta</b>	<b>Fuerte</b>	Canadá
<b>Revisión sistemática</b> Metotrexato en monoterapia versus metotrexato en terapia combinada con fármacos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad para artritis reumatoide	Los pacientes que recibieron terapia combinada y monoterapia no mostraron ventajas significativas entre ellos. Por lo tanto ambos tratamientos son eficaces.	<b>Alta</b>	<b>Fuerte</b>	EE.UU
<b>Ensayo Clínico</b> Comparación de la eficacia de metotrexato en monoterapia con terapia combinada en pacientes con artritis reumatoide.	El Índice de la actividad de la patología en el grupo de MTX en monoterapia fue menor después de un año. En el grupo de terapia combinada fue mayor al inicio y después de un año.	<b>Alta</b>	<b>Fuerte</b>	Turquía
<b>Ensayo Clínico</b> Comparación de metotrexato en monoterapia con una combinación de metotrexato y etanercept en artritis	La mayor parte de los pacientes que aceptaron terapéutica combinada alcanzaron remisión clínica y en menor proporción los que aceptaron monoterapia	<b>Alta</b>	<b>Fuerte</b>	Reino Unido

reumatoide activa temprana de moderada a severa.	con MTX. En relación a la progresión radiológica fue menor en el tratamiento combinado y mayor en monoterapia.			
<b>Ensayo Clínico</b> Resultados clínicos y radiográficos de dos años con terapia combinada con Etanercept-Metotrexato versus monoterapia en artritis reumatoide temprana. Estudio de dos años, doble ciego, aleatorizado.	Respuesta eficaz de mejora clínica y la no progresión radiológica. La remisión de la enfermedad fue mayor en la terapéutica combinada que en monoterapia .La mayor parte del grupo de terapia combinada no mostraban progresión radiológica.	<b>Alta</b>	<b>Fuerte</b>	Reino Unido
<b>Ensayo Clínico</b> Baricitinib, metotrexato o en combinación en pacientes con artritis reumatoide y sin tratamiento previo de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.	Baricitinib en terapia combinada con MTX, demostró eficacia superior en comparación con MTX en monoterapia relacionado con remisión, progresión radiológica, función física y actividad de la enfermedad.	<b>Alta</b>	<b>Fuerte</b>	EE.UU
<b>Meta-análisis</b> Eficacia inicial del metotrexato en monoterapia versus terapia combinada con un agente biológico en la artritis reumatoide temprana: Un meta-análisis de la remisión clínica y radiográfica.	La terapia combinada tiene mayor eficacia sobre la remisión clínica y la no progresión radiológica en comparación con la monoterapia.	<b>Alta</b>	<b>Fuerte</b>	Canadá
<b>Ensayo Clínico</b> Tratamiento de la artritis reumatoide temprana: Un estudio de resonancia magnética aleatorizado comparando los	La tasa de respuesta, en terapia combinada fue alta en comparación con MTX solo. Los pacientes tratados con monoterapia, tuvieron una remisión clínica baja y los que recibieron terapia combinada tuvieron una remisión	<b>Alta</b>	<b>Fuerte</b>	Bélgica

---

efectos de alta.  
metotrexato solo,  
metotrexato en  
combinación con  
infiximab, y  
metotrexato en  
combinación con  
pulso intravenoso de  
metilprednisolona

---

**Ensayo Clínico** El estudio PREMIER: Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego clínico de la terapia de combinación con Adalimumab más metotrexato frente a metotrexato solo o Adalimumab solo en pacientes con artritis reumatoide temprana agresiva que no habían recibido tratamiento previo con metotrexato.

Los pacientes que recibieron terapéutica combinada alcanzaron remisión clínica alta en comparación con los que recibieron Metotrexato (MTX) sólo. El porcentaje de pacientes sin progresión radiológica que recibieron tratamiento combinado fue mayor, que los que recibieron MTX sólo.

**Alta** **Fuerte** Países Bajos

---

**Ensayo Clínico** Comparación de Etanercept y metotrexato solo y combinado, en el tratamiento de la artritis reumatoide: Resultados clínicos y radiológicos de dos años del estudio TEMPO, ensayo doble ciego y aleatorizado.

La mayor parte de los pacientes con terapéutica combinada no tuvieron progresión radiológica, comparado con una menor proporción que recibieron MTX monoterapia. La respuesta clínica en terapia combinada fue alta y en pacientes con MTX en monoterapia fue baja.

**Alta** **Fuerte** Países Bajos

---

## CAPITULO IV: DISCUSIÓN

### 4.1. Discusión

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos sobre la eficacia del metotrexato en monoterapia comparado con metotrexato en terapias combinadas, en pacientes con Artritis reumatoide, fueron tomados de bases de datos como: Cochrane Library, British Medical Journal, PubMed, Lancet, Wiley Online Library, Journal of Rheumatology y Epistemonikos.

Seguido a la revisión de los artículos, del 100%, el 20% pertenecen a Canadá, EEUU, Reino Unido y Países Bajos y el 10% a Turquía y Bélgica. En relación al diseño de estudio el 70% pertenece a Ensayo Clínico, 20% a revisión sistemática y 10% a meta-análisis.

Hazlewood G Et al., (27) concluye que la terapia combinada es eficaz controlando la actividad de la patología y es bien tolerado, con un porcentaje de respuesta de 56 – 67%, comparada con Metotrexato (MTX) en monoterapia (41%). Además el tratamiento combinado fue más eficaz que MTX en la prevención del daño articular; pero la magnitud de los efectos fué pequeña al año, coincidiendo con Ümit DündarEt al., (29), quien concluye que la terapia combinada también es eficaz en la regulación de la actividad de la patología en comparación con MTX en monoterapia. De la misma manera coincide con Emery P Et al., (30) quien concluye que la remisión clínica es

mayor en la terapia combinada que con MTX en monoterapia. Pero discrepa en relación a la tolerancia y los efectos adversos.

Fleischmann R Et al., (32), deduce que la terapia combinada es más eficaz que monoterapia (77% - 62%), porque la progresión radiológica fue reducida con una diferencia estadísticamente significativa. Coincidiendo con Kuriya B Et al., (33), quien concluye que la remisión de la patología es alta, por su superior eficacia, en comparación con MTX en monoterapia. (74 – 30%); pero discrepa en la progresión radiológica, ya solo hubo un beneficio modesto en el tratamiento combinado, por tener un menor efecto inicial que la remisión clínica.

Emery P Et al., (30) concluye que la terapia combinada tiene mayor eficacia en la remisión clínica (50%) que MTX en monoterapia (28%). La incidencia de eventos adversos graves, infecciones, fue casi la misma en ambos grupos. Coincidiendo, con Emery P Et al., (31) quien concluye que la terapia combinada en el periodo 2, fue más eficaz, clínica y radiológicamente, sin riesgo significativo de seguridad. Pero discrepa en los eventos adversos, que fueron mucho menores a comparación del primer periodo. Durante el segundo año siguió siendo bien tolerada sin que haya modificaciones en la seguridad.

Van der Heijde DEt al., (36), concluye que la terapia combinada tiene mayor eficacia en la respuesta clínica y en la remisión. Además se evidencia la reducción significativa de la discapacidad y daño articular. Coincide con Durez P Et al., (34), quien concluye que la respuesta clínica, evidenciada por Resonancia magnética, mejoraron significativamente a lo largo del tiempo. Pero discrepa en los eventos adversos, porque el tratamiento fue generalmente muy bien tolerado en ambos grupos. De igual forma coincide con Breedveld F Et al., (35), quien infiere que la terapia combinada fue más eficaz comparado con MTX en monoterapia, porque mejora los síntomas de la enfermedad, inhibe la progresión radiológica, mejora la respuesta clínica en el segundo año de estudio.

Katchamart W Et al.,(28), concluye que ambos tratamientos son eficaces porque el estudio no mostró superioridad entre la terapia combinada y MTX en monoterapia. Coincide con Emery Et al., (30), quien concluye que los efectos adversos se presentan e ambos grupos; pero discrepa en su porcentaje de presentación, que fué mayor en monoterapia.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1 Conclusiones**

La revisión de los 10 artículos científicos, sobre la eficacia del metotrexato en monoterapia comparado con metotrexato en terapias combinadas, en pacientes con artritis reumatoide, fueron ubicadas de bases de datos como Cochrane Library, British Medical Journal, PubMed, Lancet, Wiley Online Library, Journal of Rheumatology y Epistemonikos, todos ellos pertenecen a Ensayo Clínico, Revisión sistemática y Meta-análisis.

Se concluye que el 90% de los estudios vinculado al Metotrexato en terapia combinada son eficaces, porque se logró controlar la actividad de la patología, se evitaron lesiones articulares, se inhibió la progresión radiológica, favoreció su remisión y existió adecuada tolerancia. Y el 10% concluye que las dos terapias son eficaces, debido a que no se encontraron ventajas entre ellos.

## **5.2 Recomendaciones**

Asignada la evidencia de éste análisis, que muestra que el 90% de las investigaciones de metotrexato con terapia combinada son eficaces, se recomienda:

Que los Establecimientos de Salud, promociónen el trabajo de investigación, se dé a conocer su eficacia en pacientes geriátricos y gestionar para que el SIS proporcione gratuitamente metotrexato en terapia combinada.

Que los profesionales de salud, médicos, enfermeras, de los servicios de Medicina Interna y Reumatología y Geriátria continúen desarrollando investigaciones científicas, para asegurar una atención de calidad.

Que los profesionales de enfermería, se capaciten y utilicen protocolos o guías de tratamiento para la artritis reumatoide con terapia combinada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mody GM CM. Changes in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. *Best Pr Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2008;22:621–41. [Citado 19 Junio 2017]. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18783741](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18783741)
2. Klareskog L, Catrina AI PS. Rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2009;373(9664):659–72.[Citado 19 Junio 2017]. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19157532](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19157532)
3. C T. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2013;25:360–6. [Citado 19 Junio 2017]. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425964](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425964)
4. Loza E, Calvo J, Del Canto F AG. Artritis Reumatoide en Enfermedades Autoinmne. Masson, editor. Barceona; 2006. 369-99 p.
5. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA CLSSG. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatol (Oxford)* [Internet]. 2008;47(7):1088–92. [Citado 22 Junio 2017]. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511475](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511475)
6. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano M, Penedo Coello A, Pérez Rodríguez A, Baez-Dueñas RM, Charnicharo Vidal R CM. Community-based study to estimate prevalence and burden of illness of rheumatic diseases in Cuba: a COPCORD study. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2009;15(2):51–5. [Citado 21 Junio 2017]. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19265344](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19265344)
7. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno Montoya J, Álvarez Nemegeyi J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl* [Internet]. 2011;38(3):585. [Citado 21 Junio 2017]. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21196592](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21196592)
8. Alvares Nemegeyi J, Peláez Ballestas I, Sanin LH, Cardiel MH, RamirezAngulo A GRM. Prevalence of Musculoskeletal Pain and Rheumatic Diseases in the Southeastern Region of Mexico. A COPCORD-Based Community Survey. *J Rheumatol Suppl* [Internet].

- 2011;86:21–5. [Citado 21 Junio 2017]. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21196595](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21196595)
9. Cabrera Pulla, J. P., Fajardo Morales, P. F., & Sánchez León JS. Prevalencia y factores de riesgo de artritis reumatoide utilizando cuestionario Copcord, en personas mayores de 18 años [Internet]. UNIVERSIDAD DE CUENCA; 2014. [Citado 21 Junio 2017]. Disponible: [dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/23656/1/tesis-.pdf](http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/23656/1/tesis-.pdf)
  10. INEI. Primera Encuesta Nacional Especializada sobre DISCAPACIDAD 2012. [Internet]. Peru; 2014. [Citado 21 Junio 2017]. Disponible: [www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones\\_digitales/Est/Lib1171/ENEDIS\\_2012\\_-\\_COMPLETO.pdf](http://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1171/ENEDIS_2012_-_COMPLETO.pdf)
  11. Vásquez A. Algunos aspectos de la artritis reumatoide en Perú. Rev Soc Perú Med Interna [Internet]. 2012;25(1). [Citado 21 Junio 2017]. Disponible: [www.medicinainterna.org.pe/revista/revista\\_25\\_1\\_2012/rev\\_spmi\\_2012\\_1\\_revision\\_de\\_tema.pdf](http://www.medicinainterna.org.pe/revista/revista_25_1_2012/rev_spmi_2012_1_revision_de_tema.pdf)
  12. RF van V. Rheumatoid arthritis in 2012: Progress in RA genetics, pathology and therapy. Nat Rev Rheumatol [Internet]. 2013;9(2):70–2. [Citado 22 Junio 2017]. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23296392](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23296392)
  13. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M ML. Rheumatoid arthritis. Best Pr Res Clin Rheumatol [Internet]. 2010;24(6):733–45. [Citado 22 Junio 2017]. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21665122](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21665122)
  14. Naranjo A. Artritis reumatoide: Guía de la enfermedad para paciente. Qué síntomas tiene la Artritis Reumatoide? [Internet]. Jarpyo Editores S., editor. Sociedad Española de Reumatología. Madrid; 2006. 16 p. [Citado 21 Junio 2017]. Disponible: [inforeuma.com/wp-content/uploads/2015/09/Guia\\_Artritis.pdf](http://inforeuma.com/wp-content/uploads/2015/09/Guia_Artritis.pdf)
  15. Kuriya B, Villeneuve E BC. Diagnostic and prognostic value of history-taking and physical examination in undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a systematic review. J Rheumatol Suppl [Internet]. 2011;87:10–4. [Citado 22 Junio 2017]. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364050](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364050)

16. Aletaha D1, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010;69(9):1580–8. [Citado 21 Junio 2017]. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20699241](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20699241)
  
18. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* [Internet]. Elsevier; 1 de enero de 2010 [Citado 20 de junio de 2017];6(1):23–36. Disponible: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X09002575>
  
19. J TM. *Farmacos en el tratamiento de la artritis reumatoide* [Internet]. Vol. 9. Guadalajara; 2008. Disponible: <http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/artritisreumatoide.pdf>
  
20. Salud M de. *Guía Clínica AUGÉ “Artritis Reumatoide”* [Internet]. Chile; 2013. Disponible: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Artritis-Reumatoidea-1.pdf>
  
21. Association BM BR of G. *British National Formulary* 59 March 2010. Committee JF, editor. London; 2010. 1024 p.
  
22. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010;69(6):964–75. [Citado 22 Junio 2017]. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20444750](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20444750)
  
23. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C CJ. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008;59(6):762–84. [Citado 22 Junio 2017]. Disponible:

[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18512708](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18512708)

24. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, Cofield SS, Bridges SL Jr, Ranganath VK et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013;65(1985–94). [Citado 22 Junio 2017]. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23686414](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23686414)
25. Broek M van den, Lems WF, Allaart CF. BeSt practice: the success of early-targeted treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2012;30(4):S 35-s 38. [Citado 22 Junio 2017] Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/23078756/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/23078756/)
26. Ferreira Gonzales, , Gerard Urrutia PA-C. Revisión sistemática y meta-análisis: bases conceptuales e interpretación. Vol. 64, *Revista Española de Cardiología*. 2011. p. 688–96.
27. Hazlewood G, C B, G T, D M, D D, Bombardier. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2016;353(8):i1777. [Citado 19 Junio 2017]. Disponible: <http://www.bmj.com/content/bmj/353/bmj.i1777.full.pdf>
28. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 14 de abril de 2010;14(4):CD008495. [Citado 22 Junio 2017]. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20393970](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20393970)
29. Ümit Dünder, Deniz Evcik, Ayca Türel VK. Comparison of Effectiveness of Methotrexate Monotherapy with Combination Therapy in The Patients with Rheumatoid Arthritis [Internet]. Vol. 21, *Archives of Rheumatology*. 2006. 56-59 p. [Citado 22 Junio 2017]. Disponible: <http://www.tjr.org.tr/abstract/194>
30. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe

- rheumatoid arthritis ( COMET ): a randomised , double-blind , parallel treatment trial. *Lancet* [Internet]. 2008;372(9636):375–82. [Citado 19 Junio 2017]. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635256](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635256)
31. Emery P, Breedveld F, Van Der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D et al. Two-Year Clinical and Radiographic Results With Combination Etanercept – Methotrexate Therapy Versus Monotherapy in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010;62(3):674–82. [Citado 19 Junio 2017]. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187135](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187135)
  32. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2017;69(3):506–17. [Citado 22 Junio 2017]. Disponible: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.39953>
  33. Kuriya B, Arkema E V, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010;69(7):1298–304. [Citado 19 Junio 2017]. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421343](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421343)
  34. Durez P, Malghem J, Toukap AN, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: A randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum* [Internet]. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 1 de diciembre de 2007 [Citado 22 de junio de 2017];56(12):3919–27. Disponible: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.23055>
  35. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER Study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006;54(1):26–37. [Citado 22 Junio 2017]. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16385520>

36. Van Der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1063–74. [Citado 22 Junio 2017]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572>

