

Características demográficas, clínicas y abordaje terapéutico de los pacientes con artritis reumatoide, admitidos al servicio de reumatología del complejo hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, de enero de 2010 a septiembre de 2019.

Demographic, clinical and therapeutic characteristics of patients with rheumatoid arthritis admitted to the rheumatology service of the Dr. Arnulfo Arias Madrid, from January 2010 to September 2019.

Sánchez Escudero, María Sabina*

* Especialista en Medicina Interna y Médico Residente de la Subespecialidad de Reumatología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid. Email: dramariasabina1117@gmail.com

RESUMEN.

Introducción: La Artritis reumatoide (AR) es la enfermedad reumatológica autoinmune más frecuente a nivel mundial y según el estudio *Global Burden of Diseases* (GBD) 2010, de las 291 condiciones analizadas, estuvo ubicada en la posición 42 en el recuento de contribuyentes de discapacidad global y porta una carga global medida en *Disability Adjusted Life Years* (DALYs) que ha aumentado desde 3.3 millones en 1990 hasta 4.8 millones en el 2010.¹

Objetivo general: Describir las características demográficas, clínicas y abordaje terapéutico de los pacientes con AR admitidos al Servicio de Reumatología del CHDRAAM, desde el 1 de enero del 2010 hasta el 30 de septiembre de 2019.

Metodología: Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal que incluyó todos los pacientes mayores de 18 años admitidos con diagnóstico de AR.

Resultados: Se estudiaron 507 pacientes de los cuales 90 % eran del sexo femenino. La hipertensión fue la comorbilidad más frecuente (49 %) y las manifestaciones extraarticulares más comunes fueron los nódulos reumatoides (12 %). El Síndrome de Sjögren secundario estuvo presente en un 10 %. El 53 % de los pacientes no usaba glucocorticoides y la mayoría (47 %) se encontraban en terapia dual con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales. La combinación más usada fue metotrexate + hidroxiquina (15 %) y el FARME biológico más usado como primera opción fue el Etanercept (8.7 %).

Conclusión: La mayoría de nuestros pacientes están en manejo con FARMEs convencionales lo que representa seguridad y menores gastos para nuestro sistema de salud.

Palabras clave: Artritis reumatoide, hipertensión arterial, FARME.

ABSTRACT.

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is the most common autoimmune rheumatological disease worldwide and according to the Global Burden of Diseases (GBD) 2010 study, out of the 291 conditions analyzed, it was ranked 42nd in the count of contributors to global disability and carries a global burden of disease measured in Disability Adjusted Life Years (DALYs) that has increased from 3.3 million in 1990 to 4.8 million in 2010.¹

General objective: To describe the demographic, clinical characteristics and therapeutic approach of patients with RA admitted to the Rheumatology Service of the CHDRAAM, from January 1st, 2010 to September 30th, 2019.

Methodology: Descriptive, retrospective, cross-sectional study that included all patients over 18 years of age admitted with a diagnosis of RA.

Results: Five hundred and seven patients were studied, of which 90 % were female. Hypertension was the most frequent comorbidity (49 %) and the most common extra-articular manifestations were rheumatoid nodules (12 %). The secondary Sjögren's syndrome was present in 10 %. Fifty three percent of the patients did not use glucocorticoids and the majority (47 %) were on dual therapy with conventional disease modifying antirheumatic drugs (cDMARDs). The most used combination was methotrexate + hydroxychloroquine (15 %) and the most common biological DMARD (bDMARDs) as a first option was the Etanercept (8.7 %).

Conclusion: Most of our patients are being managed with cDMARDs which represents safety and less costs for our health system.

Key words: Rheumatoid arthritis, hypertension, DMARD.

INTRODUCCIÓN.

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología autoinmune, que es progresiva y sin el tratamiento adecuado puede resultar en aumento de la mortalidad, disminución de la productividad, de la calidad de vida y en discapacidad permanente llevando consigo un importante impacto en la salud pública. Se postula que el crecimiento de la población y su envejecimiento son los factores principales que han contribuido al aumento de la carga por enfermedad asociada a la AR que se evidenció en los estudios del GBD 2010¹ y del 2017.²

Al considerar los efectos de la AR hay que tomar en cuenta que además del daño articular acumulativo e irreversible, hasta 40 % de los pacientes pueden tener manifestaciones extraarticulares en diferentes sistemas; lo que se ha relacionado a una evolución más agresiva de la enfermedad³ y lleva consigo un aumento en el riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares, que en algunos

estudios ha sido incluso mayor que el riesgo asociado a la diabetes mellitus tipo 2.⁴

Actualmente en Panamá no hay estudios que aporten una perspectiva general de base sobre el tema y, como hemos mencionado, la tendencia es hacia un aumento en la carga de la enfermedad por lo cual es importante elaborar medidas preventivas y de abordaje inicial que se basen en el perfil de nuestros pacientes.

En el Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid (CHDRAAM) se reciben pacientes de todo el país, así que tenemos un grupo de estudio muy heterogéneo con factores de riesgo muy variados y con distinto acceso a cuidados de salud lo cual probablemente condiciona resultados en cuanto a control de actividad, limitación funcional y discapacidad a largo plazo.

Analizaremos sus características y su evolución en cuanto a tratamiento lo cual nos permitirá elaborar protocolos que nos orienten a escoger una mejor terapia inicial y a escalar el manejo

de forma más efectiva a fin de controlar no solo la progresión del daño articular sino también los efectos sistémicos devastadores de la inflamación crónica.

METODOLOGÍA

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal cuyo universo estaba constituido por todos los pacientes admitidos al Servicio de Reumatología del CHDRAAM del 1 de enero de 2010 hasta el 30 de septiembre de 2019.

Se incluyeron los pacientes de las Clínicas de Artritis y Biológicos mayores de 18 años con diagnóstico de AR según los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010. Se excluyeron los síndromes de sobreposición, los pacientes que habían perdido su control durante más de un año y los expedientes clínicos incompletos. Luego se recolectaron los datos mediante un formulario que fue diseñado con variables utilizadas en otros estudios especialmente para este fin.

Se evaluaron datos demográficos como la edad, sexo y procedencia; datos clínicos como las comorbilidades más comunes y las manifestaciones extraarticulares; los antecedentes de tabaquismo, alcoholismo y heredofamiliares de enfermedad reumatológica; datos inmunológicos y de actividad de enfermedad; el tratamiento actual que incluía uso de glucocorticoides y la dosis; además del tipo de terapia (monoterapia, terapia dual, cuádruple terapia) con los medicamentos específicos utilizados. También se evaluó la historia de uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos y los motivos por los que hubo que discontinuarlos o cambiarlos. En éste punto definimos criterios de falla primaria, secundaria, reacción adversa medicamentosa (RAM), y se dejaron las opciones de causa no consignada (N/C) y de otras causas.

Se protegió la privacidad y confidencialidad del paciente. No se requirió consentimiento informado y se respetaron los principios éticos internacionales que deben regir todas las investigaciones. A nivel nacional se solicitó la autorización de los directivos del CHDRAAM y el protocolo de investigación se sometió a evaluación por el Comité de Bioética de la Investigación del CHDRAAM.

La información obtenida se tabuló, analizó y graficó mediante los programas EPI-INFO versión 7.2 y Excel 2010. El análisis se hizo en frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

Quinientos siete pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. La mayoría de ellos fueron mujeres (89.94 %) y estuvieron en el rango de edad de 55- 64 años (30.18 %).

El 58.19 % de los pacientes procedían de las provincias de Panamá, Panamá Oeste (26.63 %) y Coclé (6.90 %). En particular de los distritos de Panamá (37.48 %), San Miguelito (19.92 %), Arraiján (14.40 %), La Chorrera (9.27 %) y Penonomé (2.56 %).

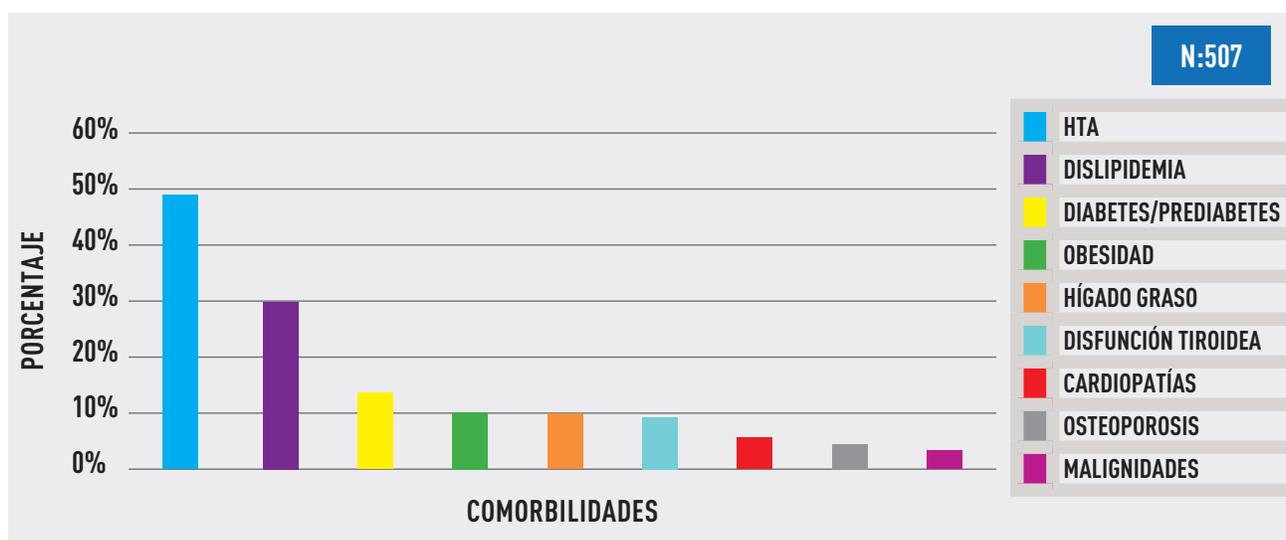
La hipertensión arterial (HTA) fue la comorbilidad más común (49.11 %) seguida en orden por la dislipidemia (29.59 %), la diabetes/prediabetes (13.02 %), la obesidad (10 %), el hígado graso (9.27 %), disfunción tiroidea (8.68 %), las cardiopatías (4.74 %), la osteoporosis (3.75 %), las malignidades (2.96 %), la depresión (2.17 %) y la ERC en manejo médico (Ver Gráfica 1).

Entre las malignidades encontradas podemos mencionar que 4 (0.79 %) pacientes tenían cáncer cervicouterino, 3 (0.59 %) tenían cáncer de tiroides, una de éstas últimas también tenía cáncer de endometrio; 3 (0.59 %) tenían cáncer de mama. Se encontraron también cáncer de vejiga, de próstata, hepatocarcinoma, mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos. Otras comorbilidades importantes fueron las tiroidopatías. Encontramos que 44 (8.68 %) pacientes tenían hipotiroidismo o hipertiroidismo, 19 (3.75 %) tenían bocio, 4 (0.79 %) tenían nódulos tiroideos y 1 (0.20 %) tenía tiroiditis de Hashimoto.

Se documentó el antecedente de tabaquismo sólo en 34 pacientes (6.71 %) pero de los 51 pacientes del sexo masculino, 13 (25 %) fumaban.

En cuanto a los antecedentes heredofamiliares, 59 (11.64 %) pacientes tenían antecedente de familiares de primer grado con enfermedad reumatológica, 29 (5.73 %) tenían familiares de segundo grado con enfermedad reumatológica y 16 (3.16 %) tenían cualquier otro familiar con enfermedad reumatológica. De los 59 (11.64 %) pacientes que tenían antecedentes de familiar de primer grado con enfermedad reumatológica, 52 (10.3 %) tenían AR.

La mayoría de los pacientes tenían AR seropositiva. El 65.48 % tenían anticuerpo contra péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) positivo fuerte y el 4.54 %, positivo débil. En cuanto al factor

Gráfica N° 1: Comorbilidades en pacientes con AR Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá 2010-2019.

Fuente: Base de datos. REGES. CHDAAM. Panamá 2010-2019.

reumatoide (FR), el 59.29 % lo tenían positivo fuerte y el 8.30 % positivo débil. El resto de los pacientes los tenían en rango normal o no consignado.

La manifestaciones extraarticulares más frecuentes fueron los nódulos reumatoides (11.83 %) y la anemia (41.03 %). Cincuenta y un (10.06 %) pacientes tenían o estaban en estudio por Síndrome de Sjögren secundario. Es importante señalar que 7 (1.38 %) pacientes tenían o eran sospechosos de Enfermedad Pulmonar Intersticial pero únicamente dos fueron atribuidas a la AR.

Tabla 1: Uso de glucocorticoides por pacientes con AR. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá 2010 – 2019.

Glucocorticoides	FA* (P†)
≤ 7.5 mg	235 (46.35 %)
>7.5- ≤ 30 mg	4 (0.79 %)
N/U‡	268 (52.86 %)
Total	507 (100 %)

* Frecuencia absoluta, † Porcentaje, ‡ No utiliza

Fuente: Base de datos. REGES. CHDAAM. Panamá 2010-2019.

Un total de 268 (52.86 %) pacientes no usaban glucocorticoides (Ver Tabla 1). El régimen de terapia más utilizado fue la terapia dual (47.14 %), de las cuales la combinación más frecuente fue metotrexate (MTX) e hidroxiquina (HCQ) en 78 pacientes (15.38 %) seguido por la monoterapia con MTX en 75 pacientes (14.79 %). Ciento ochenta y seis pacientes (36.69 %) estaban en monoterapia; la mayoría de ellos (14.79 %) usaban MTX (Ver Tabla 2). De los 507 pacientes, 98 han usado bDMARDs. Al momento de nuestra encuesta habían 83 (16.37 %) en ésta terapia.

Tabla 2: Régimen de tratamiento de los pacientes con AR. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá 2010 – 2019.

Régimen de tratamiento	FA*(P†)
Monoterapia	186 (36.69 %)
Terapia dual	239 (47.14 %)
Triple terapia	79 (15.58 %)
Cuádruple terapia	3 (0.59 %)
Total	507 (100 %)

* Frecuencia absoluta, † Porcentaje.

Fuente: Base de datos. REGES. CHDAAM. Panamá 2010-2019.

Los bDMARD más usados como primera opción de manejo fueron Etanercept (ETN) en 44 pacientes (8.68 %) y Rituximab (RTX) en 35 (6.90 %) (Ver gráfica 2). La causa más común de cambio del primer bDMARD fue falla primaria (1.58 %). Hubo 5 RAM que ocasionaron un primer cambio de bDMARD, de las cuales 4 fueron reacciones alérgicas y una infección. En otras causas estuvieron incluidos 3 casos por desabastecimiento, dos que no podían acudir mensualmente y en otro paciente se decidió suspender por alto riesgo de perforación intestinal. Sólo un paciente requirió tercer y cuarto cambio de bDMARD.

DISCUSIÓN

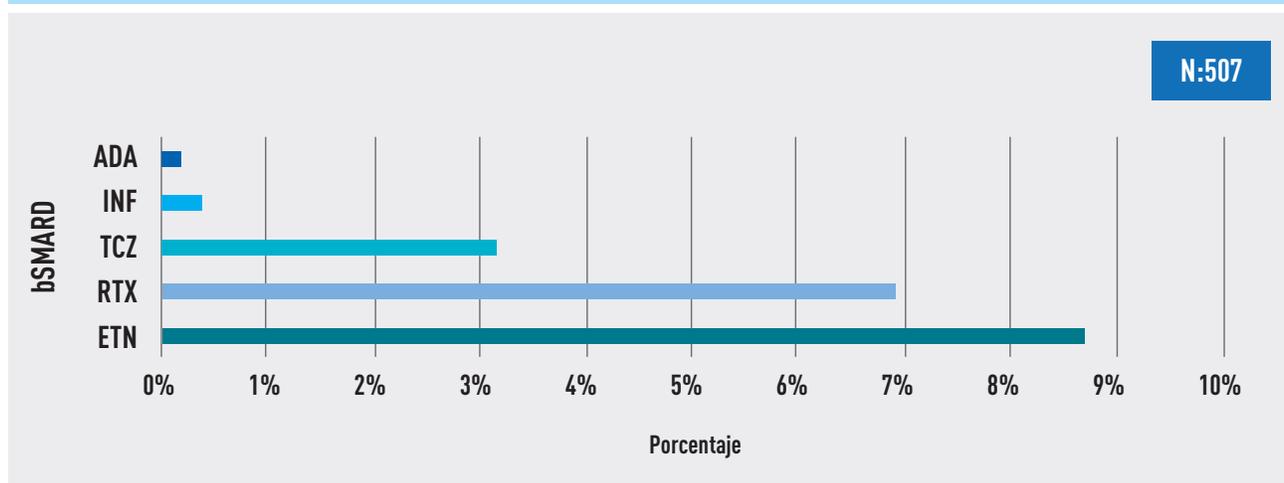
La predominancia de los casos de AR en el sexo femenino se debe a que existe una mayor reactividad de la respuesta inmune en mujeres, la que ha sido en parte atribuida al efecto hormonal (principalmente de los estrógenos) y a las enormes diferencias en cuanto a función reproductiva (incluyendo el embarazo) con respecto a los hombres. En general, las mujeres tienen dos a tres veces más riesgo de desarrollar AR que los hombres según el estudio de Ngo y colaboradores del año 2014.⁵ Al comparar nuestros hallazgos (sexo femenino: 89.9 %) con los de otros estudios de la región, encontramos que las cifras coinciden con las de estudios en Colombia (85.3 %)⁶ y Brasil (89.4 %).⁷

En la literatura mundial está demostrado que los pacientes con AR tienen alta prevalencia de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular, las cuales se han atribuido al uso de

algunos medicamentos, a factores de riesgo tradicionales y por supuesto al efecto de la inflamación crónica. En nuestro estudio las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión y la dislipidemia, al igual que en el estudio COMORA que incluía pacientes de 17 países.⁸ El 6 % de los pacientes del estudio COMORA tenían antecedente de enfermedad cardiovascular isquémica mientras que en nuestro estudio sólo se evidenció en el 0.99 % de los casos. En general se observa mucha variabilidad en cuanto a cifras exactas de comorbilidades, por ejemplo en un estudio que incluyó datos de la ciudad de Panamá se documentaron cifras menores de hipertensión, dislipidemia y diabetes;⁹ al igual que en otros estudios de la región donde las diferencias fueron incluso más marcadas.⁶ De igual forma llama la atención la diferencia en el número de casos de osteoporosis ya que en el estudio COMORA el 17 % de los pacientes tenía osteoporosis, mientras que en nuestro estudio solo el 3.75 % tenían osteoporosis u osteopenia lo que podría sugerir falla en el tamizaje de la enfermedad que en nuestro medio se debe a factores relacionados al paciente, al médico e institucionales. Sobresalieron también los casos de disfunción tiroidea que es una asociación conocida en la literatura.¹⁰ Al comparar los resultados de otros estudios con los del nuestro (8.68 %), notamos que fueron cifras mucho mayores; por ejemplo en la India los casos de disfunción tiroidea sumaron un 22 %.¹¹ Esta diferencia se debe a que en varios de estos estudios se hizo un tamizaje activo con pruebas a toda la población estudiada.

En cuanto al tabaquismo, al igual que en nuestro estudio, existen otros en los que también se ha documentado que el sexo tiene un

Gráfica N° 2: Primer bDMARD utilizado en pacientes con AR. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá 2010 - 2019



Fuente: Base de datos. REGES. CHDAAM. Panamá 2010-2019.

efecto modificador en la asociación entre fumar y el riesgo de AR. El sexo masculino se ha asociado a un aumento del riesgo de AR que ha sido atribuido a las diferencias hormonales.¹²

La contribución de la herencia para el desarrollo de AR es importante y se estima que es de 50 % para AR anti-CCP positivo y de 20 % para la AR anti-CCP negativo. El peso de la herencia en nuestra población la medimos en términos de antecedentes heredofamiliares de enfermedad reumatológica y encontramos que el 17.37 % tenían familiares de primer o segundo grado con antecedente de enfermedad reumatológica. En China en el año 2019 encontraron un resultado similar con un total de 15.32 % pacientes con historia familiar, de los cuales 11.3 % eran de familiares de primer grado, 2.75 % de segundo grado y 1.24 % de ambos.¹³ La enfermedad más común entre los familiares fue la AR al igual que en nuestro estudio.

La AR seropositiva se relaciona a una enfermedad más agresiva. En nuestro estudio el FR fue positivo en 67.59 % de los pacientes y el anti-CCP en 70.02 %, cifra que fue similar a la de otros estudios internacionales, por ejemplo en un estudio en Qatar del año 2014 el 56.5 % de los pacientes tenía FR positivo y el 69.6 % tenían anti-CCP positivo;¹⁴ y en un estudio sueco del año 2017 el FR fue positivo en 73 % de los pacientes.¹⁵

Los casos de síndrome de Sjögren sumaron un 10 % de nuestros pacientes que es la misma cifra encontrada en el estudio colombiano de Bautista-Molano⁶ pero que difiere marcadamente de la encontrada en un metaanálisis del año 2011 en el que el porcentaje fue mucho menor (3.5 %).¹⁶

En cuanto al tratamiento, el 47.14 % de nuestros pacientes utilizaban glucocorticoides, cifra que fue idéntica a la encontrada en Francia en el año 2015¹⁷ e igualmente coincide con resultados de otros estudios regionales.⁶ Sin embargo hay países en los que las cifras son notablemente menores como ocurre en Suecia donde documentaron que sólo el 28.2 % de los pacientes usaban glucocorticoides.¹⁵ Por nuestra parte continuaremos trabajando en alcanzar las menores cifras posibles de uso de glucocorticoide.

El régimen más utilizado en nuestros pacientes fue la terapia dual al igual que en otros estudios como por ejemplo en Pakistán donde incluso se evidenció una cifra mucho mayor (70.3 %) debido a que no usaban medicamentos biológicos.¹⁸ En ambos análisis

el régimen más utilizado fue el de MTX + HCQ. Existen otros estudios donde la mayor parte de los pacientes se encontraban en monoterapia, algunos de ellos con un porcentaje importante de uso de bDMARDs (14 %)¹⁷ mientras que en nuestros pacientes en monoterapia los bDMARDs únicamente eran usados en el 2.37 %. Cabe señalar que ningún paciente con enfermedad ≤ 1 año de duración había recibido bDMARDs.

El primer bDMARD usado en la mayoría de nuestros pacientes fue ETN en 8.7 %, que representa un 45 % de los que usaron un primer bDMARD, que fue un porcentaje similar al de otros estudios a nivel nacional⁹ e internacional.¹⁷ Sin embargo en varios países de la región la primera opción fue ADA.⁷ Nos impresiona que la elección podría estar condicionada al bDMARD con el que se tiene la mayor experiencia en cada país.

Los cDMARDs son los medicamentos más utilizados en nuestros pacientes lo que representa un beneficio para nuestro sistema de salud dado que se administran por vía oral, tienen un buen perfil de seguridad, amplia disponibilidad y bajos costos.

Una de las mayores limitaciones de este trabajo es que al tratarse de un estudio retrospectivo siempre habrá sesgos en la información principalmente debido a subregistro en las historias clínicas. Además identificamos importantes factores de confusión como la variable duración de enfermedad ya que se definió como el momento en el que se hizo el diagnóstico formal de AR, sin embargo muchos pacientes no diagnosticados tenían hallazgos que sugerían mayor evolución de enfermedad. Para finalizar tenemos que enfatizar en la necesidad de elaborar estrategias de manejo multidisciplinario para un mejor abordaje diagnóstico de manifestaciones extraarticulares y de efectos adversos medicamentosos. De igual forma hay que prestar especial atención a la importancia del diagnóstico temprano debido a la enorme cantidad de evidencia que sustenta una mejoría en la morbi-mortalidad que puede lograrse con el inicio de DMARDs en los primeros meses de la enfermedad. Estos resultados son la base para futuros estudios prospectivos.

AGRADECIMIENTOS

A la *DRA. ILSA MORENO* y al *DR. ARMANDO ESTRADA FUENTES*, colaboradores importantes para la elaboración del protocolo de investigación e informe final. Al *DR. ENRIQUE GIRALDO*, mi asesor; al *DR. ROGELIO CENTELLA*, jefe del Servicio de Reumatología;

al DR. GALEN LÓPEZ por todas sus enseñanzas y a todos los que trabajaron arduamente en la elaboración de los expedientes del Servicio de Reumatología del CHDRAAM a lo largo de estos años.

REFERENCIAS

1. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1316-22.
2. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1463-71.
3. Hochberg MC, Gravelle EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*, 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
4. Agca, R. et al. Cardiovascular Event Risk in Rheumatoid Arthritis is Higher than in Type 2 Diabetes: a 15 Year Longitudinal Study. *J Rheumatol*, 2019;46:1-20.
5. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35:347-69.
6. Bautista-Molano W, et al. Perfil epidemiológico de pacientes colombianos con artritis reumatoide evaluados en la clínica especializada de atención integral. *Reumatología clínica*. 2016;12:313-8.
7. de Lucena Valim JM, Gonçalves Chaer FG, Guimarães da Silveira FD, da Silva E Lima VP, Batista de Souza BD. Switching of biological therapies in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Future Sci OA*. 2018 Dec 4;5(1):FS0355.
8. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:62-8.
9. Ortega-Gómez A, Sanabria-Castro A, Alpízar-Campos R, Guerra-Bautista G, Méndez-Rodríguez J, Muñoz-Louis R, et al. Intravenous tocilizumab in the management of rheumatoid arthritis: Clinical practice findings from a 6 month international, multicentre, observational study in Central America and the Caribbean. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2020;27:245-55.
10. Mahagna H, Caplan A, Watad A, Bragazzi NL, Sharif K, Tiosano S, et al. Rheumatoid arthritis and thyroid dysfunction: A cross-sectional study and a review of the literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:683-91.
11. Anoop J, Geetha F, Jyothi I, Rekha P, Shobha V. Unravelling thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: History matters. *Int J Rheum Dis*. 2018;21:688-92.
12. Krishnan E, Sokka T, Hannonen P. Smoking-gender interaction and risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003;5:R158-62.
13. Zhang XY, Jin JY, He J, Gan YZ, Chen JL, Zhao XZ, et al. [Family history of rheumatic diseases in patients with rheumatoid arthritis: a large scale cross-sectional study]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;51:439-44.
14. Lutf A, Poil AR, Hammoudeh M. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in Qatar: a cross-sectional study. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2014;17:63-5.
15. Theander L, Nyhäll-Wählin BM, Nilsson JÅ, Willim M, Jacobsson LTH, Petersson IF, et al. Severe extraarticular manifestations in a Community-based cohort of patients with rheumatoid arthritis: risk factors and incidence in relation to treatment with tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol*. 2017;44(7):981-7.
16. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev*. 2011;11:123-31.
17. Fautrel B, Cukierman G, Joubert JM, Laurendeau C, Gourmelen J, Fagnani F. Characteristics and management of rheumatoid arthritis in France: Analysis of a representative French national claims database resulting in an estimated prevalence of 0.35. *Joint Bone Spine*. 2016;83:461-2.
18. 1Ahsan T, Erum U, Khowaja D, Dahani A. Delayed conventional DMARDs therapy is effective in Rheumatoid Arthritis. *Pak J Med Sci*. 2017;33:840-3.